

Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориазическим артритом

Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.

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 02.10.18

Псориаз (Пс) является хроническим воспалительным заболеванием кожи; его распространенность в мире составляет от 1 до 3%. Псориазический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (SpA), ассоциированное с Пс, характеризующееся разнообразными проявлениями: периферическим артритом, энтезитом, дактилитом, спондилитом, а также поражением ногтей. Терапия энтезитов и дактилитов при ПсА представляет трудную задачу в клинической практике.

Эффективность и безопасность апремиласта (АПР), таблетированного ингибитора фосфодиэстеразы 4, были продемонстрированы при лечении больных активным ПсА в четырех плацебоконтролируемых исследованиях III фазы в рамках оценки долгосрочной клинической эффективности и безопасности при ПсА – PALACE (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy). Был проведен анализ эффективности и безопасности длительного лечения АПР, в котором 1493 пациента получали терапию данным препаратом в течение 260 нед в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) PALACE 1–3: в группе плацебо (ПЛ) – 495 больных, в группе АПР 30 мг дважды в день – 497, АПР 20 мг дважды в день – 500. На 260-й неделе среди больных, получавших АПР 30 мг дважды в день, критериям ACR20 (Американской коллегии ревматологов), ACR50 и ACR70 отвечали 67,2; 44,4 и 27,4% больных соответственно. По данным РКИ PALACE 4, через 208 нед лечения среди 250 больных ПсА критериям ACR20, ACR50 и ACR70 отвечали 68,2; 43,4 и 23,1% больных соответственно. Согласно данным, полученным в РКИ ACTIVE, у больных ПсА, не имевших опыта терапии ГИБП, эффект лечения АПР наблюдается уже на 2-й неделе, далее эффективность терапии нарастает к 52-й неделе лечения. При приеме АПР 30 мг дважды в день через 52 нед критериям ACR20, ACR50 и ACR70 соответствовали 67,1; 36,7 и 21,3% пациентов соответственно. По данным, полученным в РКИ PALACE 1, 2 и 3 за 156 нед наблюдения, отражающим влияние АПР на энтезиты и дактилиты, через 24 нед лечения АПР 30 мг дважды в день отмечалось более выраженное уменьшение индекса MASES (-1,3 vs -0,9; $p < 0,05$) и счета дактилитов (-1,8 vs -1,3; $p < 0,01$) по сравнению с ПЛ. Среди пациентов, получавших АПР 30 мг дважды в день в течение 24 нед, доля больных, у которых индекс энтезитов достиг нуля, была значительно выше по сравнению с группой ПЛ. На 24-й неделе среднее значение счета дактилитов в группе АПР 30 мг дважды в день значительно уменьшилось по сравнению с исходным и по сравнению с группой ПЛ ($p < 0,01$).

Таким образом, АПР, новый таргетный синтетический БПВП, ингибитор фосфодиэстеразы 4, является эффективным средством, улучшающим проявления ПсА и Пс. Этот препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности, может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП.

Ключевые слова: псориазический артрит; апремиласт; энтезит; дактилит.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):649-654.

APREMILAST: AN UPDATE ON ITS EFFICACY AND SAFETY DURING LONG-TERM TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Korsakova Yu.L. Korotaeva T.V.

Psoriasis (PS) is a chronic inflammatory disease of the skin; its prevalence in the world is 1 to 3%. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease from a group of spondylarthritides (SpA) associated with PS, which is characterized by various manifestations: peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, spondylitis, and nail involvement. Therapy for enthesitis and dactylitis in PsA is a difficult task in clinical practice.

