



Псориатический артрит: фокус на таргетную терапию

Т.В. Коротаева, д.м.н., Ю.Л. Корсакова, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Викторовна Коротаева, tatianakorotaeva@gmail.ru

Для цитирования: Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: фокус на таргетную терапию // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-42-50

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов.

Патология, как правило, развивается у больных псориазом.

Выбор терапии осуществляется с учетом тяжести

проявлений заболевания, наличия коморбидных состояний.

В настоящее время для лечения псориатического артрита

применяют лекарственные средства, относящиеся к разным группам: симптоматические препараты, синтетические

и таргетные синтетические базисные противовоспалительные

препараты, генно-инженерные биологические препараты. Такое лечение направлено на достижение ремиссии или минимальной

активности заболевания, замедление рентгенологического

прогрессирования деструктивных процессов в суставах,

увеличение продолжительности и качества жизни пациентов,

снижение риска развития коморбидных патологий.

Ключевые слова: *псориатический артрит, синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты*

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (SpA), которое обычно развивается у больных псориазом (Пс). Течение ПсА сопровождается различной мультиморбидной патологией. В настоящее время ПсА рассматривается в качестве компонента псориатической болезни [1]. Выбор терапии зависит от доминанты и активности клинических

проявлений ПсА, наличия факторов неблагоприятного прогноза, особенно структурных повреждений суставов и сопутствующих заболеваний.

Целью терапии ПсА является достижение ремиссии или минимальной активности основных симптомов, замедление рентгенологического прогрессирования деструктивных процессов в суставах, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска

развития коморбидных заболеваний [2].

При всех формах SpA применяют терапевтическую концепцию «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target – T2T) [2]. Это подразумевает назначение активной противовоспалительной терапии в момент установления диагноза, регулярный и объективный контроль состояния пациента, изменение схемы терапии. Данная стратегия продемонстрировала высокую эффективность при ранних формах ПсА, то есть при длительности течения менее двух лет.

При ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), вводимые главным образом внутрисуставно и/или околосуставно (ВСГКС), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) – метотрексат (MT), сульфасалазин (ССЗ), лефлуномид (ЛЕФ), циклоспорин А (ЦсА), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) – апремиласт (АПР), тофацитиниб (ТОФА) и современные биологические базисные противовоспалительные препараты (бБПВП) или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). К последним, в частности, относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (TNF-α) – адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), инф-



ликсимаб (ИНФ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ), ингибитор интерлейкинов (IL) 12 и 23 устекинумаб (УСТ), ингибитор IL-17А секукинумаб (СЕК). Медикаментозное лечение прежде всего предполагает назначение НПВП и ВСГКС. Такая терапия способствует уменьшению симптомов артрита, энтезита, спондилита и дактилита. При низкой активности ПсА возможно применение НПВП в виде монотерапии. Следует учитывать, что указанные препараты не оказывают терапевтического воздействия на Пс, не влияют на образование эрозий суставов. Системные ГКС при ПсА следует использовать с осторожностью, в максимально низких эффективных дозах, поскольку на их фоне может обостриться Пс [3, 4]. При умеренной и высокой активности ПсА, а также наличии факторов неблагоприятного прогноза (эрозии, полиартрит, повышение скорости оседания эритроцитов или уровня С-реактивного белка и/или клинически значимые внесуставные проявления) показаны сБПВП [5]. В случае неэффективности и непереносимости сБПВП применяют ГИБП, которые селективно подавляют биологические эффекты TNF- α , IL-12/23, IL-17А. Внедрение в клиническую практику ГИБП коренным образом изменило парадигму терапии пациентов с ПсА и Пс. Препараты данной группы обеспечивают подавление воспаления как в костно-суставном аппарате, так и в коже, задерживают структурные повреждения суставов. Не так давно в клиническую практику были введены новые эффективные препараты – ингибитор фосфодиэстеразы 4 АПР и ингибитор янускиназ ТОФА. Они относятся к тсБПВП. Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты блокируют передачу воспалительного сигнала внутрь клетки, что приводит к модулированию противовоспалительного ответа.

