

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФНМФО
Зав. кафедрой: д.м.н., проф.Проценко О.А.

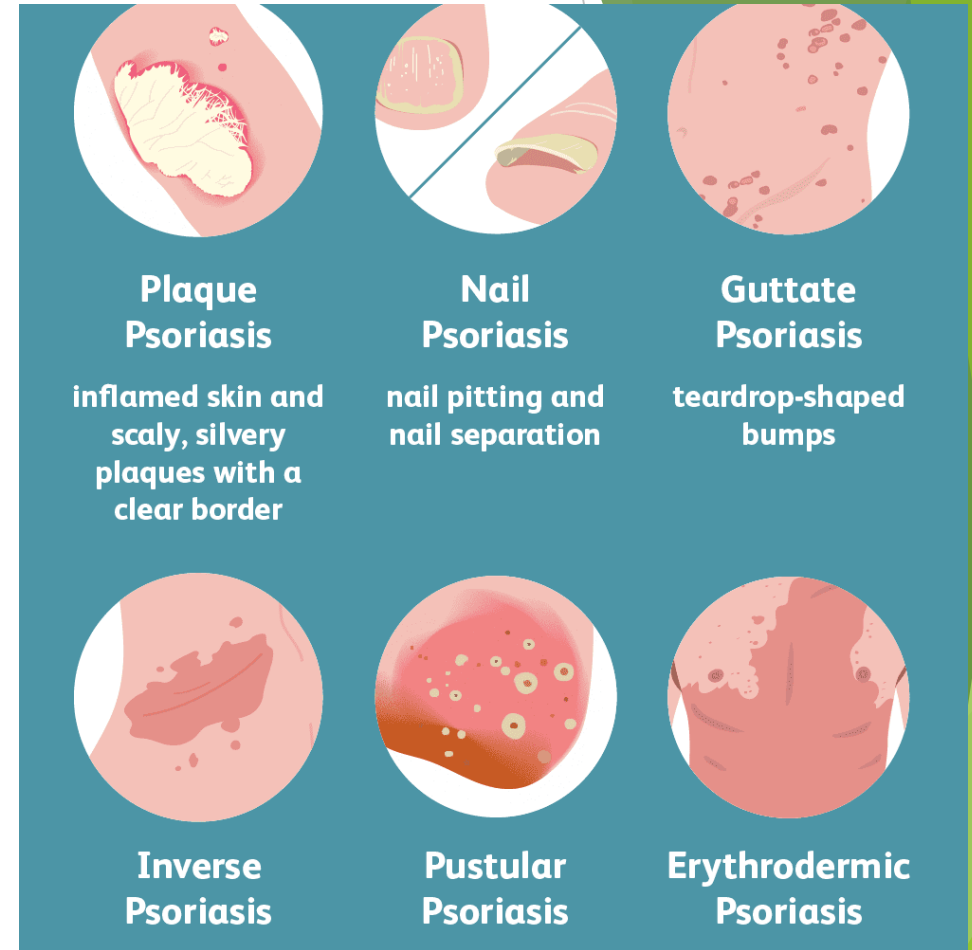
Генно-инженерная биологическая терапия псориаза

Подготовила: ординатор 2 года
Кузнецова Анастасия Викторовна

Донецк, 13 декабря 2023

Псориаз - хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

100 лет назад псориаз признали неизлечимым, рецидивирующим, ремиттирующим состоянием кожи, при соответствующей терапии которого возможно добиться ремиссии. В настоящее время в связи с изучением патогенеза дерматоза значительно изменился подход к выбору метода терапии псориаза.



Патогенетической основой развития псориаза, псориатического артрита является:

- ▶ Активация клеточного иммунитета в коже, синовии и энтезе у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов.
- ▶ Развивающаяся гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-12/23, ИЛ-17, ИЛ-1 и хемокины, приводит к дисбалансу ключевых про- и противовоспалительных медиаторов. Этот дисбаланс лежит в основе дебюта заболевания и развития его рецидивов в последующем.
- ▶ Провоспалительные цитокины и хемокины рассматриваются как привлекательные «мишени», избирательно воздействуя на которые можно контролировать это системное иммуноассоциированное заболевание, добиваться стойкой ремиссии кожного и суставного процессов, улучшать общий прогноз, уменьшая риски коморбидного фона.

- ▶ Эволюция методов лечения псориаза показала высокий уровень более глубокого исследования патогенеза заболевания. Появление возможности применения в клинической практике генноинженерной биологической терапии в корне перевернуло подход к ведению пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также в данной группе пациентов стало реальным достижение цели «чистая кожа» (PASI 90 и PASI 100).

- ▶ **Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)** - белковые молекулы, механизм действия которых направлен на определенные компоненты иммунной системы, которые участвуют в патогенезе псориаза: ФНО-α, ИЛ-12/23, ИЛ-17, ИЛ-23, Т- и В-лимфоциты. Таким образом, ряд ГИБП являются селективными ингибиторами синтеза провоспалительных цитокинов и активности лимфоцитов, они оказывают избирательное воздействие на механизмы иммунной системы без влияния на клетки других органов и систем.



