

# ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АПРЕМИЛАСТ У ПАЦИЕНТКИ С ПСОРИАЗОМ, ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.А. Хотко<sup>1\*</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1</sup>, Л.С. Круглова<sup>2</sup>, Р.А. Хотко<sup>1</sup>, Я.В. Козырь<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, Краснодар,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## CLINICAL CASE OF APREMILAST THERAPY IN A PATIENT WITH PSORIASIS, PSORIATIC ARTHRITIS AND COMORBIDITIES

A.A. Khotko<sup>1\*</sup>, M.Yu. Pomazanova<sup>1</sup>, L.S. Kruglova<sup>2</sup>, R.A. Hotko<sup>1</sup>, I.V. Kozur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical dermatovenerologic dispensary of the Ministry of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: alkes@inbox.ru

### Аннотация

Псориаз — хроническое системное иммуноассоциированное заболевание кожи. За последние 10 лет появление значительного количества различных лекарственных препаратов и методов лечения псориаза позволило расширить возможности выбора терапии. Особое внимание привлек к себе ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (апремилласт), низкомолекулярный препарат синтетического происхождения с внутриклеточным механизмом действия. В данной статье мы приводим клиническое наблюдение применения апремилласта в реальной практике для лечения пациентки с псориазом, псориатическим артритом и сопутствующей патологией, в котором было отмечено быстрое наступление терапевтического эффекта с достижением полной ремиссии и длительным сохранением результатов лечения.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, апремилласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа, эффективность.

### Abstract

Psoriasis is a chronic systemic immune-associated skin disorder. Over the past 10 years, the emergence of a significant amount of various medications and methods for the treatment of psoriasis has expanded the choice of therapy. Special attention was attracted by the phosphodiesterase type 4 inhibitor (apremilast), a synthetic drug with a low molecular weight and intracellular mechanism of action. In this publication we present clinical case where apremilast was chosen as a treatment option for the patient with psoriasis, psoriatic arthritis and comorbidities with a rapid onset of therapeutic effect, the achievement of complete remission and long-term maintenance of treatment results.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, apremilast, phosphodiesterase type 4 inhibitor, efficacy.

*Ссылка для цитирования: Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Круглова Л.С., Хотко Р.А., Козырь Я.В. Описание клинического случая применения препарата апремилласт у пациентки с псориазом, псориатическим артритом и сопутствующей патологией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 3: 174-180.*

Псориаз — хроническое системное иммуноассоциированное заболевание кожи, распространенность которого в общей популяции составляет около 2% [1]. Примерно у каждого третьего больного псориазом развивается псориатический артрит (ПсА), который может сопровождаться воспалением энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), тел позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленений (сacroiliит) [2, 3]. Поражение кожи обычно отмечается до появления болей в суставах, однако у части

пациентов артрит и псориаз развиваются одновременно или артрит предшествует возникновению поражения кожи. При этом четкой корреляции между тяжестью псориаза кожи и наличием ПсА не прослеживается. Современная концепция о системном характере течения псориаза определяет возможность развития не только поражения опорно-двигательного аппарата, но и других патогенетически связанных коморбидных состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет, жировой гепатоз пече-



# РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ



- + **Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита<sup>1-4</sup>**
- + **Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями<sup>4-5</sup>**
- + **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.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** 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 анамнезе,

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 заливая 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, гастрозофагальный рефлюкс; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь. Нарушения

со стороны скелетно-мышечной 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 Сарл., Швейцария

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:** Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорэйшн» (США)

