

# ТАРГЕТНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И ПСОРИАЗА – АПРЕМИЛАСТ

Апремиласт (АП), ингибитор фосфодиэстеразы-4, является новым препаратом для лечения псориаза (Пс) и псориатического артрита (ПсА). Лечение АП способствует уменьшению активности воспалительных изменений за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов. Положительное влияние на Пс было доказано в клинических исследованиях, например, в ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), в котором терапия АП привела к уменьшению индекса PASI у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным Пс: через 16 нед. 75%-ное улучшение PASI значительно чаще наблюдалось у больных, принимавших АП в дозе 30 мг 2 р/сут (33%), чем у больных при использовании плацебо (ПЛ) (5%) ( $p = 0,0001$ ). В исследовании PALACE 1 на 16-й нед. лечения АП 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) при использовании АП по 20 и 30 мг 2 р/сут отмечалось достоверно чаще, чем у больных, получавших ПЛ (в 30,4%, 38,1% и 19% случаев,  $p = 0,0166$  и  $p = 0,0001$  соответственно). После 52 нед. лечения АП ACR20 было достигнуто у 63,0% больных, принимавших препарат по 20 мг 2 р/сут, и 54,6% получавших 30 мг 2 р/сут. По данным РКИ (PALACE 1, 2, 3, 4), наиболее частыми неблагоприятными реакциями (НР) были диарея, тошнота, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Большинство НР были легкой и средней степени тяжести, и частота отмены терапии из-за НР была низкой. На основании данных исследований PALACE, в которых участвовали 1493 больных, доказаны эффективность и безопасность АП в лечении ПсА с умеренной активностью заболевания.

**Ключевые слова:** апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы-4, псориаз, псориатический артрит.

Yu.L. KORSKOVA, PhD in medicine, T.V. KOROTAEVA, MD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

APREMILAST: TARGET SYNTHETIC DRUG FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS AND PSORIASIS

Apremilast (AP), a phosphodiesterase-4 inhibitor, is a novel drug for the treatment of psoriasis (Ps) and psoriatic arthritis (PsA). AP therapy affects the decrease in the activity of inflammatory changes due to reducing the level of proinflammatory cytokines. The clinical trials showed positive effects on Ps, for example ESTEEM 1 trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), in which AP therapy led to a decrease of PASI index in patients with moderate to severe plaque Ps: 75% improvement in PASI was significantly more frequent in patients taking AP at a dose of 30 mg twice daily (33%) than in patients receiving placebo (PL) (5%) ( $p = 0.0001$ ) in 16 weeks. In the PALACE 1 study, 20% improvement in the ACR criteria (ACR20) was reported significantly more frequently at the 16th week of AP treatment in patients taking AP at 20 and 30 mg twice daily than in patients receiving PL (in 30.4%, 38.1% and 19% of cases,  $p = 0.0166$  and  $p = 0.0001$ , respectively). After 52-week AP therapy, ACR20 was achieved in 63.0% of patients taking the drug at a dose of 20 mg twice a day, and in 54.6% of patients receiving 30 mg twice a day. According to the randomized controlled clinical trial (PALACE 1, 2, 3, 4), the most frequent adverse reactions (AR) included diarrhoea, nausea, headache, upper respiratory tract infections and nasopharyngitis. The most ARs were mild and moderate, and the frequency of discontinuation of therapy due to ARs was low. The PALACE studies, which enrolled 1493 patients, showed the efficacy and safety of AP in the treatment of PsA with moderate disease activity.

**Keywords:** apremilast, phosphodiesterase-4 inhibitor, psoriasis, psoriatic arthritis.

**П**сориатический артрит (ПсА) является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием опорно-двигательного аппарата, которое может привести к необратимым повреждениям суставов и позвоночника [1]. Заболевание ассоциировано с псориазом (Пс) кожи и ногтевых пластин. Для ПсА характерна гетерогенность клинических проявлений, при этом заболевании могут наблюдаться олигоартрит и полиартрит, спондилит, энтезит, тендинит [2]. Распространенность ПсА в общей популяции составляет 0,01–0,47% [3], а среди больных Пс у 11–34% выявляется ПсА [4–6]. ПсА оказывает отрицательное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL), независимо от тяжести Пс [7].

