

ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
МБОО «Кожные и аллергические болезни»

Хобейш М.М., Соколовский Е.В., Мишина О.С.

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

по ведению дерматологических пациентов
с применением генно-инженерных биологических
препаратов и небиологических
селективных (таргетных) средств

УДК616.5+616.97-07-085 (035.3)

ББК 55.8я81

Практическое руководство по ведению дерматологических пациентов с применением генно-инженерных биологических препаратов и небиологических селективных (таргетных) средств/ Хобейш М.М., Соколовский Е.В., Мишина О.С. Изд-во ..., 2020 г. ... с.

ISBN

Практическое руководство содержит современную и актуальную информацию о лечении пациентов дерматологического профиля генно-инженерными биологическими препаратами или небиологическими селективными (таргетными) средствами.

В практическом руководстве представлена полная информация, касающаяся скрининга, мониторинга и других вопросов ведения дерматологических пациентов с применением генно-инженерных биологических препаратов и небиологических селективных (таргетных) средств. Издание предназначено для врачей-дерматовенерологов, ревматологов, врачей общей практики, врачей-аллергологов и других специалистов.

Практическое руководство может быть использовано в качестве учебного пособия для непрерывного профессионального развития медицинских кадров высшей квалификации по специальности «Дерматовенерология».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Актуальность активного ведения пациентов с иммуноассоциированными поражениями кожи и ее придатков.	...
Глава 1. Псориаз, псориатический артрит.	...
1.1. Рекомендации по выбору терапии для пациентов с псориазом, псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести, распространенности, локализации, функциональных нарушений и особенностей коморбидного фона.	...
1.2. Терапия псориаза, псориатического артрита генно-инженерными биологическими препаратами и небιологическими селективными (таргетными) средствами.	...
1.3. Особенности скрининга и мониторинга при использовании генно-инженерных биологических препаратов.	...
1.4. Характеристики генно-инженерных биологических препаратов и небιологических селективных (таргетных) средств, применяемых для лечения псориаза, псориатического артрита.	...
<i>Инфликсимаб</i>	...
<i>Адалимумаб</i>	...
<i>Этанерцепт</i>	...
<i>Голимумаб</i>	...
<i>Цертолизумабапэгол</i>	...
<i>Устекинумаб</i>	...
<i>Секукинумаб</i>	...
<i>Иксекизумаб</i>	...
<i>Нетакимаб</i>	...
<i>Гуселькумаб</i>	...
<i>Тофацитиниб</i>	...
<i>Апремиласт</i>	...
Глава 2. Атопический дерматит.	...
<i>Дупилумаб</i>	...
Глава 3. Гидраденит гнойный (суппуративный).	...
<i>Адалимумаб</i>	...
Глава 4. Крапивница.	...
<i>Омализумаб</i>	...
Глава 5. Порядок организации оказания специализированной высокотехнологичной помощи пациентам с дерматозами.	...
Рекомендуемая литература	...
Приложения	...
Приложение 1. Область поражения кожи при псориазе и индекс тяжести PASI.	...
Приложение 2. Расчет площади поражения кожи BSA.	...

Приложение 3. Индекс поражения ногтевых пластинок (NAPSI).	...
Приложение 4. Анкета дерматологического индекса качества жизни (DLQI).	...
Приложение 5. Индексы оценки активности и эффективности терапии псориатического артрита.	...
Приложение 6. Оценка функционального индекса качества жизни у больных псориатическим артритом — анкета оценки здоровья (HAQ).	...
Приложение 7. Индекс оценки степени тяжести атопического дерматита SCORAD.	...
Приложение 8. Клиническая классификация гидраденита гнойного (суппуративного) по Н. J. Hurley.	...
Приложение 9. Шкала оценки тяжести гидраденита гнойного (суппуративного) по K. Sartorius.	...
Приложение 10. Шкала оценки тяжести гидраденита гнойного (суппуративного) по индексу PGA (Physician'sGlobalAssessment) — глобальной оценке врача.	...
Приложение 11. Оценка эффективности терапии гидраденита гнойного (суппуративного) по шкале HiSCR (HidradenitisSuppurativaClinicalResponse).	...
Приложение 12. Оценка активности крапивницы (UAS 7) за 7 дней.	...

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ	—	интерлейкины
ФНО	—	фактор некроза опухоли
ГГ	—	гнойный гидраденит
ГС	—	гидраденит суппуративный
СпА	—	спондилоартритов
PASI	—	PsoriasisAreaSeverityIndex
DLQI	—	дерматологический индекс качества жизни
ЧБС	—	число болезненных суставов
ЧПС	—	число припухших суставов
LEI	—	(Leeds Enthetis Index) энтезиальный индекс
ГИБП	—	генно-инженерные биологические препараты
HAQ	—	анкета оценки здоровья
BASDAI	—	(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) индекс активности анкилозирующего спондилита
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
СРБ	—	С-реактивный белок
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
АЛТ	—	аланинаминотрансферазы
АСТ	—	аспартатаминотрансферазы
ГГТ	—	гамма-глутамилтрансферазы
ЖНВЛП	—	жизненно необходимые важные лекарственные препараты
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь легких
КСГ	—	клинико-статистические группы
КПГ	—	клинико-профильные группы
ВМП	—	высокотехнологичная медицинская помощь
Н1-АГ	—	антигистаминные препараты первого поколения

АКТУАЛЬНОСТЬ АКТИВНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОАССОЦИИРОВАННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

Высокая распространенность иммуноассоциированных заболеваний в дерматологии (псориаз, atopический дерматит, крапивница, гидраденит гнойный (суппуративный)), неуклонный рост заболеваемости, высокий процент развития тяжелых форм заболеваний, приводящих к ухудшению общего прогноза у пациентов, существенному снижению качества жизни, развитию психологических и социальных проблем, — всё это придает вопросам патогенеза и оказания медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» особую актуальность и значимость.

В настоящее время существует возможность лечить пациентов с иммуноассоциированными заболеваниями патогенетически обоснованной биологической генно-инженерной и небиологической (селективной) таргетной терапией. Это позволяет достигать стойкой клинической ремиссии болезни, долгосрочного контроля, предотвращения инвалидизации, улучшения общего прогноза.