Синтетические базисные противовоспалительные препараты

Метотрексат

Метотрексат имеет наиболее долгую историю применения при ПсА. Его назначают при высокой активности заболевания и неэффективности НПВП. Однако следует учитывать, что сБПВП, включая МТ, неэффективны при аксиальном спондилите и недостаточно эффективны в отношении энтезитов. МТ рекомендуется как препарат первой линии в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [3]. По мнению ряда исследователей, у пациентов с ПсА метотрексат в дозе 15 мг/сут эффективнее, чем в более низких дозах [6].

Лечение МТ начинают с 10 мг/нед с увеличением дозы на 5 мг каждые две – четыре недели до 25 мг/нед (в зависимости от эффективности и переносимости лечения). Такая терапия способствует уменьшению активности периферического артрита, дактилита. Целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы МТ в связи с большей биодоступностью и меньшим риском возникновения нежелательных реакций (НР) [5].

При назначении МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/нед. К наиболее частым НР относят лейкопению, тромбоцитопению, гепатотоксичность, тошноту, рвоту, афтозный стоматит.

При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) следует использовать другие сБПВП.

Сульфасалазин

Сульфасалазин оказывает положительное влияние на периферический артрит и функциональные возможности больных ПсА [7]. Однако данный препарат не способен замедлить прогрессирование деструктивных изменений в суставах [8].

Лечение ССЗ начинают с 500 мг/сут. Ежедневно дозу препарата увеличивают на 500 мг до достижения лечебной дозы –

2 г/сут. В отсутствие эффекта через 12–16 недель ее повышают до 3 г/сут.

На фоне приема ССЗ могут отмечаться повышение уровня трансаминаз в крови, креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии.

При проведении такого лечения рекомендуется принимать до 2–2,5 л воды в день. Это позволит снизить риск камнеобразования.

Лефлуномид

Данный препарат оказывает положительное влияние на воспалительные процессы в суставах и коже при ПсА. В международном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании TOPAS эффективность ЛЕФ доказана на основании критериев ответа на терапию при ПсА (Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC), модифицированных критериев Американской коллегии ревматологов 20 (American College of Rheumatology – ACR) и значений индекса тяжести поражения Пс (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) [9–11].

Лефлуномид может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ [12].

Препарат назначают в дозе 20 мг/сут с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сут в течение трех дней.

Терапия ЛЕФ характеризуется как низкотоксичная.

Однако при применении ЛЕФ могут наблюдаться гепатотоксичность, повышение артериального давления, реж – диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз [13].

Циклоспорин А

Циклоспорин А эффективен при периферическом артрите и Пс. Доказана эффективность данного препарата в комбинации с МТ и ингибиторами TNF- α [14, 15].

Препарат назначают из расчета 2,5–5 мг/кг/сут, в минимальное эффективное время, но не более двух лет. Это связано с потенциальным нефротоксическим и гепатотоксическим



воздействием, а также с сердечно-сосудистым риском. Сочетанное применение МТ и ЦСА не рекомендуется из-за высокого риска развития НР.

Генно-инженерные биологические препараты

Всем пациентам с активным ПсА, неэффективностью и/или переносимостью сБПВП или тсБПВП, не достигшим ремиссии и/или минимальной активности заболевания на фоне терапии указанными препаратами в течение трех – шести месяцев, а также при наличии или появлении эрозий суставов, несмотря на прием сБПВП или тсБПВП, показаны ГИБП [5].

В настоящее время для лечения ПсА в Российской Федерации зарегистрированы ингибиторы TNF- α (АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП и ЭТЦ), моноклональные антитела к IL-12/23 (УСТ) и IL-17 (СЕК). Терапия ГИБП ассоциируется с уменьшением активности артрита, энтезита, дактилита, спондилита и Пс, а также с замедлением рентгенологического прогрессирования изменений в суставах и улучшением функционального состояния больных.