The efficacy and safety of apremilast (APR), a tableted phosphodiesterase 4 inhibitor, have been demonstrated in the treatment of patients with active PsA in four phase III PALACE (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy) placebo-controlled studies evaluating its long-term clinical efficacy and safety in PsA. The investigators analyzed the efficacy and safety of long-term APR treatment, in which 1493 patients received therapy with this drug for 260 weeks during the randomized clinical trials (RCTs) of PALACE 1–3: a placebo (PL) group consisted of 495 patients; a twice-daily APR 30 mg group included 497 patients, and twice-daily APR 20 mg group comprised 500 patients. At week 260, the percentage of patients who met the American College of Rheumatology (ACR) response criteria for 20%, 50%, and 70% improvement (ACR20, ACR50, and 70% ACR) with APR 30 mg twice daily were 67.2, 44.4, and 27.4%, respectively. The data of 208-week PALACE 4 showed that among 250 PsA patients, the percentage of those who met the ACR20, ACR50, and ACR70 were 68.2, 43.4, and 23.1%, respectively. The ACTIVE RCTs demonstrated that the effect of APR therapy in patients with PsA, which earlier had not received biological agents, was observed just at week 2, and then the efficiency of therapy increased at 52 weeks of treatment. After 52 weeks of taking APR 30 mg twice a day, the ACR20, ACR50 and ACR70 response rates were 67.1; 36.7% and 21.3%, respectively. The data of PALACE 1, 2, and 3 during a 156-week follow-up that reflected the effect of APR on enthesitis and dactylitis at 24 weeks of treatment with APR 30 mg twice daily indicated that there was a more pronounced reduction in the MASES index (-1.3 vs -0.9; $p < 0.05$) and dactylitis scores (-1.8 vs -1.3; $p < 0.01$) compared to PL. Among the patients treated with APR 30 mg twice daily for 24 weeks, the proportion of patients, in whom the enthesitis index reached zero, was

significantly higher than in the PL group. At week 24 in the twice-daily APR 30 mg group, the mean dactylitis scores decreased significantly compared to baseline and to that in the PL group ($p \leq 0.01$).

Thus, APR, a new targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD), a phosphodiesterase 4 inhibitor, is an effective agent that alleviates the manifestations of PsA and PS. This drug has a favorable safety profile and can be used alone and in combination with DMARD.

Keywords: psoriatic arthritis; apremilast; enthesitis; dactylitis.

For reference: Korsakova YuL, Korotaeva TV. Apremilast: an update on its efficacy and safety during long-term treatment of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):649-654 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-649-654

Псориаз (Пс) является хроническим воспалительным заболеванием кожи; его распространенность в мире составляет от 1 до 3% [1] в зависимости от этнических и географических особенностей в различных регионах [2, 3]. Больные Пс часто испытывают проблемы с социальной и профессиональной адаптацией, страдают от заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболических нарушений и психических расстройств [4]. Поэтому Пс может привести к значительному снижению связанного со здоровьем качества жизни [5], а также уменьшению производительности труда [6]. Поскольку Пс является хроническим заболеванием, необходим тщательный врачебный контроль в течение всей жизни пациента. Для лечения этого заболевания применяют различные виды терапии: местное лечение, фототерапию, традиционные системные лекарственные средства и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [7]. У трети больных Пс наблюдается псориазический артрит (ПсА).

Псориазический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), ассоциированное с Пс, характеризуется разнообразными проявлениями: периферическим артритом, энтезитом, дактилитом, спондилитом, а также поражением ногтей [8–10]. Энтезиты и дактилиты являются отличительными чертами ПсА, которые могут быть связаны с более тяжелым течением заболевания, трудно поддаются лечению, приводят к инвалидности и негативно влияют на качество жизни [11–15]. Терапия этих проявлений ПсА представляет трудную задачу в клинической практике в связи с ограниченной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе и в комбинации с локальным введением глюкокортикоидов. Доказанной эффективностью обладают ГИБП, однако их доступность для пациентов в реальной практике пока ограничена.

По современным представлениям, лечение ПсА должно не только приводить к снижению активности всех основных проявлений заболевания и улучшению функционального состояния больных, но и иметь благоприятный профиль безопасности [16]. Действительно, применение некоторых БПВП, ГИБП может приводить, например, к развитию или обострению серьезных инфекций. Данные группы препаратов ограниченно используются у пациентов с поражением печени, почек, кишечника, а также при наличии метаболических нарушений [17, 18]. Также на фоне применения БПВП, ГИБП требуется регулярный мониторинг безопасности терапии. В связи с этим сохраняется потребность во внедрении новых лекарственных средств, которые способны безопасно и эффективно воздействовать на разнообразные проявления ПсА, особенно с учетом наличия сопутствующей патологии у большинства больных.