ГЛАВА 1. ПСОРИАЗ, ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках; дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

Одной из тяжелых клинических форм псориаза является псориатический артрит. Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (SpA), которое обычно наблюдается у больных с псориазом. Согласно современной классификации спондилоартритов, псориатический артрит относят к подгруппе периферических спондилоартритов, при которых наблюдаются, главным образом, воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может наблюдаться воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленениях (сacroiliит).

Псориаз и псориатический артрит оказывают негативное влияние на качество жизни больных и их социальную адаптацию в связи с активным прогрессирующим, в ряде случаев, инвалидизирующим поражением опорно-двигательного аппарата и, часто, непрерывно-рецидивирующим, резистентным к проводимой терапии, псориатическим поражением кожи.

Кроме того, при псориазе и псориатическом артрите отмечается повышенный риск развития таких социально-значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа. Продолжительность жизни больных псориазом, псориатическим артритом снижена, по сравнению с общепопуляционной, в среднем, на 5-7 лет.

Патогенетической основой развития псориаза, псориатического артрита является активация клеточного иммунитета в коже, синовии, энтезисах у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов. Развивающаяся при этом гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза

опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1β, ИЛ-6) и хемокины, приводит к дисбалансу ключевых про- и противовоспалительных медиаторов. Этот дисбаланс лежит в основе дебюта заболевания и, в последующем, развития его рецидивов. Провоспалительные цитокины и хемокины, в связи с этим, рассматриваются как привлекательные «мишени», избирательно воздействуя на которые можно контролировать системное иммуноассоциированное заболевание, добиваться стойкой ремиссии как кожного, так и суставного процессов, улучшать общий прогноз, уменьшая риски или воздействуя на коморбидные заболевания.

1.1. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЛОКАЛИЗАЦИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ НАРУШЕНИЯМ И ОСОБЕННОСТЯМ КОМОРБИДНОГО ФОНА.

Выбор терапии для пациента с псориазом, псориатическим артритом зависит от:

- степени распространенности и тяжести, особенностей локализации псориатического поражения кожи;
- степени тяжести и активности псориатического артрита, наличия факторов неблагоприятного прогноза и функциональных нарушений;
- степени тяжести псориатической ониходистрофии;
- особенностей коморбидного фона;
- качества жизни.

Степень тяжести псориатического поражения кожи определяется по:

индексу общей площади поражения кожи псориазом — BSA (Body Surface Area, %) (методика определения и подсчёта указанного индекса см. в «Приложении 1»)
индексу оценки тяжести и распространенности псориаза — PASI (Psoriasis Area Severity Index)(методика определения и подсчёта указанного индекса см. в «Приложении 2»)
оценке функционального показателя качества жизни у больных псориазом — дерматологическому индексу качества жизни (DLQI) (методика определения и подсчёта указанного индекса см. в «Приложении 3»)

Степень тяжести псориатической ониходистрофии определяется по индексу NAPSI (методика определения и подсчёта указанного индекса см. в «Приложении 4»).

Степень тяжести псориатического артрита оценивают по:

числу болезненных суставов (ЧБС) из 68 (методика определения и подсчёта вышеуказанного индекса см. в «Приложении 5»)
числу припухших суставов (ЧПС) из 66 (методика определения и подсчёта вышеуказанного индекса см. в «Приложении 5»)
энтезиальному индексу LEI (Leeds Enthesitis Index), количеству точек энтезов (методика определения и подсчёта вышеуказанного индекса см. в «Приложении 5»)
числу пальцев с дактилитом (методика определения и подсчёта вышеуказанного индекса см. в «Приложении 5»)

индексу активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (методика определения и подсчёта вышеуказанного индекса см. в «Приложении 5»)
оценке активности псориатического артрита пациентом и врачом, а также выраженности боли по «Визуальной Аналоговой Шкале» (ВАШ, мм) или шкале Likert (методика определения и подсчёта вышеуказанного индекса см. в «Приложении 5»)
наличию деструктивных изменений при рентгенологическом или МРТ исследовании функциональным нарушениям
анкете оценки здоровья (HAQ) — оценке функционального индекса качества жизни у больных псориатическим артритом (методика определения и подсчёта указанного индекса см. в «Приложении 6»)

Самой часто встречающейся клинической формой заболевания является обыкновенный (вульгарный, бляшечный) псориаз. На сегодняшний день принято оценивать его по степени тяжести следующим образом:

- лёгкий псориаз: BSA<10 или PASI<10 и индекс качества жизни DLQI<10;
- среднетяжелый и тяжелый: BSA>10 или PASI>10 и индекс качества жизни DLQI>10.

Для лёгкого (ограниченного) вульгарного псориаза рекомендуется элиминация провоцирующих факторов и патогенетически обоснованная наружная терапия. В случае резистентности ограниченных псориатических проявлений к топическим средствам возможна комбинация с фототерапией, применение окклюзионных повязок, но, в случае неэффективности, — системная иммуносупрессивная терапия. Определенные («проблемные») локализации ограниченного псориаза, а именно: поражение в области открытых участков кожи, вовлечение в процесс большей части волосистой части головы, гениталий, ладоней и подошв, выраженная ониходистрофия, — могут быть поводом для назначения системного лечения.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза рекомендуется системная иммуносупрессивная терапия и системная фотохимиотерапия. Системная терапия считается обязательной и в случае тяжелых клинических форм, таких как: эксудативный, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, псориатический артрит.

Целесообразно раннее назначение системной иммуносупрессивной терапии в случае: активного прогрессирующего полиартрита с факторами неблагоприятного прогноза; наличия высокой активности спондилита, дактилитов, энтезитов с функциональными нарушениями (лечение и наблюдение проводится совместно с врачом-ревматологом).

В настоящее время доказано, что наличие выраженной псориатической ониходистрофии может быть ранним признаком развивающегося энтезита или периферического артрита, так как в этих случаях воспаление в дорзальном энтезисе, дистальном межфаланговом суставе распространяется на прилегающие мягкие ткани и зону роста ногтевых пластинок, ногтевое ложе. Кроме того, наличие выраженной псориатической ониходистрофии может быть связано с большей длительностью псориаза, значительной распространенностью и непрерывно-рецидивирующим характером поражения кожи.

Ещё одной клинической проблемой, широко обсуждаемой в последнее время

дерматологами, является коморбидность при псориазе. Безусловно, особого внимания заслуживает метаболический синдром, включающий артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет II типа, абдоминальное ожирение. При наличии метаболического синдрома повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда), особенно у молодых пациентов с тяжелым поражением кожи и активным прогрессирующим псориатическим артритом, что приводит к уменьшению продолжительности жизни, а также снижает результативность терапии.