Для установления диагноза ПсА в настоящее время широко используются классификационные критерии CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), которые являются высокочувствительными и специфичными [8].

Лечение ПсА включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Среди БПВП наиболее часто применяются метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и циклоспорин [9].

При неэффективности и/или непереносимости НПВП и БПВП назначение ингибиторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) стало стандартом лечения пациентов

с воспалительными заболеваниями суставов. Однако не всегда ингибиторы ФНО- $\alpha$  контролируют активность заболевания у больных ПсА [10–12]. Применение ГИБП может сопровождаться риском развития тяжелых инфекций, реактивацией латентного туберкулеза, ухудшением течения демиелинизирующих заболеваний и застойной сердечной недостаточности. При парентеральном введении ГИБП иногда развиваются постинфузионные неблагоприятные реакции (НР) и НР в месте инъекции. Недостаточная эффективность ГИБП может быть связана с выработкой аутоантител, в т. ч. нейтрализующих [13]. Такая терапия требует тщательного мониторинга для своевременного выявления инфекционных осложнений, реактивации латентного туберкулеза и гиперчувствительности. Таким образом, хотя ГИБП являются высокоэффективными средствами, у них есть существенные ограничения, и создание новых эффективных и безопасных препаратов остается актуальным. Новым классом препаратов, которые в настоящее время применяются при ПсА и Пс, являются таргетные синтетические БПВП (тсБПВП), среди которых апремиласт (АП) и тофацитиниб.

Апремиласт (АП) представляет собой новую малую молекулу (химическая формула: N-{2-[(1S)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isindol-4-yl} acetamide, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S, торговое название – Отезла), специфически ингибирующую фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ-4). Биодоступность составляет 73%, период полувыведения – 6–9 ч, выделяется с мочой (58%) и калом (39%).

ФДЭ-4 – это одна из основных фосфодиэстераз, экспрессируемых в лейкоцитах. Она имеет четыре подтипа (А, В, С, D) и выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, клетках кожи, гладких мышцах, эндотелии сосудов и хондроцитах [14]. Кроме того, ФДЭ-4 экспрессируется иммунными клетками, включая дендритные клетки (ДК), Т-клетки, макрофаги и моноциты [15–17]. Ингибиторы ФДЭ-4 вызывают накопление внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к ингибированию транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов, хемотаксис и адгезия к эндотелиальным клеткам [18] (табл. 1).

АП влияет на активность клеток и содержание медиаторов, участвующих во многих патофизиологических процессах, снижает *in vitro* экспрессию ФНО- $\alpha$  мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) человека,

**Таблица 1.** Апремиласт поддерживает баланс про- и противовоспалительных цитокинов за счет увеличения внутриклеточного цАМФ [14, 19, 20]

цАМФ увеличивает продукцию	цАМФ снижает выработку
Противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и др.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Провоспалительного цитокина ФНО-<math>\alpha</math></li> <li>Провоспалительного цитокина ИЛ-12</li> <li>Провоспалительного цитокина ИЛ-17</li> <li>Провоспалительного цитокина ИЛ-23</li> <li>Провоспалительного хемокина MIP-1<math>\alpha</math></li> </ul>

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; ИЛ – интерлейкин

синовиоцитами пациентов с ревматоидным артритом (РА), плазмоцитоидными дендритными клетками, Т-клетками, кератиноцитами. Кроме того, АП снижает экспрессию интерлейкинов (ИЛ)-23 и -12 и повышает выработку ИЛ-10 МНПК человека *in vitro* [19]. С учетом наличия ФДЭ-4 в различных воспалительных клетках и роли этого фермента в развитии воспаления ингибиторы ФДЭ-4 могут оказывать противовоспалительное действие почти во всех воспаленных тканях.

