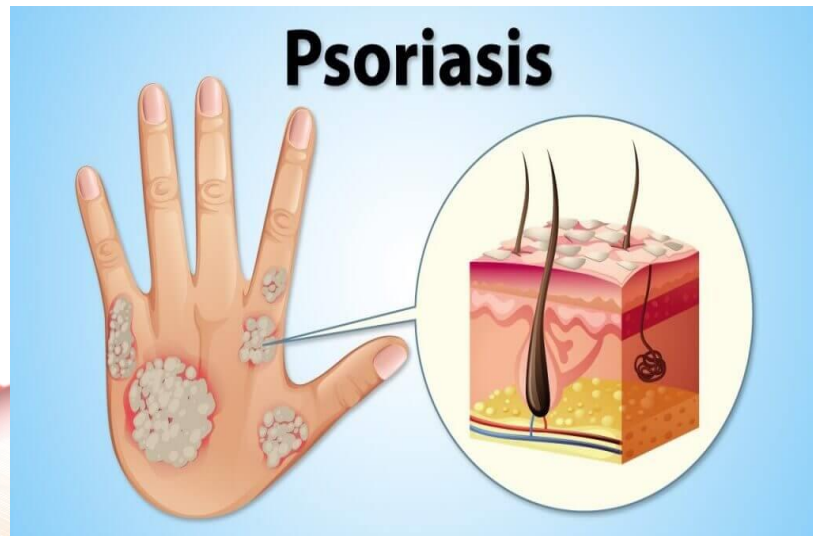


Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

## ***КРИТЕРИИ ВЫБОРА БОЛЕЗНЬМОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ***



доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка  
Христуленко А.Л.,

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка  
Гнилицкая В.Б.,

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка  
Стуликова Е.Л.

г. Донецк 09 ноября 2022 г.

# ПСОРИАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Псориаз** – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы 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.

# ***ПСОРИАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ***

**Псориаз может сопровождаться изменениями в различных органах и системах - опорно-двигательной, пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, репродуктивной. Накопленные данные позволяют рассматривать это заболевание как системную **«псориатическую болезнь»** с преимущественно кожными проявлениями**

# Псориазический артрит (ПсА)

- ❑ Развивается у 20-40% больных псориазом
- ❑ Поражает мужчин и женщин в одинаковой степени
- ❑ Дебют заболевания в возрасте от 20 до 30 лет
- ❑ 20 % пациентов являются инвалидами при постановке диагноза



