



Междисциплинарный подход к таргетной биологической терапии псориатического артрита и псориаза

Псориатический артрит (ПсА) – воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Актуальность проблемы обусловлена хроническим прогрессирующим течением ПсА и значительным снижением качества жизни пациентов, среди которых большая доля приходится на лиц трудоспособного возраста. В рамках дискуссионного клуба, организованного при поддержке Янссен, фармацевтического подразделения ООО «Джонсон & Джонсон» (VII Съезд ревматологов России, Москва, 27 апреля 2017 г.), ведущие российские эксперты в области ревматологии и дерматологии представили современную концепцию ведения пациентов с псориатическим артритом и псориазом в рамках стратегии Treat to target, направленную на достижение ремиссии или минимальной активности всех клинических проявлений заболевания, определили место генно-инженерного биологического препарата устекинумаб – ингибитора интерлейкинов 12/23 в лечении ПсА и псориаза, проанализировали результаты клинических и наблюдательных исследований его эффективности и безопасности.

Методы оценки результатов терапии генно-инженерными биологическими препаратами



Профессор
А.М. Лиля

Взгляд ревматолога

Псориатический артрит (ПсА) и псориаз поражают, как правило, лиц трудоспособного возраста,

причем ежегодно число впервые выявленного ПсА и псориаза растет как в Российской Федерации, так и за рубежом. В настоящее время не вызывает сомнений, что ПсА ассоциируется с длительно текущим хроническим воспалением как в структурах костно-суставного аппарата, так и в коже, печени, стенках крупных сосудов. В результате этого у больных ПсА отмечается прогрессирующее повреждение суставов, что приводит к утрате трудоспособности более чем в 30% случаев, снижению качества

жизни и социальной адаптации, а также повышению риска смерти от сердечно-сосудистых патологий (у женщин на 59%, мужчин на 65%)¹. Именно поэтому задачами терапии ПсА на сегодняшний день являются купирование основных клинических симптомов заболевания, достижение ремиссии или минимальной активности, предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, снижение риска развития коморбидных заболеваний².

¹ McLaughlin M., Ostör A. Early treatment of psoriatic arthritis improves prognosis // Practitioner. 2014. Vol. 258. № 1777. P. 21–24.

² Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с псориатическим артритом, 2015.



VII Съезд ревматологов России

«Этот подход отражен в современных рекомендациях по лечению ПсА EULAR и GRAPPA 2015», – отметил Александр Михайлович ЛИЛА, профессор, д.м.н., проректор по учебной работе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR, 2015 г.), эффективность лечения псориатического артрита рекомендуется оценивать каждые 3–6 месяцев и при необходимости проводить коррекцию терапии. При недостаточной эффективности/непереносимости системной терапии необходимо своевременно переводить пациента на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). При непереносимости биологической терапии следует производить замену одного ГИБП на другой или ГИБП с другим механизмом действия – ингибитор интерлейкина (ИЛ) 12/23 устекинумаб или ингибитор интерлейкина (ИЛ) 17 секукинумаб.

Для определения активности ПсА и ответа на терапию в распоряжении врача на сегодняшний день имеются разнообразные инструменты. Вместе с тем, по мнению профессора А.М. Лилы, они требуют более четкой инструкции по применению, а алгоритм обследования пациента должен быть прост и понятен врачу.

Согласно клиническим рекомендациям по псориатическому артриту (2016), для оценки активности ПсА в зависимости от локализации процесса могут использоваться индексы, представленные в таблице. Врач и пациент могут оценивать динамику симптомов и состояния и по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале P. Likert.

При ПсА активность патологического процесса и эффективность терапии определяются с помощью индекса DAS (Disease Activity Score), при этом оценивают 68 болезненных и 66 припухших суставов. Критерии ответа на терапию EULAR следующие: уменьшение DAS на $\leq 0,6$ – нет ответа, изменение DAS от 0,6 до 1,2 – удовлетворительный ответ, уменьшение DAS на $> 1,2$ – хороший ответ.

