

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-89-96

Блокаторы сигнальных путей: механизм действия, эффективность, безопасность терапии у больных псориазом и псориатическим артритом

Бакулев А. Л.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России
410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

В обзоре обсуждаются современные данные иммунопатогенеза псориаза и возникновения коморбидных состояний на фоне системного хронического воспаления в организме пациентов. На примере лекарственного препарата апремиласт приводятся сведения о новом классе терапевтических средств для лечения псориаза и псориатического артрита – «малых молекулах», в том числе их физико-химических свойствах и механизме действия, ключевых отличиях от других иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов. Представлены данные масштабных международных рандомизированных клинических исследований по эффективности и безопасности ингибитора ФДЭ4 апремиласта при лечении больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также псориатическим артритом. Обсуждаются опубликованные международные клинические рекомендации по применению апремиласта у больных псориазом, псориатическим артритом, критерии оценки ответа на терапию, а также потенциальный профиль пациентов для применения апремиласта в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, иммунная система, патогенез, коморбидные состояния, терапия, малые молекулы, апремиласт, эффективность, рекомендации по применению.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Бакулев А. Л. Блокаторы сигнальных путей: механизм действия, эффективность, безопасность терапии у больных псориазом и псориатическим артритом. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):89–96. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-89-96

Signaling Pathway Blockers: Action Mechanism, Efficacy, Safety of Therapy for Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis

Andrey A. Bakulev

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russian Federation
Bolshaya Kazachia str, 112, Saratov, 410012, Russian Federation

In the literature review, contemporary data on immune pathogenesis of psoriasis and the emergence of comorbid states against the background of systemic chronic inflammation among patients is discussed. On the example of the apremilast medical preparation, the information on a new class of therapeutic agents for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis – “small molecules” is given, including their physico-chemical properties and action mechanism, as well as on the key differences from immune-suppressive and genetically engineered biological preparations. Data on large-scale international randomised clinical trials of the efficacy and safety of the PDE4 inhibitor of apremilast among patients with moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis is presented. The published international clinical recommendations on the use of apremilast among patients with psoriasis and psoriatic arthritis, the criteria for evaluating the response to therapy, as well as the potential profile of patients for the use of apremilast in real clinical practice are discussed.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, immune system, pathogenesis, comorbid states, therapy, small molecules, apremilast, efficiency, recommendations for use

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Bakulev A. L. Signaling Pathway Blockers: Action Mechanism, Efficacy, Safety of Therapy for Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):89–96.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-89-96

В последнее десятилетие произошли серьезные изменения в наших представлениях о псориазе, который до недавнего времени считали исключительно заболеванием кожи. Данную патологию в настоящее время рассматривают как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов в его развитии, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, воспалительной инфильтрацией и избыточным неангиогенезом в коже, с частым вовлечением в патологический процесс суставов и периартикулярных структур.

В организме пациентов с этим заболеванием развивается системное воспаление, ассоциированное с Т-лимфоцитами [1]. Наследственная предрасположенность (PSORS1; HLA Cw6, B13, B17, B27), а также воздействие ряда внешних триггеров (стресс; бактериальные антигены; протоонкогены; алкогольная и никотиновая сенсibilизация; прием таких лекарственных препаратов, как β-блокаторы; пероральные контрацептивы, интерфероны; иммунодефицитные состояния; чрезмерные инсоляции), гуморальных и клеточных факторов – все это складывается в каскад патологических иммунных реакций, реализующийся развитием хронического воспалительного процесса в организме пациентов. С современных позиций такие патологические состояния, как избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистая патология (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и депрессия, специалисты рассматривают не просто в качестве сопутствующих заболеваний и состояний, а как виды коморбидности, патогенетически связанные с хроническим системным воспалительным процессом и псориазом [2-8]. В качестве маркеров системного иммунного воспаления при псориазе в настоящее время рассматривают следующие гуморальные и клеточные факторы: адипокины, лептин, хемокины, СРБ и другие острофазовые белки, TNF-α, ИФН-γ, VCAM-1, ICAM-1, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-17 [1, 9].