# CASPAR критерии псориазического артрита, 2006

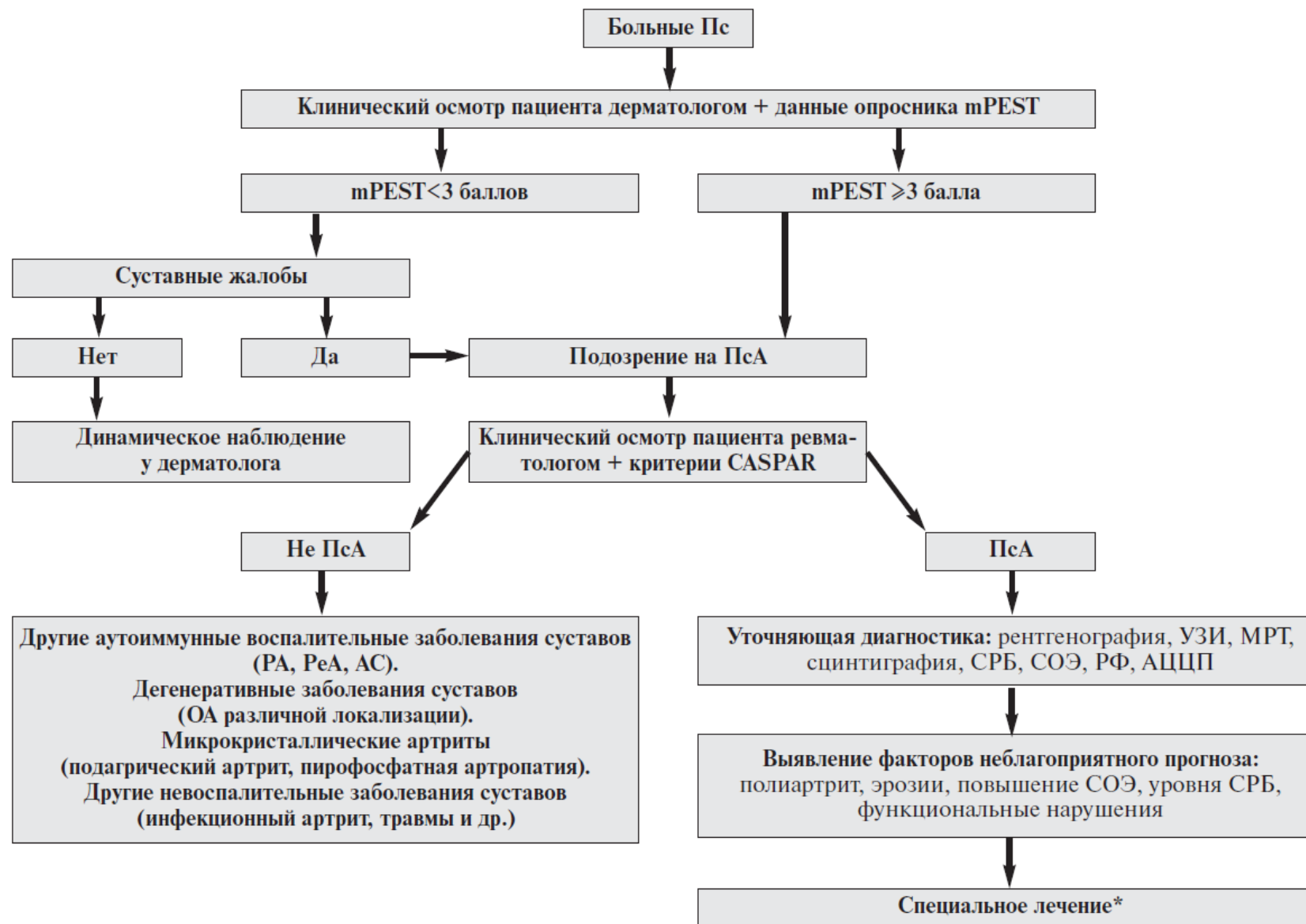


**Для соответствия критериям CASPAR у пациента должно быть воспалительное заболевание суставов (периферических, позвоночника или энтезисов) в комбинации с  $\geq 3$  баллами из приведенных 5 категорий**

## Таблица Клинические формы ПсА

*Примечание.* ДМФС – дистальные межфаланговые суставы; ПМФС – проксимальные межфаланговые суставы; ПлФС – плюснефаланговые суставы; ПяФС – пястно-фаланговые суставы; ЧПС – число припухших суставов; РА – ревматоидный артрит; ПсСп – псориатический спондилит; КПС – крестцово-подвздошные сочленения; АС – анкилозирующий спондилит

Клинические формы ПсА	Основная характеристика
<b>Дистальная</b>	Преимущественное поражение ДМФС кистей и стоп. Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп наблюдается у 5% больных ПсА. Вовлечение ДМФС наряду с другими суставами часто встречается при других клинических вариантах ПсА
<b>Асимметричный моно-, олигоартрит</b>	Отмечается у большинства больных ПсА (до 70%). Обычно поражаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые суставы, а также ПМФС кистей и стоп, ПлФС, ПяФС, при этом общее ЧПС $\leq 4$
<b>Ревматоидоподобная</b>	Симметричный полиартрит. Наблюдается у 15–20% пациентов с ПсА. Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при РА. Часто можно видеть асимметричный полиартрит $\geq 5$ суставов
<b>ПсСп изолированный или в сочетании с периферическим артритом</b>	Характеризуется воспалительным поражением позвоночника, КПС, аналогичным таковому при АС, часто (около 50% случаев) сочетается с периферическим артритом, редко (2–4%) отмечается изолированный спондилит
<b>Мутилирующий артрит</b>	Редкая клиническая форма ПсА, выявляется у 5% больных, характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической» деформации, укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. В то же время локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться



*\*Специальное лечение основных проявлений ПсА проводится в соответствии с актуальными рекомендациями.*

Алгоритм

## GRAPPA/EULAR/AAD/ACR рекомендации по лечению ПсА (2006,2009,2012, 2016)

- ▶ EULAR – Европейская ассоциация ревматологов
- ▶ AAD – Американская Академия дерматологов
- ▶ ACR - Американская Ассоциация ревматологов
- ▶ GRAPPA - Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – мультинациональная группа изучения и оценки псориаза и псориатического артрита, состоящая из ревматологов и

Kavanaugh AF, Ritchlin CT: Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines/J. Rheumatol. 33, 1417-1421 (2006).

AAD/ACR Guidelines for the management of psoriasis and psoriatic arthritis 2009;68:1387-1394.

EULAR recommendations for management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies  
Ann Rheum Dis – 2012.-v.71.4-12

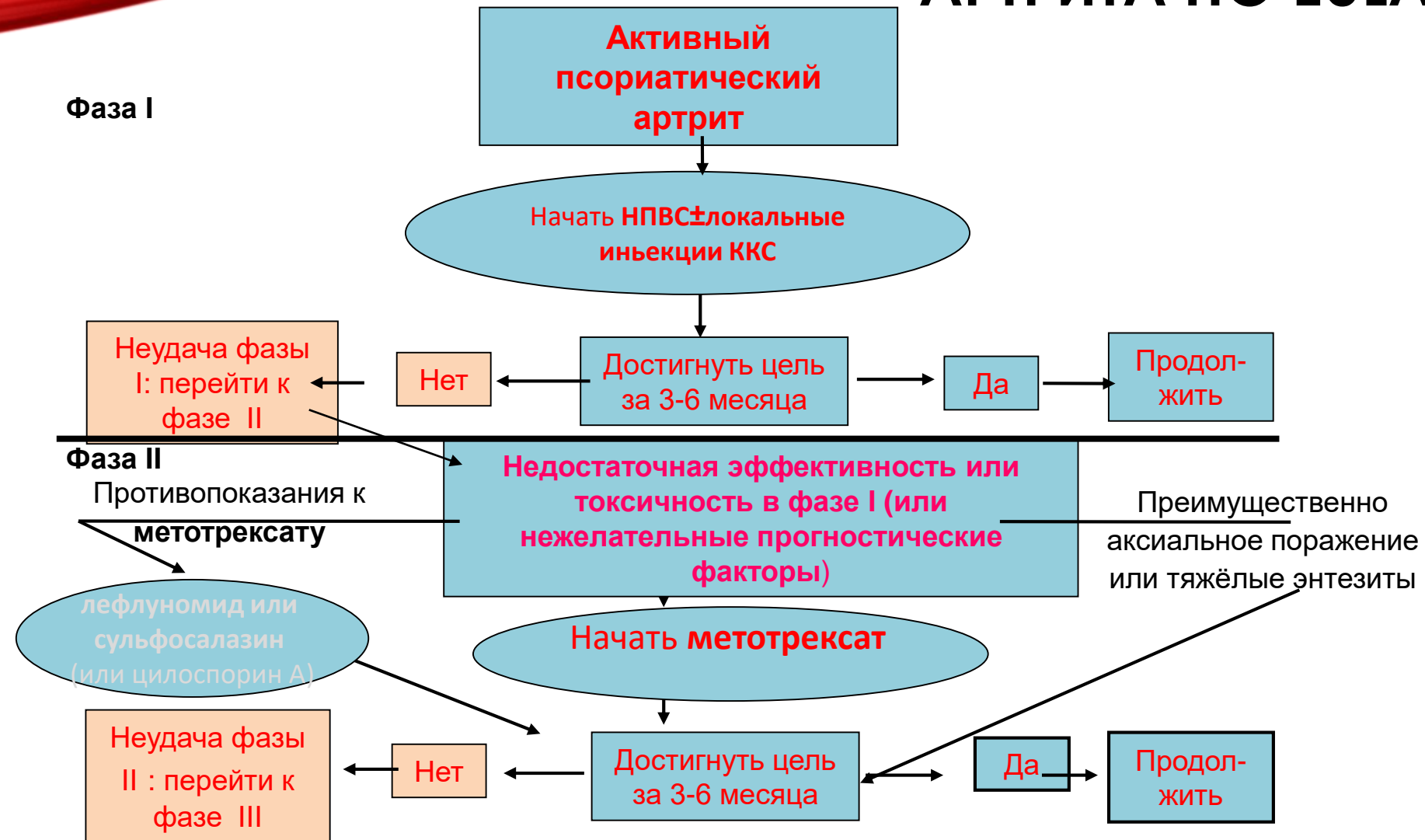


## GRAPPA/EULAR/AAD (2006,2009,2012,2016, 2018) цели лечения

- Сохранение и **улучшение** качества жизни пациентов за счет:
- Контроля симптомов (снижение активности воспалительного процесса в суставах и позвоночнике), замедление и **предотвращение структурных изменений (деструкции) суставов**
- Подавление системных проявлений ПА и поражения кожи
- Ремиссия заболевания (длительный контроль)**

Таблица. Обновленные рекомендации EULAR по лечению ПсА		
Основополагающие принципы		Уровень согласия
A	ПсА – это гетерогенное и потенциально тяжелое инвалидизирующее заболевание, лечение которого может потребовать мультидисциплинарного подхода	9,6±1,1
B	Лечение пациентов с ПсА должно быть направлено на обеспечение надлежащего ухода и базироваться на совместных решениях пациента и ревматолога с учетом эффективности, безопасности и стоимости терапии	9,2±1,7
C	Ревматологи – это специалисты, которые оказывают первую медицинскую помощь пациентам с мышечно-скелетной манифестацией ПсА; при наличии специфических поражений кожных покровов ревматологам и дерматологам следует объединить усилия и совместно диагностировать, а также лечить данное заболевание	9,5±0,8
D	Первичная цель лечения больных ПсА заключается в максимальном улучшении качества жизни, которое достигается посредством контролирования симптомов заболевания, профилактики структурных повреждений, нормализации функциональной и социальной активности; устранение воспалительного процесса является неотъемлемым компонентом, необходимым для достижения данной цели	9,6±1,0
E	При лечении пациентов с ПсА и внесуставными проявлениями необходимо учитывать наличие метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей патологии	9,5±1,0

# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ПО EULAR

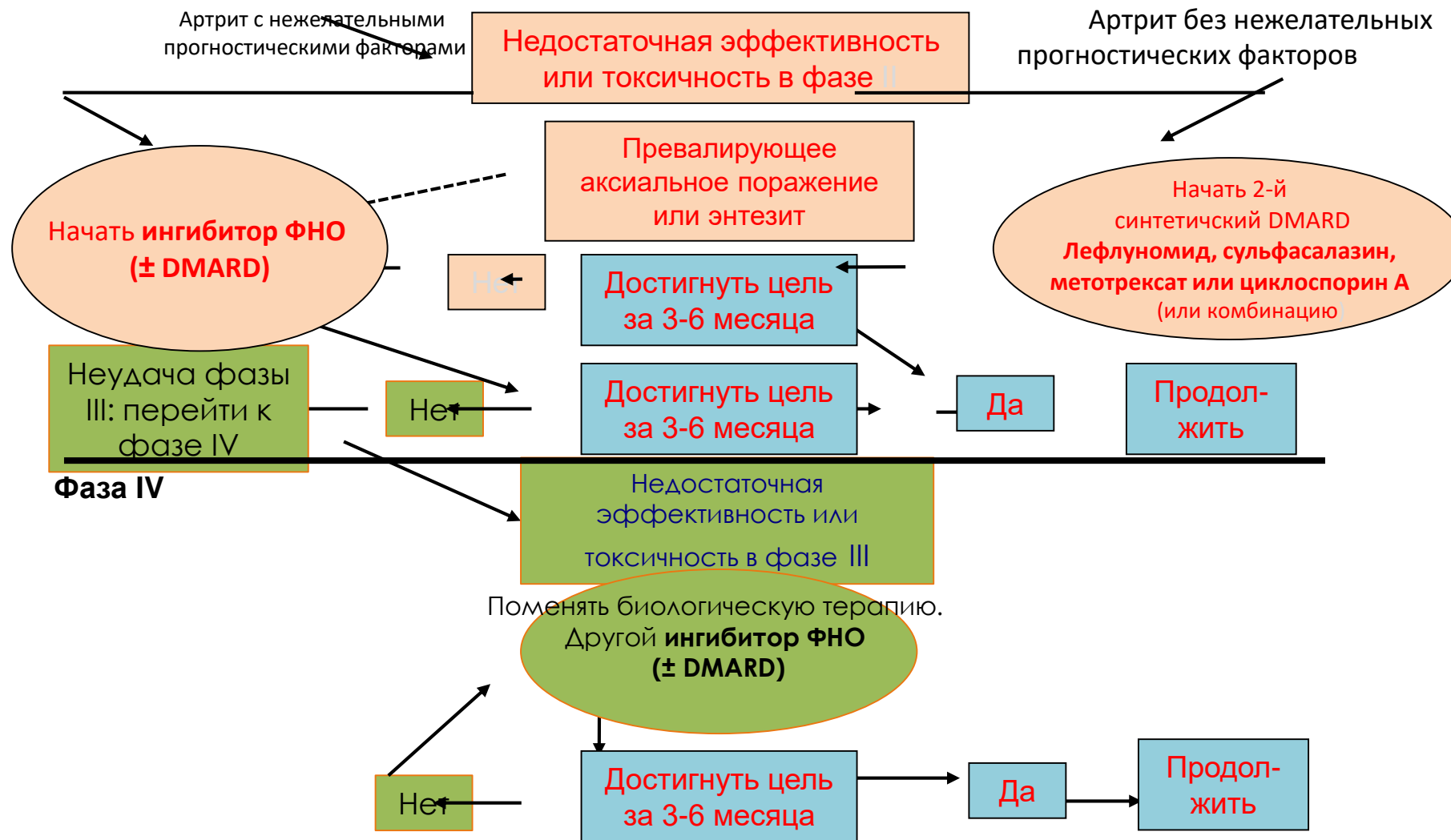


НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ККС - кортикостероиды

Адаптировано из Gossec L et al., Ann Rheum Dis. 2018 Jan;71(1):4-12

# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ПО EULAR - ПРОДОЛЖЕНИЕ

## Фаза III



ФНО – фактор некроза опухоли; DMARD – препарат, модифицирующий течение заболевания

Адаптировано из Gossec L et al., Ann Rheum Dis. 2018 Jan;71(1):4-12

- ❑ **Базисные препараты необходимо назначать с момента установления диагноза всем больным с активным ПсА**
- ❑ **Метотрексат** является первым синтетическим БП в стратегии лечебной тактики при ПсА (25 мг/нед, парентеральная форма! )
- ❑ При неэффективности или непереносимости Мт для лечения ПсА используются другие **синтетические БП: сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин А**
- ❑ При неэффективности первой лечебной тактики через 3 мес назначаются **таргетные синтетические БП** (апремиласт, тофацитиниб)

