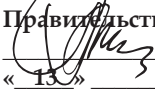


КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА


ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

СОГЛАСОВАНО

Главный дерматовенеролог
и косметолог
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга

К. И. Разнатовский
« 13 » июня 2013

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель председателя
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга

В. Е. Жолобов
« 13 » июня 2013

М. М. Хобейш, Е. В. Соколовский, К. И. Разнатовский

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА
РЕМИКЕЙД (ИНФЛИКСИМАБ) В ЛЕЧЕНИИ
СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
2013

УДК 616.517
П76

П76 Применение препарата Ремикейд (инфликсимаб) в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза: методические рекомендации / М. М. Хобейш, Е. В. Соколовский, К. И. Разнатовский. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2013. — 32 с.

ISBN 978-5-89588-050-0

В рекомендациях представлена полная информация, касающаяся скрининга, мониторинга и других вопросов ведения больных псориазом на терапии препаратом Ремикейд (инфликсимаб).

Методические рекомендации предназначены для врачей-дерматовенерологов, ревматологов, врачей общей практики и других специалистов, занимающихся лечением больных генно-инженерными биологическими препаратами.

Рекомендации могут быть использованы в качестве учебного пособия для подготовки врачей, клинических ординаторов и интернов в системе послевузовского профессионального образования.

УДК 616.517

ISBN 978-5-89588-050-0

© Коллектив авторов, 2013
© Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Современные представления об иммунопатогенезе псориаза	4
Рекомендации по терапии псориаза в зависимости от степени тяжести, распространенности, локализации и особенностей коморбидного фона	6
Терапия псориаза генно-инженерными биологическими препаратами	10
Показания и противопоказания к применению Ремикейда в терапии псориаза.....	11
Особенности скрининга и мониторинга при использовании препарата Ремикейд (инфликсимаб).....	13
Оценка эффективности терапии препаратом Ремикейд (инфликсимаб).....	17
Приложение 1. Область поражения псориазом и индекс тяжести PASI (Psoriasis Area And Severity Index).....	18
Приложение 2. Расчет площади поражения кожи BSA (Body Surface Area).....	19
Приложение 3. Индекс поражения ногтевых пластинок (NAPSI – индекс тяжести псориатической ониходистрофии)	19
Приложение 4. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ремикейд®	20
Литература.....	27

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — один из наиболее распространенных хронических дерматозов. Высокая частота заболевания, неуклонный рост заболеваемости, особенно тяжелых форм, существенное снижение качества жизни у большинства больных, развитие у них психологических и социальных проблем, — все это придает вопросам патогенеза и терапии данного дерматоза большую актуальность.

Псориаз — системное иммуноопосредованное 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.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Ведущая роль в развитии псориаза отводится иммунным механизмам. При этом заболевании наблюдается нарушение развития и функционирования определенной популяции Т-лимфоцитов с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, этот постоянный процесс характеризует «порочный круг» в развитии псориаза [1].

Результаты иммуногистохимических исследований, проведенных у больных псориазом, показали, что инфильтрация Т-клетками предшествует клиническим проявлениям на коже. В клеточных инфильтратах кожи при этом регистрируют повышенное содержание CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов с преобладанием последних.

Интерлейкин-12 (IL-12) вырабатывается макрофагами и дендритными клетками и играет важную роль в функционировании врожденной иммунной системы, контролируя дифференцировку CD4⁺ лимфоцитов в подкласс Т-хелперов 1-го типа (Th1). Th1-клетки характеризуются тем, что продуцируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерферон-гамма (INF-γ). Интерлейкин-12 также индуцирует кожные лимфоцитарные антигены, вызывая миграцию Т-клеток в кожу, активизирует CD8⁺ (цитотоксические) Т-клетки и естественные киллеры [1].

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) занимает безусловно центральное место в «воспалительном каскаде» и играет одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза, стимулируя синтез других провоспалительных цитокинов, значение которых в развитии болезни установлено. Кроме того, он способствует накоплению воспалительных клеток в тканях путем индукции экспрессии молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и повышает продукцию сосудистого фактора роста (VEGF), что приводит к активации вазопродлиферативных процессов. Помимо этого, ФНО-α – провоспалительный цитокин, определяющий развитие синовиального воспаления и остеокластопосредованной костной деструкции при артритах [2]. Таким образом, ингибирование ФНО-α при псориазе генно-инженерными биологическими препаратами обеспечивает целенаправленное блокирование ключевых моментов воспалительного процесса в коже и суставах, а также нормализует некоторые метаболические процессы, патологические отклонения которых ассоциированы с действием ФНО-α (остеопороз, атеросклероз и т. д.) [3].