Эффективность этих препаратов доказана в рандомизированных клинических исследованиях (табл. 1) [16–36].

Согласно данным метаанализов и регистров реальной клинической практики, ингибиторы TNF- α демонстрируют сопоставимую эффективность и безопасность при длительном применении [37]. При ПсА препараты данной группы можно использовать как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ.

При выборе ГИБП следует учитывать ряд факторов: активность периферического артрита, дактилита, спондилита, энтезита и Пс, наличие у пациента сопутствующих заболеваний, перекрестной иммуновоспалительной патологии (сочетание Пс и ПсА с воспалительными заболеваниями кишечника, увеитом), вирусных и инфекционных заболеваний,

режим дозирования, способ введения и доступность ГИБП, иммуногенность, возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП, опыта длительного и безопасного использования ГИБП, а также скорость наступления эффекта терапии, планирование беременности, стоимость ГИБП, предпочтения пациента.

В случае тяжелого поражения кожи пациентам показаны МТ, ЦСА, а также ГИБП. Следует учитывать, что при псориазе ЭТЦ менее эффективен, чем другие ингибиторы TNF- α , а УСТ и СЕК более эффективны, чем ингибиторы TNF- α [38, 39].

Наличие переднего увеита у больного ПсА также влияет на выбор ингибитора TNF- α . Низкая частота рецидивов увеита отмечена на фоне лечения ИНФ, АДА, ГЛМ, ЦЗП, но не ЭТЦ.

Эффективность ингибиторов IL-12/23 и IL-17, а также тсБПВП при увеите изучается.

Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

Апремиласт

Апремиласт – пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4. Это представитель нового класса малых молекул (блокаторов сигнальных путей). Терапия АПР приводит к увеличению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Как следствие, подавляется воспалительная реакция, уменьшается уровень цитокинов (TNF- α , IL-12, IL-23), увеличивается продукция противовоспалительного цитокина IL-10 [40]. Эффективность АПР при ПсА доказана в четырех плацебоконтролируемых исследованиях фазы III PALACE [41–44].

В рандомизированных клинических исследованиях PALACE 1–3 оценивалась эффективность АПР у больных с предшествующим опытом лечения сБПВП и/или ГИБП, при этом допускалось одновременное использование сБПВП [41–43]. В исследовании PALACE 4 – монотерапии

АПР у пациентов, не получавших ранее БПВП и ГИБП [44].

В исследованиях PALACE 1–3 оценивалась эффективность и безопасность длительного лечения АПР [45]. В течение 260 недель получали следующую терапию: плацебо – 495 пациентов, АПР 30 мг дважды в день – 497, АПР 20 мг дважды в день – 500 больных. По окончании лечения среди получавших АПР 30 мг критериев ACR 20, ACR 50 и ACR 70 достигли 67,2, 44,4 и 27,4% больных соответственно.

В 2018 г. опубликованы данные исследований PALACE 1–3 за 156 недель наблюдения, они отражали влияние АПР на энтезит и дактилит [46]. До начала лечения энтезит был выявлен у 945 больных, дактилит – у 633. Энтезит оценивался с помощью MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), дактилит – счета дактилитов. Через 24 недели лечения АПР 30 мг значительно больше, чем при приеме плацебо, уменьшились значения MASES (-1,3 vs -0,9, $p < 0,05$) и счет дактилитов (-1,8 vs -1,3, $p < 0,01$). Среди пациентов, получавших АПР 30 и 20 мг в течение 24 недель, большее количество достигло нуля по MASES, чем среди применявших плацебо. В популяции больных, продолжавших лечение АПР в дозе 30 или 20 мг два раза в день в течение трех лет, среднее значение и медиана улучшения MASES оставались неизменными. В частности, на 156-й неделе среднее изменение значений MASES относительно исходных в группе АПР 30 мг составило минус 2,7, в группе АПР 20 мг – минус 2,8.

