



## Пациенты с тяжелыми формами псориаза – как лечить эффективно?

Псориаз – распространенное дерматологическое заболевание, встречающееся во всех возрастных группах. Несмотря на значительное количество современных методов лечения, проблема совершенствования терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и псориатического артрита остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии. В последние 10–15 лет в мире для их лечения все активнее применяются биологические препараты генно-инженерного производства. Механизм их действия заключается в блокировании провоспалительных цитокинов и иммунокомпетентных клеток. Биологические препараты обладают высокой избирательностью воздействия и целенаправленной фармакологической активностью.

В рамках XVI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16 июня 2016 г.) состоялся сателлитный симпозиум компании «Янссен», посвященный возможностям применения биологических препаратов у больных псориазом и псориатическим артритом в реальной клинической практике.



Доцент, к.м.н.  
М.М. Хобейш

Открывая симпозиум, доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами, к.м.н. Марианна Михайловна ХОБЕЙШ представила данные европейских рекомендаций по системному лечению вульгарного псориаза за 2015 г. Небиологические иммуносупрессивные препараты – метотрексат, циклоспорин А, ацитретин, системная фотохимиотерапия – считаются препаратами

### Международные и национальные рекомендации по лечению среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатического артрита. Внедрение в практику

первой линии. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) рассматриваются как препараты второй линии в случае неэффективности, непереносимости небиологических иммуносупрессивных препаратов или при наличии противопоказаний к их назначению.

Выбор метода терапии псориаза во многом зависит от площади распространения и степени тяжести патологического процесса. Пациентам с легкой формой псориаза назначают топическую терапию, проводят элиминацию основных провоцирующих факторов. Алгоритм лечения среднетяжелой и тяжелой формы псориаза предполагает проведение небиологической системной иммуносупрессивной терапии с обязательной оценкой ее эффективности и переносимости. Рекомендации по выбору рациональной терапии псориаза основаны на значениях индекса тяжести поражения псориазом (Psoriasis Area and Severity Index – PASI). Если в течение шести – двенадцати недель терапии достигнуто значительное улучшение кожного процесса и ин-

декс PASI  $\geq 75$ , показано продолжение терапии, при PASI  $< 50$  и отсутствии положительной динамики показателей качества жизни необходим ее пересмотр. В случае неэффективности или непереносимости небиологической системной иммуносупрессивной терапии, а также при наличии противопоказаний к ней назначают терапию ГИБП.

На сегодняшний день в России системная иммуносупрессивная небиологическая терапия среднетяжелой и тяжелой формы псориаза включает иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А), синтетические ретиноиды (ацитретин), тофацитиниб, системную фотохимиотерапию (ПУВА-терапия).

В 2015 г. эксперты группы по научным исследованиям и оценке псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) проанализировали и опубликовали обзор всех представленных в литературе подходов к терапии основных вариантов клинической манифестации псориатического артрита.



## Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

Фармакотерапия периферических артритов предполагает прием базисных противовоспалительных препаратов (сульфасалазина, лефлуномида, метотрексата или циклоспорина) и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Произвольно рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) перорально или внутрисуставно, ингибиторы фосфодиэстеразы. При неэффективности системных противовоспалительных препаратов назначают ингибиторы ФНО-альфа или интерлейкинов (ИЛ) 12/23, 17. У пациентов с аксиальной формой псориатического артрита (бионаивных) предлагают использовать НПВП, ингибиторы ФНО-альфа. Произвольно – ингибиторы ИЛ-17, 12/23, ГКС (внутрисуставное введение), бисфосфонаты. При аксиальной форме спондилоартрита в случае неэффективности генно-инженерной биологической терапии применяют другой ГИБП, в том числе анти-ФНО, ингибиторы ИЛ-12/23, а также НПВП. Препараты выбора при энтезите – ингибиторы ФНО-альфа или ингибитор ИЛ-12/23. Произвольно рекомендованы ингибитор ИЛ-17, НПВП. С осторожностью следует вводить системные ГКС, поскольку их применение может привести к развитию побочных эффектов. Пациентам с дактилитами показаны ингибиторы ФНО-альфа, такие как инфликсимаб, адалимумаб, а также ингибитор ИЛ-12/23. Дополнительно – ГКС в виде инъекций, базисные противовоспалительные препараты, ингибитор ИЛ-17, фосфодиэстеразы (см. таблицу). Терапия бляшечного псориаза предполагает назначение топической терапии, фототерапии, прием базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата, циклоспорина), ингибиторов ФНО-альфа, ИЛ-12/23, -17, фосфодиэстеразы. Основным методом лечения псориаза ногтей считают-

ся ингибиторы ФНО-альфа и ИЛ-12/23 (устекинумаб). Возможно применение базисных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ИЛ-17, фосфодиэстеразы<sup>1</sup>.