Хотя интерлейкин-23 (IL-23) открыт относительно недавно, считается, что он играет важную роль в развитии и поддержании клинической манифестации псориаза [4]. Как и IL-12, IL-23 продуцируется дендритными клетками и вызывает дифференцировку Т-хелперов 17 (Th-17) из CD4⁺ лимфоцитов [5]. Th-17 характеризуются тем, что вырабатывают провоспалительные цитокины –

IL-17A, IL-17F и IL-22 [5], которые отвечают за важные звенья в патогенезе псориаза, например за гиперпролиферацию кератиноцитов [6, 7]. Значимость IL-12 и IL-23 доказана при проведении генетического анализа, демонстрирующего, что предрасположенность к развитию псориаза связана с изменениями гена *IL-12B* (кодирующего рецепторы IL-23) [8–10]. Поэтому общая субъединица р40 интерлейкина-12 и интерлейкина-23 описывалась как «основной переключатель» в патофизиологии псориаза, который является привлекательной мишенью для действия генно-инженерных биологических средств [4].

Таким образом, патогенетической основой развития псориаза является активация клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов, приводящих к дебюту заболевания или, в последующем, развитию его рецидивов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЛОКАЛИЗАЦИИ И ОСОБЕННОСТЕЙ КОМОРБИДНОГО ФОНА

Самой часто встречающейся клинической формой дерматоза является бляшечный псориаз. На сегодняшний день, по данным Европейского консенсуса 2011 года по определению показаний и целей лечения для среднетяжелого и тяжелого псориаза [11], принято подразделять его по степени тяжести на следующие группы:

- легкий псориаз: $BSA \leq 10$ или $PASI \leq 10$ и индекс качества жизни $DLQI \leq 10$;
- среднетяжелый и тяжелый псориаз: $BSA > 10$ или $PASI > 10$ и индекс качества жизни $DLQI > 10$.

Для легкого (ограниченного) бляшечного псориаза Европейским консенсусом рекомендуется наружная терапия [11]. В случае рефрактерности ограниченных псориазических проявлений к топическим средствам возможна комбинация с фототерапией.

Клинические проявления, определяющие «тяжелый» псориаз при небольшой площади поражения, так называемый проблем-

ный псориаз: поражение в области открытых участков кожи, вовлечение в процесс большей части волосистой части головы, гениталий, ладоней и/или подошв; выраженная ониходистрофия, длительно существующие «застарелые» псориазные бляшки, — могут быть поводом для назначения системного лечения, комбинированной терапии или специальных процедур, включая эксимерный лазер или окклюзионные повязки [11].

Для среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза Европейским консенсусом рекомендованы фототерапия и системная терапия [11].

Системная терапия считается обязательной и в случае тяжелых клинических форм, в частности псориатического артрита. Целесообразно раннее назначение системной иммуносупрессивной терапии в случае активного прогрессирующего артрита, характеризующегося склонностью к необратимым костно-деструктивным изменениям. К факторам, позволяющим прогнозировать прогрессирование деструктивных изменений и являющимися предикторами тяжелого течения псориатического артрита, относятся:

- дебют артрита в молодом возрасте;
- начало псориаза с суставного процесса;
- неэффективность терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП);
- повышенные уровни СРБ и СОЭ;
- динамичное нарастание рентгенологических изменений;
- многочисленные периартикулярные отеки;
- выраженная псориатическая ониходистрофия или онихолизис.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению псориатического артрита 2011 года, препаратами «первой линии» являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а именно селективные и неселективные -ингибиторы ЦОГ-2 [12]. Однако рекомендуется использовать минимальные дозы НПВП и максимально короткими курсами. При высокой активности заболевания и потенциально неблагоприятном прогнозе течения рекомендованы болезнь-модифицирующие противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид. Факторами неблагоприятного прогноза течения псориатического артрита являются [12]:

- наличие ≥ 5 воспаленных суставов;
- повышение уровня острофазовых показателей;
- рентгенологические признаки прогрессирующего деструктивного поражения суставов;
- применение глюкокортикостероидов;
- снижение функциональной способности и качества жизни больного.

Согласно рекомендациям EULAR по лечению псориатического артрита 2011 года, высокая активность констатируется при:

- наличия ≥ 1 болезненного и воспаленного сустава;
- и/или болезненных точек (энтезитов);
- и/или дактилита;
- и/или боли в спине воспалительного характера.

Назначение ингибиторов ФНО- α (с или без БПВП) показано при неэффективности терапии болезнь-модифицирующими противовоспалительными препаратами (если в течение 3–6 месяцев не снижается активность заболевания) или в случае плохой переносимости этих средств [12].

Назначение генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов ФНО- α) без предварительного лечения болезнь-модифицирующими противовоспалительными препаратами оправдано и целесообразно [12] если:

- в клинической картине псориатического артрита доминируют энтезиты и/или дактилиты и неэффективны НПВП и локальная терапия (наружное применение или внутрисуставное введение глюкокортикостероидов);
- существует изолированное или преимущественное поражение позвоночника (такое же, как при анкилозирующем спондилите).