Целевая ингибция ФДЭ-4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и ИЛ-23, и повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ-10 [19, 21], что в свою очередь приводит к уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [22–24]. *In vitro* АП значительно уменьшает экспрессию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-7 и матриксных металлопротеиназ 1, 3, 13 и 14 в синовиоцитах больных РА [22–24]. У больных тяжелым бляшечным Пс АП уменьшал инфильтрацию миелоидными ДК поверхностного слоя кожи и эпидермиса, в результате чего толщина эпидермиса была снижена приблизительно на 20% в течение 29 дней [23]. Последующие исследования при Пс показали, что АП уменьшает эпидермальный и дермальный инфильтрат, состоящий из миелоидных ДК, Т-клеток и естественных киллеров и подавляет в псориатических бляшках экспрессию генов Th1-, Th17- и Th22-патогенетических путей, в результате чего снижается выработка ИЛ-12/23p40, ИЛ-23p19, ИЛ-17A и ИЛ-22 [25].

Таким образом, результаты доклинических и клинических исследований АП позволяют предполагать его позитивное влияние при многих воспалительных заболеваниях. Последние несколько лет эффективность и переносимость АП изучаются при анкилозирующем спондилите [26], РА [27], болезни Бехчета [28], Пс и ПсА (табл. 2) [28–36].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis) принимали участие 844 больных Пс (282 до 16 нед. получали плацебо (ПЛ) с последующим переводом на АП 30 мг 2 р/сут, 562 принимали АП). Лечение АП привело к уменьшению индекса распространенности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным Пс через 16 нед. при назначении АП по 30 мг 2 р/сут. 75%-ное улучшение PASI (PASI75) наблюдалось

**Таблица 2.** Клинические исследования эффективности и безопасности апремиласта у больных Пс и ПсА

Псориаз	Псориатический артрит
Исследования III фазы: <ul style="list-style-type: none"> <li>ESTEEM 1</li> <li>ESTEEM 2</li> <li>Более 1 257 пациентов</li> <li>Исследование эффективности и безопасности этанерцепта и апремиласта – LIBERATE 250 пациентов</li> </ul>	Исследования III фазы: <ul style="list-style-type: none"> <li>ACTIVE</li> <li>PALACE 1</li> <li>PALACE 2</li> <li>PALACE 3</li> <li>PALACE 4</li> <li>2 239 пациентов с активным псориатическим артритом</li> </ul>

значительно чаще (33%), чем у больных, получавших ПЛ (5%,  $p = 0,0001$ ) [29, 30]. В РКИ ESTEEM 1 и 2 [31] до начала лечения соответственно 66,1% и 64,7% больных страдали Пс ногтей, и у 66,7% и 65,5% был среднетяжелый и тяжелый Пс волосистой части головы. На 16-й нед. значительно более выраженное улучшение Пс ногтей, которое оценивалось с помощью индекса NAPS (Nail Psoriasis Severity Index), наблюдалось у больных, принимавших АП, по сравнению с группой ПЛ: среднее значение NAPS в основной группе снизилось на 22,5%, а в группе ПЛ – увеличилось на 6,5% (ESTEEM 1;  $p < 0,0001$ ), в исследовании ESTEEM 2 наблюдалось уменьшение индекса NAPS на 29,0% и 7,1% соответственно ( $p < 0,0052$ ). Оценка Пс волосистой части головы по мнению врача (ScPGA, Scalp Physician Global Assessment) на момент включения в обеих группах была  $\geq 3$ . Через 16 нед. значение ScPGA, равное 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные проявления Пс), у больных, принимавших АП, наблюдалось значительно чаще, чем в группе ПЛ (46,5% и 17,5% ESTEEM 1; 40,9% и 17,2% ESTEEM 2 соответственно;  $p < 0,0001$  для обоих РКИ) [32]. В РКИ LIBERATE (Evaluation in a Placebo-Controlled Study of Oral Apremilast and Etanercept in Plaque Psoriasis) сопоставлялись эффективность и безопасность терапии АП в дозе 30 мг 2 р/сут ПЛ и этанерцептом 50 мг подкожно (п/к) еженедельно [33]. Через 16 нед. PASI75 у больных, получавших этанерцепт и АП, наблюдалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ: соответственно в 48,2% ( $p < 0,01$ ), 39,8% ( $p < 0,01$ ) и 11,9% случаев. Через 32 нед. у больных, продолжавших лечение этанерцептом и АП, PASI75 отмечалось соответственно в 61,4% и 53,0%, а после замены ПЛ на АП – в 45,2% случаев. Различия в группах АП и этанерцепта были незначительными ( $p = 0,26$ ).