С позиции сегодняшнего дня тема коморбидных состояний при псориазе перестала быть для специалистов абстрактным рассуждением о псориазической болезни и ее клинических проявлениях. Доказано, что у больных с данным дерматозом имеется повышенный риск смертности. Так, в трех независимых эпидемиологических исследованиях, проведенных в Великобритания в 1987–2002 гг., было установлено, что мужчины, страдающие тяжелым псориазом, умирают в среднем на 3,5 года раньше их одноклассников без данной патологии; лица женского пола – соответственно на 4,4 года [10]. С другой стороны, наличие коморбидных состояний имеет важный практический аспект для врачей-дерматологов, так как в большой степени оказывает влияние на выбор терапевтической стратегии ведения пациентов. Например, стойкая артериальная гипертензия является фактором, препятствующим назначению циклоспорина для лечения псориаза у конкретного пациента, или служит причиной отмены данного лекарственного средства; сахарный диабет является препятствием для проведения общей фототерапии с внутренним применением фотосенсибилизаторов; большая масса тела диктует необходимость применения больших дозировок терапевтических средств (метотрексат, циклоспорин, ароматические ре-

тиноиды, генно-инженерные биологические препараты) с потенциальным ухудшением профиля «польза/риск».

В последние годы существенно изменились представления о патогенезе псориаза. Основные достижения в этом плане связаны с установлением биологического значения и роли ключевых компонентов врожденного и адаптивного иммунитета в развитии и поддержании данного заболевания. В частности, было показано, что в развитии псориаза важную роль играют дендритные антигенпрезентирующие клетки, которые отвечают на действие триггеров секрецией двух провоспалительных цитокинов – ИЛ-12 и ИЛ-23, играющих важную роль в последующей пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов на Th1 и Th17. Последние в свою очередь выбрасывают целый ряд других провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИФН-γ, TNF-α, ИЛ-17 и ИЛ-22) и хемокинов. В результате в резидентных клетках кожи и тканей суставов (кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки) возникает их гиперпролиферация, нарушаются процессы дифференцировки, происходит избыточная пролиферация эндотелия [11, 12]. Полученные данные легли в основу разработки и внедрения в практику нового направления терапии псориаза с использованием генно-инженерных биологических средств, основным отличительным признаком которых является таргетность воздействия путем блокирования конкретного провоспалительного цитокина. Однако опыт более чем двадцатилетнего использования данных препаратов показал, что ингибирование определенных цитокинов может иметь весьма серьезные негативные аспекты. Реактивация латентного туберкулеза, возникновение серьезных инфекций, повышенный риск развития злокачественных опухолей и лимфопролиферативных заболеваний, иммуногенность и связанные с ней проблемы (от инфузионных реакций до феномена «ускользания терапевтического эффекта») – это те нежелательные явления, с которыми могут столкнуться врач и пациент при проведении долгосрочной терапии некоторыми генно-инженерными биологическими агентами [13]. С другой стороны, накопленный опыт по использованию данной группы терапевтических средств продемонстрировал не только возможность добиться стойкого регресса псориазических эффоресценций и предотвратить прогрессирование псориазического артрита, но и впервые показал, что такие глобальные цели лечения пациентов с псориазом, как длительный контроль над заболеванием и весомое улучшение качества их жизни, вполне достижимы в условиях реальной клинической практики.

В этой связи разработка нового направления терапии больных псориазом и псориазическим артритом с использованием так называемых селективных ингибиторов сигнальных путей, также именуемых «малыми молекулами», представляется актуальной проблемой.

Терминология

Термин «селективные ингибиторы сигнальных путей» в полной мере отражает механизм действия терапевтических средств данной группы. В частности, лекарственный препарат апремиласт обладает способностью блокировать ключевой внутриклеточный фермент фосфодиэстеразу 4 типа (PDE4) в клетках воспаления [14]. Последнее обстоятельство особенно важно, так как селективность воздействия ограничена только очагом воспаления без глобальной супрессии многочисленных клеточных структур системы иммунитета в целом. Именно данное обстоя-

тельность отличает апремиласт от других лекарственных средств с иммуносупрессивным действием (например, от циклоспорина).