Основные современные алгоритмы ведения пациентов с псориатическим артритом были представлены в 2015 г. в программе Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism –

*Таблица. Общие рекомендации по лечению периферического артрита, энтезита и дактилита при псориатическом артрите*

Клинические проявления псориатического артрита	Активность периферического артрита	Лечение	Уровень доказательности
Периферический артрит	Низкая без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП ВСГКС	A D
	Умеренная или высокая при наличии факторов неблагоприятного прогноза	БПВП: ■ метотрексат ■ сульфасалазин ■ лефлуномид ■ циклоспорин	A A A B
	Умеренная или высокая при наличии факторов неблагоприятного прогноза	Ингибиторы ФНО-альфа Устекинумаб	A A
Энтезит	Низкая без выраженных функциональных нарушений	НПВП ВСГКС Физиотерапия	D D D
	Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	НПВП БПВП Ингибиторы ФНО-альфа Устекинумаб	D D A A (данные соответствующих РКИ)
Дактилит	Поражение ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП ВСГКС	D D
	Поражение многих пальцев, появление эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП ВСГКС БПВП Ингибиторы ФНО-альфа  Устекинумаб	D D D A  A (экстраполировано для всех ингибиторов ФНО-альфа из РКИ по оценке эффективности голимумаба) A (данные соответствующих РКИ)

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, РКИ – рандомизированные клинические исследования.

<sup>1</sup> Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68. № 5. P. 1060–1071.



## XVI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

EULAR). По мнению специалистов EULAR, для лечения пациентов с активными энтезитами и/или дактилитами и недостаточным ответом на НПВП или местные инъекции ГКС могут быть рассмотрены ГИБП – ингибиторы ФНО-альфа или, как альтернатива, ингибиторы ИЛ-12/23 или -17<sup>2</sup>.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению псориатического артрита за 2015–2016 гг., при периферическом артрите, спондилите, энтезите и дактилите с умеренной или высокой активностью и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначаются ингибиторы ФНО-альфа или устекинумаб (степень рекомендаций А).

Таким образом, основываясь на современных рекомендациях EULAR и федеральных клинических рекомендациях, при активном псориатическом артрите и наличии факторов неблагоприятного прогноза следует назначать базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин) на более ранней стадии заболевания (длительность псориатического ар-

трита от нескольких недель до двух лет). При этом препаратом первого выбора является метотрексат. Назначение ГИБП показано при неэффективности базисных противовоспалительных препаратов, если в течение трех – шести месяцев не снижается активность заболевания, или плохой их переносимости. Назначение ГИБП без предварительного лечения базисными противовоспалительными препаратами оправданно, если в клинической картине псориатического артрита доминируют энтезиты и/или дактилиты и неэффективны НПВП и локальная терапия ГКС, а также при изолированном или преимущественном поражении позвоночника. В случае неэффективности одного ингибитора ФНО-альфа пациента переводят на другой ингибитор ФНО-альфа или применяют моноклональные антитела к ИЛ-12/23 (устекинумаб).

При псориатическом артрите ГИБП уменьшают активность течения артрита, дактилита, энтезита, спондилита, кожных форм псориаза, препятствуют рентгенологическому прогрессированию эрозий суставов.

Следует отметить, что предшествующий прием ингибиторов ФНО-альфа не снижает эффективность устекинумаба, который может применяться в режиме монотерапии или в сочетании с метотрексатом. Профиль пациента для проведения биологической терапии:

- ✓ возраст более 18 лет, за исключением устекинумаба (с 12 лет), этанерцепта (с четырех лет);
- ✓ среднетяжелая и тяжелая форма псориаза при неэффективности одного или двух препаратов небиологической иммуносупрессивной терапии, если за 6–12 недель лечения не отмечено улучшение более чем на 50% или уменьшение индекса качества жизни (Dermatological Life Quality Index – DLQI) менее чем на 5 баллов.