По мнению профессора А.М. Лилы, индекс DAS28 недостаточно универсален, так как неинформативен при поражении стоп. Более оптимальным для оценки ответа на терапию является индекс PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). С его помощью можно определить число болезненных и припухших суставов, активность ПсА (больным и врачом), показатели улучшения и ухудшения ответа на терапию.

Для оценки влияния терапии на энтезит используется индекс LEI (Leeds Enthesitis Index).

В шести парных точках прикрепления сухожилий (ахиллова сухожилия, медиального мышечка бедренной кости и латерального мышечка плечевой кости) пальпаторно определяется уровень болезненности. После этого полученные результаты суммируются (максимальное количество баллов – шесть). Дополнительно можно обследовать точку прикрепления плантарной фасции (в этом случае суммарный балл – восемь). Об эффективности лечения свидетельствует динамика суммарного счета поражения энтезисов.

С учетом того что при ПсА часто наблюдается поражение позвоночника (в 6–43% случаев), а также развивается сакроилеит (нередко в сочетании со спондилитом), для оценки активности заболевания и эффективности терапии применяют индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). На его значения также ориентируются при инициации и смене терапии ГИБП (при индексе BASDAI > 4). BASDAI > 4 указывает на высокую активность спондилита.

Функциональные индексы качества жизни – HAQ (Health Assessment Questionnaire) и DLQI (Dermatology Life Quality Index) – также входят в комбинированные индексы ответа на терапию, например ACR, или могут использоваться самостоятельно.

Индексы для оценки активности ПсА в зависимости от его проявлений

Проявление ПсА	Индекс
Поражение кожи	PASI, BSA
Поражение ногтей	NAPSI
Аксиальный артрит	BASDAI
Периферический артрит	PsARC, DAS, DAS28, ACR20/50/70
Энтезит	LEI
Снижение качества жизни	HAQ, DLQI

Ревматология



VII Съезд ревматологов России

В заключение профессор А.М. Лила подчеркнул, что экспертному совету необходимо

четко сформулировать перечень индексов для применения ревматологами и дерматологами в прак-

тической работе, а также создать программу для обучения врачей их корректному использованию.



Д.м.н.
В.Р. Хайрутдинов

Подбор оптимальной терапии при псориазе зависит от степени тяжести патологического процесса. Динамика кожного процесса в свою очередь свидетельствует об эффективности терапии. По словам Владислава Ринатовича ХАЙРУТДИНОВА, д.м.н., доцента кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, оценка изменения состояния кожи также необходима для сравнения результатов лечения разными препаратами.

К сожалению, приходится констатировать, что инструментальные методы и четкие критерии оценки отсутствуют. Установленные клинико-лабораторные корреляции между проявлениями псориаза и гистологическими, иммуногистохимическими изменениями кожи обладают низким уровнем чувствительности и специфичности, поэтому неприменимы в практической медицине.

Из сорока различных индексов и шкал для обследования больных псориазом в клинической практике применяется не более десяти. Основными требованиями к методу по-прежнему остаются объективность и простота выполнения.

Взгляд дерматолога

Далее В.Р. Хайрутдинов проанализировал достоинства и недостатки трех наиболее популярных методов обследования, применяемых в Европе и США: оценка площади поверхности тела, пораженной псориазом (Body Surface Area – BSA), индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), общая оценка тяжести псориаза врачом (static Physician Global Assessment – sPGA).

Для определения площади кожи, пораженной псориазическими высыпаниями, как правило, используется ладонь, которая составляет приблизительно 1% поверхности кожи. Поэтому использование BSA может приводить к ошибкам. Так, у пациентов с ожирением площадь ладони составляет 0,70–0,75% поверхности кожи³, как следствие, будет недооценена тяжесть заболевания. При центральном разрезении псориазических бляшек не должна учитываться площадь остаточной эритемы и гипер- и гипопигментных пятен, что бывает сделать затруднительно. Основным же недостатком BSA заключается в низкой чувствительности при оценке эффективности терапии. Наиболее широкое распространение на сегодняшний день получил PASI. Данный индекс позволяет оценить и степень тяжести псориаза, и эффективность лечения. В частности, анализируются такие показатели, как эритема, инфильтрация и шелушение. Интегрально учитывается и площадь поражения кожи в разных частях тела.