Эффективность и безопасность апремиласта (АПР), таблетированного ингибитора фосфодиэстеразы 4, были продемонстрированы при лечении больных активным ПсА

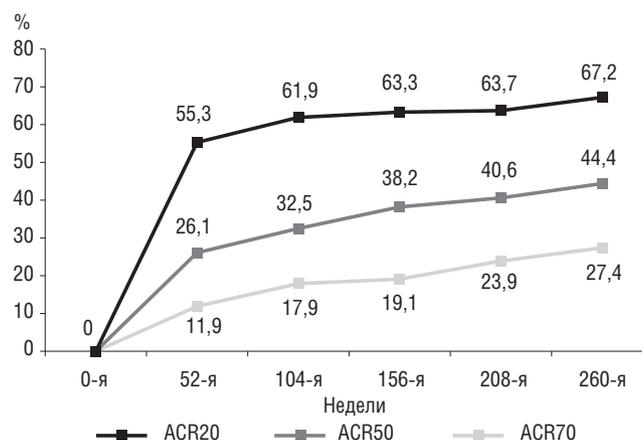
в четырех плацебоконтролируемых исследованиях III фазы в рамках оценки долгосрочной клинической эффективности и безопасности при ПсА – PALACE (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy) [19–22].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) PALACE 1, 2 и 3 изучалась эффективность АПР у больных с предшествующим опытом лечения синтетическими БПВП (сБПВП) и/или ГИБП и допускалось одновременное использование АПР и сБПВП [19–21]. В PALACE 4 была изучена эффективность монотерапии АПР у пациентов, не имевших опыта лечения БПВП и ГИБП [22].

А. Kavanaugh и соавт. [23] провели анализ эффективности и безопасности длительного лечения АПР, в котором 1493 пациента получали терапию данным препаратом в течение 260 нед в рамках РКИ PALACE 1–3: в группе плацебо (ПЛ) – 495 больных, в группе АПР 30 мг дважды в день – 497, АПР 20 мг дважды в день – 500. Среди пациентов, изначально рандомизированных в группу АПР 30 мг дважды в день, 44,5% (221 из 497) завершили терапию на 260-й неделе, и из тех, кто находился на терапии АПР на 52-й неделе лечения, независимо от времени начала лечения (исходно, на 16-й или 24-й неделе), 63,2% (331 из 524) продолжали терапию до 260-й недели. Среди пациентов, перешедших на пятый год лечения, 89,1% (221 из 248) завершили 260-ю неделю лечения.

На 260-й неделе среди больных, получавших АПР 30 мг дважды в день, улучшение показателей артрита на 20% согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20), ACR50 и ACR70 отмечалось у 67,2; 44,4 и 27,4% больных соответственно (см. рисунок).

На 260-й неделе у пациентов, получавших АПР 30 мг дважды в день, число припухших суставов (ЧПС) и число болезненных суставов (ЧБС) уменьшились на 82,3 и 72,7% соответственно.



Доля пациентов в РКИ PALACE 1–3, соответствующих критериям ACR20, ACR50, ACR70 [23]

Был проведен анализ результатов лечения АПР у больных, не достигших критериев удовлетворительного ответа на терапию ACR20 на 104-й неделе терапии [24]. У этих пациентов наблюдалось улучшение показателей ЧБС, ЧПС, оценки активности заболевания врачом. Недостижение индекса ACR20 было связано с недостаточным улучшением таких показателей, как общая оценка активности заболевания пациентом, оценка пациентом боли, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) и уровень С-реактивного белка (СРБ).

По данным РКИ PALACE 4, через 208 нед лечения среди 250 больных ПсА критериям ACR20, ACR50 и ACR70 отвечали 68,2; 43,4 и 23,1% больных соответственно [22, 25].