Согласно заключениям ряда авторов, патогенетическая терапия псориаза генно-инженерными биологическими препаратами и, вероятно, таргетными небиологическими средствами снижает риск осложнений коморбидных заболеваний, в частности, метаболического синдрома.

Несмотря на то, что весьма детально изучен патогенез этой болезни, лечение псориаза по-прежнему остается одной из самых сложных и насущных задач дерматологии. Современная патогенетическая терапия данного заболевания заключается в применении супрессивных методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме, синовии, энтезисах и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, хемокинами.

1.2. ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА, ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ И НЕБИОЛОГИЧЕСКИМИ СЕЛЕКТИВНЫМИ (ТАРГЕТНЫМИ) СРЕДСТВАМИ.

«Традиционные» средства и методы системной иммуносупрессивной терапии псориаза (метотрексат, циклоспорин, ацитретин, системная фотохимиотерапия), псориатического артрита (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин) имеют ряд ограничений при назначении. В частности, коморбидные заболевания у больных псориазом, псориатическим артритом (метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет II типа, дислипидемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, воспалительные заболевания кишечника и т.д.), часто являются препятствием для назначения «традиционной» системной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, не все системные иммуносупрессивные препараты, рекомендованные для лечения псориаза, эффективны при псориатическом артрите и не все препараты, используемые для лечения псориатического артрита, способствуют разрешению псориатического поражения кожи.

На сегодняшний день одними из наиболее перспективных достижений фармакотерапии в группе иммуносупрессивных средств являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и небиологические таргетные средства.

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и селективными (таргетными) иммуносупрессивными средствами отличается от «традиционной» иммуносупрессивной:

- механизмом действия (избирательное воздействие на ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза);
- быстрым началом действия и высокой эффективностью;
- возможностью приостановить прогрессию, предотвратить развитие суставных

и костных деструкций, инвалидизацию;

- благоприятным соотношением «риск/польза»;
- возможностью долгосрочного контроля над заболеванием.

Генно-инженерные биологические препараты, и небιологические таргетные иммуносупрессивные средства, зарегистрированные на территории Российской Федерации для лечения псориаза и псориатического артрита, можно разделить на следующие группы:

Группа препаратов	Наименование
ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа	инфликсимаб адалимумаб (Хумира) этанерцепт (Энбрел) голимумаб (Симпони) цертолизумабапэгол (Симзия)
ингибиторы отдельных интерлейкинов	устекинумаб (Стелара) — ингибитор IL — 12, 23/p40 секукинумаб (Козэнтикс) — ингибитор IL — 17A иксекизумаб (Талс) — ингибитор IL — 17A нетакимаб (Эфлейра) — ингибитор IL — 17A гуселькумаб (Тремфея) — ингибитор IL — 23/p19
ингибитор янус-киназ	тофацитиниб (Яквинус) — ингибитор янус-киназы 1, 2, 3 и тирозин-киназы 2
ингибитор фосфодиэстеразы 4	апремиласт (Отесла) — ингибитор фосфодиэстеразы 4

КАКИМ ПАЦИЕНТАМ С ПСОРИАЗОМ, ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ПОКАЗАНА ТЕРАПИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ:

возраст ≥ 18 лет, кроме: устекинумаба (с 12 лет), этанерцепта (с 6 лет), адалимумаба (с 4 лет);

среднетяжелая или тяжелая форма псориаза ($BSA > 10\%$, $PASI > 10$), при неэффективности, предшествующей системной иммуносупрессивной небиологической терапии (подразумевается отсутствие улучшения кожного процесса на 50% и более от исходного состояния (т.е. не достигнут $PASI 50$) или уменьшение индекса качества жизни ($DLQI$) менее чем на 5 баллов после проведения лечения как минимум одним из следующих методов и средств:

системная фотохимиотерапия продолжительность не менее 4-6 недель;

метотрексат (доза не менее 15 мг в неделю, продолжительность не менее 6-8 недель);

циклоспорин (доза не менее 5 мг/кг массы тела в сутки, продолжительность не менее 6-8 недель);

ацитретин (доза не менее 0,3-0,5 мг/кг массы тела в сутки, продолжительность не менее 6-8 недель);

апремиласт (доза 60 мг в сутки, продолжительность не менее 6-8 недель);

тофацитиниб (доза 20 мг в сутки, продолжительность не менее 6-8 недель);

при наличии коморбидных, сопутствующих заболеваний, исключающий возможность применения стандартной системной иммуносупрессивной терапии;

при активном прогрессирующем псориатическом артрите с факторами неблагоприятного прогноза: спондилите высокой активности в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии НПВП в терапевтических дозах; полиартрите с наличием эрозий суставов, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии; рефрактерным к стандартной терапии множественными энтезитами или дактилитами с функциональными нарушениями;

при определенных («проблемных») локализациях псориатических элементов (открытые участки кожи, гениталии, ладони и подошвы; выраженная псориатическая ониходистрофия) и значительном снижении качества жизни (индекс $DLQI > 15$).

Абсолютными противопоказаниями для применения генно-инженерных биологических препаратов следует считать:

- реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- тяжелый инфекционный процесс (сепсис, абсцесс, туберкулез (в том числе, латентный для ингибиторов ФНО- α) или иные оппортунистические инфекции);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA (для ингибиторов ФНО- α);
- злокачественные новообразования;
- активный вирусный гепатит С, В;
- беременность и грудное вскармливание (кроме цертолизумабапэгола).

С осторожностью применяют генно-инженерные биологические препараты в следующих случаях:

- беременность и грудное вскармливание;
- ВИЧ-инфицированность;
- положительные лабораторные маркеры на вирусные гепатиты В или С (HbsAg, HCVAb) (не является противопоказанием перенесенный острый или хронический неактивный вирусный гепатит С, В);
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе, в анамнезе (для ингибиторов ФНО- α);
- значимые функциональные нарушения (III–IV степени) жизненно важных органов и систем;
- рецидивирующие инфекции в анамнезе;
- латентный туберкулез;
- многочисленные курсы фототерапии в прошлом: ПУВА-терапии (более 200 процедур), особенно последовательно проведенная после терапии циклоспорином; УФВ-терапии (более 350 процедур);
- активная стадия болезни Крона (для ингибиторов IL 17).

1.3. ОСОБЕННОСТИ СКРИНИНГА И МОНИТОРИНГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.

