

CP-336928

## Практические вопросы применения ГИБП у пациентов с псориазом и псориатическим артритом



Псориаз и псориатический и артрит (ПсА) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидизирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические и иммунологические факторы развития, в частности генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ) 23R, определяющий сигнальный ИЛ12/23-путь иммунопатогенеза

- ▶ У 30% пациентов с псориазом диагностируется ПсА
- ▶ Псориаз и ПсА ассоциируются с повышенным риском возникновения широкого спектра коморбидных иммуновоспалительных заболеваний



# Универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний – псориаз, ПсА

## Дерматология

1. Бывают ли у вас длительно существующие высыпания на коже с элементами шелушения?
2. Есть ли у вас шелушение и высыпания на коже волосистой части головы?
3. Был ли вам когда-либо поставлен диагноз псориаз? Имеется ли псориаз у родственников?
4. Имеются ли у вас изменения ногтей?

Направление на консультацию к дерматовенерологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии высыпаний на коже, но подтвержденном диагнозе ПсА – повторный скрининг при появлении кожного поражения или через 1 год

## Ревматология

1. Отмечались ли у вас когда-либо боль, и/или припухлость, и/или утренняя скованность суставов?
2. Наблюдались ли у вас когда-либо покраснение, боль, припухлость всего пальца кисти руки и/или стопы?
3. Испытывали ли вы когда-либо боль в пятках при ходьбе?
4. Отмечались ли у вас когда-либо боль и/или скованность в любом отделе позвоночника ночью или утром?

Направление на консультацию к ревматологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии признаков поражения костно-суставной системы, но подтвержденном диагнозе псориаза – повторный скрининг при появлении жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата или через 1 год

# Цели терапии иммуновоспалительных заболеваний

Цели терапии иммуновоспалительных заболеваний, согласно концепции «Лечение до достижения цели»

1. Treat to Target, T2T» (псориаз, ПсА).
2. Критерии оценки активности и тяжести псориаза, ПсА.
3. Показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА.
4. Факторы, влияющие на выбор ГИБП при псориазе, ПсА.
5. Критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА.
6. Показания к смене ГИБП при первичной или вторичной неэффективности терапии.

Концепция «Лечение до достижения цели – T2T» направлена на достижение клинической ремиссии или низкой/минимальной (МАЗ) активности заболевания.

## Цели терапии в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели – T2T»

Заболевание	Цели терапии
Псориаз	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Уменьшение тяжести и распространенности псориаза до состояния чистой или почти чистой кожи</li><li>❖ PASI <math>\leq 3</math>, BSA <math>\leq 1</math> или достижение ответа PASI75 по сравнению с началом терапии</li><li>❖ Улучшение качества жизни больных (DLQI <math>\leq 5</math>)</li></ul>
Псориатический артрит	<p>Достижение ремиссии или МАЗ. Ремиссия определяется как отсутствие любых клинических симптомов ПсА - артрита, энтезита, спондилита, дактилита, внесуставных проявлений и лабораторных признаков воспаления. Ремиссия соответствует DAPSA <math>\leq 4</math>. МАЗ считается наличие любых 5 из 7 нижеследующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ЧБС (из 68) <math>\leq 1</math>;</li><li>• ЧПС (из 66) <math>\leq 1</math>;</li><li>• PASI <math>\leq 1</math> балла или BSA <math>\leq 3\%</math>;</li><li>• ОБП <math>\leq 15</math> мм;</li><li>• ОЗП <math>\leq 20</math> мм;</li><li>• HAQ <math>\leq 0,5</math>;</li><li>• Число воспаленных энтезисов <math>\leq 1</math></li></ul>

# Критерии оценки активности псориаза, ПсА

## Псориаз

- PASI
- BSA
- DLQI
- NAPSИ

## ПсА

- DAS
- DAS28-СОЭ
- DAS28-СРБ
- DAPSA
- BASDAI
- Модифицированный индекс LEI
- Число дактилитов
- HAQ

**Примечание.** Эксперты отнесли индекс DAPSA к наиболее выполнимым в клинической практике. NAPSИ (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс для оценки состояния ногтевых пластин; DAS (Disease Activity Score) – индекс активности болезни; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита; LEI (Leeds Enthesitis Index) – энтезиальный индекс;

Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18.