Биологическая терапия показана при непереносимости препаратов стандартной системной небиологической терапии (циклоспорина, метотрексата, производных ацитретина, тофацитиниба, лефлуномида, сульфасалазина) или наличии сопутствующих заболеваний, исключая возможность их применения<sup>3,4</sup>.



Профессор, д.м.н.  
А.Л. Бакулев

### Клинические аспекты применения ингибитора интерлейкинов 12/23 в дерматологической практике

медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н. Андрей Леонидович БАКУЛЕВ в начале своего выступления рассказал о преимуществах биологической терапии у пациентов с дерматологическими заболеваниями. Биологическая терапия влияет на все звенья патогенеза, избирательно – на ключевые звенья иммунопатогенеза, характеризуется быстрым началом действия и высокой эффективностью. Однако применение биологических препаратов может увеличи-

вать риск развития иммуногенности, инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований. Именно поэтому эволюция биологической терапии движется в направлении снижения данных рисков и стабилизации эффекта терапии.

Указанной цели служит мониторинг безопасности терапии в регистрационных и пострегистрационных клинических исследованиях. Мониторинг безопасности позволяет проанализировать результаты применения

**П**рофессор кафедры кожных и венерических болезней Саратовского

<sup>2</sup> Ramiro S., Smolen J.S., Landewé R. et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 3. P. 490–498.

<sup>3</sup> Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М., 2015.

<sup>4</sup> Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009. Vol. 23. Suppl. 2. P. 1–70.



## Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

препаратов в реальной клинической практике на протяжении длительного периода в крупных когортах пациентов с различными вариантами течения заболеваний и различными сопутствующими состояниями.

Далее докладчик привел промежуточные результаты международного регистра PSOLAR, цель которого – оценить долгосрочную безопасность традиционной системной и биологической терапии псориаза в реальной клинической практике. В регистр PSOLAR к августу 2013 г. было включено 12 000 пациентов, длительность наблюдения – восемь лет. Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, диагноз «псориаз» или «псориатический артрит». С псориатическим артритом было 35,5% пациентов. Терапию устекинумабом (препаратом Стелара®) получали 3500 больных. Анализ данных регистра показал, что у получавших устекинумаб отмечена наименьшая частота развития серьезных инфекций по сравнению с получавшими препараты системной терапии и ингибиторы ФНО-альфа (рис. 1)<sup>5</sup>.

По частоте развития опухолей и серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений наблюдается преимущество устекинумаба перед другими биологическими препаратами, а также перед системной терапией, причем как в общей популяции пациентов, так и среди биоинайвных<sup>6</sup>.

Проведена также оценка безопасности долгосрочного применения устекинумаба и суммированы данные по нежелательным явлениям в клинических исследо-

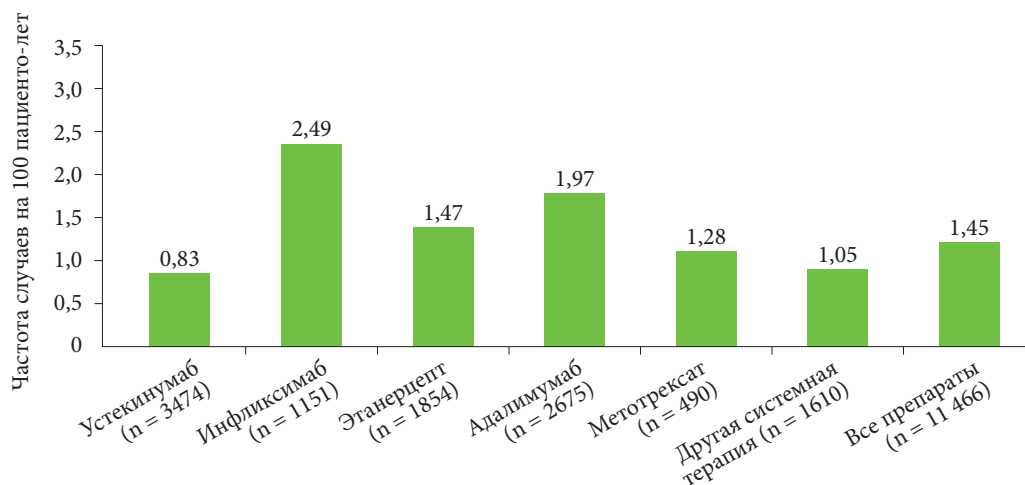


Рис. 1. Частота развития серьезных инфекций

ваниях фаз II и III (PHOENIX 1, PHOENIX 2, АССЕПТ). Пять лет терапии устекинумабом – самое длительное наблюдение за эффективностью и безопасностью биологических препаратов в дерматологии.

