

Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита – апремиласта

Корсакова Ю.Л., Денисов Л.Н.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

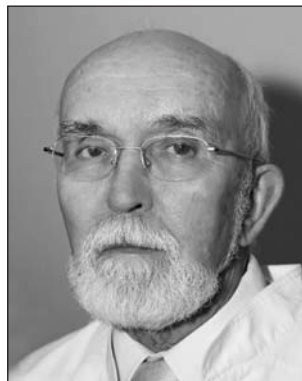
Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова;
yulkorsakova@bk.ru

Contact: Yulia Korsakova;
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 14.03.16



Корсакова Ю.Л. –
старший научный сотрудник
лаборатории клинических
исследований и международных
связей ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук



Денисов Л.Н. –
заведующий лабораторией
клинических исследований
и международных связей
ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук

Апремиласт (АП) – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА), ингибитор фосфодиэстеразы 4. Лечение АП способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов и уменьшению активности воспалительных изменений.

Положительное влияние терапии АП на течение псориаза было доказано в ряде клинических исследований, например ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), в котором лечение АП привело к снижению индекса PASI у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом: через 16 нед 75% улучшение PASI значительно чаще наблюдалось у больных, принимавших АП в дозе 30 мг дважды в день (33%), чем при использовании плацебо (ПЛ) – 5% ($p=0,0001$). В исследовании PALACE 1 АП назначался больным ПсА в дозе 20 или 10 мг дважды в день. На 16-й неделе 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) – ACR20 – при использовании АП в дозах 20 и 30 мг дважды в день 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 дважды в день, и у 54,6% получавших 30 мг дважды в день. По данным исследований PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3, 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.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Денисов ЛН. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита – апремиласта. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):572–577.

THE EFFICACY AND SAFETY OF THE NEW DRUG APREMILAST FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Korsakova Yu.L., Denisov L.N.

Apremilast (AP) is a new phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). Treatment with AP reduces the level of proinflammatory cytokines and the activity of inflammatory changes. The positive impact of AP treatment on the course of psoriasis has been proven in a number of clinical trials, for example ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), in which the treatment with AP has led to a decrease in PASI scores in patients with moderate and severe psoriasis en plaque: after 16 weeks, a 75% PASI improvement was significantly more common in patients taking AP 30 mg twice daily (33%) than in those who used placebo (PL) (5%) ($p = 0.0001$). In the PALACE 1 trial, the PsA patients were given AP at a dose of 20 or 10 mg twice daily. At 16 weeks, the patients who used AP at doses 20 and 30 mg twice daily, more frequently

showed a 20% improvement according to the American College of Rheumatology (ACR) response criteria (ACR20) than those who received PL (in 30.4, 38.1, and 19% of cases; $p = 0.0166$ and $p = 0.0001$, respectively). Following 52 weeks of AP treatment, ACR20 was achieved by 63.0% of the patients who took the drug at 20 mg twice daily, and by 54.6% of those who used 30 mg twice daily. The PALACE 1, PALACE 2, and PALACE 3 trials demonstrated that the most common adverse events (AE) were diarrhea, nausea, headache, upper respiratory tract infections, and nasopharyngitis. Most AE were mild and moderate; and the rate of therapy discontinuation due to AE was low.

These PALACE trials covering 1493 patients have provided evidence for the efficacy and safety of AP in treating moderate PsA activity.

Key words: apremilast; phosphodiesterase 4 inhibitor; psoriasis; psoriatic arthritis.

For reference: Korsakova YuL, Denisov LN. The efficacy and safety of the new drug apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):572-577 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-572-577>

Псориатический артрит (ПсА) является хроническим воспалительным заболеванием, поражающим суставы, позвоночник, энтезисы, ассоциированным с псориазом кожи и ногтевых пластин [1]. Симптомы ПсА выявляют почти у 40% больных псориазом [2]. Для установления диагноза ПсА в настоящее время широко используются классификационные критерии CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis), которые являются высокочувствительными и специфичными [3].

Лечение ПсА включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Среди БПВП наиболее часто при псориазе и ПсА применяются метотрексат (МТ), лефлуномид, циклоспорин и сульфасалазин [4–8].

Назначение ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) стало стандартом лечения пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, у которых наблюдается неэффективность и/или непереносимость НПВП и БПВП. Однако у части больных ПсА ингибиторы ФНО α не позволяют контролировать активность заболевания [9–11]. Более того, применение ГИБП связано с риском развития тяжелых инфекций, реактивации латентного туберкулеза, ухудшения течения демиелинизирующих заболеваний и застойной сердечной недостаточности. Кроме того, при парентеральном введении ГИБП отмечаются постинфузионные неблагоприятные реакции (НР) и НР в месте инъекции. Применение ГИБП может сопровождаться выработкой аутоантител, а в некоторых случаях – нейтрализующих антител, способных снижать эффективность препарата [12]. Поэтому такая терапия требует тщательного мониторинга для своевременного выявления инфекционных осложнений, реактивации латентного туберкулеза и гиперчувствительности.

Таким образом, хотя эффективность ГИБП не вызывает сомнений, у них есть существенные ограничения. Следовательно, остается необходимость создания и применения новых эффективных и безопасных препаратов.

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, $C_{22}H_{24}N_2O_7S$, торговое название «Отезла»), специфически ингибирующую фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ4). Биодоступность составляет 73%, период полувыведения – 6–9 ч, выделяется с мочой (58%) и калом (39%).

ФДЭ4 – это одна из основных фосфодиэстераз, экспрессируемых в лейкоцитах. Она имеет четыре подтипа (A, B, C, D) и выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, в клетках кожи, гладких мышцах, эндотелии со-

судов и хондроцитах [13, 14]. Кроме того, ФДЭ4 экспрессируется иммунными клетками, включая дендритные клетки (ДК), Т-клетки, макрофаги и моноциты [15–17]. Ингибиторы ФДЭ4 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].

АП влияет на активность клеток и содержание медиаторов, участвующих во многих патофизиологических процессах, снижает *in vitro* экспрессию ФНО α мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) человека, синовиоцитами пациентов с ревматоидным артритом (РА), плазмцитоподобными ДК, Т-клетками, кератиноцитами. Кроме того, АП снижает экспрессию интерлейкинов (ИЛ) 23 и 12 и повышает выработку ИЛ10 МНПК человека *in vitro* [19]. Учитывая наличие ФДЭ4 в различных воспалительных клетках и роль этого фермента в развитии воспаления, ингибиторы ФДЭ4 могут оказывать противовоспалительное действие почти во всех воспаленных тканях [20].

Целевая ингибция ФДЭ4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО α , интерферон γ и ИЛ23, и повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ10 [18, 19], что в свою очередь приводит к уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [19, 21, 22]. *In vitro* АП значительно уменьшает экспрессию ФНО α , ИЛ7 и матриксных металлопротеиназ 1, 3, 13 и 14 в синовиоцитах больных РА [21, 22, 23]. У больных тяжелым бляшечным псориазом АП снижал инфильтрацию миелоидными ДК поверхностного слоя кожи и эпидермиса, в результате чего толщина эпидермиса была уменьшена приблизительно на 20% в течение 29 дней [22]. Последующие исследования при псориазе показали, что АП уменьшает эпидермальный и дермальный инфильтрат, состоящий из миелоидных ДК, Т-клеток и естественных киллеров и подавляет в псориазных бляшках экспрессию генов Th1-, Th17- и Th22-патогенетических путей, в результате чего снижается выработка ИЛ12/23p40, ИЛ23p19, ИЛ17A и ИЛ22 [24].

Таким образом, результаты доклинических и клинических исследований АП позволяют предполагать его позитивное влияние при многих воспалительных заболеваниях. В последние несколько лет эффективность и переносимость АП изучаются при анкилозирующем спондилите [25], РА [26], болезни Бехчета [27], псориазе и ПсА [28–36].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating

the Effects of Apremilast in psoriasis) принимали участие 844 больных псориазом, 282 из которых до 16 нед получали плацебо (ПЛ) с последующим переводом на АП 30 мг дважды в день, 562 — принимали АП. Лечение АП привело к уменьшению индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом через 16 нед. При назначении АП по 30 мг дважды в день 75% улучшение PASI (PASI75) наблюдалось значительно чаще (33%), чем у больных, получавших ПЛ (5%; $p=0,0001$) [28, 29]. В РКИ ESTEEM 1 и 2 [30] до начала лечения соответственно 66,1 и 64,7% больных страдали псориазом ногтей, а у 66,7 и 65,5% был среднетяжелый и тяжелый псориаз волосистой части головы. На 16-й неделе значительно более выраженное улучшение состояния пораженных псориазом ногтей, которое оценивалось с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), наблюдалось у больных, принимавших АП, по сравнению с группой ПЛ: среднее значение NAPSI 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 NAPSI на 29,0 и 7,1% соответственно ($p<0,0052$). Оценка псориаза волосистой части головы по мнению врача (ScPGA, Scalp Physician Global Assessment) на момент включения в обеих группах была ≥ 3 . Через 16 нед значение ScPGA, равное 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные проявления псориаза), 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) [31]. 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 дважды в день, ПЛ и этанерцептом (ЭТЦ) в дозе 50 мг подкожно еженедельно [32]. Через 16 нед PASI75 у больных, получавших ЭТЦ 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 ЭТЦ 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 ЭТЦ были незначительными ($p=0,26$).

Эффективность АП была изучена в нескольких исследованиях у больных ПсА. В исследовании II фазы АП в дозе 20 и 40 мг дважды в день продемонстрировал значительно более выраженный эффект по сравнению с ПЛ. На 12-й неделе лечения 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) достигнуто соответственно у 43,5; 35,8 и 11,8% больных [33].

Недавно были опубликованы результаты четырех 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 ($MT \leq 25$ мг/нед, или лефлуноמיד ≤ 20 мг/сут, или сульфасалазин ≤ 2 г/сут) и/или не более одного ГИБП. В исследование не включались больные, у которых наблюдалась неэффектив-

ность более трех БПВП или более одного ингибитора ФНО α . 504 больных активным ПсА были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу ПЛ и группы принимающих АП по 20 и 30 мг дважды в день. АП назначали по 10 мг в день 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 получавших АП по 20 или 30 мг дважды в день.

На 16-й неделе у больных, принимавших АП 20 и 30 мг дважды в день улучшение ACR20 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 ACR20, чем те, кто имел опыт такого лечения. АП в дозе 30 мг дважды в день несколько чаще обеспечивал ACR20, чем в дозе 20 мг дважды в день, но это различие не было статистически значимым.

Через 24 нед АП в дозах 30 мг 2 раза в день и 20 мг 2 раза в день существенно превосходил по эффективности ПЛ (табл. 1): ACR20 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, ACR20 достигнуто у 63,0 и 54,6% получавших АП соответственно по 20 и 30 мг дважды в день (табл. 2).

Большинство НР были выявлены в течение первых 24 нед наблюдения: в группе ПЛ одна или более НР отмечалась у 50%, в группах АП — у 60% больных. Диарея и тошнота наблюдались преимущественно в первые 2 нед лечения и обычно разрешались к 4-й неделе без дополнительной терапии. НР расценивались как серьезные (СНР) у двух больных, получавших АП 20 мг дважды в день. 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-й по 52-ю неделю было выявлено пять СНР: эндометриоз и аппендицит у одной больной (20 мг дважды в день), гастроэнтерит, инфаркт миокарда и остеопороз у одного больного (30 мг дважды в день).

Из пяти случаев инфекций, расценивавшихся как СНР, две наблюдались в первые 24 нед (одна пневмония и одна гастроинтестинальная клостридиальная инфекция на фоне приема АП по 30 мг дважды в день), и три случая были выявлены между 24-й и 52-й неделями (пневмония и аппендицит — у одного больного, получавшего АП по 20 мг дважды в день, и гастроэнтерит у одного пациента, принимавшего препарат в дозе 30 мг дважды в день).

Кроме того, в одном случае был выявлен плоскоклеточный рак кожи. Из исследования выбыли 6 больных из-за развития СНР: двое из группы ПЛ (похудение и рак предстательной железы), один из больных, принимавших АП по 20 мг дважды в день (острый инфаркт миокарда), и три пациента, получавших АП по 30 мг дважды в день (тромбоз глубоких вен и острая гипотензия, ги-

Таблица 1 Оценка эффективности лечения АП через 24 нед (n=489)

Показатель	ПЛ	Апремиласт			
		20 мг 2 раза в день	p*	30 мг 2 раза в день	p*
ACR20, n (%)	22 (13,3)	43 (26,4)	0,0032	59 (36,6)	<0,0001
ACR50, n (%)	7 (4,2)	24 (14,7)	0,0013	32 (19,9)	<0,0001
ACR70, n (%)	1 (0,6)	9 (5,5)	0,0102	17 (10,6)	0,0001
DAS28-CPB <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
PASI50, n (%)	12 (18,5)	25 (33,8)	0,0439	41 (50,6)	0,0001
PASI75, n (%)	3 (4,6)	13 (17,6)	0,018	17 (21,0)	0,004

Примечание. MASES – Маастрихтский индекс энтезита, связанного с анкилозирующим спондилитом (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), изменение оценивалось у больных, имевших не менее одного энтезита до начала лечения. Индекс тяжести дактилита и его изменение оценивались у больных, имевших не менее одного дактилита до начала лечения. PASI оценивался у больных, имевших распространенный псориаз ($\geq 3\%$ площади тела), PASI50/75 – улучшение PASI на 50 и 75%; ACR20/50/70 – 20%, 50%, 70% улучшение по критериям ACR; * – по сравнению с ПЛ.

перитонический криз, гастроинтестинальная клостридиальная инфекция). В одном случае был смертельный исход (у 52-летней женщины, принимавшей АП по 20 мг дважды в день и МТ). Причиной смерти была мультиорганный недостаточность на фоне существовавшего ранее дефицита витамина В₁₂, не связанная с приемом исследуемого препарата. У небольшого числа больных наблюдалось уменьшение массы тела. Оно составило $>5\%$ у 15,8% больных, получавших АП по 20 мг дважды в день, и у 17,2% принимавших препарат в дозе 30 мг дважды в день.

В РКИ PALACE 3 изучались эффективность и безопасность АП у 505 больных ПсА, у которых сохранялась активность артрита (ЧБС ≥ 3 , ЧПС ≥ 3), несмотря на проводившуюся терапию БПВП и/или ГИБП [36]. Больные были рандомизированы в три группы (1:1:1): ПЛ, АП по 20 и 30 мг дважды в день. Если на 16-й неделе 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 дважды в день и 30 мг дважды в день на 24-й неделе.

После 16 нед лечения ACR20 было достигнуто у 28% больных в группе больных, получавших АП по 20 мг дважды в день, у 41% принимавших 30 мг дважды в день и у 18% в группе ПЛ ($p=0,0295$ и $p<0,0001$ соответственно). Уменьшение индекса HAQ при назначении АП по 30 мг дважды

в день ($M=-0,20$), по сравнению с ($M=-0,07$; $p=0,0073$) в группе ПЛ. Кроме того, на 16-й неделе у больных с распространенным псориазом, получавших АП по 30 мг дважды в день, значительно чаще наблюдалось улучшение индекса PASI на 50% (у 41% больных), чем в группе ПЛ (24%; $p=0,0098$). После 52 нед лечения АП наблюдалось устойчивое улучшение вышеуказанных показателей [36].

В исследовании PALACE 4 на 52-й неделе 58% больных достигли ACR20, а положительное воздействие на кожные проявления псориаза было скромным [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, и в них не было получено каких-либо новых данных по безопасности терапии АП по сравнению с результатами II фазы исследований [39].

В завершившихся 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

Таблица 2 Оценка эффективности лечения АП через 52 нед

Показатель	ПЛ/АП 20 мг 2 раза в день	ПЛ/АП 30 мг 2 раза в день	АП 20 мг 2 раза в день	АП 30 мг 2 раза в день
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-CPB <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
PASI50	11/25 (44,0)	11/27 (40,7)	28/53 (52,8)	41/68 (60,3)
PASI75	4/25 (16,0)	6/27 (22,2)	13/53 (24,5)	25/68 (36,8)

Примечание. n/m – число ответивших на лечение/число пациентов с достаточными данными для оценки. M – среднее значение. В скобках – процент больных.

и не требовали медицинского вмешательства. Среди больных, у которых наблюдалось повышение уровней 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. Изменения лабораторных тестов не носили закономерного характера и не позволяли 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 массой тела. При ее снижении, которое невозможно объяснить другими причинами, следует прекратить прием препарата. АП взаимодействует с индукторами ферментов цитохрома Р450, такими как рифампин, фенobarбитал, 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 дважды в день):

- 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 <30 мл/мин) дозу уменьша-

ют до 30 мг перорально один раз в день. Коррекции дозы не требуется у больных почечной недостаточностью легкой и умеренной степени или с печеночной недостаточностью.

Эффективность АП в отношении псориаза сопоставима с таковой МТ: PASI75, по данным РКИ, наблюдается у 30–42% больных на фоне лечения АП, а при приеме МТ – в среднем у 40% [42].

На основании данных об эффективности и безопасности терапии АП в исследованиях PALACE, в которых участвовали 1493 больных, в 2014 г. данный препарат был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) США для лечения ПсА в дозе 30 мг дважды в день.

Учитывая результаты РКИ, АП может быть рекомендован для лечения ПсА, особенно у больных с умеренной активностью заболевания, тем более что препарат характеризуется хорошим профилем безопасности.

Прозрачность исследования

Данная статья является обзором литературных данных об эффективности и переносимости апремиласта.

Спонсоры

Работа над статьей не имела спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
2. Mease PJ, Gladman D, Kim A, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023
3. 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;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
4. Soriano E. The actual role of therapy with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2012;89(Suppl):67-70. doi: 10.3899/jrheum.120248
5. Kingsley G, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51:1368-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes001
6. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulphasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestation of the seronegative spondyloarthritis: a department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2325-9. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C
7. Spadaro A, Ricciardi B, Sili-Scadalli A, et al. Comparison of cyclosporine A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis. A one year prospective study. *Clin Exp Rheum*. 1995;13:589-93.
8. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):464-70. doi: 10.1002/acr.21848
9. 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;71:319-26. doi: 10.1136/ard.2011.150995
10. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350
11. 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;61:451-85. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.027
12. Shear NJ. Fulfilling an unmet need in psoriasis: do biologics hold the key to improved tolerability? *Drug Saf*. 2006;29:49-66. doi: 10.2165/00002018-200629010-00004
13. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2005;10:1503-19. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03622-6
14. Tenor H, Hedbom E, Hauselmann HJ, et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes: functional importance of phosphodiesterase 4. *Br J Pharmacol*. 2002;135:609-18. doi: 10.1038/sj.bjp.0704480

15. 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;128:1393-8. doi: 10.1038/sj.bjp.0702911
16. 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:L332-43. doi: 10.1152/ajplung.00384.2003
17. Bjorgo E, Tasken K. Role of cAMP phosphodiesterase 4 in regulation of T-cell function. *Crit Rev Immunol*. 2006;26:443-51. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v26.i5.40
18. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:1583-90. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001
19. 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;159:842-55. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x
20. 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. doi: 10.1007/s13555-013-0023-0
21. 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.
22. 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;24:1529-38. doi: 10.1185/030079908X301866
23. McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M, et al. Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor- α from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R107. doi: 10.1186/ar3041
24. Gottlieb AB, Matheson RT, Menter A, et al. Efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of apremilast in recalcitrant plaque psoriasis: A phase II open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:888-97.
25. 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;72:1475-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201915
26. Genovese MC, Jarosova K, Cieslak D, et al. Apremilast in patients with active rheumatoid arthritis: A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2015 Jul;67(7):1703-10. doi: 10.1002/art.39120
27. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*. 2015;372:1510-8. doi: 10.1056/NEJMoa1408684
28. 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;380:738-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4
29. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
30. 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;64:3156-67. doi: 10.1002/art.34627
31. 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;73:1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
32. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S346-7.
33. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement (PALACE 3). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S132.
34. 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*. 2016;75:1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
35. Wells AF, Edwards CJ, Adebajo AO, et al. Apremilast in the treatment of DMARD naive psoriatic arthritis patients: results of a phase 3 randomized controlled trial (PALACE 4). ACR meeting, San Diego, 2013. Abstract L4.
36. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647
37. 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.):S131-2.
38. 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 from: <http://ir.celgene.com/phoenix.zhtml?c=111960&p=irolnewsArticle&ID=1714113&highlight=> (Accessed August 6, 2013).
39. Goldenberg MM. Pharmaceutical Approval Update. PT. 2014 Jun; 39(6):415-416, 423.