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

- ▶ Степени тяжести псориатического поражения кожи:
 - индекс общей площади поражения кожи псориазом - **BSA**
 - индексу оценки тяжести и распространенности псориаза - **PASI**
 - оценке функционального показателя качества жизни к больных псориазом - **DLQI**
- ▶ Степени тяжести и активности псориатического артрита, наличия факторов неблагоприятного прогноза и функциональных нарушений;
- ▶ Степени тяжести псориатической ониходистрофии - **NAPSI**;
- ▶ Особенности коморбидного фона;
- ▶ Степени снижения качества жизни в связи с заболеванием.

Терапия *ГИБТ* отличается от «традиционной» системной терапии (метотрексат, циклоспорин, фототерапия):

- ▶ Механизмом действия (избирательное воздействие на ключевые звенья патогенеза);
- ▶ 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 селективные иммуносупрессивные средства, зарегистрированные на территории Российской Федерации к 2023 г. для лечения псориаза, псориатического артрита, можно разделить на следующие группы:

1. ГИБП - ингибиторы ФНО-а:

- инфликсимаб (Ремикейд)
- адалимумаб (Хумира)
- этанерцепт (Энбрел)
- голимумаб (Симпони)
- цертолизумаба пэгол (Симзия)

2. ГИБП - ингибиторы отдельных интерлейкинов:

- устекинумаб (Стелара)
- секукинумаб (Козэнтикс)
- иксекизумаб (Талс)
- нетакимаб (Эфлейра)
- гесулькумаб (Тремфея)

3. Ингибиторы кинказ:

- тофацитиниб (Яквинус) - ингибитор янус-киназы 1,2,3
- упадацитиниб (РАНВЭК) - ингибитор янус-киназы 1.

4. Ингибитор фосфодиэстеразы:

- ампремиласт (Отесла) - ингибитор фосфодиэстеразы 4.

ГИБП	Ремикейд	Мабтера	Ацеллбия	Хумира	Актембра	Энбрел
МНН	инфликсимаб	ритуксимаб	ритуксимаб	адалimumаб	тоцилизумаб	этанерцепт
Производитель	MSD	Roche	Биокад	Abbot	Roche	Pfizer
Регистрация	2001	2006	2014	2007	2009	2009
Действие	ингибитор ФНО-альфа	лизис В-клеток	вызывает лизис В-клеток	ингибитор ФНО-альфа	связывает рецепторы ИЛ-6	ингибитор ФНО-альфа
Показания	РА, болезнь Крона	РА, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит	Неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз	РА, б/Бехтерева, псориаз, артрит, б/Крона, ЮИА	РА, с ЮИ, пЮИА	РА, б/Бехтерева, псориаз, артрит, ЮИА, псориаз
Дети с:	с 18 лет (с 6 при б/Крона)	с 18 лет	с 18 лет	с 4 лет при ЮИА	с 2 лет при ЮИА	с 4 лет
Списки	ЖНВЛП ОНЛС	ЖНВЛП ОНЛС	ЖНВЛП ОНЛС	ЖНВЛП ОНЛС	ЖНВЛП ОНЛС	ЖНВЛП ОНЛС
Монотерапия	-	-	-	да	да	да
Введение	в/в	в/в	в/в	п/к	в/в	п/к
Кратность применения	1 раз в 2 мес	2 раза в год	2 раза в год	1 раз в 2 недели	1 раз в месяц	1 раз в неделю
Дозировка	3 мг/кг, затем через 2 и 6 нед. Дальше - 1 р в 2 мес.	1000 мг через 2 недели 1р в 1/2 года	-	40 мг в 1 - 2 нед	8 мг/кг/мес	50 мг/нед
Срок годности	3 года	2 года 6 мес.	2 года 6 мес.	2 года	2 года 6 мес.	3 года
Цена за упаковку из реестра, руб	43 524,41 (100 мг)	63 623,98 (500 мг)	54 499,75 (500 мг)	68 000 (40 мг)	10 691,05 (80 мг), 26 749,84 (200 мг)	43 103,59 (50 мг) уп №4
Кол-во упаковок в год	16 уп	4-8 уп	нет показания	24 уп (48 уп монотерапия)	24 (240 мг) + 24 (80 мг)	12
Сто-ть 1 года лечения, руб (на 70 кг)	от 696 390,56	254 496 - 508 992	-	1 632 000	898 581	517 243
Сто-ть 1 мес лечения, руб (на 70 кг)	1 р в 2 мес	1 р в 6 мес	-	136 000	74 882	43 104

Профиль пациента с псориазом, псориатическим артритом, которому показана терапия ГИБП

- ▶ Возраст более 18 лет, кроме этанерцепта (с 6 лет), адалимумаба (4 лет), устекинумаба (с 6 лет).
- ▶ Среднетяжелая и тяжелая формы псориаза ($BSA > 10\%$, $PASI > 10$), при неэффективности предшествующей системной терапии (отсутствие улучшения кожного процесса на 50%).
- ▶ Наличие коморбидных заболеваний, исключающих возможность применения стандартной системной иммуносупрессивной терапии.
- ▶ Наличие активного прогрессирующего псориатического артрита с факторами неблагоприятного прогноза (спондилит высокой активности).
- ▶ Наличие «проблемных» локализаций псориатических элементов (открытые участки кожи, гениталии, ладони, подошвы), выраженная ониходистрофия.