125047, Россия, г. Москва, ул.1-ая Тверская-Ямская,

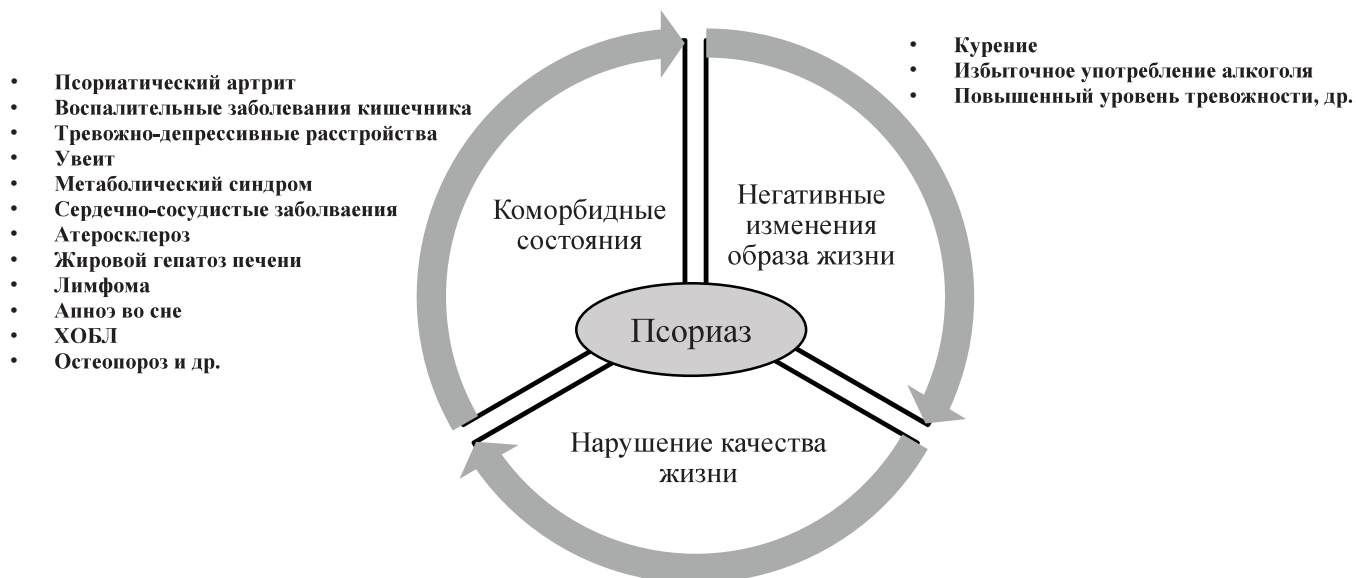
д. 21

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



**Рис. 1. Псориаз и сопутствующие нарушения.**  
 \*ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ни и пр. (рис. 1). При любом хроническом заболевании, требующем длительного лечения, одну из ключевых ролей играет профиль безопасности терапии. Также следует отметить, что при наличии сопутствующей патологии может осуществляться прием одновременно нескольких лекарственных препаратов по различным показаниям, поэтому при выборе лечения наряду с оценкой профиля безопасности терапии рассмотрения требуют также аспекты лекарственного взаимодействия.

За последние 10 лет появление значительного количества различных лекарственных препаратов и методов лечения псориаза позволило расширить возможности выбора терапии. Эволюция разработки препаратов для лечения псориаза шла по пути от неспецифических методов лечения на ранних этапах к более специфическим. По мере изучения иммунопатогенеза псориаза разрабатывались препараты, точно воздействующие на определенный цитокин. В настоящее время все больше разработок ведется в направлении создания лекарственных средств, направленных на блокирование ключевых механизмов, лежащих в основе иммунопатогенеза псориаза, т.е. появляется возможность регулировать целый спектр цитокинов, комплексно воздействуя на системное воспаление, возникающее при псориазе, за счет контроля над уровнем не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов. Современные подходы к лечению псориаза и ПсА изложены в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) и Группы по изучению и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [4, 5]. При плохой переносимости, неэф-

фективности или наличии противопоказаний к базисным препаратам могут быть назначены апремиласт, ингибирующий фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ-4), и различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина - 12/23 (ИЛ-12/23) (устекинумаб) и интерлейкина -17A (ИЛ-17A) (секукинумаб). Все указанные лекарственные средства эффективны в лечении не только ПсА, но и псориаза и соответственно оказывают благоприятное влияние на различные проявления псориатической болезни.

Апремиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа) – это низкомолекулярный, синтетического происхождения препарат с внутриклеточным механизмом действия для лечения псориаза и ПсА. Апремиласт оказывает селективное ингибирующее действие на ФДЭ-4, которая разрушает цАМФ [6]. Увеличение содержания цАМФ в клетках, экспрессирующих ФДЭ-4, сопровождается подавлением синтеза многих провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов 12, 17, 22, 23 и хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CCL4), которые участвуют в патогенезе псориаза и ПсА. Таким образом, апремиласт блокирует развитие воспалительного каскада на начальном этапе и регулирует продукцию многочисленных компонентов воспалительного ответа [7]. Эффективность и профиль безопасности апремиласта для лечения пациентов с псориазом и ПсА установлены соответственно в двух программах клинических исследований 3-й фазы (ESTEEM и PALACE) [8]. В данных исследованиях была продемонстрирована эффективность препарата в отношении как кожных проявлений, так и симптомов ПсА. При оценке



долгосрочных данных было показано, что эффект апремиласта со временем стабильно нарастает при сохранении благоприятного профиля безопасности. Одной из особенностей апремиласта являются хорошая переносимость и низкие риски развития серьезных осложнений, в частности, оппортунистических инфекций, туберкулеза, а также онкологических заболеваний. При длительном применении апремиласта (до 156 нед в исследованиях ESTEEM и до 260 нед в исследованиях PALACE) частота возникновения и степень выраженности нежелательных явлений не нарастали, при этом новых побочных реакций не выявлено [8-12]. За счет синтетического происхождения препарат не обладает иммуногенностью, поэтому прерывание и последующее возобновление терапии не сопровождается снижением терапевтического эффекта. Таким образом, апремиласт оказывает селективное сбалансированное воздействие на факторы воспаления, обладает доказанной эффективностью при терапии пациентов с псориатическим поражением кожи и опорно-двигательного аппарата. На основании результатов рандомизированных клинических исследований апремиласт был зарегистрирован в США, Европейском Союзе, Российской Федерации и других странах для лечения пациентов с псориазом и ПсА. В Российской Федерации препарат апремиласт одобрен для лечения пациентов с псориазом средней тяжести и тяжелой степени, которым показана фототерапия или системная терапия, а также терапии активного ПсА у взрослых пациентов.

В статье приведено клиническое наблюдение применения апремиласта в реальной практике для лечения пациентки с псориазом, псориатическим артритом и сопутствующей патологией. Мы оценили клиническую эффективность, переносимость и профиль безопасности терапии препаратом апремиласт.

### Описание клинического случая

*Пациентка Ш.*, 1963 года рождения, диагноз: «Вульгарный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия. Псориатический артрит. ФНС 3-2».

Считает себя больной с июня 2014 г., когда впервые появились боль, ограничение движений и припухание в области 1-го и 5-го пальцев левой кисти. По данным рентгенографии – признаки остеоартроза, прием нестероидных противовоспалительных препаратов - без эффекта. С октября 2014 г. стали беспокоить боли в шейном отделе позвоночника. В октябре 2014 г. была госпитализирована по поводу цервикобрахиалгии и синдрома карпального канала с недостаточным клинико-

лабораторным эффектом: отмечалось повышение СОЭ до 46 мм/ч, С-реактивного белка до 82 мг/л. Осенью 2014 г. впервые отмечено появление псориатических высыпаний на коже. После консультации пациентка была направлена на госпитализацию для уточнения генеза воспалительной артропатии. С 27.11.14 г. по 19.12.14 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом «псориатический артрит. ФНС 3-2». Было проведено следующее лечение: метотрексат, системные глюкокортикостероиды, а также гепатопротекторная, гастропротекторная, гипотензивная и гипогликемическая терапия. Во время госпитализации появились высыпания на коже нижних конечностей, в связи с этим пациентка была консультирована дерматовенерологом. Впервые поставлен диагноз «псориаз распространенный; стационарная стадия», была рекомендована наружная терапия. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога по месту жительства. Во время данной госпитализации был верифицирован псориатический артрит и назначено лечение метотрексатом в дозе 10 мг в неделю (начальная переносимость препарата удовлетворительная). В мае 2015 г. было отмечено очередное обострение в виде появления новых высыпаний на коже туловища, верхних и нижних конечностей. В июне 2015 г. доза метотрексата была увеличена до 15 мг в неделю. В июле 2017 г. у пациентки было обнаружено новообразование в области левой молочной железы (образование верхненаружного квадранта левой молочной железы; T1, NX M0, I ст., II кл. гр.), по поводу которого было проведено хирургическое лечение, а также химио- и лучевая терапия. Метотрексат был отменен.

Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса после отмены метотрексата, выраженный суставной синдром, сопутствующие заболевания, пациентке была рекомендована терапия препаратом апремиласт.

*Status localis* на момент начала терапии: на коже волосистой части головы (височные, затылочная области), туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности предплечий, локтевых суставов), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голени, разгибательные поверхности коленных суставов) - множественные, инфильтрированные по периферии бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками на поверхности (рис. 2). Триада Auspitz положительная. Вокруг элементов венчик Пильнова. На момент начала терапии значение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) составляло 52, что соответствовало тяжелому течению псориаза. Со



Рис. 2. До лечения.

Таблица

Схема титрования дозы препарата апремиласт

День 1-й	День 2-й		День 3-й		День 4-й		День 5-й		День 6-й и далее	
	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	30 мг	30 мг	30 мг

стороны суставного процесса отмечалась отечность и деформация мелких суставов кистей и стоп.

Терапия апремиластом была инициирована в соответствии с графиком дозирования препарата, указанном в инструкции по медицинскому применению: 10 мг в 1-й день с последующим увеличением дозы на 10 мг в день до достижения дозы 30 мг 2 раза в сутки (см. таблицу).

Уже через 14 дней на фоне терапии апремиластом наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества высыпаний, снижения выраженности шелушения и инфильтрации (PASI - 35) (рис. 3).

Через 3 мес терапии апремиластом отмечался полный регресс высыпаний (PASI — 0). На коже туловища и конечностей в области регрессировав-



Рис. 3. В процессе лечения.

## Динамика изменения индекса PASI

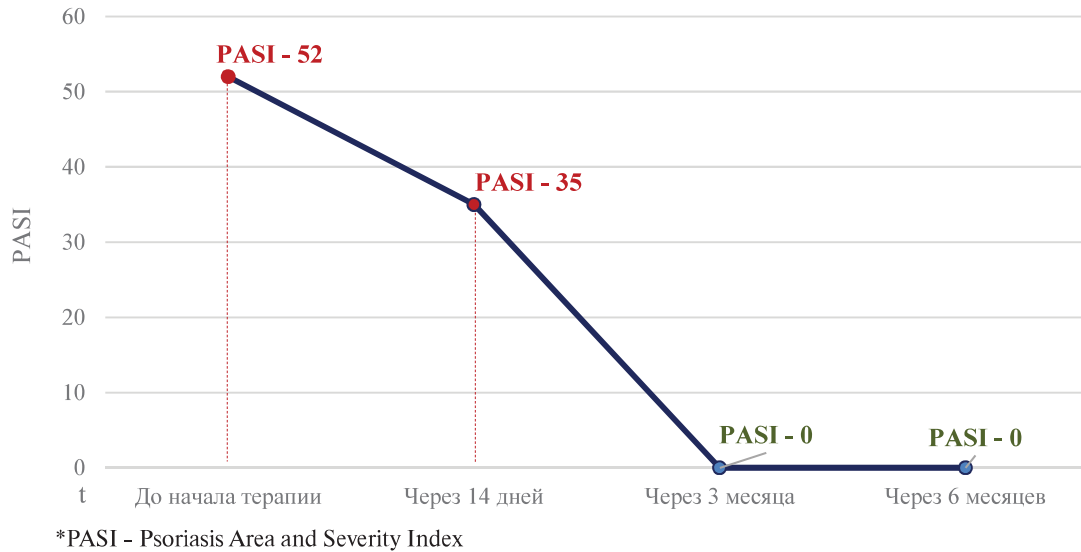


Рис. 4. Динамика изменения индекса PASI на фоне терапии апремиластом.