В настоящее время доказано, что наличие выраженной псориатической ониходистрофии может быть ранним признаком развивающегося артрита, так как у больных с дистальной формой псориатического артрита воспаление, локализующееся в дорсальном энтезе, распространяется на прилегающие мягкие ткани и ногтевые пластинки [13].

Кроме того, выраженный псориаз ногтей ассоциируется не только с энтезитом и прогрессирующим артритом (в случае тяжелой формы поражения ногтей), но и с большей длительностью псориаза, значительной распространенностью поражения кожи [13], что

делает этот легко определяемый клинический признак весьма важным клиническим маркером «неблагополучного» псориаза, свидетельствующего о необходимости иммуносупрессивной системной терапии.

Еще одной клинической проблемой, широко обсуждаемой в последнее время дерматологами, является коморбидность при псориазе [15]. Безусловно, особого внимания заслуживает метаболический синдром, включающий артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, абдоминальное ожирение [16–18] и депрессивные состояния [18, 19]. Более высокий риск развития этих коморбидных состояний у больных псориазом доказали результаты большого ретроспективного сравнительного анализа соматического профиля около 50 тысяч больных, составивших две группы: пациенты с псориазом и с другими дерматозами [18]. Важно, что аналогичная тенденция прослеживается также между группами больных — с тяжелым и нетяжелым псориазом [17]. По данным некоторых наблюдений, частота коморбидностей при псориазе достигает высоких уровней: гипертензии — 21,1%, гиперлипидемии — 18,4%, депрессии — 15,3% [18]. Среди коморбидных состояний особое значение имеет, безусловно, метаболический синдром. При наличии метаболического синдрома повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда), особенно у молодых пациентов с тяжелыми поражениями кожи и тяжелым псориазическим артритом, что приводит к уменьшению продолжительности жизни [3, 20–22], а также снижается результативность терапии. По данным ретроспективного исследования [22], проведенного среди пациентов с псориазом и обследуемых лиц без этого дерматоза, аналогичными по возрасту и полу, — мужчины и женщины, страдающие тяжелым псориазом, умирают на 3,5 и 4,4 года раньше, соответственно, в сравнении с обследуемыми без псориаза.

Согласно заключениям ряда авторов, патогенетическая терапия псориаза генно-инженерными биологическими препаратами снижает риск осложнений коморбидного фона, в частности метаболического синдрома [23]. Следовательно, при выборе терапии конкретному пациенту целесообразно учитывать не только степень тяжести его псориаза, но и, в ряде случаев, коморбидный фон, в совокупности определяющие общее состояние и качество жизни больного.

Несмотря на то, что весьма детально изучен патогенез этой болезни, лечение ее по-прежнему остается одной из самых сложных и насущных задач дерматологии. Современная патогенетическая терапия псориаза заключается в применении супрессивных методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, хемокинами; снижение пролиферативной активности кератиноцитов и нормализацию их дифференцировки.

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных достижений фармакотерапии в группе иммуносупрессивных средств являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами отличается от «традиционной» иммуносупрессивной:

- механизмом действия (мощное 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, применяемые для лечения псориаза или находящиеся в стадии изучения, можно разделить на следующие группы:

1. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа:

- инфликсимаб (Ремикейд);
- адалимумаб (Хумира);
- этанерцепт (Энбрел);
- голимумаб (Симпони).

2. Ингибиторы отдельных интерлейкинов:

- устекинумаб (Стелара) – ингибитор IL-12, 23/p40;
- секукинумаб – ингибитор IL-17A.

3. Блокаторы рецепторов к отдельным интерлейкинам:

- тоцилизумаб – блокатор рецепторов к IL-6.

4. Ингибиторы киназ:

– тофацитиниб.

В настоящее время в Российской Федерации для использования в дерматологии зарегистрированы следующие биологические препараты генно-инженерного производства: **инфликсимаб (Ремикейд)**, **адалимумаб (Хумира)**, **этанерцепт (Энбрел)** – для лечения псориаза, псориатического артрита; **устекинумаб (Стелара)** – для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, **голимумаб (Симпони)** – для лечения псориатического артрита.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ РЕМИКЕЙДА В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Показаниями к применению препарата Ремикейд (инфликсимаб) являются:

- ▶ возраст ≥ 18 лет;
- ▶ среднетяжелая или тяжелая форма псориаза ($BSA > 10$ или $PASI > 10$ и $DLQI > 10$);
- ▶ активный прогрессирующий псориатический артрит:
 - поражение не менее 5 суставов, сопровождающихся болезненностью, припухлостью и нарушением функции;
 - наличие динамично развивающихся рентгенологических признаков псориатического артрита (изменения высоты суставной щели, периартикулярный остеопороз, эрозии («узурь») костей, костные и суставные деструкции, анкилоз и т. д.);
 - высокая острофазовая активность по лабораторным показателям;
 - снижение повседневной физической активности из-за болей и нарушения функции суставов;
 - недостаточный ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и базисными противовоспалительными препаратами;
 - в клинической картине доминируют энтезиты и/или дактилиты и неэффективны НПВП и локальная терапия (наружное применение или внутрисуставное введение глюкокортикостероидов);