Через 24 недели среднее значение счета дактилитов в группе АПР 30 мг уменьшилось значительно относительно исходных показателей и показателей в группе плацебо ($p \leq 0,01$). Процент изменения счета дактилитов (среднее значение и медиана) в обеих группах АПР оказался значительно больше, чем в группе плацебо. У пациентов, продолжавших лечение АПР в течение трех лет, среднее значение и медиана счета



Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования эффективности ГИБП при ПсА

Автор/название исследования	Схема применения, препарат сравнения	Количество пациентов, абс.	Характеристика предшествующей терапии	Критерий эффективности проводившегося лечения	Длительность наблюдения до оценки эффективности
<i>Этанерцепт</i>					
P.J. Mease и соавт. [16]	ЭТЦ 25 мг два раза в неделю vs плацебо	60	Неэффективность НПВП или БПВП	PsARC Рентгенологические изменения	12 недель 12 месяцев
P.J. Mease и соавт. [17, 18]	ЭТЦ 25 мг два раза в неделю vs плацебо	205	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	24 недели 12 месяцев
W. Sterry и соавт./ PRESTA [19]	ЭТЦ 50 мг/нед vs ЭТЦ 25 мг два раза в неделю	752	Неэффективность НПВП или БПВП	Общая оценка псориаза врачом	–
<i>Инфликсимаб</i>					
C.E. Antoni и соавт./ IMPACT [20]	ИНФ 5 мг/кг на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждые восемь недель vs плацебо	104	Неэффективность БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	16 недель 50 недель
A. Kavanaugh и соавт./ IMPACT 2 [21]	ИНФ 5 мг/кг на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждые восемь недель vs плацебо	200	Неэффективность БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	16 недель 24–54 недели
A. Baranaukaite и соавт./ RESPOND [22]	ИНФ 5 мг/кг (после нагрузочной дозы) плюс МТ 15 мг/нед vs МТ 15 мг/нед	105	Неэффективность НПВП или БПВП без опыта лечения МТ	ACR 20	16 недель
<i>Адалимумаб</i>					
P.J. Mease и соавт./ ADEPT [23]	АДА 40 мг каждые две недели vs плацебо	113	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	12 недель 24 недели
M.C. Genovese и соавт. [24]	АДА 40 мг каждые две недели vs плацебо	100	Неэффективность БПВП	ACR 20	–
<i>Голimumаб</i>					
A. Kavanaugh и соавт./ GO-REVEAL [25, 26]	ГЛМ 100 мг каждые четыре недели vs ГЛМ 50 мг каждые четыре недели vs плацебо	415	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	14 недель 24 недели
<i>Цертолизумаба пэгол</i>					
P.J. Mease и соавт. [27] D. Heijde и соавт./ RAPID-PsA [28]	ЦЗП 400 мг каждые четыре недели vs ЦЗП 200 мг каждые две недели vs плацебо	409	Неэффективность БПВП или ингибиторов TNF	ACR 20 Рентгенологические изменения	12 недель 24 недели
<i>Устекинумаб</i>					
A. Gottlieb и соавт. [29]	УСТ 63 мг vs УСТ 90 мг vs плацебо	–	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	12 недель
I.B. McInnes и соавт./ PSUMMIT 1 [30] A. Kavanaugh и соавт./ PSUMMIT 1 и 2 [31, 32]	УСТ 45 мг vs УСТ 90 мг vs плацебо	615	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20	24 недели
C. Ritchlin и соавт./ PSUMMIT 2 [33]	УСТ 45 мг vs УСТ 90 мг vs плацебо	312	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	24 недели
<i>Секукинумаб</i>					
P.J. Mease и соавт. [34] D. van der Heijde и соавт./ FUTURE 1 [35]	СЕК 150 мг vs СЕК 75 мг vs плацебо	606	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	24 недели
I.B. McInnes и соавт./ FUTURE 2 [36]	СЕК 300 мг vs СЕК 150 мг vs плацебо	312	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	24 недели