В рамках исследований 3117 пациентов (8998 пациенто-лет) получали устекинумаб. В среднем у 30% больных диагностирован псориатический артрит. Кроме того, примерно у 5% пациентов, получавших устекинумаб в течение пяти лет в исследовании PHOENIX 1, диагностирован латентный туберкулез. Анализ данных исследований продемонстрировал, что частота развития серьезных нежелательных явлений на фоне терапии устекинумабом в течение пяти лет сопоставима с соответствующими показателями в общей популяции пациентов, страдающих псориазом<sup>7,8</sup>.

В другом исследовании изучали безопасность применения усте-

кинумаба у пациентов с умеренной и тяжелой формами псориаза и латентной формой туберкулеза. В рамках исследований фазы III длительностью пять лет 167 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией принимали устекинумаб. При этом они получали терапию изониазидом до или во время включения в протокол исследования. Ни у одного из 167 пациентов не было зарегистрировано случаев активации туберкулеза<sup>9</sup>.

Профессор А.Л. Бакулев отметил, что важной характеристикой терапевтического эффекта ГИБП является устойчивость терапии. Устойчивость терапии отражает длительность пребывания пациента на терапии, обусловленную оптимальным сочетанием эффективности, безопасности и удобства применения препарата. Согласно данным реальной клинической практики устекинумаб отличается большей долгосрочной ус-

<sup>5</sup> Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G. et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // JAMA Dermatol. 2015. Vol. 151. № 9. P. 961–969.

<sup>6</sup> Gottlieb A.B., Kalb R.E., Langley R.G. et al. Safety observations in 12 095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies // J. Drugs Dermatol. 2014. Vol. 13. № 12. P. 1441–1448.

<sup>7</sup> Papp K.A., Griffiths C.E., Gordon K. et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up // Br. J. Dermatol. 2013. Vol. 168. № 4. P. 844–854.

<sup>8</sup> Kimball A.B., Alavian C., Alora-Palli M., Bagel J. Weight loss in obese patients with psoriasis can be successfully achieved during a course of phototherapy // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. № 12. P. 1582–1584.

<sup>9</sup> Tsai T.F., Ho V., Song M. et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection // Br. J. Dermatol. 2012. Vol. 167. № 5. P. 1145–1152.



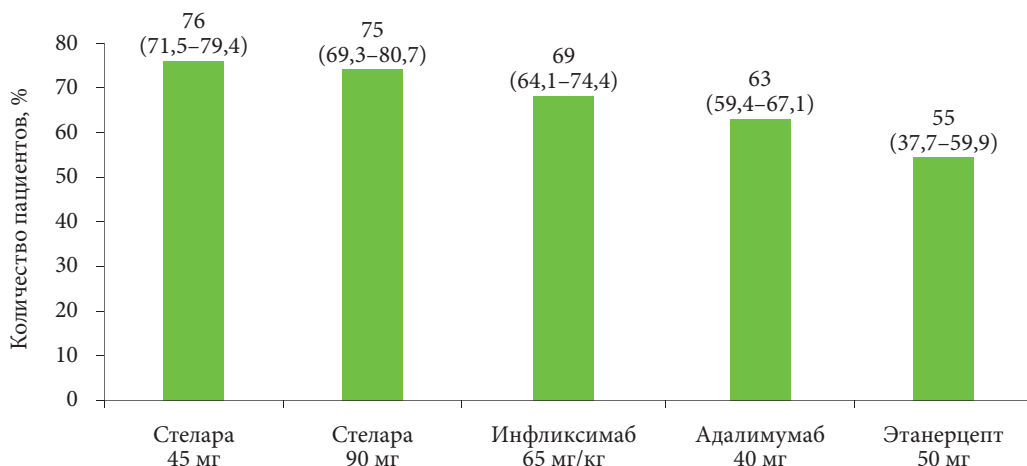


Рис. 2. Сравнение эффективности разных ГИБП при псориазе: вероятность достижения ответа PASI 75 к 24-й неделе терапии

тойчивостью терапии по сравнению с ингибиторами ФНО-альфа в общей популяции бионаивных пациентов с псориазом и псориатическим артритом. По данным регистра PSOLAR, через четыре года терапии устекинумабом (препарат Стелара®) 87% больных продолжили его прием. Инфликсимаб продолжили принимать 53% пациентов, этанерцепт – 48%, адалимумаб – 40% пациентов.