– существует изолированное или преимущественное поражение позвоночника (такое же, как при анкилозирующем спондилите);

▶ необходимость системной иммуносупрессивной или системной фотохимиотерапии;

▶ неэффективность предшествующей системной иммуносупрессивной небиологической или другой биологической 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 продолжительностью не менее 4–6 недель;

– метотрексат (доза не менее 10 мг в неделю, продолжительность не менее 16 недель);

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

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

– другой генно-инженерный биологический препарат – в достаточной дозе, курсом не менее 12–16 недель;

▶ наличие противопоказаний к предшествующей иммуносупрессивной терапии;

▶ сочетание псориаза с коморбидными заболеваниями (болезнью Крона и т. д.);

▶ «проблемная» локализация, резистентных к терапии псориазных элементов в области открытых участков кожи, гениталий, ладоней и подошв; выраженная псориазная ониходистрофия;

▶ значительное снижение качества жизни.

Абсолютными противопоказаниями к применению препарата Ремикейд (инфликсимаб) следует считать:

▶ реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата;

▶ тяжелый инфекционный процесс (сепсис, абсцесс, туберкулез или иные оппортунистические инфекции);

▶ сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести;

▶ беременность и грудное вскармливание;

- ▶ возраст менее 18 лет.

С осторожностью применяют препарат Ремикейд (инфликсимаб) в следующих случаях:

- ▶ онкологические заболевания, за исключением:
 - адекватно пролеченного рака кожи (кроме меланомы);
 - онкологической патологии, диагностированной и пролеченной более 10 лет тому назад, с высокой вероятностью полного излечения;
- ▶ демиелинизирующие заболевания ЦНС;
- ▶ многочисленные курсы фототерапии в прошлом: ПУВА-терапии (более 200 процедур), особенно последовательно проведенная после терапии циклоспорином; УФВ-терапии (более 350 процедур);
- ▶ ВИЧ-инфицированность;
- ▶ активный вирусный гепатит С, В;
- ▶ положительные лабораторные маркеры на вирусные гепатиты В или С (HbsAg, HCVAb) (не является противопоказанием перенесенный острый или хронический неактивный вирусный гепатит С, В).

ОСОБЕННОСТИ СКРИНИНГА И МОНИТОРИНГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА РЕМИКЕЙД (ИНФЛИКСИМАБ)

Перед началом терапии препаратом Ремикейд (инфликсимаб) необходимо оценить степень тяжести псориатического процесса:

- ▶ определить распространенность кожного поражения (BSA) и подсчитать индекс PASI;
- ▶ в случае псориатического артрита, для исходной оценки состояния опорно-двигательной системы — подсчитать количество болезненных и припухших суставов, осуществить рентгенографическое исследование или МРТ суставов;
- ▶ оценить состояние ногтевых пластинок (подсчитать индекс тяжести псориатической ониходистрофии — NAPSI);
- ▶ оценить индекс качества жизни (DLQI или ДИКЖ).

Обязательное обследование перед началом терапии препаратом Ремикейд (инфликсимаб):

▶ исключить активные и латентные инфекции (анализ жалоб и анамнеза пациента);

▶ исключить активный и латентный туберкулез: эпидемиологический анамнез, рентгенографическое исследование легких в 2 проекциях (или компьютерная томография грудной клетки); реакция Манту (предпочтительно выполнение квантиферонового теста); заключение фтизиатра о возможности терапии генно-инженерным биологическим препаратом — ингибитором ФНО- α ;

▶ исключить демиелинизирующие заболевания;

▶ исключить опухоли, предраковые состояния, меланому кожи; исключить злокачественные новообразования кожи с повторной оценкой после того, как кожа в достаточной степени очистится от псориазических элементов (особое внимание уделяя пигментным новообразованиям);

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

▶ исключить беременность и кормление грудью;

▶ провести исходное лабораторное исследование клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, глюкоза, АСТ, АЛТ, ГГТП), общий анализ мочи, лабораторные маркеры для исключения активных гепатитов В и С (HbsAg, HCV Ab), ВИЧ-инфицированности; определить острофазовую активность процесса (СОЭ, С-реактивный белок);

▶ собрать аллергологический анамнез.