Название «*малые молекулы*» не только объективно отражает низкую молекулярную массу данного класса терапевтических средств, но и определяет целый ряд конкретных аспектов, важных с практической точки зрения. Так, физико-химические свойства молекулы апремиласта лежат в основе его способности проникать внутриклеточно и блокировать путь сигнальной трансдукции, ответственный за выработку и выброс ряда цитокинов и хемокинов. Кроме того, благодаря тому, что молекула апремиласта получена в результате химического синтеза и не является биологической по структуре, данный препарат не обладает свойством иммуногенности. Именно в этой связи длительное применение данного препарата в принципе не может сопровождаться феноменом «ускользания терапевтического эффекта» [15, 16].

В ревматологии апремиласт принято классифицировать в группу так называемых «таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов». Данный термин не только демонстрирует характер узконаправленного действия апремиласта в отношении PDE4, но также указывает на опосредованность его противовоспалительного эффекта за счет влияния на патогенетические факторы хронического иммунного воспаления в организме пациентов; целесообразность проведения долгосрочной терапии с возможностью предотвращения прогрессирования артритов и достижения стойкой клинико-рентгенологической ремиссии со стороны патологического процесса [17].

Механизм действия

В эпителиальных, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, макрофагах и моноцитах внутриклеточная PDE4 является основным цАМФ-селективным ферментом. PDE4 также экспрессируют кератиноциты, синовиоциты, эндотелиоциты дермы и синовиальных оболочек, а также хондроциты. Действуя внутриклеточно, апремиласт ингибирует PDE4, что приводит к увеличению уровня цАМФ и активации протеинкиназы А, а следовательно, подавлению воспалительного процесса за счет воздействия на про- и противовоспалительные факторы [18-20].

Так, в кератиноцитах и синовиоцитах модулирующий эффект препарата вызывает изменение соотношения вырабатываемых про- и противовоспалительных цитокинов – происходит снижение продукции и выброса TNF-α, играющего ключевую роль в патогенезе псориаза и псориатического артрита. Кроме того, в вышеназванных клеточных структурах кожи и суставов, а также в NK-клетках снижается продукция ряда других провоспалительных факторов (IFN-α, IL-2, IL-17A, IL-12/23). Одновременно в очаге воспаления уменьшается продукция нейтрофилами хемоаттрактанта и IL-8. Биологический эффект такой иммунной модуляции реализуется в виде блокирования гиперпролиферации кератиноцитов и синовиоцитов, в уменьшении активности воспалительного процесса в очаге.

Кроме того, было показано, что апремиласт способен уменьшать колонизацию миелоидных дендритных клеток, Т-лимфоцитов, NK-клеток, инфильтрирующих эпидермис, дерму и соединительно-тканые структуры суставов и периартикулярных тканей. Последнее представляется особенно важным, так как позволяет блоки-

ровать презентацию антигенов и, соответственно, всю патогенетическую цепочку уже на ранних этапах, а также способствует регрессированию уже существующих псориатических эфлоресценций – со стороны кожи; синовитов, дактилитов и энтезитов – соответственно, со стороны структур опорно-двигательного аппарата. Определенную роль в этих процессах также играет вызываемое апремиластом ингибирование экспрессии протеина K-16, ответственного за выработку кератина в коже, содержание которого в зоне псориатических бляшек было избыточным.

Данный лекарственный препарат не обладает способностью к воздействию на процессы дифференцировки В-лимфоцитов, выработку последними иммуноглобулинов, соответственно, не может вмешиваться и подавлять процессы антителообразования в тканях, что имеет большое значение с точки зрения низких рисков развития серьезных инфекций (в том числе туберкулеза) и онкологических заболеваний [20-24] в процессе длительной терапии.

Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности

В двух независимых исследованиях ESTEEM1 и ESTEEM2, имевших сходный дизайн по сравнению апремиласта и препарата-плацебо, участвовало более 1200 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом [25, 26]. Дизайн исследований предполагал, что на 0 неделе участники рандомизировали на 2 группы: первая группа длительное время получала апремиласт по 30 мг 2 раза в сутки; вторая – соответственно, плацебо в течение 16 недель, затем апремиласт по 30 мг 2 раза в день. В первой группе на 32 неделе лечения в результате рерандомизации часть пациентов временно (в сроки от 4 до 12 недель) переводилась на плацебо с последующим возобновлением терапии апремиластом в стандартных дозах.