Таблица 2. Доля пациентов, достигших улучшения псориаза по PASI на 50 и 75%, в исследованиях PALACE 1–3, %

Показатель	Через 52 недели	Через 104 недели	Через 156 недель	Через 208 недель	Через 260 недель
PASI 50	55,7	61,4	62,0	65,3	65,8
PASI 75	33,9	38,1	41,5	41,5	43,6

дактилитов улучшились статистически значимо. Через 156 недель среднее изменение счета дактилитов в группе АПР 30 мг составило минус 3,0, в группе АПР 20 мг – минус 2,4. Кроме того, у 79,6% получавших АПР 30 мг и 73,9% получавших АПР 20 мг количество дактилитов снизилось до нуля.

Полученные результаты убедительно доказывают, что длительное лечение АПР положительно влияет на такие проявления ПсА, как энтезит и дактилит.

В исследованиях PALACE 1–3 также наблюдалось улучшение состояния кожных покровов у больных ПсА. В случаях, когда не менее 3% общей площади были поражены псориазом (Body Surface Area – BSA), определялся PASI. Через 260 недель лечения АПР 30 мг дважды в день улучшение индекса PASI на 50 и 75% зафиксировано в 65,8 и 43,6% случаев соответственно (табл. 2) [45].

Установлено, что АПР способен значительно уменьшать тяжесть бляшечного Пс у больных ПсА.

Согласно результатам исследований PALACE 1–4, АПР положительно влияет на все проявления ПсА при длительном применении. Однако в исследованиях PALACE не было установлено, как быстро наступает терапевтический эффект лечения в первые 16 недель. Поэтому было проведено исследование эффективности монотерапии апремиластом ACTIVE. В него включали больных ПсА, не принимавших ранее ГИБП, но получавших одни из БПВП. Эффективность лечения оценивалась начиная со второй недели [47]. В рандомизированном клиническом исследовании ACTIVE пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на группу АПР (n = 110) и группу плацебо (n = 109). Все больные начинали принимать АПР на 24-й неделе вплоть до 52-й недели [48]. Согласно полученным резуль-

татам, через две недели ACR 20 в группе АПР достигали чаще, чем в группе плацебо – 16,4% (18/110) против 6,4% (7/109) случаев (p = 0,025). Аналогичная тенденция была отмечена через 16 недель – 38,2% (42/110) против 20,2% (22/109) пациентов соответственно (p = 0,004).

Через две недели в группе АПР выявлено улучшение по таким критериям, как индекс активности заболевания 28 (Disease Activity Score – DAS), число припухших суставов, сумма баллов по опроснику оценки здоровья и индексу инвалидизации (Health Assessment Questionnaire – Disability Index – HAQ-DI), наличие энтезитов и выраженность утренней скованности. Через 16 недель в группе АПР значительно чаще, чем в группе плацебо, наблюдалось уменьшение активности ПсА по DAS 28 (p < 0,0001), HAQ-DI (p = 0,023) и индексу энтезитов (Gladman Enthesitis Index – GEI) (p = 0,001). Улучшение симптомов ПсА отмечалось в течение всего периода лечения. Согласно результатам исследования ACTIVE, АПР, принимаемый в дозе 30 мг два раза в день, способствовал достижению ACR 20, ACR 50 и ACR 70 в 67,1, 36,7 и 21,3% случаев соответственно [48].

Исследователи сделали вывод, что у больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП, эффект от применения АПР наблюдается уже на второй неделе, к 52-й неделе эффективность терапии нарастает [48].

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне АПР могут быть обусловлены снижением уровня цАМФ в клетках слизистой оболочки. У некоторых больных такая терапия может вызвать диарею [49]. Ксантины (например, кофеин), содержащиеся в кофе, чае и некоторых безалкогольных напит-

ках, способны увеличить уровень цАМФ и, следовательно, уменьшить частоту диареи.