Материал предназначен для сотрудников сферы здравоохранения

# Показания к назначению ГИБП

Псориаз	Псориатический артрит
<b>Средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (BSA &gt;10 или PASI &gt;10 и DLQI &gt;10)</b> при отсутствии клинического эффекта системных БПВП и методов фототерапии (ЦС, ацитретин, МТ и ПУВА-терапия) в адекватной терапевтической дозе в течение ≥3 мес либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению	<b>Умеренная или высокая активность ПсА</b> , сохраняющаяся на фоне терапии МТ либо другими БПВП и/или тсБПВП в адекватной терапевтической дозе на протяжении ≥3 мес, или непереносимость этих препаратов, а также наличие эрозий суставов, значительных нарушений функциональных индексов качества жизни (HAQ)
<b>Проблемная локализация резистентных к терапии псориатических высыпаний</b> (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы)	<b>Активный спондилит (BASDAI &gt;4) и/или наличие функциональных нарушений</b> при отсутствии эффекта двух НПВП в адекватных дозах в течение 4 нед
<b>Сопутствующий активный прогрессирующий ПсА</b>	<b>Наличие множественных энтезопатий или энтезитов</b> пяточных областей с ограничением функции и отсутствием эффекта НПВП, в/с ГК
<b>Тяжелая степень псориатической ониходистрофии</b>	<b>Упорные множественные дактилиты с функциональными нарушениями</b> и недостаточным ответом на лечение НПВП, всГК, БПВП, тсБПВП
<b>Развитие рецидива псориаза в течение 3 мес после отмены БПВП или ПУВА-терапии</b>	<b>Больным без предшествующего опыта применения БПВП при наличии ПсА высокой степени активности, факторов неблагоприятного прогноза</b> (полиартрит, суставные эрозии, повышение СОЭ/уровня СРБ, предшествующий прием ГК), клинически значимого псориаза, по оценке дерматовенеролога, ГИБП назначают одновременно с БПВП (в первую очередь с МТ)*
<b>Факторы неблагоприятного прогноза:</b> Продолжительная ПсА, активная ониходистрофия, проблемная локализация высыпаний на коже	<b>Факторы неблагоприятного прогноза:</b> полиартрит (≥5 ЧБС/ЧПС), наличие эрозий на рентгенограмме, повышение СОЭ/уровня СРБ; МТ-метод лечения; ГК - глюкокортикоиды; всГК - глюкокортикоиды, вводимые внутрисуставно; АЗА/6-МП - азатиоприн/6-меркаптопурин; НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты. * - градации клинической активности псориаза, ПсА и БАК представлены

## Факторы, влияющие на выбор ГИБП

1. Клиническая форма заболевания.
2. Наличие перекрестной иммуновоспалительной патологии (например, ВЗК, увеит).
3. Наличие сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения стандартной терапии (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патология верхних отделов ЖКТ, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, депрессия и др.).
4. Наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и др.).
5. Режим дозирования, способ введения препарата.
6. Иммуногенность.
7. Возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП.
8. Возможность длительного применения препарата (потенциальная «выживаемость» или ожидаемая устойчивость эффекта терапии).
9. Скорость наступления терапевтического эффекта.
10. Планирование беременности.
11. Стоимость.
12. Доступность.
13. Предпочтения пациента.

Соотношение риск/польза, связанное с применением того или иного ГИБП, определяет лечащий врач исходя из клинической ситуации. По мнению экспертов, также необходимо учитывать следующие факторы: потенциальный риск развития побочных эффектов на фоне использования БПВП, инфекционные осложнения, туберкулез, вирусные гепатиты В и С в активной стадии, комбинированная или монотерапия ГИБП.

## Критерии оценки эффективности ГИБТ при псориазе, ПсА

Псориаз	ПсА
<p>Достижение PASI75 и DLQI <math>\leq 5</math> в качестве минимально приемлемых целей терапии.</p> <p>PASI <math>\geq 50</math> и <math>&lt; 75</math> как промежуточный результат терапии, DLQI <math>\leq 5</math>.</p> <p>Отсутствие улучшения кожного процесса <math>\geq 50\%</math> по сравнению с исходным состоянием (не достигнут PASI50) или отсутствие уменьшения DLQI <math>&lt; 5</math> после лечения определяет смену выбранного препарата</p>	<p>Ответ по критериям PsARC: улучшение 2 из следующих 4 показателей, один из которых ЧБС или ЧПС:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОЗП (по шкале Likert: отлично - 0, хорошо - 1, удовлетворительно - 2, плохо - 3, очень плохо - 4);</li> <li>2. ОЗВ (по шкале Likert);</li> <li>3. ЧБС (из 68) - улучшение на <math>&gt; 30\%</math>;</li> <li>4. ЧПС (из 66) - улучшение на <math>&gt; 30\%</math>; обязательным является уменьшение ЧБС/ЧПС <math>\geq 30\%</math>, при этом не должно быть ухудшения какого-либо критерия</li> </ol>
<p>Оценка DLQI является существенной в качестве цели терапии лишь в случае, если абсолютный PASI <math>&gt; 3</math> и/или PGA <math>&gt; 0/1</math>.</p> <p>Значения абсолютного PASI лучше коррелируют с DLQI, чем относительное улучшение PASI</p>	<p>Уменьшение BASDAI на 50% (BASDAI50)</p>
<p>Снижение индекса NAPSI <math>\geq 50</math></p>	<p>Изменение счета энтезитов (баллов) по индексу LEI по сравнению с исходным. Уменьшение числа пальцев с дактилитом. Результаты HAQ: умеренное клиническое улучшение (<math>0,36 &lt; \text{HAQ} &lt; 0,8</math> балла); выраженное клиническое улучшение (<math>\text{HAQ} &gt; 0,80</math> балла)</p>
<p>Псориаз/ПсА: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется проводить через 3-6 мес после начала лечения.</p> <p>БК: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется осуществлять каждые 3 мес до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6-12 мес после наступления клинической ремиссии*.</p>	