Абсолютные противопоказания для применения ГИБП:

- ▶ Реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- ▶ Тяжелый инфекционный процесс (сепсис, абсцесс, туберкулез);
- ▶ Хроническую сердечную недостаточность 3-4 классов функциональной активности;
- ▶ Злокачественные новообразования;
- ▶ Активный вирусный гепатит В,С, ВИЧ;
- ▶ Беременность и грудное вскармливание.

Обследование перед началом терапии ГИБП

- ▶ Перед началом лечения все пациенты проходят обследование, рекомендованное европейским гайдлайном по лечению больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами.
- ▶ В первую очередь определяем степень тяжести поражения кожи, ее придатков и суставов, для этого проводится подсчет дерматологических индексов (PASI, BSA/PGA) и оценивается степень влияния заболевания на уровень качества жизни пациента с помощью подсчета индекса DLQI.
- ▶ Проводится тщательный осмотр всех новообразований кожи и слизистых оболочек с целью исключения злокачественных опухолей. Проверяется необходимость вакцинации. Также необходимо исключить туберкулез легких, по необходимости рекомендуется консультация фтизиатра.

Обследование перед началом терапии ГИБП (продолжение)

- ▶ Лабораторные обследования включают клинический анализ крови, обследование на гепатиты В и С, ВИЧ инфекцию, сифилис, С-реактивный белок, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфотаза, общий билирубин) и другие биохимические показатели крови с учетом сопутствующей патологии, клинический анализ мочи и тест на беременность для женщин.
- ▶ Во время лечения проводится объективная оценка заболевания (подсчет индексов PASI/BSA/PGA, DLQI), регулярный медицинский осмотр с акцентом на злокачественные новообразования, инфекции, тестирование на туберкулез, лабораторный контроль перед началом лечения выполняется перед каждой инъекцией препарата.

Результаты ГИБП

● Рисунок 5. Динамика лечения секукинумабом пациента Г. с тяжелым распространенным псориазом
 ● Figure 5. Response to secukinumab treatment in patient G. with extensive severe psoriasis



До лечения

Через 1 нед.

Через 3 нед.



До лечения

Через 1 нед.

Через 3 нед.

Через 2 мес.

● Рисунок 6. Динамика лечения инетакимабом пациента с тяжелым распространенным псориазом
 ● Figure 6. Response to innetakimab treatment in a patient with extensive severe psoriasis



До лечения

12-я неделя терапии

До лечения

12-я неделя терапии

● Рисунок 3. Динамика лечения секукинумабом пациентки А. с распространенным псориазом средней степени тяжести (грудь, живот)
 ● Figure 3. Response to secukinumab treatment in patient A. with extensive moderate psoriasis (chest, abdomen)



1-я нед.

2-я нед.

3-я нед.



4-я нед.

8-я нед.

12-я нед.

● Рисунок 4. Динамика лечения секукинумабом пациентки А. с распространенным псориазом средней степени тяжести (голова)
 ● Figure 4. Response to secukinumab treatment in patient A. with extensive moderate psoriasis (head)



1-я нед.

4-я нед.

8-я нед.



12-я нед.

1-я нед.

2-я нед.

3-я нед.

4-я нед.

8-я нед.

12-я нед.

- **Рисунок 1.** Динамика лечения секукинумабом пациента Б. с тяжелым распространенным псориазом (вид со спины)
- **Figure 1.** Response to secukinumab treatment in patient B. with extensive severe psoriasis (back view)



До лечения



После окончания иницирующего курса



12-я нед. лечения

- **Рисунок 2.** Динамика лечения секукинумабом пациента Б. с тяжелым распространенным псориазом (вид спереди)
- **Figure 2.** Response to secukinumab treatment in patient B. with extensive severe psoriasis (frontal view)



До лечения



После окончания иницирующего курса



12-я нед. лечения

Заключение

- ▶ Разработка новых генно-инженерных препаратов для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания и для пациентов, которым не подошла базисная терапия, стали значимыми достижениями современной медицины.
- ▶ Врачи получили возможность качественно оказывать помощь пациентам с таким сложным социально-значимым заболеванием, как псориаз и в корне поменять подход к псориазу как к болезни, которая поражает не только изолированно кожный покров, а является системным аутоиммунным состоянием с поражением внутренних органов, которое может привести к серьезным последствиям для здоровья без своевременного лечения.
- ▶ Достижение цели «чистая кожа» в сочетании с высоким профилем безопасности лечения стало новым приоритетом для врачей и пациентов. В приоритете теперь индивидуальный подход к ведению болезни, охватывающий принципы прогнозирования, профилактики, персонализированной терапии и участия пациентов в лечении.
- ▶ Однако в настоящее время наиболее актуальными проблемами являются доступность к данному виду лечения, необходимость раннего начала терапии и предотвращение осложнений.

*Спасибо за внимание!
Будьте здоровы!*