Проведен метаанализ 16 исследований с участием 6905 больных псориазом, целью которого было сравнить эффективность

ГИБП. Наиболее высокая вероятность достижения ответа PASI 75 к 24-й неделе терапии отмечена в группе пациентов, получавших препарат Стелара® в дозе 45 мг (76%) (рис. 2)<sup>10</sup>.

На сегодняшний день изучена приверженность биологической терапии в реальной клинической практике. Проанализированы данные датского регистра DERMВIO о пациентах с псориазом, получавших указанную терапию. В крупномасштабном исследовании приняли участие 1277 больных. Проанализировано 1867 курсов

терапии (адалимумаб – 774, этанерцепт – 449, инфликсимаб – 253, устекинумаб – 391). Наибольшая приверженность лечению отмечена в группе устекинумаба. При этом у получавших устекинумаб наблюдалась наименьшая частота нежелательных явлений по сравнению с получавшими другие препараты<sup>11</sup>.

Высокая устойчивость терапии устекинумабом и безопасность у больных псориазом и псориатическим артритом обусловлены механизмом его действия. Устекинумаб блокирует сразу два ключевых регуляторных цитокина (ИЛ-12 и -23), как следствие, снижается секреция провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-17 и -22, интерферон гамма) и останавливается каскад воспалительных реакций в коже, суставах и мягких тканях. Таким образом, устекинумаб обладает высокими показателями эффективности, безопасности и устойчивости терапии при псориазе и псориатическом артрите.

В заключение профессор А.Л. Бакулев отметил, что ГИБП являются современными патогенетически терапевтическими средствами, позволяющими эффективно контролировать течение псориатического артрита и псориаза.



Профессор, д.м.н.  
М.М. Кохан

### Ингибитор интерлейкинов 12/23 в терапии детей с тяжелой формой псориаза

Руководитель научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий, д.м.н., профессор Муза Михайловна КОХАН констатировала стабильно высокий уровень заболеваемости псориазом в России среди взрослого населения. По эпиде-

миологическим данным, в 2013 г. таковая составляла 65,9 случая на 100 тыс. населения, в 2014 г. – 64,7. У детей от 0 до 14 лет – 27,3 случая на 100 тыс. населения в 2013 г. и 25,1 в 2014 г. Данные о распространенности псориаза среди подростков в РФ также демонстрируют неблагоприятную тенденцию. Так, в 2013 г. в возрастной группе 15–17 лет зафик-

<sup>10</sup> Puig L., López A., Vilarrasa E., García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014. Vol. 28. № 12. P. 1633–1653.

<sup>11</sup> Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E. et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 172. № 1. P. 244–252.



## Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

сировано 123,9 случая псориаза на 100 тыс. населения, в 2014 г. – 114,3. При этом заболеваемость псориазом детей и подростков до 18 лет в США находится в пределах 36,0–45,1 случая на 100 тыс. населения<sup>12</sup>.

Известно, что приблизительно у трети пациентов псориаз развивается в детском возрасте, при этом средний возраст дебюта заболевания – 7–11 лет. У 58,9–73,3% детей, больных псориазом, есть отягощенный семейный анамнез (псориаз у родственников первой линии).

Псориатические высыпания у детей часто локализуются на коже лица и складок, они меньшего размера и толщины, чем у взрослых, имеют менее выраженное шелушение, однако могут сопровождаться выраженным экссудативным компонентом, иногда мокнутием<sup>13</sup>.

Псориаз значительно влияет на качество жизни детей и подростков, мешает нормальной самооценке, семейным и социальным отношениям, обучению. Поэтому для специалистов очень важна оценка влияния псориаза на психологическое состояние данной категории больных.

У пациентов с псориазом детского и подросткового возраста спектр коморбидных состояний сходен со взрослыми – гиперлипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ревматоидный/псориатический артрит, болезнь Крона.

«На сегодняшний день наблюдается недостаток научных публикаций по вопросам диагностики и лечения псориаза у детей. Это говорит о том, что проблема детского псориаза не решена, и впереди много работы», – подчеркнула профессор М.М. Кохан.