В 2018 г. опубликованы данные, полученные в РКИ PALACE 1, 2 и 3 за 156 нед наблюдения, отражающие влияние АПР на энтезиты и дактилиты [26]. До начала лечения энтезит был выявлен у 945 больных, а дактилит – у 633. Энтезит оценивался с помощью индекса MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), дактилит – с помощью счета дактилита. Через 24 нед лечения АПР 30 мг дважды в день отмечалось более выраженное уменьшение индекса MASES (-1,3 vs -0,9; $p < 0,05$) и счета дактилитов (-1,8 vs -1,3; $p < 0,01$) по сравнению с ПЛ. Среди пациентов, получавших АПР 30 мг дважды в день в течение 24 нед, доля больных, у которых индекс энтезитов достиг нуля, была значительно выше по сравнению с группой ПЛ.

В популяции больных, продолживших прием АПР в дозе 30 мг два раза в день, через 3 года среднее значение и медиана улучшения индекса MASES оставались на прежнем уровне. В частности, на 156-й неделе среднее значение изменений индекса энтезита, по сравнению с состоянием до начала лечения, было -2,7 в группе АПР 30 мг дважды в день (табл. 1).

На 104-й неделе лечения индекс MASES уменьшился в среднем по сравнению с 0-й неделей на 65,2% в груп-

пе АПР 30 мг два раза в день и на 57,6% в группе 20 мг два раза в день, и медиана изменения составила 100% в обеих группах (см. табл. 1). На 156-й неделе у 55,0% пациентов из группы АПР 30 мг дважды в день и у 55,1% из группы АПР 20 мг дважды в день достигнуто значение индекса MASES=0. Было изучено прогрессирование энтезита у больных, у которых на 0-й неделе исследования значение индекса MASES было равно 0 баллов. Среди таких пациентов в группе ПЛ энтезит на 24-й неделе развился у 32,7%.

На 24-й неделе среднее значение счета дактилитов в группе АПР 30 мг дважды в день значительно уменьшилось по сравнению с исходным и по сравнению с группой ПЛ ($p < 0,01$; табл. 2). Процент изменения счета дактилитов (среднее значение и медиана) оказался незначительно больше в обеих группах, получавших АПР, по сравнению с ПЛ. Тем не менее среднее значение процентного изменения от исходного уровня в группе АПР 30 мг дважды в день статистически значимо по сравнению с ПЛ ($p = 0,06$; см. табл. 2). Разница в доле пациентов, которые достигли количества дактилитов, равного нулю, не была статистически значимой. У пациентов, продолживших лечение АПР в течение 3 лет, улучшение среднего значения и медианы счета дактилитов было статистически значимым. На 156-й неделе среднее значение изменения счета дактилитов составило -3,0 (в группе АПР 30 мг дважды в день) и -2,4 (в группе АПР 20 мг дважды в день). Средний процент изменения счета дактилитов был -83,6 (в группе АПР 30 мг дважды в день) и -73,4 (в группе АПР 20 мг дважды в день), медиана процента изменения по сравнению с исходным составила -100,0% на 156-й неделе в обеих группах. На 156-й неделе у 79,6% больных, принимавших АПР 30 мг дважды в день, и 73,9% в группе получавших АПР 20 мг дважды в день, число дактилитов снизилось до нуля. Среди пациентов, у которых изначально не было дактилитов, через 24 нед в группе ПЛ у 15,8% появился дактилит.

Таблица 1 Динамика индекса энтезита MASES при лечении АПР в течение 156 нед [26]

MASES*	Неделя								
	ПЛ (n=302)	24-я		52-я		104-я		156-я	
		АПР 30 мг 2 раза в день (n=315)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=298)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=377)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=326)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=302)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=261)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=278)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=227)
До начала лечения	4,8	4,4	4,6	4,4	4,5	4,3	4,6	4,2	4,4
Изменение MASES по сравнению с исходным (среднее значение)	-0,9	-1,3*	-1,2	-2,0	-2,2	-2,6	-2,6	-2,7	-2,8
Изменение MASES по сравнению с исходным, % (среднее значение)	-7,0	-23,6*	-19,3	-43,5	-42,2	-57,5	-55,2	-65,2	-57,6
Изменение MASES по сравнению с исходным, % (медиана) [‡]	-21,1	-50,0*	-40,0	-66,7	-66,7	-85,7	-100,0	-100,0	-100,0
MASES=0, n/m (%)	70/311 (22,5)	90/327 (27,5)	84/307 (27,4)	142/377 (37,7)	134/326 (41,1)	147/302 (48,7)	135/261 (51,7)	153/278 (55,0)	125/227 (55,1)