Среднее значение PASI в исследованиях ESTEEM1 и ESTEEM2 было сходным и составляло в абсолютных цифрах 19; средние значения BSA – соответственно 24% и 25%. Псориатические ониходистрофии были зарегистрированы у 65% и 64% наблюдавшихся лиц; поражения кожи волосистой части головы – в 66% и 64% случаев. Важной отличительной особенностью было то, что в обоих клинических исследованиях значительную долю составляли больные с тяжелым псориатическим процессом, ранее уже получавшие не только системные препараты с доказанной терапевтической эффективностью (метотрексат, циклоспорин, ароматические ретиноиды), но и генно-инженерные биологические препараты (28% и 39% соответственно).

Результаты вышеназванных клинических исследований оказались сходными и сопоставимыми между собой. Так, в исследовании ESTEEM2 на 16 неделе лечения апремиластом 28,8% пациентов достигли PASI 75; 55,5% – PASI50, что свидетельствует об эффективности терапии данным препаратом уже на иницирующем этапе лечения. При этом темпы снижения абсолютных величин данного индекса, отражающего уменьшение тяжести и распространенности псориаза, были наиболее отчетливыми уже в первые 8 недель лечения. В группе «плацебо – апремиласт» динамика снижения PASI оказалась сходной с основной группой пациентов и уже к 28-32 неделям лечения группы оказались сопоставимыми

по терапевтическому ответу по PASI. На 52 неделе терапии 80% лиц, получавших апремиласт, демонстрировали устойчивый ответ по индексу PASI50. Средний процент уменьшения PASI в течение 52 недель исследования был более чем на 70%. Феномена «ускользания терапевтического ответа» в результате временной отмены приема апремиласта с последующим его возобновлением зарегистрировано не было. Более того, в данной группе у 48% наблюдавшихся снижение абсолютных величин PASI в течение вторичного плацебо-контролируемого периода не сопровождалось увеличением распространенности и тяжести элементов сыпи более чем на 50%.

P. Rich и соавт. (2016) опубликовали результаты субанализа данных клинических исследований ESTEEM1 и ESTEEM2 по влиянию апремиласта на псориазные поражения кожи волосистой части головы и ногтевых пластинок [27]. Показано, что более 40% пациентов с умеренным или тяжелым поражением кожи головы на исходном уровне к 16 неделе лечения данным лекарственным препаратом уже достигли показателя ScPGA 0 или 1. Данное улучшение сохранялось в течение всего последующего периода терапии вплоть до 52 недели. Оценка терапевтической эффективности апремиласта в отношении псориазных ониходистрофий проводилась с помощью динамического подсчета индекса NAPS1. Было установлено, что снижение данного индекса на 16 неделе лечения в среднем составило 40%, на 32 неделе – соответственно 60%; на 52 – 60,2% (в группе лиц, получавших апремиласт в течение всего клинического исследования). В группе «плацебо/апремиласт» данный показатель на 52 неделе лечения составил 64,3%. Таким образом, апремиласт продемонстрировал отчетливый терапевтический эффект при псориазе таких «проблемных локализаций», как волосистая часть головы и ногтевые пластинки.

Результаты по долгосрочному непрерывному приему апремиласта в течение 3 лет были получены в ходе клинического исследования PALACE 1, в котором участвовало более 500 больных в возрасте от 18 лет и старше (средний возраст 51,4 года) [28]. Лица, отобранные для участия в данном протоколе, болели псориазом и псориазическим артритом в среднем более 16 и 8 лет соответственно; число болезненных суставов – 23,1; число припухших суставов – 12,8. Важно, что 22% пациентов ранее получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Представленная выше краткая характеристика больных отражает тяжесть клинических проявлений и течения заболевания у участников данного клинического исследования.