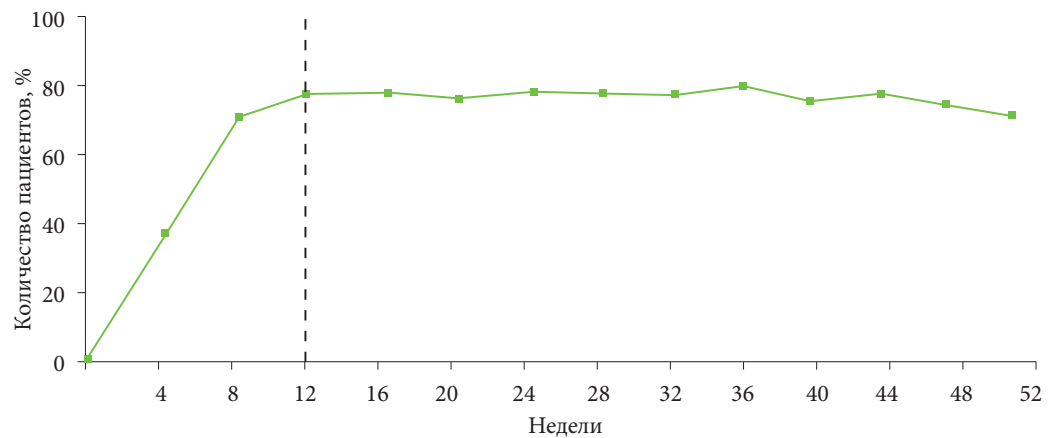


Рис. 3. Сохранение эффекта терапии устекинумабом (ответ по PASI 75) у больных псориазом

В мировом научном контенте существует даже термин «ювенильный псориаз», что означает псориаз у детей и подростков до 18 лет. Самая распространенная форма ювенильного псориаза – бляшечный псориаз. Клинические проявления ювенильного псориаза могут отличаться от таковых у взрослых.

Основными целями лечения псориаза у детей и подростков считаются уменьшение клинических проявлений заболевания, снижение частоты рецидивов, улучшение качества жизни. Выбор терапии зависит от возраста ребенка, клинической формы псориаза, локализации кожного процесса и площади его распространения. Современный подход к терапии псориаза у детей характеризуется использованием различных групп препаратов: системных ретиноидов, циклоспорина, метотрексата, ГИБП.

В последние годы увеличилась доля пациентов детского возраста, при лечении которых применяют методы биологической терапии. Так, препарат этанерцепт разрешен для лечения псориаза у детей

с четырех лет. Он доказал свою эффективность в лечении ювенильного псориаза (уровень доказательности А), однако не изучена его безопасность при длительном применении.

Высокую клиническую эффективность в лечении псориаза и псориатического артрита продемонстрировал устекинумаб (ингибитор ИЛ-12/23)<sup>14</sup>.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела. При использовании устекинумаба у взрослых больных доказаны хороший профиль безопасности, отсутствие снижения эффективности при длительном применении и более высокая комплаентность терапии по сравнению с другими биологическими препаратами.

В 2015 г. устекинумаб (препарат Стелара®) официально зарегистрирован для лечения детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза в отсутствие эффекта лечения, или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии.

<sup>12</sup> Tollefson M.M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study // J. Am. Acad. Dermatol. 2010. Vol. 62. № 6. P. 979–987.

<sup>13</sup> Bronckers I.M., Paller A.S., van Geel M.J. et al. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities // Paediatr. Drugs. 2015. Vol. 17. № 5. P. 373–384.

<sup>14</sup> Van Geel M.J., Mul K., de Jager M.E. et al. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 3. P. 425–437.



## XVI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы III CADMUS оценивались безопасность и эффективность препарата устекинумаб по сравнению с плацебо при лечении пациентов 12–18 лет, страдавших среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом<sup>15</sup>. В исследовании участвовали 110 пациентов-подростков с PASI > 20, ранее получавших стандартные методы лечения (метотрексат, ПУВА-терапия, ГИБП). Больные были разделены на группы. При массе тела менее 60 кг назначалась половина стандартной дозы устекинумаба или 0,75 мг/кг, от 60 до 100 кг – 45 мг, свыше 100 кг – 90 мг (в соответствии с инструкцией по применению). Одна группа получала плацебо.