Рекомендуемые исследования перед началом терапии препаратом Ремикейд (инфликсимаб):

▶ компьютерная томография грудной клетки, квантифероновый тест для исключения латентного туберкулеза;

▶ УЗИ брюшной полости и малого таза, УЗИ щитовидной железы, ФГДС — для исключения неопластических процессов;

▶ маммографическое исследование для исключения рака молочной железы;

▶ мазок на цитологию для исключения рака шейки матки;

▶ ПСА для исключения рака предстательной железы;

▶ определение «волчаночных» антител (антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, антитела к двухспиральной ДНК);

▶ определение ревматоидного фактора, фибриногена;

- ▶ определение липидного спектра.

Рекомендуемые консультации специалистов для исключения противопоказаний к назначению терапии препаратом Ремикейд (инфликсимаб):

▶ онколога, кардиолога, уролога, гинеколога, отоларинголога и, при необходимости, других специалистов.

В процессе лечения препаратом Ремикейд (инфликсимаб) пациент должен находиться на диспансерном наблюдении у специалиста дерматовенеролога по месту жительства или в учреждении, где проводятся введения препарата. С целью оценки безопасности и переносимости терапии перед каждым введением препарата необходимо оценивать 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-инженерным биологическим препаратом пациенты должны проходить повторный скрининг для исключения активного или латентного туберкулеза и иных инфекций, неопластических процессов, тяжелой сердечной недостаточности, «волчаночно-подобного» синдрома.

Для минимизации риска развития инфузионных реакций необходимо:

▶ перед инфузией – сбор аллергологического анамнеза и проведение, при необходимости, премедикации (антигистаминные средства, парацетамол, 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 часов; информирование больного о возможных инфузионных реакциях в течение 2–14 дней.

Для минимизации риска развития инфекционных осложнений на фоне терапии Ремикейдом (инфликсимабом) 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, вакцинация живыми вакцинами (вирусными или бактериальными) должна быть выполнена не позднее чем за 2–4 недели до начала лечения;
- ▶ **во время и после лечения (в течение 6 мес):**
 - осуществлять клинический и лабораторный мониторинг для исключения инфекционного заболевания;
 - информировать пациентов о том, что лечение данными препаратами может повышать склонность к развитию инфекционных заболеваний;
 - инструктировать больных в случае выявления признаков или симптомов инфекции немедленно сообщать об этом врачу.

Алгоритм действий, направленных на минимизацию риска развития туберкулеза на фоне терапии Ремикейдом (инфликсимабом):

- ▶ 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 профилактического лечения, по завершению или в процессе которого с фтизиатром обсуждается возможность проведения терапии.

Во время терапии инфликсимабом через каждые 6 месяцев:

- ▶ сбор эпидемиологического анамнеза;
- ▶ рентгенография органов грудной клетки (или КТ грудной клетки);
- ▶ проба Манту (при возможности, квантифероновый тест);
- ▶ при необходимости – консультация фтизиатра;
- ▶ наблюдение за пациентами, для выявления **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; возобновление отмененного из-за развития активного туберкулеза лечения не разрешается.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РЕМИКЕЙД (ИНФЛИКСИМАБ)

На 12–14-й неделе терапии генно-инженерными биологическими препаратами необходимо оценить эффективность терапии. Терапию следует считать эффективной, достаточной и целесообразно продолжать ее без изменения, если:

- ▶ псориатическое поражение на коже разрешилось более чем на 50% (PASI 50);
- ▶ уменьшилось количество болезненных и припухших суставов на 20% (ACR 20);
- ▶ уменьшились интенсивность суставных болей и продолжительность утренней тугоподвижности;
- ▶ по лабораторным показателям — констатируется лабораторная «ремиссия», т. е. стабильное снижение острофазовых показателей.

При недостаточной эффективности терапии на данном этапе рекомендуется последовательная оптимизация схемы лечения:

- ▶ усиление наружной терапии препаратами с кальципотриолом и глюкокортикостероидами;
- ▶ добавление к терапии препарата метотрексат (10–15 мг в неделю);
- ▶ изменение режима введения инфликсимаба (уменьшение интервала между введениями до 6 недель при псориатическом артрите).

На 24–28-й неделе терапии Ремикейдом необходимо оценить эффективность проводимой терапии (по критериям, аналогичным используемым на 12-й неделе терапии) и целесообразность ее продолжения. В противном случае — использовать альтернативное лечение.