Эффективность и безопасность АП при ПсА были изучены в нескольких крупных РКИ (табл. 3).

В исследовании II фазы АП в дозе 20 и 40 мг 2 р/сут продемонстрировал значительно более выраженный эффект по сравнению с ПЛ. На 12-й нед. лечения 20% улучшение по критериям АCR достигнуто соответственно у 43,5%, 35,8% и 11,8% больных [31].

Недавно были опубликованы результаты 4 РКИ III фазы, названных PALACE (Psoriatic Arthritis Longterm Assessment of Clinical Efficacy) 1, 2, 3 и 4.

PALACE 1 проводилось с участием 83 исследовательских центров в 13 странах [34]. Включались больные активным ПсА, соответствовавшие критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) [3], имевшие не менее трех болезненных и трех припухших суставов, принимавшие прежде различные БПВП (метотрексат  $\leq 25$  мг/нед. или лефлуномид  $\leq 20$  мг/сут, или сульфасалазин  $\leq 2$  г/сут) и/или не более одного ГИБП. В исследование не включались больные, у которых наблюдалась неэффективность более трех БПВП или более одного ингибитора ФНО- $\alpha$ . 504 больных активным ПсА были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу ПЛ и группы, принимающих АП по 20 мг и 30 мг 2 р/сут. АП назначали по 10 мг/сут с повышением дозы на 10 мг ежедневно до соответствующего уровня. Если через 16 нед. не наблюдалось уменьшения числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) на 20% и более, АП отменялся, а больные, принимавшие ПЛ, рандомизировались в соотношении 1:1 в группы, получавшие АП по 20 или 30 мг 2 р/сут.

На 16-й нед. у больных, принимавших АП 20 и 30 мг 2 р/сут, АCR20 отмечалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ: соответственно в 30,4% ( $p = 0,0166$ ), 38,1% ( $p = 0,0001$ ) и 19% случаев. Больные, не получавшие ранее ГИБП, чаще достигали АCR20, чем те, кто имел опыт такого лечения. АП в дозе 30 мг 2 р/сут несколько чаще обеспечивал АCR20, чем в дозе 20 мг 2 р/сут, но это различие не было статистически значимым.

Через 24 нед. АП в дозах 30 мг 2 р/сут и 20 мг 2 р/сут существенно превосходил по эффективности ПЛ (табл. 4): АCR20 было достигнуто у 36,6%, 26,4% и 13,3% больных соответственно. Наблюдалось уменьшение выраженности энтезитов и дактилитов, а также снижение индекса PASI. В РКИ PALACE 1 [34] после 52 нед. лечения наблюдалось нарастание положительного влияния АП на основные симптомы ПсА, АCR20 достигнуто у 63,0% и 54,6% получавших АП соответственно по 20 мг и 30 мг 2 р/сут (табл. 5).

Большинство НР были выявлены в течение первых 24 нед. наблюдения: в группе ПЛ 1 или более НР отмечалось у 50%, в группах АП – у 60% больных. Диарея и тошнота наблюдались преимущественно в первые 2 нед. лечения и обычно разрешались к 4-й нед. без дополнительной терапии. НР расценивались как серьезные (СНР) у 2 больных,