В отношении псориазических эфлоресценций на коже было установлено, что на 52 неделе терапии с использованием стандартных доз апремиласта 54,7% пациентов достигли PASI50; 32,6% – соответственно PASI75. На 156 неделе лечения с использованием стандартных доз и схемы применения препарата снижение индекса PASI50 было зарегистрировано в 56,7% случаев; PASI 75 – в 35,8%. Таким образом, длительная непрерывная терапия препаратом ингибитора ФДЭ4 сопровождалась уменьшением тяжести и распространенности псориазической сыпи на коже и не приводила к «ускользанию терапевтического эффекта». Одновременно препарат продемонстрировал эффективность в отношении клинических проявлений псориазического артрита. В частности, через 52 недели терапии снижение по индексу ACR20 конста-

тировали у 53,2% пациентов; через 156 недель – у 65%. Уменьшение индекса ACR50 через 52 недели достигли 25,7% наблюдавшихся лиц; через 156 недель – 40,6%. Наконец, абсолютных величин ACR70 через год терапии апремиластом удалось достичь у 14,1% больных; через три года – у 23,2%. При оценке комплексного показателя активности псориазического артрита с помощью индекса DAS-28 уже на 52 неделе ответ на терапию апремиластом характеризовался как хороший – уменьшение DAS на 1,26 (в соответствии с критериями ответа на терапию EULAR). Уменьшение величины DAS через 156 недель лечения оказалось еще более впечатляющим, составляя в среднем – 1,9.

Важной особенностью апремиласта является его способность оказывать терапевтическое действие не только в отношении клинических проявлений периферического псориазического артрита, но и в отношении таких сложных и упорных с точки зрения лечения клинических ситуаций, как периартикулярные поражения, ассоциированные с артритом. В частности, D.Gladman и соавт. (2015) сообщают, что применение апремиласта по 30 мг 2 раза в день у больных псориазическим артритом сопровождается статистически достоверными изменениями медианы выраженности дактилитов (на 24 неделе – 79%; на 52 неделе – 100%; на 104 неделе – 100%). В отношении энтезитов также наблюдается уменьшение медианы показателя их выраженности: на 24 неделе – 50%; на 52 неделе – 66,7%; на 104 неделе – 100% соответственно [29].

Новые данные по эффективности апремиласта и этанерцепта при псориазе были опубликованы K.Reich и соавт. (2017) по результатам проведенного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования LIBERATE [30]. 250 участников исследования были рандомизированы на три группы, получавшие препарат-плацебо, апремиласт или этанерцепт в стандартных дозах в течение 15 недель. На 16 неделе в результате повторной рерандомизации пациенты либо продолжали ранее начатый пероральный прием апремиласта, либо переключались на него вплоть до окончания клинического исследования. На 16 неделе число пациентов, достигших PASI75, оказалось выше при использовании апремиласта (39,8%) против плацебо (11,9%, $P < 0,0001$). 48,2% пациентов достигли PASI75 в группе этанерцепта ($P < 0,0001$ против плацебо). На 52 неделе лечения ответ PASI75 констатировали у 47,3% в группе «апремиласт/апремиласт»; у 49,4% – в группе «этанерцепт/апремиласт» и, соответственно, у 47,9% в группе «плацебо/апремиласт». Интересно отметить, что в данном исследовании было продемонстрировано, что качество жизни больных псориазом, получавших апремиласт непосредственно с 0 недели, улучшалось более быстрыми темпами, чем у лиц, получавших этанерцепт или плацебо. «Переключение» от этанерцепта к апремиласту не приводило к появлению каких-либо клинически значимых результатов с точки зрения безопасности. Таким образом, в клиническом исследовании LIBERATE апремиласт продемонстрировал свою эффективность в течение 52 недель как у биологически-наивных пациентов, так и у лиц, первоначально получавших генно-инженерный биологический препарат этанерцепт.

Во всех упомянутых в данном обзоре клинических исследованиях проводили оценку безопасности предпринятой терапии апремиластом. Среди нежелательных явлений наиболее часто регистрировали нару-

шения со стороны желудочно-кишечного тракта преимущественно легкой степени тяжести. Явления диареи или тошноты возникали у пациентов в первые 14 дней применения препарата, купировались в сроки до 30 дней с момента начала курсовой терапии препаратом, не требовали его отмены или проведения специальной терапии. Стоит отметить, что, согласно Инструкции по медицинскому применению препарата апремиласт оценку его эффективности рекомендуется проводить на 24-й неделе терапии.