При длительном применении Ремикейда (инфликсимаба) (12 мес и более):

- ▶ в случае эффективного, успешного лечения и хорошей переносимости терапию следует продолжать в той же дозе и по той же схеме.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

**ОБЛАСТЬ ПОРАЖЕНИЯ ПСОРИАЗОМ
И ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ PASI
(PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)**

Степень проявления симптома: 0 – отсутствует; 1 – незначительно; 2 – умеренно; 3 – выражено; 4 – очень выражено

	Эритема	Голова	Туловище	Верхние конечности	Нижние конечности
1		0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
		4	4	4	4
	Инфильтрация	Голова	Туловище	Верхние конечности	Нижние конечности
2		0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
		4	4	4	4
	Шелушение	Голова	Туловище	Верхние конечности	Нижние конечности
3		0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
		4	4	4	4
4	Сумма				
Область поражения, %					
5	0 – отсутствует, 1 – <10%, 2 – от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69%, 5 – от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%				
6	Область поражения				
7	Умножьте значение в строке 4 на значение в строке 6				
8		×0,1	×0,3	×0,2	×0,4
9	Умножьте значение в строке 7 на значение в строке 8				
Общее значение (сумма колонок)					

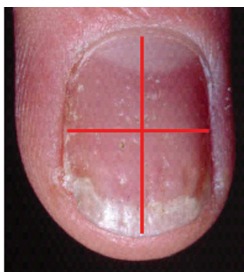
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

РАСЧЕТ ПЛОЩАДИ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ BSA (BODY SURFACE AREA)

Область	Доля от общего BSA	Передняя поверхность области (% от общего BSA), количество ладоней		Задняя поверхность области (% от общего BSA), количество ладоней	Общий процент
Голова	10%		+		
Туловище	30%		+		
Верхние конечности	20%		+		
Нижние конечности	40%		+		
Сумма	100%		+		

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

ИНДЕКС ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИНОК (NAPSI — ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ ОНИХОДИСТРОФИИ)



► Ногтевая пластинка разделяется центральными продольной и поперечной линиями на 4 квадранта, в каждом из которых степень выраженности патологического признака (поражение матрикса и ложа) оценивается от 0 до 4 баллов.

► NAPSI составляет от 0 до 8 (каждый ноготь).

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕМИКЕЙД**

Международное непатентованное название (МНН): инфликсимаб.

Состав

Активное вещество: инфликсимаб.

Вспомогательные вещества: сахароза, полисорбат 80, натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат.

Фармакотерапевтическая группа

Селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA12.

Биологические свойства

Ремикейд® — химерное соединение на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. ФНО α играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Ремикейд® быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими форма (растворимой и трансмембранной) человеческого фактора некроза опухоли альфа, при этом происходит снижение функциональной активности ФНО α .

Показания к применению

Ревматоидный артрит. Лечение больных, страдающих ревматоидным артритом в активной форме, у которых проводившееся ранее лечение болезнью-модифицирующими антиревматическими лекарственными средствами (БПВП), включая метотрексат, было неэффективным, а также лечение больных тяжелым прогрессирующим ревматоидным артритом в активной форме, которым ранее не проводилось лечение метотрексатом или иными болезнью-модифицирующими антиревматическими лекарственными средствами. Лечение проводят в комбинации с метотрексатом. Комбинированное лечение Ремикейдом и метотрексатом позволяет добиться снижения выраженности симптомов заболевания, улучшения

функционального состояния и замедления прогрессирования повреждения суставов.

Болезнь Крона у взрослых. Лечение больных в возрасте от 18 лет, страдающих болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени, в том числе с образованием свищей, при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты (при свищевой форме — антибиотики, иммунодепрессанты и дренаж). Лечение Ремикейдом способствует снижению выраженности симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, заживлению слизистых оболочек и закрытию свищей, уменьшению числа свищей, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни больных.

Болезнь Крона у детей и подростков. Лечение больных детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно, страдающих болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты. Лечение Ремикейдом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни больных.

Язвенный колит. Лечение больных, страдающих язвенным колитом, у которых традиционная терапия была недостаточно эффективна. Лечение Ремикейдом способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, снижению выраженности симптомов заболевания, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, уменьшению потребности в стационарном лечении, установлению и поддержанию ремиссии, улучшению качества жизни больных.

Анкилозирующий спондилоартрит. Лечение больных, страдающих анкилозирующим спондилоартритом с выраженными аксиальными симптомами и лабораторными признаками воспалительной активности, не ответивших на стандартную терапию. Лечение Ремикейдом позволяет достигнуть снижения выраженности симптомов заболевания и улучшения функциональной активности суставов.

Псориатический артрит. Лечение больных, страдающих прогрессирующим псориатическим артритом в активной форме. Лечение Ремикейдом позволяет достигнуть уменьшения симптомов

артрита и улучшения функциональной активности пациентов, а также уменьшения степени тяжести псориаза по индексу PASI (учитывает площадь поражения кожи и выраженность симптомов).

Псориаз. Лечение больных псориазом тяжелой степени, подлежащих системной терапии, а также больных псориазом средней степени тяжести при неэффективности или наличии противопоказаний к проведению ПУФА-терапии. Лечение Ремикейдом приводит к уменьшению воспалительных явлений в эпидермисе и нормализации процесса дифференциации кератиноцитов.