У 70% пациентов на терапии устекинумабом на 12-й неделе (после двух инъекций) отсутствовали проявления псориаза или они были минимальными – 0 или 1 по индексу оценки выраженности псориаза (Physician's Global Assessment – PGA). На 12-й неделе ответ по PASI 75 отмечался у 80,6% принимавших препарат Стелара® и 10,8% получавших плацебо. Ответ по PASI 90 был выше в группе терапии устекинумабом – 61,1% против 5,4% пациентов группы плацебо. По результатам исследования сделан вывод: устекинумаб статистически достоверно улучшает состояние кожи и качество жизни детей со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза. Нежелательные явления при терапии устекинумабом были минимальными по сравнению с терапией другими биологическими препаратами.

В ходе исследования продемонстрирована устойчивая эффективность терапии – достигнутый эффект сохранялся до 52-й недели (рис. 3).

При прерывании терапии устекинумабом в сроки 40–75 недель в течение 27 недель после последнего введения сохраняется до 50% эффекта. Эффективность лечения устекинумабом не снижается после прекращения или возобновления терапии. Через 12 недель после возобновления терапии ответ по PASI 75 отмечается у 85% пациентов. Повторная терапия устекинумабом так же эффективна, как и впервые проводимая. Кроме того, устекинумаб эффективен как у наивных пациентов, так и у пациентов, принимавших другие биологические препара-

ты (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб).

Одной из характерных особенностей псориаза в детском возрасте является вовлечение в псориазический процесс ногтевых пластин. Препарат Стелара® обеспечивает полное излечение от псориаза ногтей в течение года<sup>16</sup>.

Подводя итог, докладчик подчеркнула, что патогенетическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза с помощью современных ГИБП с успехом применяется в клинической дерматологической практике при лечении взрослых и детей.

### Заключение

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k. Устекинумаб обладает специфичностью к субъединице p40 ИЛ-12/23. Он блокирует воздействие ИЛ-12/23 на активацию иммунных клеток, внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов. Таким образом, устекинумаб прерывает каскад реакций передачи сигнала и секрецию цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии псориаза.

Препарат Стелара® (устекинумаб) показан для лечения взрослых и детей с 12 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза, а также псориазического артрита с 18 лет. Применение препарата приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений псориаза, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса.

К преимуществам препарата устекинумаб относятся отсутствие обязательной предшествующей терапии системными

средствами и фотохимиотерапии, возможность лечения больных с сопутствующей сердечной недостаточностью средней и тяжелой степени, достоверно более низкий риск развития иммуногенности.

Результаты исследований доказали сравнимую эффективность при первичном и возобновляемом курсах лечения устекинумабом, а также возможность применения у больных, у которых предшествующая терапия биологическими препаратами была неэффективной.

Кроме того, биологический препарат характеризуется большой длительностью терапевтического эффекта.

Анализ данных исследований безопасности продемонстрировал, что терапия устекинумабом ассоциируется с наименьшей частотой развития серьезных инфекций по сравнению с системной терапией и терапией ингибиторами ФНО-альфа.

Удобный режим введения (подкожно один раз в 12 недель) способствует повышению приверженности лечению. ●

<sup>15</sup> Landells I, John's St., Marano C. et al. Safety and efficacy of ustekinumab in adolescent patients with moderate to severe plaque psoriasis: results through 1 year of the phase 3 CADMUS trial // JAAD. 2015. Vol. 72. № 5. Suppl. 1. P. AB202.

<sup>16</sup> Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9625. P. 1665–1674.



# Надежный контроль псориаза и псориатического артрита

**Стелара®**  
(устекинумаб)  
100% человеческие  
моноклональные антитела

## Уникальный механизм действия

- Блокирование сразу двух ключевых регуляторных цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23)<sup>1</sup>

## Высокая долгосрочная эффективность на все проявления псориаза и псориатического артрита

- устойчивое улучшение состояния кожи, ногтей, суставов, уменьшение проявлений энтезита, дактилита и симптомов поражения аксиальных структур<sup>2</sup>

## Доказано высокий профиль безопасности

- более 4 000 пациентов и 8 лет наблюдений в рамках международного регистра PSOLAR<sup>3</sup>
- 5 лет наблюдений в рамках клинических исследований<sup>4</sup>
- частота серьезных нежелательных явлений в группе Стелары сопоставима с показателями в группе плацебо<sup>4</sup>

## Удобный режим применения

- подкожные инъекции 1 раз в 3 месяца\*<sup>1</sup>

\*После двух индукционных доз (на 0 и 4 недели) требуются поддерживающие инъекции препарата Стелара® каждые 12 недель<sup>1</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® ЛП-001104, ЛСР-006465/09
2. Mdhnes IB et al. Lancet 2013; 382:9894:780-789
3. Kalb R, et al. AAD 2014. P8159.
4. Papp KA, et al. Br J Dermatol. 2013 Jan 10.



## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09

Торговое название - Стелара®

Международное непатентованное название (МНН) - устекинумаб

Лаксательная форма - раствор для подкожного введения

Фармакотерапевтическая группа - псориаза средство лечения.

Показания

**Бляшечный псориаз**

Взрослые пациенты

Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системного лечения или фототерапии.

**Дети**

Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системного лечения или фототерапии.

**Псориатический артрит**

Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

**Противопоказания**

- Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата.

- Детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»),

до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»);

- Беременность и лактация;

- Серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез;

- Эпизодические новообразования.

**С осторожностью**

- Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.

- Эпизодические опухоли в анамнезе.

- Пожилой возраст.

**Применение во время беременности и лактации**

Беременность

В ходе изучения препарата животным вводили дозу в 45 раз превышающую рекомендованную клиническую дозу для человека, при этом не было выявлено явлений тератогенности, врожденных аномалий или отставаний в развитии. Однако результаты исследования на животных не всегда применимы к человеку. Неизвестно, может ли устекинумаб при применении у беременных женщин привести к неблагоприятному влиянию на плод, или повлиять на репродуктивную функцию. Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Не рекомендуется применять препарат во время беременности, должны быть использованы эффективные методы контрацепции во время и 15 недель после лечения препаратом.

Лактация

Исследования на обезьянах показали, что устекинумаб выделяется с грудным молоком. Неизвестно, абсорбируется ли препарат системно после всасывания. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком, и поскольку препарат Стелара® может вызывать неблагоприятные реакции у грудных детей, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом.

**Способ применения и дозы**

Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций.

**Взрослые пациенты**

**Бляшечный псориаз**

Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.

**Псориатический артрит**

Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.

**Дети**

**Бляшечный псориаз**

Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

**Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом**

Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

\* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг использовать следующую формулу: масса тела (кг) \* 0,0093 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.

**Побочные эффекты**

**Побочные эффекты у взрослых пациентов**

Наиболее частыми неблагоприятными явлениями (> 5%) у контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были назофарингит, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: одонтогенные инфек-

ции, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей. Психические нарушения: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, поражение лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: острое респираторное заболевание, затруднение носового дыхания. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, эксфолиативный дерматит, пустулезный псориаз. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, миалгия, артриты. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакция в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд). Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек).

**Побочные эффекты у детей**

Безопасность препарата Стелара® изучена у 110 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет при длительности терапии до 60 недель. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых.

**Передозировка**

Во время проведения клинических исследований пациентам неоднократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию.

**Особые указания**

**Инфекции**

Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития инфекций и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе. Устекинумаб не следует применять у больных с клинически значимыми активными инфекциями. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе.

**Эпизодические новообразования**

Препарат Стелара® является селективным иммунодепрессантом. Иммунодепрессанты могут повышать риск развития эпизодических опухолей. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение эпизодических новообразований (кожных и нежных форм).

**Реакция гиперчувствительности**

В постригистрационном применении препарата Стелара® известны случаи возникновения серьезных реакций гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилаксию. При развитии анафилактических и других серьезных реакций гиперчувстви-

тельности применение устекинумаба следует немедленно прекратить, и следует назначить соответствующее лечение.

**Вакцинация**

Не следует проводить вакцинацию пациента живыми вакцинами в период лечения препаратом Стелара®, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы препарата Стелара®) и 2 недели после вакцинации. Длительное лечение препаратом Стелара® не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы, однако индуцированный иммунный ответ может быть недостаточным, чтобы предотвратить заболевание.

**Сопутствующая иммуносупрессивная терапия**

Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® в комбинации с иммунодепрессивными препаратами и фототерапией не изучалась у пациентов с псориатическим артритом. Совместное применение с метотрексатом не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения других иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим противопсориазным биологическим препаратом на терапию устекинумабом.

Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний не установлена. Следует соблюдать осторожность у пациентов, получающих в настоящее время или прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, особенно анафилактических состояний.

**Общее**

Защитный колпачок для иглы содержит в своем составе натуральную резину (производное латекса) и при наличии гиперчувствительности к латексу может вызвать аллергические реакции.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследований не проводилось. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

PHRU/STE/0815/0001

Информация для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Реклама

**Janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
of Johnson & Johnson