Также регистрировали инфекции верхних дыхательных путей (часто), бронхит (часто), снижение аппетита (часто), бессонницу (часто), мигрень, головную боль (часто), утомляемость (часто).

В ряде случаев исследователи констатировали некоторое снижение массы тела у лиц, получавших апремиласт. В частности, из 1133 пациентов, получавших терапию препаратом при лечении псориаза и (или) псориатического артрита в сроки до 52 недель, постепенное снижение массы тела на 5% и более было констатировано в 213 (18,8%) случаях; в сроки до 182 недель – соответственно в 248 (21,9%) [31]. В инструкции по применению лекарственного препарата апремиласт также упоминается, что потеря 5-10% массы тела в ходе клинических исследований была отмечена у 14,3% пациентов. При этом ни у кого из пациентов снижение массы тела не сопровождалось какими-либо клинически значимыми последствиями [32]. До настоящего времени точные механизмы корректирующего действия апремиласта в отношении массы тела не установлены, однако возможно, что данный эффект связан с ингибированием PDE4 в адипоцитах. Последнее обстоятельство может играть позитивную роль в терапевтической стратегии в отношении лиц с псориазом и псориатическим артритом, часто ассоциируемых с такими коморбидными состояниями, как избыточная масса тела и метаболический синдром.

Во всех опубликованных результатах проведенных клинических исследований апремиласта не сообщается ни об одном случае туберкулезной инфекции или ее реактивации. Также не было случаев повышения частоты серьезных инфекций, онкологических новообразований, сердечно-сосудистых осложнений и признаков гепатотоксичности в процессе длительной терапии данным препаратом [27-30, 32].

Место апремиласта в терапии больных псориазом и псориатическим артритом; профили пациентов для назначения препарата

Несмотря на то, что «малые молекулы» являются новым классом терапевтических средств, в настоящее время разработан ряд международных клинических рекомендаций по их применению при псориазе и псориатическом артрите. В частности, NICE (Великобритания) выпустил в 2016 г. специальные клинические рекомендации по применению апремиласта у больных псориазом [33]. NICE рекомендует использовать препарат для лечения бляшечного псориаза у взрослых при отсутствии ответа на другие средства или методы лечения, включая циклоспорин, метотрексат и ПУВА-терапию. Авторы особо подчеркивают, что апремиласт также целесообразно назначать в тех случаях, когда к вышеперечисленным средствам (методам) лечения имеются противопоказания или они плохо переносятся пациентами. При этом критериями для

назначения апремиласта являются: величины индексов PASI ≥ 10 и (или) DLQI > 10 . Оценку степени адекватности ответа на лечение апремиластом целесообразно проводить через 16 недель непрерывной терапии данным препаратом. Под адекватным ответом понимают достижение PASI75 либо PASI50 в сочетании с уменьшением значений DLQI на 5 и более пунктов. Пациенты, не удовлетворяющие данным критериям, считаются «первичными неответчиками» на терапию апремиластом, что требует пересмотра терапевтической стратегии в отношении них. Как правило, при наличии адекватного ответа на проводимое лечение (оценка эффективности на 16 неделе лечения) препарат в последующем будет демонстрировать свою эффективность и вопрос о «вторичном неответе» на терапию не возникнет (последнее отличает апремиласт от генно-инженерных биологических препаратов). Проведение краткосрочных курсов лечения апремиластом нецелесообразно.

В последней версии клинических рекомендаций EULAR (2015) детально обсуждается возможность использования апремиласта при псориатическом артрите [34]. Группа GRAPPA (2015) рекомендует апремиласт в качестве терапевтического средства при следующих клинических формах псориатического артрита: периферический артрит, дактилит, энтезит [35]. NICE (2017) детализирует, что препарат может быть назначен в качестве монотерапии или в комбинации с другими противовоспалительными средствами модифицирующего действия при активном псориатическом артрите у взрослых [36]. Апремиласт показан при наличии периферического артрита трех и более болезненных суставов либо трех и более отечных суставов при отсутствии адекватного ответа со стороны заболевания на проведенную терапию по меньшей мере двумя другими стандартными болезнью-модифицирующими препаратами, которые применялись отдельно или в комбинации друг с другом. Специалистам следует оценивать ответ на терапию псориатического артрита у пациентов не ранее чем через 16 недель непрерывного лечения данным препаратом. Критерии адекватного ответа на лечение псориатического артрита PsARC включают в себя: подсчет числа болезненных суставов; подсчет числа припухших суставов; общую оценку активности процесса врачом по 5-балльной шкале Likert; общую оценку активности псориатического артрита по 5-балльной шкале Likert. Терапию считают успешной при наличии улучшений двух из четырех указанных критериев, причем число болезненных суставов или число припухших суставов – один из двух критериев, по которому обязательно должно наблюдаться улучшение.