Тем не менее PASI не лишен недостатков. В частности, в случае инверсного псориаза при локали-

зации высыпаний в области крупных складок он не позволяет определить степень шелушения, что приводит к неадекватной оценке симптомов. Подобная ситуация складывается и при нанесении пациентом эмоментов перед визитом к врачу, а также при выраженном шелушении, которое может маскировать эритему.

Общая оценка тяжести псориаза проводится врачом по sPGA⁴. Однако sPGA не учитывает площадь пораженной кожи. Одинаковые значения sPGA могут быть получены у пациентов с 5 и 50% площади поражения кожного покрова. Кроме того, sPGA позволяет оценить динамику процесса только у одного пациента, сравнить степень тяжести заболевания у двух и более пациентов с его помощью не получится.

Таким образом, на сегодняшний день невозможно выделить единый универсальный критерий для оценки псориазического поражения кожи.

Тяжесть псориазического поражения ногтей оценивается с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). При псориазическом поражении волосистой части головы применяется PSS (Psoriasis Severity Score), ладонно-подошвенном псориазе – PASI.

Какой же индекс или шкалу взять для применения в реальной клинической практике?

«На мой взгляд, наиболее адекватным и универсальным является PASI, однако его необходимо дополнять sPGA и обязательно фотодокументировать состояние кожи», – констатировал В.Р. Хайрутдинов.

³ Long C.C., Finlay A.Y., Averill R.W. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g // Arch. Dermatol. 1992. Vol. 128. № 8. P. 1129–1130.

⁴ Farhi D., Falissard B., Dupuy A. Global assessment of psoriasis severity and change from photographs: a valid and consistent method // J. Invest. Dermatol. 2008. Vol. 128. № 9. P. 2198–2203.



Стратегия ведения пациентов на генно-инженерных биологических препаратах

Взгляд ревматолога

Псориатический артрит имеет черты ревматоидного артрита (РА) и анкилозирующего спондилита. Поэтому часть индексов для оценки активности ПсА и ответа на терапию заимствованы из методов оценки данных заболеваний, а РА признан своеобразной моделью для отработки новых методов диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями суставов. Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Научно-исследовательский институт ревматологии (НИИР) им. В.А. Насоновой), совершив краткий экскурс в историю развития алгоритмов ведения больных РА, отметил, что максимально эффективной является стратегия лечения до достижения цели – клинической ремиссии или минимальной активности заболевания. Основными препаратами для осуществления цели лечения признаны метотрексат (является золотым стандартом среди базисных противовоспалительных препаратов) и генно-инженерные биологические препараты. Особая роль по мере увеличения длительности заболевания и нарастания опыта предшествующей терапии отводится комбинированной терапии. Данный подход к ведению больных нашел отражение в рекомендациях Группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) за 2015 г.⁵ Одно из главных требований к препарату – возможность быстрого достижения ремиссии или минимальной

активности заболевания. По скорости достижения эффекта ГИБП превосходят стандартную терапию. Кроме того, требуется длительное сохранение полученного результата. К факторам, определяющим устойчивость терапии при использовании ГИБП, относятся клиническая эффективность, безопасность, а также иммуногенность препарата, его фармакоэкономические параметры и приверженность больных лечению⁶. Традиционно считается, что ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), а также ГИБП с иным механизмом действия – ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб) одинаково эффективны, если назначаются по рекомендованной схеме. Анализ результатов лечения показал сопоставимую эффективность адалимумаба, этанерцепта, голimumаба, инфликсимаба и устекинумаба при ПсА. Однако прямых сравнительных исследований не проводилось и выводы могут быть применимы только к определенной популяции пациентов. Согласно рекомендациям EULAR (2015), если через три месяца состояние не улучшается, через шесть месяцев цель лечения не достигнута (ремиссия/низкая активность), терапию следует скорректировать⁷. Согласно рекомендациям экспертов GRAPPA (2015), более раннее назначение ГИБП может быть показано пациентам с активным периферическим артритом, аксиальным артритом, наличием дактилитов, энтезитов, изолированным и преимущественным поражением позвоночника и неблагоприятным прогнозом течения за-