**Таблица 3.** Профиль пациентов в рандомизированных клинических исследованиях по применению апремиласта

Исследование	Профиль пациентов с ПсА	Число пациентов, получивших $\geq 1$ дозы препарата	Длительность исследования (опубликованные данные)
ACTIVE	Предшествующая терапия: БПВП (биоинайвные пациенты) Монотерапия апремиластом	219	2 года
PALACE 1*	Предшествующая терапия: БПВП и/или ГИБП	504	5 лет
PALACE 2	Предшествующая терапия: БПВП и/или ГИБП	484	5 лет
PALACE 3	Предшествующая терапия: БПВП и/или ГИБП $\geq 1$ бляшка с диаметром $\geq 2$ см	505	5 лет
PALACE 4	Не принимавшие БПВП и ГИБП Монотерапия апремиластом	527	5 лет

**Таблица 4.** Оценка эффективности лечения апремиластом через 24 недели (n = 489)

	Плацебо	Апремиласт			
		20 мг 2 р/сут	p*	30 мг 2 р/сут	p*
ACR20	22 (13,3%)	43 (26,4%)	0,0032	59 (36,6%)	<0,0001
ACR50	7 (4,2%)	24 (14,7%)	0,0013	32 (19,9%)	<0,0001
ACR70	1 (0,6%)	9 (5,5%)	0,0102	17 (10,6%)	0,0001
DAS28 (СРБ)<2,6, n	4 (2,4%)	19 (11,7%)	0,0011	30 (18,6%)	<0,0001
MASES (0-13)	-0,8 (0,31)	-1,6 (0,30)	0,0678	-1,7 (0,29)	0,0334
Индекс тяжести дактилита (0-20)	-1,3 (0,27)	-2,0 (0,30)	0,0710	-1,8 (0,27)	0,1753
PASI-50	12 (18,5%)	25 (33,8%)	0,0439	41 (50,6%)	0,0001
PASI-75	3 (4,6%)	13 (17,6%)	0,018	17 (21,0%)	0,004

MASES – Маастрихтский индекс энтезита, связанного с анкилозирующим спондилитом (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), изменение оценивалось у больных, имевших не менее 1 энтезита до начала лечения. Индекс тяжести дактилита и его изменение оценивались у больных, имевших не менее 1 дактилита до начала лечения. PASI оценивался у больных, имевших распространенный Пс (≥3% от площади тела), PASI-50/7 – улучшение PASI на 50% и 75%, ACR20/50/70 – 20%, 50%, 70% улучшение по критериям ACR; \* – по сравнению с плацебо.

получавших АП 20 мг 2 р/сут. В первые 2 нед. лечения у них развился инфаркт миокарда. Оба являлись курильщиками, у них имели место гиперлипидемия и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. У больных, получавших АП с самого начала исследования, в период с 24 по 52 нед. было выявлено 5 СНР: эндометриоз и аппендицит у 1 больной (20 мг 2 р/сут), гастроэнтерит, инфаркт миокарда и остеоартроз у 1 больного (30 мг 2 р/сут).

Из 5 случаев инфекций, расценивавшихся как СНР, 2 наблюдались в первые 24 нед. (1 пневмония и 1 гастроинтестинальная клостридиальная инфекция на фоне приема АП по 30 мг 2 р/сут), и 3 случая были выявлены между

24 и 52 нед. (пневмония и аппендицит у 1 больного, получавшего АП по 20 мг 2 р/сут, и гастроэнтерит у 1 пациента, принимавшего препарат в дозе 30 мг 2 р/сут).

Кроме того, в 1 случае был выявлен плоскоклеточный рак кожи. Из исследования выбыли 6 больных из-за развития СНР: 2 – из группы ПЛ (похудание и рак предстательной железы), 1 – из больных, принимавших АП по 20 мг 2 р/сут (острый инфаркт миокарда), и 3 пациента, получавших АП по 30 мг 2 р/сут (тромбоз глубоких вен и острая гипотензия, гипертонический криз, гастроинтестинальная клостридиальная инфекция). В 1 случае был смертельный исход у 52-летней женщины, принимавшей АП по 20 мг 2 р/сут и метотрексат. Причиной смерти была

**Таблица 5.** Оценка эффективности лечения апремиластом через 52 недели

	ПЛ/апремиласт 20 мг 2 р/сут	ПЛ/апремиласт 30 мг 2 р/сут	Апремиласт 20 мг 2 р/сут	Апремиласт 30 мг 2 р/сут
ACR20	34/64 (53,1%)	30/60 (50,0%)	75/119 (63,0%)	71/130 (54,6%)
ACR50	16/63 (25,4%)	17/61 (27,9%)	29/117 (24,8%)	32/130 (13,8%)
ACR70	3/62 (4,8%)	9/61 (14,8%)	18/117 (15,4%)	18/130 (13,8%)
DAS28 (СРБ)<2,6, n	17/65 (26,2%)	11/60 (18,3%)	39/120 (32,5%)	30/129 (23,3%)
MASES (0-13), M, %	-50,0	-40,0	-100,0	-66,7
Динамика индекса тяжести дактилита (0-20), M, %	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
PASI-50	11/25 (44,0)	11/27 (40,7%)	28/53 (52,8%)	41/68 (60,3%)
PASI-75	4/25 (16,0%)	6/27 (22,2%)	13/53 (24,5)	25/68 (36,8%)

n/m – число ответчиков / количество пациентов с достаточными данными для оценки. M – среднее значение.

мультиорганная недостаточность на фоне существовавшего ранее дефицита витамина В<sub>12</sub>, не связанная с приемом исследуемого препарата. У небольшого числа больных наблюдалось снижение веса. Оно составило более >5% у 15,8% больных, получавших АП по 20 мг 2 р/сут, и у 17,2%, принимавших препарат в дозе 30 мг 2 р/сут.

В РКИ PALACE 3 изучались эффективность и безопасность АП у 505 больных ПсА, у которых сохранялась активность артрита (ЧБС  $\geq$  3, ЧПС  $\geq$  3), несмотря на проводившуюся терапию БПВП и/или ГИБП [35]. Больные были рандомизированы в 3 группы (1:1:1): ПЛ, АП по 20 мг и 30 мг 2 р/сут. Если на 16-й нед. от начала лечения у больных не наблюдалось уменьшение ЧБС и ЧПС на 20%, больным, принимавшим ПЛ, назначался АП. Остальным больным из группы ПЛ оно было заменено на АП в дозах 20 мг 2 р/сут и 30 мг 2 р/сут на 24 нед.

После 16 нед. лечения ACR20 было достигнуто у 28% в группе больных, получавших АП по 20 мг 2 р/сут, у 41% принимавших 30 мг 2 р/сут и у 18% в группе ПЛ ( $p = 0,0295$  и  $p < 0,0001$  соответственно). Уменьшение индекса HAQ при назначении АП по 30 мг 2 р/сут ( $M = -0,20$ ) было более значимым, чем в группе плацебо ( $M = -0,07$ ;  $p = 0,0073$ ). Кроме того, на 16-й нед. у больных с распространенным Пс, получавших АП по 30 мг 2 р/сут, значительно чаще наблюдалось улучшение индекса PASI на 50% (41%), чем в группе ПЛ (24%;  $p = 0,0098$ ). После 52 нед. лечения АП наблюдалось устойчивое улучшение вышеуказанных показателей.

В исследовании PALACE 4 принимали участие 527 пациентов, не принимавших прежде БПВП. Через 16 нед. критериям ACR20 соответствовало достоверно больше больных, принимавших АП, чем ПЛ: ПЛ – 15,9%, АП в дозе 20 мг 2 р/сут – 28% ( $p = 0,0062$ ), АП 30 мг 2 р/сут – 30,7% ( $p = 0,0010$ ). На 52-й нед. 58% больных на фоне лечения АП достигли ACR20, а положительное воздействие на кожные проявления Пс было скромным [36, 37]. В целом больные хорошо переносили АП, влияние на лабораторные показатели было минимальным.

В РКИ PALACE 1, 2, 3 и 4 наиболее частыми НР были диарея, тошнота, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит [38]. Большинство НР были легкой и средней степени тяжести, и частота отмены терапии из-за НР была низкой.

РКИ PALACE 2, 3 и 4 подтвердили эффективность АП у больных активным ПсА, в них не было получено каких-либо новых данных по безопасности терапии АП по сравнению с результатами II фазы исследований.

В РКИ III фазы ACTIVE было рандомизировано 219 пациентов, не получавших когда-либо ГИБП, в группы АП 30 мг 2 р/сут и ПЛ в соотношении 1:1. На 24-й нед. все больные из группы ПЛ начинали получать АП [39]. Оценка проявлений ПсА проводилась уже на 2-й нед. терапии. На 16-й нед. терапии число больных ПсА, соответствовавших критериям ACR20, было достоверно больше в группе АП, чем в группе ПЛ (38,2% (42/110) vs 20,2% (22/109);  $p = 0,004$ ), а на 2-й нед. – 16,4% (18/110) vs 6,4% (7/109) ( $p = 0,025$ ). Улучшение всех проявлений заболевания сохранялось и нарастало в течение 52 нед.

наблюдения и лечения в данном исследовании. Профиль безопасности не отличался от данных, полученных в других РКИ АП. В течение периода от 0 до 24 нед. диарея наблюдалась у 11,0% (АП) и 8,3% (ПЛ); СНР – у 2,8% (АП) и 4,6% (ПЛ).

В проводимых исследованиях небольшое число отклонений в результатах лабораторных анализов было классифицировано как НР. Большинство из них разрешались самостоятельно и не считались связанными с исследуемым препаратом. Подавляющее число таких отклонений не были расценены как клинически значимые и не требовали медицинского вмешательства. Среди больных, у которых наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз, не было повышения уровня билирубина, понижения уровня альбумина, увеличения протромбинового времени. При увеличении дозы АП не отмечалось тенденций к более частым и более серьезным отклонениям лабораторных показателей. Изменение лабораторных тестов не носило закономерного характера и не позволяло заподозрить токсическое воздействие, развитие васкулита или другого субклинического воспалительного процесса.

Лечение АП может сопровождаться учащением случаев развития депрессии. Поэтому его следует с осторожностью применять у больных с депрессией в анамнезе и/или суицидальными мыслями или попытками [40]. Пациенты, принимающие АП, должны следить за весом. При снижении веса, которое невозможно объяснить другими причинами, следует прекратить прием препарата. АП взаимодействует с индукторами ферментов цитохрома P450, такими как рифампин, фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин. Пациенты не должны принимать эти препараты во время лечения АП [41].

Для снижения риска развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется следующая схема достижения рекомендуемой лечебной дозы (30 мг 2 р/сут):

- день 1: 10 мг утром;
- день 2: по 10 мг утром и вечером;
- день 3: 10 мг утром и 20 мг вечером;
- день 4: 20 мг утром и 20 мг вечером;
- день 5: 20 мг утром и 30 мг вечером;
- день 6: 30 мг утром и 30 мг вечером.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу уменьшают до 30 мг перорально 1 р/сут. Коррекция дозы не требуется у больных с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени или с печеночной недостаточностью.

При использовании АП необязательны постоянный мониторинг лабораторных показателей или скрининг на туберкулез до начала и на фоне лечения. В то же время в эндемичных районах эксперты рекомендуют однократное обследование на наличие туберкулеза до начала терапии в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

На основании данных об эффективности и безопасности терапии АП в различных РКИ в 2015 г. данный

препарат был включен в рекомендации по лечению Пс и ПсА GRAPPA и EULAR [9, 42]. В 2017 г. применение препарата одобрено Министерством здравоохранения РФ. Показания к применению АП: лечение активного ПсА у взрослых в монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП; лечение бляшечного Пс средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости БПВП, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым А-облучением (ПУВА).

С учетом результатов РКИ АП рекомендуется для лечения 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, а также при наличии коморбидных заболеваний (например, инфекции, гепатотоксичность).



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Kane D, Stafford L, Bresnihan B et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42: 1460-1468.
- Taylor WJ, Mease PJ, Adebajo A et al. Effect of psoriatic arthritis according to the affected categories of the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol*, 2010, 37: 1885-1891.
- Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*, 2010, 34: J314-21.
- Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 1373-8.
- Ogdie A, Langan S, Love T, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52: 568-75.
- Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol*, 2002, 82: 108-113.
- Rosen CF, Mussani F, Chandran V et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51: 571-576.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis, development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2665-2673.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(5): 1060-1071. doi: 10.1002/art.39573.
- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 319-326.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 4-12.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61: 451-485.
- Shear NJ. Fulfilling an unmet need in psoriasis: do biologics hold the key to improved tolerability? *Drug Saf*, 2006, 29: 49-66.
- Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*, 2005, 10: 1503-1519.
- Tenor H, Hedborn E, Hauselmann HJ et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes-functional importance of phosphodiesterase 4. *Br J Pharmacol*, 2002, 135: 609-618.
- Manning CD, Burman M, Christensen SB et al. Suppression of human inflammatory cell function by subtype-selective PDE4 inhibitors correlates with inhibition of PDE4A and PDE4B. *Br J Pharmacol*, 1999, 128: 1395-1398.
- Barber R, Baillie GS, Bergmann R et al. Differential expression of PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms in inflammatory cells of smokers with COPD, smokers without COPD, and nonsmokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287: L332-343.
- Bjorgo E, Tasken K. Role of cAMP phosphodiesterase 4 in regulation of T-cell function. *Crit Rev Immunol*, 2006, 26: 443-451.
- Schafer PH, Parton A, Gandhi AK et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*, 2010, 159: 842-855.
- Wall EA, Zavzavadjian JR, Chang MS, Randhawa B, Zhu X, Hsueh RC et al. Suppression of LPS-induced TNF-alpha production in macrophages by cAMP is mediated by PKA-AKAP95-p105. *Sci Signal*, 2009, 2: ra28. doi: 10.1126/scisignal.2000202.
- Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*, 2012, 85: 1583-1590.
- Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2013, 3: 1-15.
- Capone L, Rogovitz A, Gandhi AK et al. Anti-inflammatory activity of apremilast against T cells, chondrocytes, and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts in vitro. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10 Suppl): 1844.
- Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 1529-1538.
- McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M et al. Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor-alpha from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R107.
- Pathan E, Abraham S, Van Rossen E et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 1475-1480.
- Genovese MC, Jarosova K, Cieślak D et al. Apremilast in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Jul, 67(7): 1703-1710. doi: 10.1002/art.39120.
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R et al. Apremilast for Behçet's Syndrome - A Phase 2, Placebo-Controlled Study. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1510-1518.
- Papp K, Cather J, Rosoph L et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 738-746.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73: 37-49.
- Schett G, Wollenhaupt J, Papp K et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 3156-3167.
- Rich P, Gooderham M, Bachelez H et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*, 2016 Jan, 74(1): 134-142. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.001.
- Reich K, Gooderham M, Green L et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017 Mar, 31(3): 507-517.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3, randomized controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1020-1026.
- Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963.
- Wells AF, Edwards CJ, Adebajo AO et al. Apremilast in the treatment of DMARD naïve psoriatic arthritis patients: results of a phase 3 randomized controlled trial (PALACE 4). ACR meeting, San Diego, 2013. Abstract L4.
- Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2018 Apr 4. doi: 10.1093/rheumatology/key032.
- Mease PJ, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Long-term safety and tolerability of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: Pooled safety analysis of three Phase 3, randomized, controlled trials. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(10 Suppl): S131-S132.
- Nash P, Ohson K, Walsh J et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*, 2018 May, 77(5): 690-698. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568.
- Celgene International Sarl, Apremilast achieves statistical significance for the primary endpoint of the first phase III study (PALACE-1) in patients with psoriatic arthritis [press release]. Available at: <http://ir.celgene.com/phoenix.zhtml?c=111960&p=iroNewsArticle&ID=1741113&highlight=> (Accessed August 6, 2013).
- Goldenberg MM. Pharmaceutical Approval Update. *P T*, 2014 Jun, 39(6): 415-416, 423.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*, 2015, 0: 1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.