## Принципы лечения ПсА биологические БПВП

- При неэффективности первой лечебной тактики через 3 мес назначаются **биологические БП** (инфликсимаб, адалимумаб (хумира), этанерцепт (энбрел), секукинумаб (козентикс), устекинумаб (стелара).
- ГИБП – в настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО $\alpha$  – инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира), этанерцепт (энбрел), голимумаб (симпони), цертолизумаба пэгол
- моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 12/23 – устекинумаб (стелара),
- к ИЛ17 – секукинумаб (козэнтикс)

Таргетные синтетические БПВП

для лечения ПСА зарегистрированы  
лекарственные средства

- ❖ Апремиласт (Отесла)
- ❖ Тофацитиниб (ТОФА) с 2015 г. ПСА

Таргетные синтетические БПВП

- ❖ Тофацитиниб (ТОФА) ингибитор янус-киназ, разрешен в РФ для применения у больных с РА (с 2013 г.) и Пс (с 2015 г.).

В апреле 2018 г. этот препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с активным ПСА с неадекватным ответом на один или несколько сБПВП

## Таргетные синтетические БПВП

- ❖ **Апремиласт** – пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4  
представитель нового класса малых молекул (блокаторы сигнальных путей) рекомендуется для лечения (с 2018 г. ПСА):
  - ❖ пациентов с активным ПСА при отсутствии ремиссии или невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне терапии сБПВП
  - ❖ пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть назначено лечение сБПВП, ГИБП, или при «ускользании» эффекта на фоне применения ГИБП
  - ❖ при наличии коморбидных заболеваний (например, инфекции, СД, МС, болезни печени, ожирение).