Профессор, д.м.н.
Д.Е. Каратеев

болевания. При этом указывается, что более ранняя интервенция биологической терапии, когда повреждение тканей обратимо, в силу механизма действия может иметь большое значение для пациентов с ПсА^{5,8}. Еще один важный вопрос – безопасность ГИБП. Для генно-инженерных биологических препаратов характерны специфические группы нежелательных явлений, связанных с подавлением противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета. У пациентов, получающих ГИБП, отмечено увеличение частоты инфекционных осложнений, особое место среди которых занимает туберкулезная инфекция. В отличие от ингибиторов ФНО-альфа устекинумаб блокирует сразу два ключевых регуляторных цитокина (ИЛ-12 и -23) и, как следствие, снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-17 и ИЛ-22, интерферона гамма), останавливая каскад воспалительных реакций на более раннем этапе патогенеза псориатического артрита и псориаза⁹. Особенности механизма действия устекинумаба и строение биологи-

⁵ Coates L.C., Murphy R., Helliwell P.S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 174. № 6. P. 1174–1178.

⁶ Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 3. С. 54–60.

⁷ 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.

⁸ Mease P.J. Biologic therapy for psoriatic arthritis // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2015. Vol. 41. № 4. P. 723–738.

⁹ Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® ЛП-001104 ЛСР-006465/09.



ческой молекулы (полностью человеческое моноклональное антитело) определяют долгосрочные эффекты и профиль безопасности препарата. Метаанализ результатов 25 исследований инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта и устекинумаба свидетельствует о том, что устекинумаб обладает более низкой иммуногенностью среди ГИБП¹⁰. Обобщенные данные пяти клинических исследований фазы III продемонстрировали, что у 167 больных псориазом с латентной формой туберкулеза, получавших терапию устекинумабом, не зарегистрировано случаев активации туберкулеза¹¹. Результаты других исследований также подтвердили наименьшую

среди ГИБП частоту развития серьезных инфекций при применении устекинумаба (0,83 случая на 100 пациенто-лет)¹². Устекинумаб обладает хорошим профилем безопасности в отношении тяжелых сердечно-сосудистых событий. Данные метаанализа показали, что на фоне применения препаратов анти-ИЛ-12/23 риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений был сопоставим с таковым при использовании плацебо¹³. При назначении биологической терапии не выявлено значимой тенденции к увеличению частоты злокачественных новообразований. Данные регистра Biobadaderm свидетельствуют, что в когорте

пациентов, получавших небиологическую терапию, риск развития опухолей выше, чем в когорте пациентов, применявших биологические агенты^{14, 15}. Наименьшее количество случаев малигнизации отмечалось у пациентов, использовавших устекинумаб, – 0,48 на 100 пациенто-лет¹⁶. Стратегия ведения больных псориазом с артритом с точки зрения ревматолога аналогична стратегии ведения больных ревматоидным артритом и псориазическим спондилитом. Наиболее целесообразно, по мнению д.м.н. Д.Е. Каратеева, внедрение принципа раннего принятия решений в отношении ГИБП при тяжелых формах Пса.



К.м.н.
М.М. Хобейш

В начале выступления Марианна Михайловна ХОБЕЙШ, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, описала случаи, когда назначается терапия ГИБП.

Взгляд дерматолога

Пациентам старше 18 лет показаны генно-инженерные биологические препараты, за исключением устекинумаба (с 12 лет) и этанерцепта (с 6 лет), которые имеют среднетяжелую или тяжелую форму псориаза (BSA > 10, PASI > 10), в отсутствие эффекта от приема одного или двух системных небиологических препаратов. Это означает, что если в течение 8–12 недель системной терапии не произошло улучшения состояния более чем на 50% (PASI 50) или уменьшение значений DLQI менее чем на пять баллов, то следует назначить ГИБП. Генно-инженерная биологическая терапия также показана при непереносимости стандартной системной небиологической терапии, наличии сопутствующих заболеваний, исключающих воз-

можность применения стандартной системной терапии (циклоспорина, метотрексата, производных ацитретина), коморбидных состояний. Перед началом терапии ГИБП пациенту необходимо пройти скрининг на активные и латентные инфекции, в том числе активный гепатит В и С, ВИЧ, туберкулез (рентгенографическое исследование легких или компьютерная томография грудной клетки, реакция Манту, при возможности – T-SPOT.TB тест). Следует исключить онкологические заболевания (учесть онкологический анамнез), демиелинизирующие заболевания (важно при применении ингибиторов ФНО-альфа), тяжелую сердечно-сосудистую недостаточность (по данным эхокардиографии фракция сердечного выброса < 40%).