В новом проекте российских национальных клинических рекомендаций, подготовленных экспертной группой Российского общества дерматовенерологов и косметологов и размещенных на информационном ресурсе Минздрава России, подчеркивается, что апремиласт эффективен в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, в том числе псориаза ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза, а также в отношении различных проявлений псориатического артрита, энтезитов, дактилитов, спондилита. Назначение апремиласта не требует необходимости постоянного мониторинга лабораторных показателей или скрининга. Прием апремиласта противопоказан

при беременности. До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Не следует применять в период грудного вскармливания. Препарат противопоказан в детском возрасте до 18 лет.

Таким образом, в настоящее время апремиласт может применяться в клинической практике у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом на этапе неэффективности лечения или при возникновении нежелательных явлений в результате другой системной терапии (метотрексат, циклоспорин, ароматические ретиноиды) или фотохимиотерапии. При псориазическом артрите апремиласт показан лицам с активным периферическим артритом, энтезитами и дактилитами.

Важно, что препарат целесообразно назначать при псориазе и псориазическом артрите на этапе до применения генно-инженерных биологических средств. Вместе с тем апремиласт может быть использован как вариант терапии «переключения» с генно-инженерных биологиче-

ских средств при возникновении феномена «ускользания терапевтического эффекта» или нежелательных явлений на фоне биологической терапии, требующих отмены последней.

Удовлетворительный профиль безопасности, продемонстрированный апремиластом в ходе клинических исследований, и особенности его механизма действия позволяют использовать данный препарат у лиц, страдающих псориазом и псориазическим артритом и одновременно имеющих такие сопутствующие заболевания, как заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), метаболический синдром, сахарный диабет.

В процессе проведения терапии апремиластом нет необходимости в назначении и проведении каких-либо специальных процедур клинико-лабораторного мониторинга – достаточно лишь исполнять действующие «стандарты оказания медицинской помощи» и клинические рекомендации по ведению больных. ■