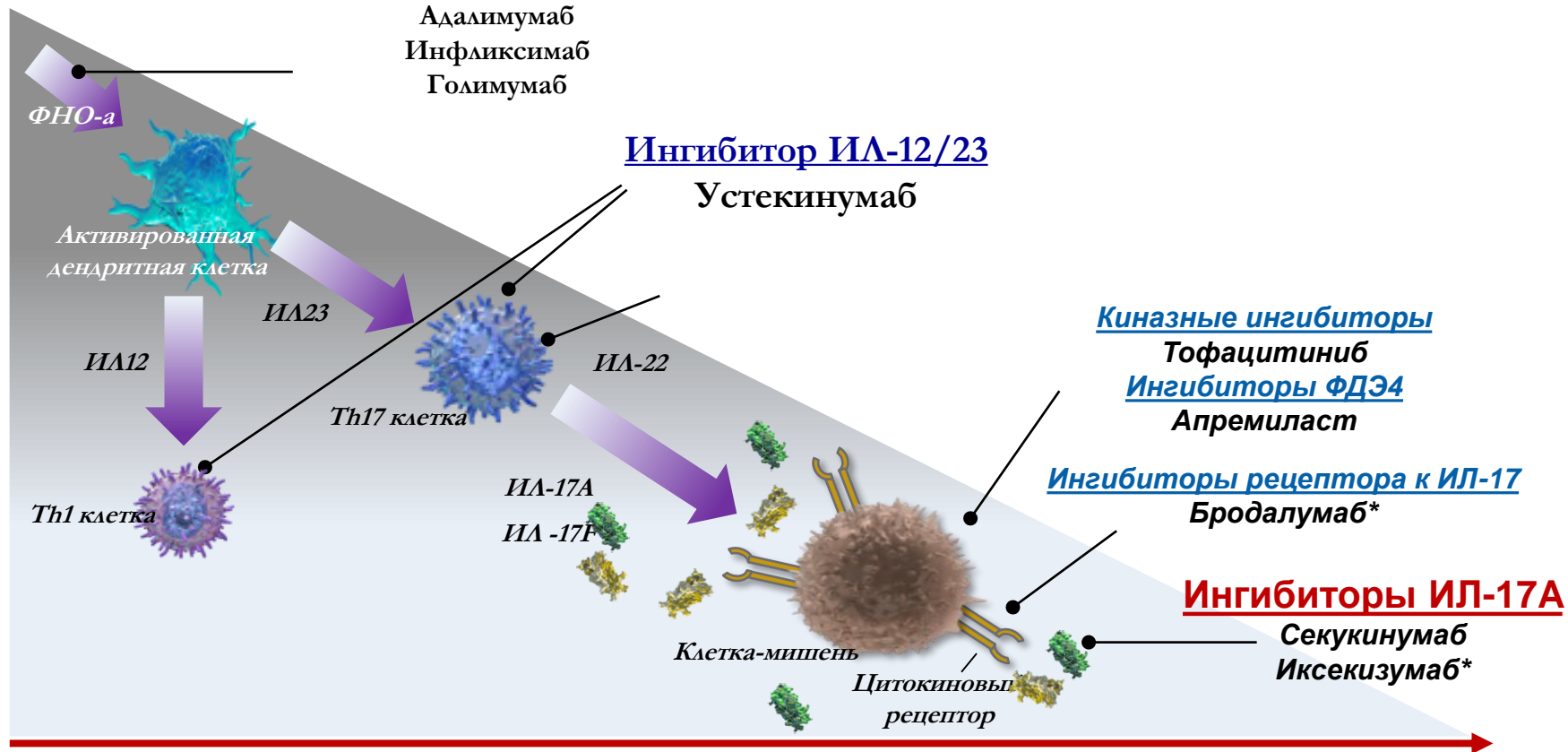


- ❑ Имеются убедительные доказательства центральной роли ИЛ-17А в качестве триггера **поражений кожи, суставов и энтезисов при ПсА**
- ❑ **Секукинумаб (Козэнтис) тормозит рентгенологическое прогрессирование у пациентов с ПсА**
- ❑ Секукинумаб (козэнтис) способствует **облегчению боли уже на 1й неделе**, стабильному улучшению течения ПсА в течение как минимум **3х лет**, а также **полному** разрешению энтезитов у пациентов с ПсА (у 77% через 2 года)
- ❑ Секукинумаб доказал превосходство в прямых сравнениях с этанерцептом и устекинумабом при псориазе, а также преимущество при не прямых сравнениях с адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом при ПсА

# СПЕКТР ВОЗМОЖНЫХ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

## Ингибиторы ФНО-а

Этанерцепт  
Адалимумаб  
Инфликсимаб  
Голимумаб



Увеличение специфичности ингибирования

# Лечение ПсА

## Рекомендуемые дозы применения ГИБП

*Инфликсимаб* 5 мг/кг внутривенно капельно на 0-2-6 неделе, далее каждые 6-8 недель, при отсутствии эффекта в течение 6 недель продолжать лечение нецелесообразно.

*Адалимумаб* 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

*Этанерцепт* 50 мг 1 раз в неделю подкожно.

*Голимумаб* 50 мг 1 раз в 28 дней подкожно. У пациентов с весом более 100 кг голимумаб применяют в дозе 100 мг подкожно с той же частотой.

*Цертолизумаб пегол* используют сначала в индукционной дозе по 400 мг подкожно на 0-2-4 неделе, далее по 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 400 мг подкожно 1 раз в 4 недели.

*Устекинумаб* 45 мг подкожно, второе введение проводят через 4 недели, далее каждые 12 недель. У пациентов с весом более 100 кг устекинумаб применяют в дозе 90 мг подкожно с той же частотой

## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ БП (EULAR 2012, 2016, 2018)

- Корректный диагноз ПсА**
- По меньшей мере 3 болезненных/отекших сустава (дактилит=1 сустав)**
- Резистентный к лечению моно-олигоартрит крупного сустава или энтезиты**
- Недостаточно эффективное лечение 1-3 БП в течение 3-6 мес**

- ❑ *Перед началом лечения ингибиторами ФНО-α пациенту необходимо пройти обследование у специалиста-фтизиатра для исключения туберкулеза:*
  - **сбор подробного анамнеза**
  - **туберкулиновая проба (реакция Манту) и рентгенография органов грудной клетки**
  
- ❑ *Лечение биологическими препаратами не проводится если диагностирован активный туберкулез (ТБ)*
  
- ❑ *При наличии латентного ТБ перед началом лечения ингибиторами ФНО-α пациенту может быть назначено профилактическое противотуберкулезное лечение:*  
**изониазид 300 мг и вит В (400 мг в сутки) в течение 6 месяцев**

**❑ *Предупреждение пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения симптомов возможной инфекции (повышение температуры, постоянный кашель, уменьшение массы тела)***

**❑ *Провести всю необходимую вакцинацию перед началом лечения.***

**Во время лечения можно проводить вакцинацию, за исключением применения живых вакцин.**

**❑ У пациентов с сердечной недостаточностью лечение биологическими препаратами проводится с осторожностью и под тщательным контролем их состояния.**

*Необратимые повреждения суставов диктуют необходимость раннего назначения более эффективной терапии — терапии биологическими препаратами*

Биологические препараты обеспечивают :

**клинический ответ**

Уменьшение:  
Воспаления, боли,  
скованности в суставах

**рентгенологический ответ**

Замедление структурного  
повреждения, числа  
эрозий -  
рентгенологического  
прогрессирования в  
суставах

# Рекомендации по лечению ПсА





# Лечение периферического артрита

Активность периферического артрита	Лечение
Низкая, без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП, ВСГК
Умеренная или высокая + факторы неблагоприятного прогноза	сБПВП, тсБПВП (апремиласт)
Умеренная или высокая + факторы неблагоприятного прогноза	Ингибиторы ФНО $\alpha$ УСТ СКМ

## Общие рекомендации по лечению спондилита

Активность спондилита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, физиотерапия, образование пациентов, простое обезболивание, ЛФК
Умеренная или высокая + функциональные нарушения	Ингибиторы ФНО $\alpha$ , СКМ УСТ

*Примечание.* ЛФК – лечебная физкультура.

## Общие рекомендации по лечению энтезита

Активность энтезита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, ВСГК, физиотерапия
Умеренная или высокая + функциональные нарушения	НПВП, сБПВП, тсБПВП (апремиласт), ингибиторы ФНО $\alpha$ , УСТ, СКМ

## Общие рекомендации по лечению дактилита

Активность дактилита	Лечение
Поражение ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП, ВСГК
Поражение многих пальцев, эрозии суставов и выраженные функциональные нарушения	НПВП, ВСГК, сБПВП, тсБПВП (апремиласт), ингибиторы ФНО $\alpha$ , УСТ, СКМ

Активность заболевания:

✓ Критерии ответа на лечение  
Американской коллегии  
ревматологов (ACR)

Критерии эффективности лечения

ACR 20/50/70

20%/50%/70% улучшения: число припухших/болезненных суставов  
+ 3 критерия из 5

|

ЧПС  
ЧБС

+

- Общ. оценка акт-ти заболевания врачом (ВАШ)
- Общ. оценка акт-ти заболевания пациентом (ВАШ)
- Уровень боли по оценке пациентом (ВАШ)
- Функц. состояние, оцениваемое пациентом по шкале HAQ-DI
- Уровень СОЭ или СРБ

Выраженный клинический ответ – достижение и удержание ACR70 на протяжении  $\geq 6$  месяцев подряд

# Методы оценки эффективности терапии при ПсА

## Периферический артрит

- ACR
- PsARC
- DAS (DAS, DAS44, DAS28)
- Модифицированный суставной индекс Ричи

## Рентгенологические изменения

- Модифицированный счёт Sharp

## Кожные проявления

- PASI 50/75/90
- BSA
- Динамика изменений бляшек

## Качество жизни

- SF-36
- HAQ
- DLQI
- FACIT



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**