Противопоказания

Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышинные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность — тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет.

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2 часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм).

Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом.

Лечение ревматоидного артрита. Первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. При отсутствии эффекта после 12 недель лечения следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения терапии. Лечение Ремикейдом следует проводить одновременно с применением метотрексата.

Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых. Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. При отсутствии эффекта в течение 2 недель после первого введения повторное назначение Ремикейда не представляется целесообразным. Лечение пациентов, у которых наблюдался положительный эффект после первого введения Ремикейда, можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов стратегии лечения:

– препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения и затем каждые 8 недель; в поддерживающую фазу лечения некоторым пациентам для достижения эффекта от лечения может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг;

– препарат вводят повторно в той же дозе только при рецидиве заболевания, при условии, что после первого введения прошло не более 16 недель (из-за повышенного риска развития аллергических реакций замедленного типа).

Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно. 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. У некоторых пациентов для достижения эффекта от лечения может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Лечение Ремикейдом следует проводить одновременно с применением иммуномодуляторов — 6-меркаптопурина, азатиоприна или метотрексата. При отсутствии эффекта от лечения в течение 10 недель дальнейшее применение Ремикейда не рекомендуется.

Лечение болезни Крона с образованием свищей у взрослых. Ремикейд® вводят в разовой дозе 5 мг/кг, затем введение препарата в той же дозе производят через 2 недели и 6 недель после первого введения. При отсутствии эффекта после введения этих трех доз продолжение лечения Ремикейдом представляется нецелесообразным. При наличии эффекта лечение можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов стратегии лечения:

– препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и затем каждые 8 недель;

– препарат вводят повторно в той же дозе — при рецидиве заболевания, при условии, что после первого введения прошло не более 16 недель (из-за повышенного риска развития аллергических реакций замедленного типа).

Сравнительных исследований указанных двух вариантов лечения болезни Крона не проводилось. Имеющиеся данные о применении препарата по второму варианту стратегии лечения — повторном введении в случае рецидива — ограничены.

Лечение язвенного колита. 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.

У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения.

Лечение анкилозирующего спондилоартрита. 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 6–8 недель. При отсутствии эффекта в течение 6 недель (после введения двух доз) продолжать лечение не рекомендуется.

Лечение псориазического артрита. 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 6–8 недель. Лечение можно проводить в комбинации с метотрексатом или без метотрексата (при непереносимости или при наличии противопоказаний).

Лечение псориаза. 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. При отсутствии эффекта в течение 14 недель (после введения четырех доз) продолжать лечение не рекомендуется.

Повторное назначение Ремикейда при ревматоидном артрите и болезни Крона. В случае рецидива заболевания Ремикейд может быть снова назначен в течение 16 недель после введения последней дозы. Повторное применение препарата через 2–4 года после введения последней дозы у значительного процента пациентов сопровождается развитием аллергических реакций замедленного типа. Риск развития этих реакций в интервале от 16 недель до 2 лет не известен, поэтому проведение повторного лечения с интервалом более 16 недель не рекомендуется.

Повторное назначение Ремикейда при язвенном колите. Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) до настоящего времени не установлены.

Повторное назначение Ремикейда при анкилозирующем спондилоартрите. Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 6–8 недель) до настоящего времени не установлены.

Повторное назначение Ремикейда при псориазическом артрите. Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) до настоящего времени не установлены.

Повторное назначение Ремикейда при псориазе. Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) до настоящего времени не установлены.

Побочное действие

Наиболее частые побочные явления (частота $<1 : 10 - >1 : 100$): 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.

Полную информацию о побочном действии см. в инструкции по медицинскому применению.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У больных ревматоидным артритом и болезнью Крона одновременное применение метотрексата или других иммуномодуляторов снижает образование антител к Ремикейду и повышает концентрацию последнего в плазме. Глюкокортикостероиды заметно не влияют на фармакокинетику Ремикейда. Не рекомендуется комбинировать лечение Ремикейдом и анакинрой. Данные о взаимодействии между инфликсимабом и другими лекарствами отсутствуют. При проведении инфузии смешивать раствор Ремикейда с другими лекарственными препаратами не следует.

Информация о передозировке

Однократное введение Ремикейда в дозе 20 мг/кг не вызвало токсического эффекта. Клинических данных о передозировке не имеется.

Форма выпуска

По 100 мг активного вещества в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками и защищенными пластиковыми крышками. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения и транспортирования

В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8° С, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25° С в течение не более 48 часов.

Срок годности — 3 года. Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек — по рецепту.