Примечание. Зарегистрированная в Российской Федерации дозировка – 30 мг дважды в сутки. n – на 24-й неделе представляет пациентов с исходным значением MASES >0 и ≥1, значение на неделе 0 и до недели 24 (число пациентов, принимающих АПР, независимо от того, когда начала обработка данных – исходно, на 16-й или 24-й неделе); † – MASES колеблется от 0 до 13, причем 0 означает отсутствие боли; * – $p < 0,05$ по сравнению с плацебо; ‡ – процентное изменение отмечено более чем у 50% пациентов; m – число пациентов с достаточными данными для оценки.

Таблица 2 Динамика счета дактилитов при лечении АПР в течение 156 нед [26]

Счет дактилитов [†]	Неделя								
	24-я		52-я		104-я		156-я		
	ПЛ (n=194)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=214)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=202)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=249)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=225)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=200)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=182)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=181)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=577)
До начала лечения	3,3	3,2	3,4	3,4	3,3	3,4	3,2	3,4	3,0
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным (среднее значение)	-1,3	-1,8*	-1,6	-2,5	-2,3	-2,9	-2,4	-3,0	-2,4
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным, % (среднее значение)	-38,2	-48,6	-43,2	-67,9	-70,2	-80,0	-75,6	-83,6	-73,4
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным, % (медиана) [§]	-66,7	-79,3	-75,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
Счет дактилитов = 0, n/m (%)	80/205 (39,0)	102/221 (46,2)	95/207 (45,9)	168/249 (67,5)	150/225 (66,7)	155/200 (77,5)	132/182 (72,5)	144/181 (79,6)	116/157 (73,9)

Примечание. n – на 24-й неделе представляет пациентов с исходным значением счета дактилитов >0 и ≥1 на неделе 0 и до недели 24 (число пациентов, принимавших АПР, независимо от времени, когда у них счет дактилита стал больше нуля; исходно, на 16-й или 24-й неделе); [†] – счет дактилитов – это сумма всех баллов для каждой из 20 цифр, при этом каждая цифра оценивается как 0 (отсутствие) или 1 (наличие дактилита); * – p<0,01 по сравнению с ПЛ; § – процентное изменение отмечено более чем у 50% пациентов, m – число пациентов с достаточными данными для оценки.

Таким образом, полученные данные убедительно доказывают, что длительное лечение АПР положительно влияет на такие проявления ПсА, как энтезит и дактилит.

В РКИ PALACE 1–3 было выявлено улучшение состояния кожных покровов у больных ПсА. В случаях, когда общая площадь поражения кожи по индексу BSA (Body Surface Area) была ≥3%, определялся индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area Severity Index). Улучшение индекса PASI на 50 и 75% (PASI50 и PASI75) на 260-й неделе лечения АПР 30 мг дважды в день составило 65,8 и 43,6% соответственно (табл. 3) [23].

Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия АПР способна значительно уменьшить выраженность кожных проявлений у больных ПсА.

Исследования PALACE 1–4 продемонстрировали положительное влияние на все проявления ПсА в течение длительного периода наблюдения и лечения [19–22, 27, 28].

Однако в РКИ PALACE 1–4 не было показано, как быстро наступает терапевтический эффект АПР, в связи с чем было проведено исследование эффективности монотерапии АПР ACTIVE (Assessing Apremilast Monotherapy in a Clinical Trial of Biologic-Naïve Patients With Psoriatic

Arthritis), в котором участвовали больные ПсА, не принимавшие прежде ГИБП, но имевшие опыт лечения одним БПВП. В РКИ ACTIVE оценивалась эффективность лечения, начиная со 2-й недели. Также анализу подвергались дополнительные показатели, включая утреннюю скованность, энтезиты, с помощью индекса энтезитов Гладман (Gladman Enthesitis Index – GEI) [29].

В исследовании ACTIVE пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1; таким образом, пациенты были разделены на группу, получавшую АПР, и группу, получавшую ПЛ. На 24-й неделе все больные начинали принимать АПР вплоть до 52-й недели [30]. Согласно полученным результатам, среди 219 больных (группа АПР – 110 пациентов, группа ПЛ – 109 пациентов) на 2-й неделе лечения ACR20 наблюдалось чаще в группе АПР – 16,4% (18 из 110), в группе ПЛ – 6,4% (7 из 109; p=0,025); на 16-й неделе критериям ACR20 соответствовали значительно больше пациентов из группы принимавших АПР, по сравнению с группой ПЛ [38,2% (42 из 110) vs 20,2% (22 из 109); p=0,004]. На 2-й неделе терапии в группе АПР было выявлено улучшение таких показателей, как индекс активности заболевания DAS28-СРБ (Disease Activity Score), ЧПС, HAQ-DI, а также уменьшение выраженности энтезитов и утренней скованности. На 16-й неделе в группе АПР значительно чаще, чем в группе ПЛ, наблюдалось уменьшение активности ПсА согласно изменениям индексов DAS28-СРБ (p<0,0001), HAQ-DI (p=0,023) и GEI (p=0,001). Положительная динамика в отношении симптомов ПсА наблюдались в течение всех 52 нед лечения.

Согласно данным, полученным в РКИ ACTIVE, при приеме АПР 30 мг дважды в день через 52 нед критериям ACR20, ACR50 и ACR70 соответствовали 67,1; 36,7 и 21,3% пациентов соответственно [30].

Таблица 3 Доля пациентов в РКИ PALACE 1–3, достигших улучшения со стороны кожного процесса по индексу PASI на 50 и 75% [23], %

Улучшение	Неделя				
	52-я	104-я	156-я	208-я	260-я
PASI50	55,7	61,4	62,0	65,3	65,8
PASI75	33,9	38,1	41,5	41,5	43,6

Через 52 нед показатели профиля безопасности АПР не отличались от данных других РКИ [19–22]. В течение первых 24 нед лечения диарея наблюдалась в группе АПР у 11,0% больных, а в группе ПЛ – у 8,3%; серьезные НР встречались у 2,8% пациентов в группе АПР и у 4,6% в группе ПЛ. Наиболее частыми НР как в плацебоконтролируемом периоде, так и в открытой фазе лечения АПР были диарея, тошнота, назофарингит, головная боль. Ни у одного из пациентов не было значительного снижения массы тела, которое расценивалось бы как НР. У 78,9% больных, принимавших АПР, наблюдалось колебание массы тела в пределах $\pm 5\%$ от ее значений до начала терапии. Спустя 52 нед снижение массы тела в среднем составило 1,2 кг, и у 15,7% наблюдалось ее уменьшение более чем на 5%.

Исследователями был сделан вывод, что у больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП, эффект лечения АПР наблюдается уже на 2-й неделе, далее эффективность терапии нарастает к 52-й неделе лечения [30].

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при лечении АПР со стороны желудочно-кишечного тракта, вероятно, связаны с повышением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках слизистой оболочки. Так, диарея у некоторых больных возникает за счет активации хлоридных каналов и выделения жидкости в просвет кишечника [31]. Ксантины (например, кофеин), содержащиеся в кофе, чае и некоторых безалкогольных напитках, могут увеличить концентрацию цАМФ и, соответственно, вероятность возникновения диареи, поэтому следует минимизировать поступление данных веществ в организм. Снижение массы тела, связанное с АПР, является общим явлением для класса препаратов, подавляющих фосфодиэстеразу 4, например таких, как рофлумиласт [32], и может ассоциироваться с увеличением уровня глюкагон-подобного пептида 1. Поэтому препараты данной группы

не усугубляют течение сахарного диабета 2-го типа и безопасны для применения при наличии у пациента данной сопутствующей патологии [33].

АПР обладает противовоспалительным, но не иммуносупрессивным действием. На фоне лечения этим препаратом отсутствует повышенный риск развития оппортунистической инфекции, не было отмечено случаев реактивации туберкулеза во время длительного лечения и наблюдения во время РКИ. Недавно было опубликовано клиническое наблюдение успешного применения АПР у пациента с вирусом иммунодефицита человека и гепатитом С [34]. Кроме того, вследствие низкой токсичности АПР и отсутствия значительных отклонений от нормы лабораторных показателей на фоне его применения не требуется частого лабораторного мониторинга.

Таким образом, АПР, новый таргетный сБПВП, ингибитор фосфодиэстеразы 4, является эффективным средством, уменьшающим проявления ПсА и Пс. Этот препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности, может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП.

Прозрачность исследования

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

- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314–20. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):23–6. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.045
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–41. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537
- Dowlatshahi EA, Wakke M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542–51. doi: 10.1038/jid.2013.508
- De Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):140–7. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09110.x
- Schaefer CP, Cappelleri JC, Cheng R, et al. Health care resource use, productivity, and costs among patients with moderate to severe plaque psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):585–93.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.049
- Steinke SI, Peitsch WK, Ludwig A, Goebeler M. Cost-of-illness in psoriasis: comparing inpatient and outpatient therapy. *PLoS One*. 2013;8(10):e78152. doi: 10.1371/journal.pone.0078152
- Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis*. 2012;2012:1–6. doi: 10.1155/2012/176298
- 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
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957–70. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, et al. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:325–34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.005
- Carneiro S, Bortoluzzo A, Goncalves C. Effect of enthesitis on 1505 Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1725. doi: 10.3899/jrheum.121145
- Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013;40:1357–9. doi: 10.3899/jrheum.130163
- Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:188–90. doi: 10.1136/ard.2003.018184
- Polachek A, Li S, Chandran V, et al. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res*. 2017;69:1685–91. doi: 10.1002/acr.23174
- 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 Rheum*. 2016;68:1060–71.

17. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151:961-9. doi: 10.1001/jama-dermatol.2015.0718
18. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012;304:87-113. doi: 10.1007/s00403-012-1214-8
19. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42:479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647
20. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol.* 2016;43:1724-34. doi: 10.3899/jrheum.151376
21. 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
22. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy as the first systemic treatment in DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year treatment results [abstract THU0422]. London, UK: Presented at: the Annual Congress of the European League Against Rheumatism, 2016.
23. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ, et al. 5-Year Efficacy and Safety of Apremilast Treatment in Subjects With Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of the PALACE Studies [Poster]. Poster presented at: European League Against Rheumatism (EULAR); June 13–16, 2018a; Amsterdam, Netherland.
24. Mease PJ, Gladman DD, Kavanaugh A, et al. Characterization of Clinical Benefits in Subjects Classified as ACR20 Non-responders at Week 104 of Apremilast Treatment: Subanalysis of 3 Long-term, Phase III Trials [Oral]. Oral presented at: European League Against Rheumatism (EULAR); June 13–16, 2018; Amsterdam, Netherland.
25. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. 4-Year Efficacy and Safety Findings with Apremilast Monotherapy in DMARD-Naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis [Poster]. Poster presented at: 2017 Annual Meeting of the American College of Rheumatology (ACR) held Jointly with the 2017 Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP); November 3–8, 2017; San Diego, CA, USA.
26. Gladman DD, Kavanaugh A, Goymez-Reino JJ, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1–3 studies. *RMD Open.* 2018;4:e000669. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000669
27. Edwards CJ, Adebajo AO, Kivitz AJ, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis or dactylitis in patients with psoriatic arthritis: results from the PALACE 4 phase 3, randomized, controlled trial [poster 1572]. Boston, MA: Presented at: the Annual Meeting of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals, 2014.
28. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley JJ, et al. Apremilast is associated with long-term DAS-28 (CRP) remission and improvements in skin disease: results from a phase III study in DMARD/biologic-experienced active psoriatic arthritis patients [abstract 1734]. *Arthritis Rheum.* 2016;68(Suppl 10).
29. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:686-91. doi: 10.1002/art.23568
30. 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;0:1-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568
31. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral apremilast for the treatment of plaque psoriasis. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2016;9:43-8.
32. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD002309. doi: 10.1002/14651858.CD002309.pub4
33. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:81-90. doi: 10.2147/COPD.S89849
34. Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. doi: 10.1111/jdv.14301 (Epub ahead of print).