ших высыпаний наблюдались пятна вторичной гиперпигментации, шелушение и зуд отсутствовали. Отмечался рост здоровых ногтевых пластин. Достигнуто значительное улучшение со стороны суставного процесса – отсутствие болезненности в пораженных суставах.

Через 6 мес с момента начала терапии апремиластом появления новых высыпаний не обнаружено – сохранение полной ремиссии (PASI — 0) (рис. 4). Ногтевые пластины без патологических изменений. В ходе терапии апремиластом лабораторный контроль проводился 1 раз в месяц. В клиническом анализе крови и мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови сохранялись стабильные значения показателей.

Таким образом, на фоне терапии апремиластом у бионаивной пациентки с сопутствующей патологией был получен быстрый терапевтический эффект с достижением полной ремиссии и длительным сохранением результатов лечения. В ходе терапии нежелательных явлений не зафиксировано, при этом отмечалась стабильность основных лабораторных показателей, что подтверждает хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности препарата апремиласт.

### Заключение

Ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (апремиласт) активно применяется дерматовенерологами для лечения пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения и псориатическим артритом. Мы привели описание клинического случая пациентки с псориазом, псориатическим артритом и сопутствующей патологией, у которой

уже через 3 мес терапии апремиластом отмечались полный регресс высыпаний (PASI – 0) и полная редукция суставных симптомов с сохранением достигнутого результата терапии до 6 мес от начала лечения. В перспективе апремиласт может занять важное место в лечении псориаза и псориатического артрита благодаря доказанной эффективности и благоприятному профилю безопасности.

### Литература

1. Бадюкин В.В. Псориатический артрит. В: Псориаз и псориатический артрит. Под ред. Молочкова В.А. М.: Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия; 2007. с.197-244 [Badokin V.V. Psoriatic arthritis. In: Molochkov V.A. editor. Psoriasis and psoriatic arthritis. Moscow: KMK Scientific Partnership. Author's Academy; 2007. p. 197-244. In Russian].
2. Бадюкин В.В. Псориатический артрит. Медицинский вестник. 2007; 4: 19-21 [Badokin V.V. Psoriatic arthritis. Medical Journal. 2007; 4: 19-21. In Russian].
3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 Suppl 2: 14-17.
4. Бунчук Н.В. Псориатический артрит. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕДИА; 2008. с. 355-366 [Bunchuk N.V. Psoriatic arthritis. Rheumatology: national leadership. Moscow: GEOTAR-MEDIA. 2008. p. 355-366. In Russian].
5. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005; 1: 406-412.
6. Barton J, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis. In: Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Eds Gordon KB, Ruderman EM. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. p. 37-45.
7. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. *Клин фармакол тер.* 2017; 26 (2): 5-12 [Kruglova L.S., Moiseev S.V. Interleukin-17 blockade is a new horizon of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Clin pharmacol ther.* 2017; 26 (2): 5-12. In Russian].
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M., Dougados M et al. European League Against Rheumatism (EULAR)

recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum Dis.* 2016; 75: 499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.

9. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta Felquer M, Armstrong AW et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(5): 1060–1071. doi: 10.1002/art.39573.

10. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2017; 77 (4): 459–472. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.

11. Abdulrahim H, Thistleton S, Adebajo AO, Shaw T, Edwards C, Wells A. Apremilast: a PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16 (7): 1099–1108. doi: 10.1517/14656566.2015.1034107

12. Haber SL, Hamilton S, Bank M, Leong SY, Pierce E. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother.* 2016; 50 (4): 282–290. doi: 10.1177/1060028015627467.

Конфликт интересов отсутствует

---