Перед началом терапии генно-инженерными биологическими препаратами необходимо оценить степень тяжести псориаза, псориатического артрита, псориатической ониходистрофии, функциональную активность и качество жизни (см. индексы в «Приложениях 1–6») и, в случае псориатического артрита, для исходной оценки состояния опорно-двигательного аппарата, осуществить рентгенографическое исследование или МРТ суставов.

Перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами необходимо исключить:

активные, латентные инфекции (анализ жалоб и анамнеза пациента, при необходимости — консультация отоларинголога, гинеколога, уролога, инфекциониста), обращая особое внимание на:

активный гепатит В, С и ВИЧ-инфицированность;

активный или латентный туберкулез (эпидемиологический анамнез, рентгенографическое исследование легких в 2 проекциях (предпочтительно, компьютерная томография грудной клетки), реакция Манту, (предпочтительно, тест T-SPOT.TB или квантифероновый тест), при необходимости - заключение фтизиатра о возможности терапии ГИБП;

онкологические заболевания (целесообразно: УЗИ брюшной полости и малого таза, УЗИ щитовидной железы, ФГДС, ирриго- и ректоколоноскопия, маммографическое исследование, мазок на цитологическое исследование из области шейки матки), учесть онкологический анамнез; исключить опухоли и предраковые состояния кожи, в том числе, меланому (исключить злокачественные новообразования кожи с повторной оценкой после того, как кожа в достаточной степени очистится от псориатических элементов (особое внимание уделяя пигментным новообразованиям));

выраженные функциональные нарушения жизненно-важных органов и систем: сделать исходное лабораторное исследование (клинический и биохимический анализ крови)), при необходимости, дополнительные лабораторные и инструментальные исследования;

демиелинизирующие заболевания (для ингибиторов ФНО-а);

оценить состояние сердечно-сосудистой системы, при необходимости — получить заключение кардиолога о возможности проведения терапии ГИБП;

исключить беременность и кормление грудью;

собрать аллергологический анамнез.

В процессе лечения генно-инженерными биологическими препаратами пациент должен находиться под наблюдением у врача-дерматовенеролога по месту жительства или в учреждении, где назначается генно-инженерный биологический препарат и, возможно, осуществляются его введения, а также проводится скрининг (обследование перед назначением ГИБП) и регулярный мониторинг (обследование в процессе лечения ГИБП).

С целью оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии, раз в 3 месяца необходимо оценивать клиническую эффективность, а также нежелательные

реакции, возможно возникшие в период между введениями и проводить общеклиническое обследование (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

Через каждые 6 месяцев терапии генно-инженерными биологическими препаратами пациенты должны проходить мониторинг для исключения: активного или латентного туберкулеза и иных инфекций, неопластических процессов, тяжелой сердечной недостаточности, выраженных функциональных нарушений жизненно-важных органов и систем.

Для минимизации риска развития инфузионных реакций (в случае терапии инфликсимабом) необходимо:

перед инфузией — сбор аллергологического анамнеза и проведение, при необходимости, премедикации (антигистаминными средствами, глюкокортикостероиды);
во время инфузии — измерение артериального давления, пульса, температуры тела каждые 30 минут. При выявлении отклонений этих параметров — замедление или досрочное прекращение инфузии;
после инфузии — наблюдение в течение 2-ух часов; информирование больного о возможных инфузионных реакциях в течение 2-14 дней.

Для уменьшения риска развития инфекционных осложнений на фоне терапии ГИБП необходимо:

до лечения:

- не применять эти препараты у пациентов с клинически значимой инфекцией в активной форме;
- использовать с осторожностью при хронической рецидивирующей инфекции;
- при выявлении во время скрининга латентной инфекции — по возможности, излечение до начала терапии;
- собрать анамнестические данные о вакцинации, стандартные процедуры вакцинации ослабленными возбудителями инфекционных (вирусных или бактериальных) заболеваний должны быть выполнены предпочтительно не позднее, чем за 2-4 недели до начала лечения.

во время терапии (раз в 6 месяцев) и после завершения лечения (в течение 6 месяцев):

- осуществлять клинический и лабораторный мониторинг для исключения инфекционного заболевания;
- информировать пациентов о том, что лечение данными препаратами может повышать склонность к развитию инфекций;
- инструктировать больных в случае выявления признаков или симптомов инфекции немедленно сообщать об этом врачу.

Необходимо помнить, что:

- в случае развития инфекции пациенты должны находиться под наблюдением врача;
- наиболее частые инфекции при применении ГИБП — инфекции верхних дыхательных путей и синусит;
- при развитии тяжелой инфекции (пневмония, сепсис, остеомиелит, абсцесс и т.п.) — терапия ГИБП должна быть приостановлена.

Алгоритм действий, направленных на минимизацию риска развития туберкулеза на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами:

- в случае выявления активного туберкулеза — запрещено проведение терапии до завершения полного курса противотуберкулезного лечения, по завершению которого с фтизиатром обсуждается возможность терапии ГИБП;
- при наличии латентного туберкулеза — необходимо:
 - проведение противотуберкулезного профилактического лечения, по завершению которого с фтизиатром обсуждается возможность терапии блокаторами ФНО-а;
 - после согласования с фтизиатром, одновременное проведение профилактического противотуберкулезного лечения и терапии ГИБП, в случае применения селективных ингибиторов интерлейкинов 17, 12/23, 23.

Во время терапии генно-инженерными биологическими препаратами через каждые 6 месяцев:

- сбор эпидемиологического анамнеза;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (или, предпочтительно, компьютерная томография грудной клетки);
- проба Манту (предпочтительно, квантифероновый тест или тест T-SPOT.TB);
- при необходимости — консультация фтизиатра;
- наблюдение за пациентами, при выявлении симптомов, подозрительных на активный туберкулез: астении, снижения массы тела (более 10%), субфебрильной лихорадки, кашля с выделением мокроты (более 2-3 недель), одышки, кровохарканья, повышенной потливости и т.д.;
- при подтверждении активного туберкулеза — прекращение терапии, обеспечение противотуберкулезного лечения.

Оценка эффективности и достаточности терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

На 12-16 неделе терапии генно-инженерными биологическими препаратами необходимо оценить эффективность и достаточность терапии. Терапию следует считать эффективной, достаточной и целесообразно продолжать её без изменения если:

- псоритическое поражение на коже разрешилось более чем на 75%;

- уменьшилось количество болезненных и припухших суставов на 20%;
- по лабораторным показателям — констатируется лабораторная «ремиссия», т.е. стабильное снижение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ).

Если на этом этапе определяется недостаточная эффективность терапии рекомендуется последовательная оптимизация схемы лечения:

- назначение наружной терапии (средства с кальципотриолом, глюкокортикостероиды);
- добавление метотрексата (15-20 мг в неделю);
- изменение режима введений (в рамках разрешенного согласно инструкции препарата).

В последующем один раз в 2-3 месяца терапии генно-инженерными биологическими препаратами необходимо оценивать эффективность проводимой терапии (по критериям, используемым на 12-16 недели терапии) и целесообразность ее продолжения. В противном случае — альтернативное лечение, смена ГИБП.

При длительном применении генно-инженерных биологических препаратов (12 месяцев и более) в случае эффективного, успешного лечения и хорошей переносимости терапию следует продолжать в той же дозе и по той же схеме.

1.4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И НЕБИОЛОГИЧЕСКИХ СЕЛЕКТИВНЫХ (ТАРГЕТНЫХ) СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА, ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА.

Инфликсимаб	
Фармакотерапевтическая группа	селективный иммунодепрессант
Включение в перечень ЖНВЛП	включен
Механизм действия	Инфликсимаб является химерным соединением на основе гибридных мышинных и человеческих IgG1 моноклональных антител, обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, являющимся посредником воспалительного ответа и участвующим в реакциях иммунной системы. ФНО-α играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Инфликсимаб быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого фактора некроза опухоли альфа, при этом происходит снижение функциональной активности ФНО-α.

Показания к применению	<p>Псориатический артрит. Лечение больных, страдающих прогрессирующим псориатическим артритом в активной форме.</p> <p>Псориаз. Лечение больных псориазом тяжелой степени, подлежащих системной терапии, а также больных псориазом средней степени тяжести при неэффективности или наличии противопоказаний к ПУВА-терапии.</p>
Противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> • Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб; • другие мышинные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата; • тяжёлый инфекционный процесс, например: сепсис, абсцесс, туберкулёз или иная оппортунистическая инфекция; • сердечная недостаточность — тяжелая или средней степени тяжести; • беременность и грудное вскармливание; • возраст менее 18 лет.
Способ применения и дозы	<p>Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2 часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белково-связывающей активностью (размер пор не более 1.2 мкм).</p>
Лечение псориатического артрита	<p>Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее — каждые 6-8 недель. Лечение можно проводить в комбинации с метотрексатом или без метотрексата (при непереносимости или при наличии противопоказаний).</p>
Лечение псориаза	<p>Первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее — каждые 8 недель.</p> <p>При отсутствии эффекта в течение 14 недель (после введения четырех доз) продолжать лечение не рекомендуется.</p>
Побочное действие	<p>Наиболее частые побочные явления (частота <1:100 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз.</p>

<p>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</p>	<p>Одновременное применение метотрексата или других иммуномодуляторов снижает образование антител к инфликсимабу и повышает концентрацию последнего в плазме. Глюкокортикостероиды заметно не влияют на фармакокинетику инфликсимаба. Не рекомендуется комбинировать лечение инфликсимабом и анакинрой. Данные о взаимодействии между инфликсимабом и другими лекарствами отсутствуют. При проведении инфузии смешивать раствор инфликсимаба с другими лекарственными препаратами не следует.</p>
---	---

Адалимуаб (Хумира)	
<p>Фармакотерапевтическая группа</p>	<p>иммунодепрессивное средство</p>
<p>Включение в перечень ЖНВЛП</p>	<p>включен</p>
<p>Механизм действия</p>	<p>Адалимуаб селективно связывается с ФНО и нейтрализует биологическую функцию ФНО за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55 и р75 рецепторами к ФНО. Также адалимуаб модулирует биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО, включая изменения уровней молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 при значении IC50 0,1-0,2 нМ)</p>
<p>Показания к применению</p>	<p>Взрослые:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами); • хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), псориаз ногтей, когда показана системная терапия. <p>Дети:</p> <ul style="list-style-type: none"> • хронический бляшечный псориаз (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказаны.

Противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> • гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам; • детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 4 лет с хроническим бляшечным псориазом); • инфекционные заболевания, в том числе туберкулез; • совместный прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (например, анакинра и абатацепт); • сердечная недостаточность средней тяжести или тяжелой степени (III/IV функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA (Нью-Йоркской ассоциации кардиологов))
С осторожностью в следующих случаях	<ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующие инфекции в анамнезе; • носительство вируса гепатита В; • злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе; • сердечная недостаточность легкой степени тяжести (I/II функциональный класс по классификации NYHA); • демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе; • пациенты старше 65 лет.
Способ применения и дозы	<p>Препарат вводят подкожно в область бедра или живота, один раз в две недели. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций, пациенты могут самостоятельно вводить себе препарат.</p> <p>Согласно имеющимся данным, возобновление лечения препаратом после его отмены в течение 70 дней или более вызвало клинический ответ такой же интенсивности, как до прекращения приема препарата, с аналогичным профилем безопасности. Если пациент не отвечает на терапию в течение 16 недель терапии, то необходимо тщательно рассмотреть вопрос о необходимости продолжения лечения. Может возникнуть необходимость во временном прекращении применения препарата, например, перед хирургическим вмешательством или в случае развития серьезного инфекционного заболевания. Возобновление лечения адалимумабом возможно.</p> <p>При повторной терапии хронического бляшечного псориаза у детей препаратом необходимо следовать такому же режиму дозирования.</p>

<p>Бляшечный псориаз и псориаз ногтей</p>	<p>Взрослые:</p> <p>Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в две недели, начиная через неделю после начальной дозы.</p> <p>Если через 16 недель терапии у пациента не наблюдается адекватный ответ на терапию, то доза препарата может быть увеличена (40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели). В течение данного периода следует проводить оценку пользы применения и риска нежелательных явлений. Если адекватный ответ достигнут при частоте применения препарата (40 мг) 1 раз в неделю (или 80 мг 1 раз в 2 недели), то далее можно вернуться к обычной поддерживающей дозе (40 мг 1 раз в 2 недели).</p> <p>Дети:</p> <p>Рекомендованный режим дозирования препарата у детей от 4 до 17 лет. Доза подбирается в зависимости от массы тела пациента.</p> <p>От 15 до 30 кг — начальная доза и доза, вводимая через 1 неделю после первой инъекции, составляет 20 мг. Через 2 недели после второй инъекции следует перейти на поддерживающую терапию в дозе 20 мг 1 раз в 2 недели.</p> <p>≥ 30 кг — начальная доза и доза, вводимая через 1 неделю после первой инъекции, составляет 40 мг. Через 2 недели после второй инъекции следует перейти на поддерживающую терапию в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.</p>
<p>Псориатический артрит</p>	<p>Рекомендуемая доза препарата у взрослых составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении препарата терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (в том числе, салицилатами), анальгетиками (наркотическими и ненаркотическими), метотрексатом и другими базисными противоревматическими препаратами может быть продолжена.</p>

Побочное действие	<p>Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как инфекции (например, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и синусит), реакции в месте инъекции (эритема, зуд, кровотечение, боль или отек), головная боль и костно-мышечные боли.</p> <p>Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях при применении препарата. При применении Хумиры сообщалось о смертельных и угрожающих жизни инфекциях (в том числе сепсисе, оппортунистических инфекциях и туберкулезе), реактивации вируса гепатита В (ВГВ) и различных злокачественных опухолях (в том числе лейкемии, лимфоме и Т-клеточной лимфоме печени и селезенки). Сообщалось о случаях серьезных гематологических, неврологических и аутоиммунных реакций. Они включают редкие случаи панцитопении, апластической анемии, центральных и периферических демиелинизирующих явлений, а также сообщения о волчанке, волчаночно-подобных заболеваниях и синдроме Стивенса-Джонсона.</p> <p>У пациентов с различными заболеваниями (псориатический артрит, бляшечный псориаз) наблюдалось повышение уровня АЛТ до 6,1% случаев. По всем показаниям в клинических исследованиях у пациентов с повышенным уровнем АЛТ не наблюдались симптомы гепатита и в большинстве случаев повышения были преходящими и разрешались на фоне продолжающегося лечения.</p> <p>Побочные эффекты у пациентов детского возраста.</p> <p>В целом нежелательные явления у пациентов детского возраста были схожи с явлениями, наблюдавшимися у взрослых пациентов, по частоте и виду.</p>
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	<p>Образование антител было ниже при одновременном назначении препарата с метотрексатом в сравнении с монотерапией. Введение препарата адалимумаб без метотрексата приводило к повышению образования антител, ускорению клиренса и снижению эффективности адалимумаба.</p> <p>Противопоказано применять препарат адалимумаб в комбинации с анакинрой, абатацептом.</p>

<p>Применение во время беременности и в период грудного вскармливания</p>	<p>Женщины, способные к деторождению, должны использовать адекватные методы контрацепции для предотвращения беременности и продолжать их применение в течение, по крайней мере, 5 месяцев после последнего введения препарата адалимумаб.</p> <p>Применять адалимумаб во время беременности следует только при очевидной необходимости.</p> <p>Младенцам, которые подвергались воздействию адалимумаба внутриутробно, не рекомендуется введение живых вакцин в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба у матери во время беременности.</p> <p>Грудное вскармливание.</p> <p>Пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка следует рассматривать с учетом клинической необходимости лечения адалимумабом у матери и вероятности развития побочных эффектов вследствие воздействия адалимумаба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.</p>
---	--

Этанерцепт (Энбрел)	
Фармакотерапевтическая группа	фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)
Включение в перечень ЖНВЛП	включен
Механизм действия	<p>Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. Таким образом, этанерцепт предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО, способствуя биологической инактивации ФНО. Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, передающими сигнал по нисходящей (например, цитокины, молекулы адгезии или протеиназы). И эти ответы могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО</p>
Показания к применению	<p>Ювенильный идиопатический полиартрит (в частности, псориатический артрит у подростков в возрасте старше 12 лет).</p> <p>Лечение псориатического артрита у подростков в возрасте старше 12 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.</p>

	<p>Псориатический артрит.</p> <p>Лечение активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, когда ответ на терапию базисными противовоспалительными препаратами был неадекватным.</p> <p>Псориаз.</p> <p>Лечение взрослых с псориазом умеренной и тяжелой степенью выраженности, у которых имеются противопоказания или непереносимость другой системной терапии, включающей циклоспорин, метотрексат или PUVA-терапию.</p> <p>Лечение детей в возрасте 6 лет и старше с хроническим псориазом тяжелой степени выраженности, у которых наблюдалась непереносимость или недостаточный ответ на другую системную или фототерапию.</p>
Противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата; • сепсис или риск возникновения сепсиса; • активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции; • период грудного вскармливания; • эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) и распространенного олигоартрита у детей в возрасте до 2 лет не изучались. • эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения псориаза у детей в возрасте до 6 лет не изучались. • эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения псориатического артрита и артрита, ассоциированного с энтезитами, у детей в возрасте младше 12 лет не изучались.
С осторожностью в следующих случаях	<p>Демиелинизирующие заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), состояния иммунодефицита; заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты), алкогольный гепатит среднетяжелого и тяжелого течения, гепатит С, дискразия крови, нервные болезни (рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, поперечный миелит).</p>
Способ применения и дозы	<p>Подкожно. Лечение Этанерцептом должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ювенильного идиопатического полиартрита, псориатического артрита или псориаза.</p>

Псориаз

Взрослые.

Рекомендуемая доза — 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Возможно введение 50 мг препарата один раз в неделю путем однократной подкожной инъекции или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно. В качестве альтернативы можно применять Энбрел по 50 мг дважды в неделю на протяжении не более 12 недель. При необходимости продолжения лечения Энбрел следует вводить в дозе 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Терапию следует проводить до достижения ремиссии и, как правило, не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается положительной динамики симптомов. В некоторых случаях продолжительность лечения может составить более 24 недель.

У взрослых пациентов в зависимости от оценки врача и индивидуальных особенностей пациента терапию можно проводить непрерывно или с перерывами. При необходимости повторного назначения Энбрела, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Рекомендуется назначать дозу 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Пожилые пациенты (65 лет и старше).

Нет необходимости корректировать дозу или способ применения.

Дети.

Псориаз (дети в возрасте 6 лет и старше).

Доза определяется из расчета 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг). Препарат вводится один раз в неделю, длительность терапии составляет не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается ответа на проводимую терапию. При необходимости повторного назначения препарата Энбрел, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Доза препарата — 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

В случае пропуска дозы в положенное время, необходимо ввести препарат сразу же, как только об этом вспомнили, но при условии, что следующая инъекция должна быть не ранее, чем через день. В противном случае необходимо пропустить забытую инъекцию и сделать вовремя очередную инъекцию.

Псориатический артрит	<p>Взрослые. Рекомендуемая доза — 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза — 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.</p> <p>Дети. Псориатический артрит (клинический вариант ювенильного идиопатического полиартрита) (подростки старше 12 лет).</p> <p>Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов. Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.</p>
Побочное действие	<p>К наиболее распространенным нежелательным реакциям относятся реакции в месте инъекции (такие как боль, припухлость, зуд, покраснение и кровотечение в месте прокола), инфекции (такие как инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекции мочевого пузыря и инфекции кожи), аллергические реакции, образование антител, зуд и повышение температуры.</p>
	<p>Были также зарегистрированы серьезные нежелательные реакции. Серьезные инфекции поражают менее 1 из 100 пациентов, получающих лечение препаратом. Были также зарегистрированы случаи разных злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, легкого, кожи и лимфатических узлов (лимфома); случаи серьезных гематологических, неврологических и аутоиммунных реакций. Центральные и периферические демиелинизирующие заболевания наблюдались редко и очень редко, соответственно. Регистрировались редкие случаи волчанки, патологических состояний, связанных с волчанкой, и васкулита.</p>
	<p>Побочные реакции у детей. В целом частота и виды побочных реакций у детей были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов. Отличия от взрослых и другие характерные особенности описаны ниже.</p>

	<p>Инфекции, которые наблюдались в клинических исследованиях у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом в возрасте от 2 до 18 лет, были легкой и умеренной степени выраженности, а их виды не противоречили тем, которые обычно встречаются среди амбулаторных пациентов. Сообщения о тяжелых нежелательных явлениях включали ветряную оспу с симптомами асептического менингита, которые разрешились без осложнений, аппендицит, гастроэнтерит, депрессию/расстройства личности, язвы кожи, эзофагит/гастрит, септический шок, вызванный стрептококками группы А, сахарный диабет I типа и инфекции мягких тканей и послеоперационных ран.</p>
<p>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</p>	<p>Анакинра. Совместное применение препарата Энбрел и анакинры не показало клинического преимущества и поэтому не рекомендуется.</p> <p>Абатацепт. Данная комбинация лекарственных препаратов не продемонстрировала клинических преимуществ и поэтому не рекомендуется.</p> <p>Сульфасалазин. У пациентов, которым на фоне лечения сульфасалазином вводили Энбрел, описано значительное снижение числа лейкоцитов по сравнению с теми пациентами, которые принимали только Энбрел или только сульфасалазин.</p> <p>Не наблюдалось нежелательных лекарственных взаимодействий у пациентов при одновременном применении препарата Энбрел с глюкокортикостероидами, салицилатами (за исключением сульфасалазина), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), анальгетиками или метотрексатом.</p>
<p>Применение во время беременности и в период грудного вскармливания</p>	<p>Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется использовать соответствующий способ контрацепции во избежание наступления беременности в течение терапии препаратом этанерцепт и в течение трех недель после ее прекращения.</p> <p>Применять препарат во время беременности возможно только при очевидной необходимости. В этом случае не рекомендуется введение живых вакцин младенцам в течение 16 недель после получения матерью последней дозы этанерцепта.</p> <p>Следует либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить прием препарата во время грудного вскармливания, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу от терапии для матери.</p>

Вакцинация	Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения препаратом. Рекомендуется, чтобы до начала лечения препаратом Энбрел дети и подростки по возможности получили все необходимые прививки в соответствии с действующим национальным календарем прививок. У большинства пациентов с псориатическим артритом, получающих Энбрел, наблюдалось повышение В-клеточного иммунного ответа на пневмококковую полисахаридную вакцину, но титры в целом были несколько ниже; двукратное увеличение титров наблюдалось у меньшего числа пациентов по сравнению с пациентами, не получающими Энбрел.
------------	--

Голимумаб (Симпони)	
Фармакотерапевтическая группа	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)
Включение в перечень ЖНВЛП	включен
Механизм действия	<p>Голимумаб — это человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, которые образуют высокоаффинные стабильные комплексы «антиген-антитело» как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) человека, предотвращая связывание ФНО-α с его рецепторами. Повышенная экспрессия ФНО-α наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе псориатическом артрите (ПСА) и аксиальном спондилоартрите (анкилозирующем спондилите (АС) и нерентгенографическом аксиальном спондилоартрите). ФНО-α играет важную роль в развитии воспаления и деструкции суставов, которые характерны для этих заболеваний. Связывание ФНО-α человека голимумабом приводит к ингибированию (или подавлению) экспрессии молекул адгезии, в том числе Е-селектина, молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, голимумаб ингибирует индуцированную ФНО-α секрецию интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками.</p>

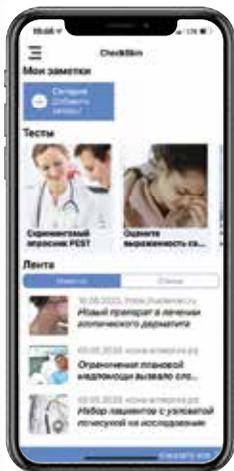
Показания к применению	Псориатический артрит: применяют в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию базисным противовоспалительным препаратом оказался неадекватным.
Противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу; • препарат Симпони содержит сорбитол. Пациентам с редким наследственным заболеванием непереносимости фруктозы противопоказан прием препарата Симпони; • активный туберкулез (ТБ) или иные тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции; • умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA); • беременность; • период кормления грудью; • детский возраст до 18 лет.
С осторожностью в следующих случаях	<p>Инфекции. Не следует назначать пациентам с клинически выраженной активной инфекцией. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе.</p> <p>Перед началом или в процессе лечения препаратом пациентов, посещавших или проживавших в регионах, эндемичных по инвазивным микозам, таким как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или бластомикоз, необходимо тщательно взвесить возможную пользу и риск лечения Симпони. У пациентов в зоне риска, получающих терапию препаратом, при возникновении серьезного системного заболевания необходимо учитывать возможность развития инвазивного микоза. Необходимо рассмотреть возможность назначения эмпирической противогрибковой терапии еще до завершения процесса диагностики заболевания.</p> <p>Туберкулез. Сообщались случаи развития активного туберкулеза на фоне терапии голимумабом. Большинство случаев было с внелегочной локализацией в виде как локального, так и диссеминированного заболевания. При диагностировании латентного туберкулеза следует начать соответствующую терапию до начала терапии Симпони. У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, но у которых латентный туберкулез не подтвержден тестом, следует рассмотреть необходимость противотуберкулезной терапии до начала терапии Симпони.</p>

	<p>Реактивация вируса гепатита В. Хронические носители вируса гепатита В должны находиться под тщательным наблюдением перед началом лечения, во время лечения и в течение нескольких месяцев после прекращения лечения Симпони. При реактивации вирусной инфекции лечение должно быть прекращено и назначена соответствующая противовирусная терапия.</p> <p>Злокачественные опухоли. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам со злокачественными опухолями в анамнезе или при продолжении терапии в случае развития злокачественной опухоли.</p> <p>Лимфома и лейкоз. В контролируемых клинических исследованиях случаи лимфомы и лейкозов регистрировали чаще на фоне Симпони, чем у пациентов в контрольной группе, получающих плацебо.</p> <p>Нелимфоцитарные злокачественные опухоли. Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с ХОБЛ, а также пациентам с высоким риском, например, хроническим курильщикам.</p>
	<p>Дисплазия/рак толстой кишки. Всех пациентов с язвенным колитом, у которых повышен риск развития дисплазии или рака толстой кишки (например, пациентов с затянувшимся язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), и пациентов с наличием дисплазии или рака толстой кишки в анамнезе следует регулярно обследовать (до начала и во время терапии) на предмет появления дисплазии. У пациентов, принимающих Симпони, с впервые выявленной дисплазией, следует тщательно оценить возможный риск и ожидаемую пользу терапии и принять решение о необходимости продолжения или прекращения терапии.</p> <p>Злокачественные новообразования кожи. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожных покровов у пациентов, особенно у пациентов с наличием факторов риска развития злокачественных новообразований кожи.</p>

	<p>Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (I/II класс по NYHA). Пациенты должны находиться под наблюдением и, в случае возникновения новых или ухудшения имеющихся признаков сердечной недостаточности, терапия должна быть прекращена.</p> <p>Неврологические нарушения. У пациентов с существующими или недавно появившимися демиелинизирующими заболеваниями необходимо тщательно взвешивать пользу и риск лечения перед назначением Симпони. В случае развития таких заболеваний терапия должна быть прекращена.</p> <p>Хирургическое лечение. При выполнении операций пациентам необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная терапия в случае их возникновения.</p> <p>Аутоиммунные процессы. При появлении клинических симптомов волчаночноподобного синдрома и положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК терапия должна быть прекращена.</p> <p>Сочетанное применение препарата Симпони и препарата анакинра: не рекомендуется.</p> <p>Сочетанное применение препарата Симпони и препарата абатацепт: не рекомендуется.</p> <p>Совместное применение с другими биологическими препаратами: не рекомендуется ввиду возможного увеличения риска развития инфекций.</p> <p>Гематологические реакции. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с цитопенией или наличием серьезных случаев цитопении в анамнезе. Пациенты с развитием признаков гематологических нарушений (персистирующая лихорадка, кровоподтеки, кровотечения, бледность) должны быть немедленно обследованы. В случае выраженных гематологических нарушений терапия должна быть прекращена.</p>
Способ применения и дозы	<p>Под контролем врача. После обучения технике подкожных инъекций пациенты могут сами вводить себе препарат. Препарат Симпони 50 мг вводят подкожно ежемесячно в один и тот же день месяца.</p>

Псориатический артрит	<p>Препарат Симпони 50 мг вводят подкожно ежемесячно в один и тот же день месяца.</p> <p>При отсутствии клинического эффекта между 12–14 неделями терапии (3–4 инъекции) необходимо оценить целесообразность дальнейшего применения препарата.</p> <p>Пациенты с массой тела более 100 кг при отсутствии адекватного ответа после 3–4 инъекций возможно рассмотреть увеличение дозы голимумаба до 100 мг ежемесячно, принимая во внимание возможное увеличение риска серьезных неблагоприятных реакций, связанного с повышением дозы. При отсутствии эффекта после 3–4 инъекций голимумаба по 100 мг необходимо повторно оценить целесообразность дальнейшего применения препарата.</p> <p>Пропуск инъекции. Если инъекция не была проведена в запланированную дату, следующее введение препарата должно быть произведено так скоро, как это возможно. В случае самостоятельного введения препарата Симпони пациентом не следует увеличивать дозу в целях компенсации пропущенной инъекции.</p> <p>Пожилые пациенты (≥ 65 лет) Коррекция дозы не требуется.</p> <p>Пациенты с нарушением функции почек и/или печени. Действие препарата Симпони не изучалось у таких пациентов: специальных рекомендаций по дозированию нет.</p>
Побочное действие	<p>В контролируемом периоде базовых клинических исследований пациентов с ПсА наиболее частой нежелательной реакцией была инфекция верхних дыхательных путей. Среди серьезных нежелательных реакций наблюдались случаи тяжелых инфекций (включая сепсис, пневмонию, туберкулез, инвазивные грибковые и оппортунистические инфекции), демиелинизирующие заболевания, реактивация вирусного гепатита В, хроническая сердечная недостаточность, аутоиммунные заболевания (волчаночноподобный синдром), гематологические нарушения, серьезные системные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию), васкулит, лимфома и лейкоз.</p>

<p>Применение во время беременности и в период грудного вскармливания</p>	<p>Женщины детородного возраста при проведении лечения голимумабом и в течение по крайней мере 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции.</p> <p>Беременность. Использование голимумаба у беременных женщин не рекомендовано. Голимумаб проникает через плаценту. Как следствие, такие дети могут иметь повышенный риск развития инфекций, и введение им живых вакцин не рекомендовано в течение 6 месяцев от последнего введения голимумаба матери.</p> <p>Период грудного вскармливания. Применение Симпони при грудном вскармливании в течение как минимум 6 месяцев после последней инъекции голимумаба противопоказано.</p>
---	---



Бесплатное мобильное приложение
для пациентов с псориазом
и атопическим дерматитом

CheckSkin

Незаменимые функции приложения:



Контроль
течения
псориаза



Новые
методики
лечения



Навигация
до нужного
специалиста

Скачайте приложение в