В случае необходимости дополнительной информации по безопасности применения препарата следует обратиться к полной инструкции по применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nickoloff B. J.* Recent insight into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities / B. J. Nickoloff, F. O. Nestle // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113 (12). – P. 1664–1665.
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – 720 с.
3. *Peters M. J.* Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis / M. J. Peters, I. E. van der Horst-Bruinsma, B. A. Dijkmans, M. T. Nurmohamed Semin // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 34. – P. 585–592.
4. *Nestle F. O.* The IL-12 family member of p40 chain as master switch and novel therapeutic target in psoriasis / F. O. Nestle, C. Conrad // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 123 (6). – P. XIV–XXV.
5. *Wilson N. J.* Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells / N. J. Wilson, K. Boniface, J. R. Chan et al. // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8 (9). – P. 950–957.
6. *Aggarwal S.* IL-17: prototype member of an emerging cytokine family / S. Aggarwal, A. L. Gurney // *J. Leucos. Biol.* – 2002. – Vol. 71 (1). – P. 1–8.
7. *Zheng Y.* Interleukin 22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng, D. M. Danilenko, P. Valdez et al. // *Nature.* – 2007. – Vol. 445 (7128). – P. 648–651.
8. *Capon F.* Sequence variants in the genes for the interleukin 23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) confer protection against

psoriasis / F. Capon, P. Di Meglio, J. Szaub et al. // *Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 122 (2). – P. 201–206.

9. *Cargill M.* A large-scale genetic association study confirms IL-12B and leads to the identification of IL-23R as psoriasis-risk genes / M. Cargill, S. J. Schrodi, M. Chang et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 80 (2). – P. 273–290.

10. *Tsunemi Y.* Interleukin 12 p40 gene (IL-12B) 3-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris / Y. Tsunemi, H. Saeki, K. Nakamura et al. // *J. Dermatol. Sci.* – 2002. – Vol. 30 (2). – P. 161–166.

11. *Mrowietz U.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus / U. Mrowietz, K. Kragballe, K. Reich et al. // *Arh. Dermatol. Res.* – 2011. – Vol. 303. – P. 1–10.

12. *Корсакова Ю. Л.* Лечение больных псориазом артритом. Рекомендации Европейской ангиревматической лиги / Ю. Л. Корсакова // *Современная ревматология.* – 2012. – Vol. 1. – P. 1–8.

13. *Tan A.* The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study / A. Tan, M. Benjamin, H. Toumi et al. // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46 (2). – P. 253–256.

14. *Lawry M.* Biological therapy and nail psoriasis / M. Lawry // *Dermatol. Ther.* – 2007. – Vol. 20. – P. 60–67.

15. *Gisoni P.* Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach / P. Gisoni, G. Girolomoni // *Autoimmun. Rev.* – 2007. – Vol. 6 (8). – P. 515–519.

16. *Boehncke W. H.* Managing comorbid disease in patients with psoriasis / W. H. Boehncke, S. Boehncke, M. P. Schon // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – b5666.

17. 16 Congress European Academy of Dermatology & Venerology. – Viena, Austria, 16–20 May 2007. – Abstracts on CD-ROM.

18. *Кочергин Н. Г.* Псориаз: последние новости / Н. Г. Кочергин // *Consilium Medicum. Дерматология репринт.* – 2007. – № 2. – С. 2–3.

19. *Хобейш М. М.* Псориаз и качество жизни... Новые возможности терапии / М. М. Хобейш // *Медицинский вестник. Школа клинициста.* – 2006. – № 38 (381). – С. 1–4.

20. *Ludvig R. J.* Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification / R. J. Ludvig, C. Herzog, A. Rostock et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 156. — P. 271–276.

21. *Gelfand J. M.* The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study / J. M. Gelfand, A. B. Troxel, J. D. Levis et al. // *Arh. Dermatol.* — 2007. — Vol. 143. — P. 1493–1499.

22. *Neiman A. L.* Prevalence of cardiovascular risk factors in patient with psoriasis / A. L. Neiman, D. B. Shin, X. Wang et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — Vol. 55. — P. 829–835.

23. *Channal J.* et al. *Dermatol. Therapy.* — 2009. — Vol. 22. — P. 61–73.

24. *Schmitt J.* Efficacy and tolerability biologic and non biologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials / J. Schmitt, Z. Zhang, G. Wozel et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 513–526.

Для заметок

№ материала: RHEU-1085199-0000; 08.2013

ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.merck.com



Данная информация предоставлена МСД в качестве информационной поддержки врачам. Информация, относящаяся к какому-либо лекарственному препарату(ам), может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением любого из упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с полной утвержденной инструкцией по применению.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА
РЕМИКЕЙД (ИНФЛИКСИМАБ) В ЛЕЧЕНИИ
СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА**

Методические рекомендации

Подписано в печать 12.08.2013 г.

Формат бумаги 60×84/16.

Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 1,16. Усл. печ. л. 1,86.

Тираж 2000 экз. Заказ №

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии ООО «Бизнес Принт СПб»
194044, Санкт-Петербург, Смолячкова ул., д. 19, пом. 221.