На фоне лечения АПР не было зафиксировано повышения риска серьезной оппортунистической инфекции, реактивации туберкулеза. Не так давно сообщалось об успешном применении АПР у пациента с вирусом иммунодефицита человека и гепатитом С [50].

Вследствие низкой токсичности, отсутствия значительных отклонений лабораторных показателей частый мониторинг безопасности при применении АПР не требуется.

АПР показан для лечения пациентов с активным ПсА в отсутствие ремиссии или при невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне сБПВП, пациентов, которым по каким-либо причинам не могут быть назначены сБПВП, ГИБП. Кроме того, при ускользании эффекта на фоне применения ГИБП, а также при наличии коморбидных заболеваний, например инфекций или заболеваний печени. В рекомендациях по лечению ПсА, предложенных экспертами ACR в 2019 г., АПР наряду с МТ, ЛЕФ и ССЗ отнесен к одной группе препаратов – OSM (Oral Small Molecules), или мелкие молекулы для приема per os (таблетированные ЛС). Поэтому его можно назначать пациентам с активным ПсА в первой линии терапии, а не только при неэффективности сБПВП. Данный факт нашел отражение в обновленной версии раздела «Показания» инструкции по применению препарата ОТЕСЛА®, утвержденной Минздравом России 29 января 2019 г. Как следствие, появилась возможность назначать АПР пациентам с коморбидной патологией, ограничивающей применение ряда сБПВП.

Необходимо отметить, что АПР не рекомендуется пациентам с депрессией.



РЕЗУЛЬТАТ

— оправдывает —

ОЖИДАНИЯ



- + **Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴**
- + **Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями⁴⁻⁵**
- + **Таблетированная форма выпуска**

1 Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. 2 Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. 3 Kavanaugh A., et al. ACR 2015. Abstract number 2843.

4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА® ЛП-003829-290119, 2019 г. 5 Mease P., et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ОТЕСЛА®
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003829
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: апремиласт
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.
ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта), редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анам-

незе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести; у пациентов с недостаточной массой тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Апремиласт противопоказан при беременности. Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покры-

тые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита. Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия; нечасто – суицидальные мысли и поведение. Нарушения со стороны нервной системы: часто – мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота; часто – рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышеч-

ной и соединительной ткани: часто – боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение массы тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту.
ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Селджен Интернешнл Карл., Швейцария
ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ: Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорэйшн» (США)
 125047, Россия, г. Москва, ул. 1-ая Тверская-Ямская, д. 21
 Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39
Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
 2019-RUS-010



Данный препарат характеризуется хорошей переносимостью. Постоянного мониторинга лабораторных показателей или скрининга на туберкулез до начала и на фоне лечения АПР не требуется. АПР можно использовать как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Режим применения АПР – по 30 мг два раза в день (утром и вечером) с интервалом 12 часов. Требуется начальное титрование дозы [51, 52].

Тофацитиниб

Тофацитиниб является ингибитором янус-киназ. Препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с активным ПсА, не ответивших на лечение одним или несколькими сБПВП. Тофацитиниб оказывает влияние на цитокины, участвующие в патогенезе ПсА, такие как интерферон γ , IL-12, -23, -17 и -22.

В рандомизированных клинических исследованиях фазы III OPAL BROADEN оценивалась эффективность ТОФА в комбинации с сБПВП (в большинстве случаев МТ) по сравнению с плацебо и АДА у 422 больных ПсА [53]. На

фоне применения ТОФА основные показатели ПсА и Пс улучшились. Так, через 12 месяцев терапии ТОФА в дозе 5 мг два раза в неделю отмечалось замедление рентгенологического прогрессирования ПсА. Эффективность ТОФА в дозе 10 мг два раза в день была несколько выше. Из серьезных НР следует указать на более высокую частоту развития инфекций, опоясывающего лишая (Herpes Zoster).

При назначении ТОФА требуется скрининг на туберкулез.