¹⁰ Hsu L., Snodgrass B.T., Armstrong A.W. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review // Br. J. Dermatol. 2014. Vol. 170. № 2. P. 261–273.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Ryan C., Leonardi C.L., Krueger J.G. et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. 2011. Vol. 306. № 8. P. 864–871.

¹⁴ Carretero G., Ferrandiz C., Dauden E. et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008–2013 results of the Biobadaderm registry // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 1. P. 156–163.

¹⁵ Лыткина К.А., Зянгилов Р.Р. Безопасность биологических препаратов у пациентов с псориазом и псориазическим артритом: анализ данных регистров пациентов // Русский медицинский журнал. 2016. № 22. С. 1511–1516.

¹⁶ Papp K., Gottlieb A.B., Naldi L. et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // J. Drugs Dermatol. 2015. Vol. 14. № 7. P. 706–714.



VII Съезд ревматологов России

Как правило, проводится лабораторное исследование крови. Определяется активность процесса (С-реактивный белок), по возможности – «волчаночные» антитела (антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, к двуспиральной ДНК). Целесообразно также оценить распространенность кожного поражения (BSA), состояние ногтей пластинок (NAPSI) и дерматологический индекс качества жизни (DLQI). Цель терапии псориаза – частичный или полный регресс высыпаний, исчезновение субъективных ощущений (зуда, стянутости кожи) или уменьшение их выраженности. Далее М.М. Хобейш представила аудитории алгоритмы перевода пациентов со стандартной системной терапией на биологическую терапию, по снижению/увеличению доз ГИБП и кратности введения препаратов, а также рассмотрела возможность прерывания биологической терапии с учетом рекомендаций Европейского консенсуса¹⁷. В случае недостаточной эффективности стандартной системной терапии перевод на ГИБП может быть осуществлен без перерыва или с периодом одновременного назначения двух видов терапии. Короткий период (2–8 недель) комбинированного применения циклоsporина и ингибитора ФНО-альфа позволяет уменьшить риск развития синдрома отмены у частично ответивших на терапию больных, при этом доза циклоsporина должна быть снижена. Перевод с метотрексата на анти-

ФНО возможен без «отмывочного» периода. Терапия устекинумабом может проводиться как в сочетании с метотрексатом, так и в виде монотерапии.

При получении ответа на биологическую терапию возможно снижение дозы ГИБП. Однако эффективность и безопасность подтверждены только для одобренных к применению доз.

Назначение низких доз ГИБП допустимо лишь в случае комбинированной терапии с метотрексатом – доза анти-ФНО снижается с 5 до 3 мг/кг. При такой схеме лечения метотрексат, по словам М.М. Хобейш, будет блокировать нейтрализующие антитела.

Прекращать биологическую терапию не рекомендуется. Прекращение и/или прерывание приема ГИБП происходит только в случае отказа пациента от терапии, наличия в анамнезе периодов бессимптомного псориаза, стабильного течения заболевания, в отсутствие значимых коморбидностей и ПсА, незначительного влияния псориаза на качество жизни, в отсутствие периодов ухудшения состояния при отмене терапии или снижении доз принимаемых препаратов.

Если ожидаемый клинический ответ на биологическую терапию не получен, увеличивают дозу и/или уменьшают кратность введения ГИБП. Так, при недостаточной эффективности адалимумаба его дозу повышают до 40 мг один раз в неделю, этанерцепта – до 50 мг два раза

в неделю, устекинумаба – до 90 мг один раз в 12 недель, в отсутствие эффекта – до 90 мг один раз в 8 недель. При неэффективности инфликсимаба сокращается интервал между введениями – с 8 до 6 недель. Кроме того, предусмотрен переход на комбинированную терапию или перевод на другой ГИБП. Новый ГИБП применяется без «отмывочного» периода в сроки, установленные для ранее принимавшегося ГИБП.