## **Псориаз**

- При длительном применении ГИБП, в случае эффективного лечения и хорошей переносимости, терапию следует продолжать в той же дозе и по той же схеме. Прекращение приема ГИБП не рекомендовано. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, ПсА высок риск развития рецидива при прекращении терапии. При возобновлении ГИБТ прежняя эффективность достигается с большим трудом. При прерывистом лечении ГИБП возрастает риск образования нейтрализующих антител.

## **ПсА**

- Если лечение эффективно, его следует продолжать, при достижении стойкого ответа в течение не менее 6 мес возможно изменение дозы и режимов введения ГИБП. Вопрос о том, как долго можно применять ГИБП, в ревматологии окончательно не решен.

# Условия перехода с системной терапии/БПВП на ГИБТ

## Общие вопросы

- ▶ Рекомендации по переводу пациента на ГИБП отличаются в зависимости от причины смены терапии по медицинским и немедицинским показаниям.
- ▶ При необходимости перехода на ГИБП вследствие небезопасности дальнейшего продолжения системной терапии/БПВП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров.
- ▶ При недостаточной эффективности системной терапии/БПВП перевод на ГИБП может быть осуществлен без перерыва или с периодом одновременного назначения двух видов терапии.
- ▶ При переходе с системной терапии/БПВП на ГИБТ индукционные дозы должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

## Показания для перехода с системной терапии/БПВП на ГИБТ

Отсутствие достижения конечных целей (в соответствии с динамикой индексов тяжести процесса) при назначении системных базисных препаратов/БПВП в виде монотерапии или комбинации препаратов.

Необходимость использования высоких доз БПВП (риск развития побочных эффектов из-за токсичности).

Непереносимость системных базисных препаратов/БПВП.

Наличие у пациента сопутствующих заболеваний, которые являются противопоказаниями для

назначения БПВП.

# Рекомендации по переводу пациента с системной терапии на ГИБТ

ПСОРИАЗ	ПсА
<p>После назначения ГИБТ в течение 12-16 нед. постепенно отменить или уменьшить дозу БПВП. В ряде случаев системная терапия отменяется перед назначением ГИБТ</p>	<p>Системная терапия/БПВП не отменяется при назначении ГИБТ. БПВП отменяют только при наличии противопоказаний</p>
<p><b>Переключение с ацитретина:</b> может быть выполнено без «отмывочного» периода.</p> <p><b>Переключение с ЦС:</b> может быть проведено без «отмывочного» периода. Короткий период совместного применения с ГИБП (на протяжении 2-8 нед) может рассматриваться для уменьшения риска рецидива у пациентов с недостаточным ответом на препарат; но этот период должен быть максимально коротким, а дозу ЦС следует снизить.</p> <p><b>Переключение с МТ:</b> может быть осуществлено без «отмывочного» периода</p>	

## Условия перехода с одного ГИБП на другой

- ▶ Перевод пациента с одного ГИБП на другой осуществляется при отсутствии эффективности препарата в конце индукционной фазы (первичная неэффективность) или снижении эффективности с течением времени (вторичная неэффективность).
- ▶ При необходимости перевода вследствие небезопасности продолжения терапии ГИБП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров.
- ▶ При недостаточной эффективности ГИБП перевод пациента на другой ГИБП может быть осуществлен без перерыва во время запланированного введения предыдущего ГИБП.
- ▶ Дозы индукционного и поддерживающего периодов терапии должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

## Профиль пациента, которому ингибитор ИЛ12/23 (УСТ) может назначаться в качестве первой линии биологической терапии при неэффективности/непереносимости первого системного БПВП при псориазе, ПсА

- ▶ Тяжелый псориаз (PASI >20, BSA >20%).
- ▶ Проблемные локализации высыпаний (поражение открытых участков кожи, аногенитальной области, ладоней и/или подошв, обширный процесс в области волосистой части головы, выраженная/тотальная псориазная ониходистрофия).
- ▶ Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом.
- ▶ Наличие дактилитов/энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП и локальное введение ГК.
- ▶ Случаи, когда нежелательно комбинировать ГИБТ с МТ.
- ▶ Ассоциация псориаза со значимыми для общего прогноза коморбидными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, ВЗК, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией, рассеянным склерозом