В рандомизированном клиническом исследовании OPAL BEYOND доказана эффективность ТОФА у больных, ранее получавших один ингибитор TNF- α и более. В частности, через шесть месяцев ответ по ACR 20 был достигнут в 59,5% случаев [54].

ТОФА в комбинации с другим сБПВП показан пациентам с активным ПсА, при неэффективности и/или непереносимости одного из сБПВП, и/или отсутствии ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения, и/или активном дактилите и/или энтезите. ТОФА рекомендуется также пациентам с активным ПсА при первичной

или вторичной неэффективности одного или нескольких ГИБП, а также пациентам, которым ГИБП показаны, но не могут быть назначены по каким-либо причинам.

Перед назначением такой терапии требуется скрининг на туберкулез.

Заключение

ПсА является потенциально тяжелым заболеванием. Для него характерно гетерогенное поражение опорно-двигательного аппарата, снижение продолжительности и качества жизни, высокий риск развития коморбидных заболеваний. Это обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода не только к диагностике, но и к терапии.

Лечить больных ПсА с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата должен ревматолог при консультировании дерматовенеролога. При наличии у пациентов с ПсА воспалительных заболеваний кишечника требуется наблюдение гастроэнтеролога/колопроктолога, увеита – офтальмолога.

Выбор терапии ПсА врач должен делать совместно с пациентом. ☺

Литература

1. Scarpa R., Altomare G., Marchesoni A. et al. Psoriatic disease: concepts and implications // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010. Vol. 24. № 6. P. 627–630.
2. Smolen J.S., Schöls M., Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 7. № 1. P. 3–17.
3. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 1. P. 4–12.
4. Mrowietz U., Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013. Vol. 27. № 8. P. 1022–1025.
5. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Ceponis A., Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2010. Vol. 28. № 5. Suppl. 61. P. S132–S137.
7. Clegg D.O., Reda D.J., Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42. № 11. P. 2325–2329.
8. Rahman P., Gladman D.D., Cook R.J. et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience // J. Rheumatol. 1998. Vol. 25. № 10. P. 1957–1961.
9. Kaltwasser J.P. Leflunomide in psoriatic arthritis // Autoimmun. Rev. 2007. Vol. 6. № 8. P. 511–514.
10. Nash P., Thaçi D., Behrens F. et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study // Dermatology. 2006. Vol. 212. № 3. P. 238–249.
11. 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. Vol. 65. № 3. P. 464–470.
12. Sakellariou G.T., Sayegh F.E., Anastasilakis A.D., Kapetanios G.A. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate // Rheumatol. Int. 2013. Vol. 33. № 11. P. 2917–2920.
13. Curtis J.R., Beukelman T., Onofrei A. et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/



- or leflunomide // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 1. P. 43–47.
14. *Fraser A.D., van Kuijk A.W., Westhovens R. et al.* A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. № 6. P. 859–864.
 15. *Karanikolas G.N., Koukli E.M., Katsalira A. et al.* Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 11. P. 2466–2474.
 16. *Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial // *Lancet.* 2000. Vol. 356. № 9227. P. 385–390.
 17. *Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 7. P. 2264–2272.
 18. *Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al.* Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. № 4. P. 712–721.
 19. *Sterry W., Ortonne J.P., Kirkham B. et al.* Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial // *BMJ.* 2010. Vol. 340. ID c147.
 20. *Antoni C.E., Kavanaugh A., van der Heijde D. et al.* Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) // *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 5. P. 869–876.
 21. *Kavanaugh A., Krueger G.G., Beutler A. et al.* Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 4. P. 498–505.
 22. *Baranaukaite A., Raffayová H., Kungurov N.V. et al.* Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 4. P. 541–548.
 23. *Mease P.J., Ory P., Sharp J.T. et al.* Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 5. P. 702–709.
 24. *Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T. et al.* Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. № 5. P. 1040–1050.
 25. *Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P.J. et al.* Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 11. P. 1777–1785.
 26. *Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P. et al.* Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study) // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 9. P. 1689–1694.
 27. *Mease P.J., Fleischmann R., Deodhar A.A. et al.* Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA) // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 48–55.
 28. *Van der Heijde D., Fleischmann R., Wollenhaupt J. et al.* Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 233–237.
 29. *Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al.* Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9664. P. 633–640.
 30. *McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B. et al.* Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9894. P. 780–789.
 31. *Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P. et al.* Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 6. P. 1000–1006.
 32. *Kavanaugh A., Puig L., Gottlieb A.B. et al.* Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015. Vol. 67. № 12. P. 1739–1749.
 33. *Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al.* Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 6. P. 990–999.
 34. *Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B. et al.* Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 14. P. 1329–1339.
 35. *Van der Heijde D., Landewé R.B., Mease P.J. et al.* Brief report: secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68. № 8. P. 1914–1921.