Согласно рекомендациям экспертного совета Испанской академии дерматологии, показаниями для использования биологической терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза являются непереносимость и высокий риск токсичности метотрексата, циклоsporина, ацитретина или фототерапии, а также коморбидные состояния. В то же время ГИБП наравне со стандартной системной терапией могут рассматриваться как препараты первой линии. Речь, в частности, идет об адалимумабе, этанерцепте и устекинумабе¹⁸.

В 2016 г. опубликованы Российские клинические рекомендации дерматологов и косметологов по ведению больных псориазом. Согласно документу, ГИБП назначаются больным среднетяжелым и тяжелым псориазом в отсутствие клинического эффекта от системных иммуносупрессивных препаратов и других методов лечения, а также в случае непереносимости или противопоказаний к их применению у больных с распространенным процессом.

Место ингибитора ИЛ-12/23 в клинических рекомендациях по лечению псориазического артрита и псориаза

Взгляд ревматолога

По словам Татьяны Викторовны КОРОТАЕВОЙ, д.м.н., руководителя Лабо-

ратории диагностики и инновационных методов лечения ПсА НИИР им. В.А. Насоновой, в последних

рекомендациях EULAR и GRAPPA четко определено, когда возможно назначение ГИБП, ингибиторов ФНО-альфа и устекинумаба (ингибитора ИЛ-12/23) при ПсА. Таргетную антицитокиновую терапию

¹⁷ Mrowietz U., de Jong E.M., Kragballe K. et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014. Vol. 28. № 4. P. 438–453.

¹⁸ Daudén E., Puig L., Ferrándiz C. et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30. Suppl. 2. P. 1–18.

Ревматология



Д.м.н.
Т.В. Коротаева

применяют у пациентов с активным ПсА, не достигших ремиссии или минимальной активности на фоне предыдущей базисной противовоспалительной терапии.

Однако в алгоритме, рекомендованном GRAPPA, предусмотрен и «ускоренный» курс генно-инженерной биологической терапии: ингибиторы ФНО-альфа и устекинумаб назначаются, минуя противовоспалительную терапию. Это возможно при активном спондилите или энтезите, которые трудно поддаются лечению, либо при сочетании тяжелого ПсА с тяжелым псориазом¹⁹.

Устекинумаб, согласно рекомендациям EULAR, не является препаратом первой линии при активном ПсА. В то же время эксперты GRAPPA подчеркивают равнозначность применения всех представителей класса ГИБП, в том числе устекинумаба, у биоинвазивных пациентов. Данные метаанализа и рандомизированных клинических исследова-

ний демонстрируют эффективность устекинумаба в отношении количества болезненных и припухших суставов (ACR20, ACR50) и частоты достижения PASI 75 к 24-й неделе лечения²⁰. Результаты исследования реальной клинической практики – неинтервенционного исследования SUSTAIN подтвердили эти данные. К 16-й неделе терапии устекинумабом зарегистрировано значительное снижение количества припухших и болезненных суставов. По оценке врачей через 16 недель продемонстрированы высокая эффективность и безопасность устекинумаба, что соответствовало оценке пациентов²¹.

Устекинумаб характеризуется наименьшей иммуногенностью и лучшим профилем безопасности по сравнению с ингибиторами ФНО-альфа, что благоприятно отражается на приверженности больных терапии.

Доказано положительное влияние устекинумаба на купирование энтезиального воспаления у больных ПсА²². Устекинумаб эффективен также при псориазическом спондилите. Согласно субанализу результатов исследования PSUMMIT снижение активности заболевания по BASDAI через 24 недели достигнуто у 49% пациентов группы устекинумаба 45 мг и 58,3% пациентов группы устекинумаба 90 мг по сравнению с 26% пациентов группы плацебо²³.

На эффективность терапии ингибиторами ФНО-альфа могут ока-

зывать негативное влияние коморбидные состояния, метаболический синдром. В ряде исследований продемонстрировано нейтральное воздействие устекинумаба на индекс массы тела²⁴.

Важным является и то, что назначение устекинумаба на ранней стадии ПсА уже через год позволяет достичь ремиссии более чем у 48% пациентов²⁵.

Опубликованные данные регистров пациентов с ПсА показывают длительный устойчивый эффект терапии устекинумабом. Максимальная приверженность терапии ГИБП через год была у больных, получавших устекинумаб, – 90%. Пребывание пациентов на терапии этанерцептом и адалимумабом составило 76 и 75% соответственно. Через два года лечения указанные различия увеличились. Продолжали применение препаратов 81, 62 и 48% пациентов соответственно^{16, 26}.

Результаты клинических исследований, продемонстрировавших эффективность устекинумаба у больных ПсА, подтверждаются данными реальной клинической практики. Т.В. Коротаева привела пример применения устекинумаба у пациента с активным ПсА, спондилитом и сопутствующей патологией.

Молодой пациент с ПсА на ранней стадии. Клинический осмотр показал наличие у больного периферического артрита стоп с дактилитами стоп и двух пальцев правой руки. Активность артрита и спон-

¹⁹ Gossec L., Coates L.C., de Wit M. et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations // Nat. Rev. Rheumatol. 2016. Vol. 12. № 12. P. 743–750.

²⁰ 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.

²¹ Wendler J., Schwarze I., Schwenke H. et al. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis – results of the first interim analysis of the non-interventional study SUSTAIN // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. ID 1322.

²² Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo controlled, randomised PSUMMIT 2 trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 6. P. 990–999.

²³ McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9894. P. 780–789.

²⁴ Gisondi P., Conti A., Galdo G. et al. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study // Br. J. Dermatol. 2013. Vol. 168. № 5. P. 1124–1127.

²⁵ Graceffa D., Maiami E., Sperduti I. et al. Clinical remission of psoriatic arthritis in patients receiving continuous biological therapies for 1 year: the experience of an outpatient dermatological clinic for psoriasis // Clin. Exp. Dermatol. 2015. Vol. 40. № 2. P. 136–141.

²⁶ Kimball A.B., Leonard C., Stahle M. et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR) // Br. J. Dermatol. 2014. Vol. 171. № 1. P. 137–147.

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)¹

Высокая долгосрочная эффективность на все проявления псориаза и псориатического артрита

- устойчивое улучшение состояния кожи, ногтей, суставов, уменьшение проявлений энтезита, дактилита и симптомов поражения аксиальных структур²

Доказан высокий профиль безопасности

- более 4 000 пациентов и 8 лет наблюдений в рамках международного регистра PSOLAR³
- 5 лет наблюдений в рамках клинических исследований⁴
- частота серьезных нежелательных явлений в группе Стелары сопоставима с показателями в группе плацебо⁴

Удобный режим применения

- подкожные инъекции 1 раз в 3 месяца*¹

*После двух индукционных доз (на 0 и 4 недели) требуются поддерживающие инъекции препарата Стелара® каждые 12 недель¹

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 исследований 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 не требуется 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%) в 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: опоясывающая боль, заложенность носа. 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 анафилактикую 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.

Предсказываемая

Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозамитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начать 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 индукция иммунного ответа может быть недостаточной, 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.

Иммулотерапия

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

Общие

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, 121514, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

PHNR/STE/0815/0001

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



дилита была высокой (DAS 4,97, BASDAI 4). Число болезненных суставов – 11, припухших – 10, скорость оседания эритроцитов – 18 мм/ч, уровень С-реактивного белка – 35,9 мг/л, BSA 14, PASI 15,2. При осмотре кардиологом и проведении холтеровского мониторинга электрокардиографической кривой выявлено нарушение сердечного ритма, а в ходе стандартной подготовки к лечению ГИБП – латентная форма туберкулеза, что подтвердилось результатами пробы Манту и Диаскин-тестом.

Фтизиатр рекомендовал больному курс превентивной противотуберкулезной терапии по схеме: изони-

азид 300 мг/сут плюс витамин В₆ 20 мг три раза в день в течение 12 недель.

Через два месяца инициирована терапия устекинумабом в дозе 45 мг. Выбор препарата обусловлен наличием активного периферического артрита и ожидаемым благоприятным профилем безопасности.

Через шесть месяцев терапии устекинумабом 45 мг (три инъекции) в сочетании с метотрексатом 20 мг в неделю достигнута ремиссия заболевания: DAS 0,28, число болезненных суставов – ноль, припухших – ноль, скорость оседания эритроцитов – 2 мм/ч, уровень С-реактивного белка – 2,4 мг/л. Одновременно достигнута ремиссия

псориаза – BSA 0. Важным результатом проведенного лечения стало уменьшение нарушения сердечного ритма, которое было связано с активностью основного процесса.

По мнению Т.В. Коротчаевой, устекинумаб будет оптимальным выбором для биоинвазивных больных, особенно на ранней стадии ПсА, или пациентов с предшествующей неэффективностью лечения ингибиторами ФНО-альфа с активным ПсА, энтезитами и дактилитами, при сочетании ПсА с тяжелым псориазом, включая поражение ногтей, метаболическим синдромом, а также у больных с риском серьезных инфекций. Данные регистров подтверждают это мнение.

Взгляд дерматолога

Тему продолжила М.М. Хобейш. В рекомендациях GRAPPA (2015) ингибитор ИЛ-12/23 и анти-ФНО представлены как препараты первой линии для терапии псориаза.

Согласно Российским клиническим рекомендациям дерматологов и косметологов по ведению больных псориазом (2016), ГИБП назначаются для лечения псориаза средней или тяжелой степени тяжести в отсутствие клинического эффекта от применения системных иммуносупрессивных препаратов и других методов лечения, а также в случае их непереносимости или наличия противопоказаний к применению

у больных с распространенным процессом.

Применение ингибиторов интерлейкинов – это таргетная терапия. Она высокоспецифична, более избирательно воздействует на иммуногенетический каскад. Одним из таких препаратов является устекинумаб.

Устекинумаб может назначаться пациентам с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения с 12 лет. Препарат вводится подкожно в дозе 45 мг, инъекция повторяется через четыре недели, далее – каждые 12 недель. Пациентам, у которых отмечена недостаточная клиническая эффективность устекинумаба при применении каждые 12 недель, сле-

дует увеличить дозу до 90 мг. В отсутствие эффекта интервал между инъекциями сокращается до восьми недель. У пациентов с массой тела более 100 кг начальная доза препарата должна составлять 90 мг. В ходе исследований устекинумаб продемонстрировал быстрое развитие клинического эффекта. Уже на 12-й неделе после двух инъекций ответ по PASI 75 отмечался у 67% пациентов, получавших препарат в дозе 45 мг, и у 76%, получавших 90 мг препарата²⁷. Еще одно преимущество устекинумаба – длительное удержание терапевтического эффекта. Устойчивость терапии сохранялась в течение пяти лет у 63,4% пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 мг, и у 72% больных, получавших устекинумаб в дозе 90 мг²⁸.

Заключение

Современные требования к лечению пациентов с ПсА и псориазом предусматривают не только достижение ремиссии или низкой активности болезни, но и длительное сохранение эффекта терапии. Необходимо внедрение принципа

раннего принятия решений в отношении ГИБП при тяжелых формах ПсА и псориаза. Представленные в ходе обсуждения данные исследований и реальной клинической практики позволили участникам дискуссии сделать вывод: ингибитор ИЛ-12/23

устекинумаб демонстрирует не только быстрый, но и длительный устойчивый эффект терапии у пациентов с псориазом и активным псориазическим артритом (как у биоинвазивных, так и у пациентов с неэффективностью/непереносимостью ингибиторов ФНО-альфа), лучший профиль безопасности и низкую иммуногенность по сравнению с ингибиторами ФНО-альфа. ☺

²⁷ Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9625. P. 1675–1684.

²⁸ Kimball A.B., Papp K.A., Wasfi Y. et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013. Vol. 27. № 12. P. 1535–1545.