Литература/References

- Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. *J EADV*. 2012. Vol.26. March. 2012.
- Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Nov;30(11):1876–1885.
- Gerdes S., Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice]. *Hautarzt*. 2012. Mar;63(3):202–213.
- Onumah N., Kircik L. H. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2012. May;11(5 Suppl):5–10.
- Lotti T., Hercogova J., Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther*. 2010. Mar–Apr;23(2):119–122.
- Gisoni P., Ferrazzi A., Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18(4):297–304.
- Lynch M., Ahern T., Sweeney C. M., Malara A., Tobin A. M., O'Shea D., Kirby B. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol*. 2017. Aug 1. doi: 10.1111/ijd.13699.
- Takeshita J., Grewal S., Langan S. M., Mehta N. N., Ogdie A., Van Voorhees A. S., Gelfand J. M. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017. Mar; 76(3):393–403.
- Lichtman A. H., Binder C. J., Tsimikas S., Witztum J. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;№1:27–36.
- Gelfand J. M., Troxel A. B., Lewis J. D., Kurd S. K., Shin D. B., Wang X., Margolis D. J., Strom B. L. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007. Dec;143(12):1493–1499.
- Kim J., Krueger J. G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015. Jan;33(1):13–23.
- Bos J. D., de Rie M. A., Teunissen M. B., Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005. Jun; 152(6):1098–1107.
- Zhang Z., Fan W., Yang G., Xu Z., Wang J., Cheng Q., Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017. Mar22;7(3):e012567.
- Бакулев А. Л. Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей – новое направление системной терапии больных псориазом. *Вестник дерматол*. 2017;№ 5:55–62 [Bakulev A. L. Selektivnoe vnutrikletochnoe ingibirovanie signal'nyh putej – novoe napravlenie sistemnoj terapii bol'nyh psoriazom. *Vestnik dermatol*. 2017;(5):55–62]
- Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012. Jun15; 83(12):1583–1590. Epub 2012 Jan 10.
- Schafer P. H., Parton A., Gandhi A. K., Capone L., Adams M., Wu L., Bartlett J. B., Loveland M. A., Gilhar A., Cheung Y.F. et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2010. Feb;159(4):842–855. Epub 2009 Dec 24.
- Кубанова А. А., Кубанов А. А., Насонов Е. Л., Соколовский Е. В., Знаменская Л. Ф., Рахматулина М. Р., Бакулев А. Л., Хобейш М. М., Чикин В. В., Коротаева Т. В., Логинова Е. Ю., Корсакова Ю. Л. Псориазический артрит. Клинические рекомендации РОДVK и Ассоциации ревматологов России. М., 2015. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Nasonov E. L., Sokolovskij E. V., Znamenskaya L. F., Rahmatulina M. R., Bakulev A. L., Hobejsh M. M., CHikin V. V., Korotaeva T. V., Loginova E. YU., Korsakova YU. L. Psoriaticeskij artrit. *Klinicheskie rekomendacii RODVK i Associacii revmatologov Rossii*. М., 2015]
- Houslay M. D., Schafer P., Zhang K. Y. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2005;10:1503–1519.
- Wright L. C., Seybold J., Robichaud A. et al. Phosphodiesterase expression in human epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1998;275(4 Pt 1):L694–700.
- Shepherd M. C., Baillie G. S., Stirling D. I., Houslay M. D. Remodelling of the PDE4 cAMP phosphodiesterase isoform profile upon monocyte-macrophage differentiation of human U937 cells. *Br J Pharmacol*. 2004;142:339–351.

21. Bjorgo E., Tasken K. Role of cAMP phosphodiesterase 4 in regulation of T-cell function. *Crit Rev Immunol.* 2006;26:443–451.
22. Heystek H. C., Thierry A. C., Soulard P., Moulon C. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity. *Int Immunol.* 2003;15:827–835.
23. Schett G., Sloan V. S., Stevens R. M., Schafer P. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2:271–278.
24. Tenor H., Hedbom E., Hauselmann H. J. et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes—functional importance of phosphodiesterase 4. *Br J Pharmacol.* 2002;135:609–618.
25. Papp K., Reich K., Leonardi C. L. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 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.
26. Paul C., Cather J., Gooderham M. et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *BJD.* 2015;173:1387–1399.
27. Rich P., Gooderham M., Bachelez H., Goncalves J., Day R. M., Chen R., Crowley J. 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;74:134–142.
28. Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J., Adebajo A.O., Wollenhaupt J., Gladman D.D., Hochfeld M., Teng L.L., Schett G., Lespessailles E., Hall S. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015. Mar;42(3):479–488.
29. Gladman D., Kavanaugh A., Adebajo A. O. et al. Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, Is Associated with Long-Term (104-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Results from Three Phase III, Randomized, Controlled Trials. *ACR/ARHP Annual Meeting, 2015. Abstract 2888.*
30. Reich K., Gooderham M., Green L., Bewley A., Zhang Z., Khanskaya I., Day R. M., Goncalves J., Shah K., Piguet V., Soung J. 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.
31. Papp K., Chen R., Day R., Paul C., Shah K., Sobell J. Safety and Tolerability of Apremilast Up to 182 Weeks: Pooled Analyses From Phase 3 Clinical Trials. 74th Annual Meeting AAD. Washington, 2016. Poster 2347.
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Отелса. 2016. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Otesla. 2016]
33. Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis. *NICE Guideline, 2016:TA419.*
34. Gossec J., Smolen J. S., 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.
35. Contes L., Kavanaugh A., Mease P. J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;Marth:1–12.
36. Apremilast for treating active psoriatic arthritis. *NICE Guideline, 2017:TA433.*
37. Псориаз. Проект клинических рекомендаций. М, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>

Информация об авторе

Бакулев Андрей Леонидович – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; **e-mail:** al_ba05@mail.ru