Ревматология



36. *McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. et al.* Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2015. Vol. 386. № 9999. P. 1137–1146.
37. *Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. et al.* Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 2. ID R52.
38. *Lin V.W., Ringold S., Devine E.B.* Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a bayesian network meta-analysis // *Arch. Dermatol.* 2012. Vol. 148. № 12. P. 1403–1410.
39. *Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. et al.* Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 4. P. 326–338.
40. *Schafer P.* Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 83. № 12. P. 1583–1590.
41. *Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J. et al.* Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis // *J. Rheumatol.* 2015. Vol. 42. № 3. P. 479–488.
42. *Cutolo M., Myerson G.E., Fleischmann R.M. et al.* A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial // *J. Rheumatol.* 2016. Vol. 43. № 9. P. 1724–1734.
43. *Edwards C.J., Blanco F.J., 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. Vol. 75. № 6. P. 1065–1073.
44. *Wells A.F., Edwards C.J., Kivitz A.J. et al.* Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial // *Rheumatology (Oxford)*. 2018 [Epub ahead of print].
45. *Kavanaugh A., Gladman D.D., Edwards C.J. et al.* Five-year efficacy and safety of apremilast treatment in subjects with psoriatic arthritis: pooled analysis of the PALACE studies // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. Suppl. 2. P. 365–366.
46. *Gladman D.D., Kavanaugh A., Gómez-Reino J.J. 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. Vol. 4. № 1. ID e000669.
47. *Healy P.J., Helliwell P.S.* Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 5. P. 686–691.
48. *Nash P., Ohson K., Walsh J. et al.* Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE) // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 5. P. 690–698.
49. *Del Rosso J.Q., Kircik L.* Oral Apremilast for the treatment of plaque psoriasis // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2016. Vol. 9. № 9. P. 43–48.
50. *Reddy S.P., Shah V.V., Wu J.J.* Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. Vol. 31. № 11. P. e481–e482.
51. *Gisoni P., Girolomoni G.* Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis // *Drug Des. Devel. Ther.* 2016. Vol. 10. P. 1763–1770.
52. *Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al.* Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. № 1. P. 5–32.
53. *Mease P., Hall S., FitzGerald O., van der Heijde D. et al.* Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 16. P. 1537–1550.
54. *Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F. et al.* Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 16. P. 1525–1536.

Psoriatic Arthritis: Focus on Targeted Therapy

T.V. Korotayeva, DM, Yu.L. Korsakova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Tatyana Viktorovna Korotayeva, tatianakorotayeva@gmail.ru

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease of the joints, spine and entheses of spondyloarthritis group. Pathology, as a rule, develops in patients with psoriasis.

The choice of therapy is being made taking into account the severity of the disease, the presence of comorbid conditions. Nowadays, for the treatment of psoriatic arthritis, there are used the drugs belonging to different groups: symptomatic drugs, synthetic and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs. It is aimed at achievement of the remission or minimal activity of the disease, slowing of the x-ray progression of destructive processes in the joints, increase of the duration and quality of patient's life, reduction of the comorbid pathologies risk.

Key words: psoriatic arthritis, synthetic and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs