

Резолюция Совета российских экспертов: «Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, как представитель нового класса малых молекул: место в лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатического артрита»

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия
107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6

26 ноября 2016 г. в Москве состоялся междисциплинарный Совет российских экспертов в области дерматологии и ревматологии, на котором обсуждались нерешенные вопросы и новые возможности терапии псориаза (Пс) и псориатического артрита (ПсА). В совещании приняли участие ведущие эксперты в области ревматологии и дерматологии. Были проанализированы данные, в том числе и зарубежные рекомендации, касающиеся нового представителя класса малых молекул – апремиласта (зарегистрирован в Российской Федерации в 2016 г.), с целью определить место препарата в алгоритмах лечения среднетяжелого и тяжелого Пс и ПсА. Эксперты пришли к следующим выводам: применение апремиласта расширяет существующие возможности лечения Пс и ПсА; препарат можно назначать пациентам с бляшечным Пс среднетяжелой и тяжелой степени, активным ПсА при недостаточной эффективности или непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами или наличии противопоказаний к ним. Апремиласт можно рекомендовать пациентам с сопутствующими заболеваниями; целесообразно проведение фармакоэкономического анализа и получение опыта использования апремиласта в медицинских учреждениях Российской Федерации.

Ключевые слова: совещание российских экспертов; псориаз; псориатический артрит; лечение; ингибитор фосфодиэстеразы 4.

Контакты: Алексей Алексеевич Кубанов; rmapo@rmapo.ru

Для ссылки: Резолюция Совета российских экспертов: «Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, как представитель нового класса малых молекул: место в лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатического артрита». Современная ревматология. 2017;11(1):87–89.

Resolution of the Council of Russian Experts: Apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, as a representative of a new class of small molecule compounds: Its place in the treatment of moderate or severe psoriasis and psoriatic arthritis

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
3, Korolenko St., Build. 6, Moscow, 107076

On November 26, 2016, Moscow hosted an Interdisciplinary Council of Russian Experts in Dermatology and Rheumatology, which discussed the unsolved problems and new possibilities of therapy for psoriasis (Ps) and psoriatic arthritis (PsA). The meeting was attended by leading experts in rheumatology and dermatology. The experts analyzed data, including the foreign guidelines relating to the new representative of a class of small molecule compounds, apremilast (registered in the Russian Federation in 2016) in order to determine the place of the drug in algorithms for treatment of moderate and severe Ps and PsA.

They came to the following conclusions: the use of apremilast extends the existing possibilities for treating Ps and PsA; the drug can be administered to patients with moderate-to-severe plaque Ps or active PsA in case of the insufficiently efficiency or intolerance of previous therapy with disease-modifying antirheumatic drugs or contraindications to their use. Apremilast may be recommended in patients with concomitant diseases; it is appropriate to carry out a pharmaco-economic analysis and to get experience with apremilast in the healthcare facilities of the Russian Federation.

Keywords: meeting of Russian experts; psoriasis; psoriatic arthritis; treatment; phosphodiesterase 4 inhibitor.

Contact: Aleksey Alekseevich Kubanov; rmapo@rmapo.ru

For reference: Resolution of the Council of Russian Experts: Apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, as a representative of a new class of small molecule compounds: Its place in the treatment of moderate or severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):87–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-87-89>

И Н Ф О Р М А Ц И Я

26 ноября 2016 г. в Москве состоялся междисциплинарный Совет российских экспертов в области дерматологии и ревматологии под председательством заместителя директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН А.А. Кубанова.

В совещании экспертов приняли участие представители академической науки, профессорско-преподавательского состава и практического здравоохранения Российской Федерации: А.Л. Бакулев (Саратов), Д.Е. Каратеев (Москва), Т.В. Коротаева (Москва), М.М. Кохан (Екатеринбург), А.В. Самцов (Санкт-Петербург), Е.В. Соколовский (Санкт-Петербург), М.М. Хобейш (Санкт-Петербург) и др.

На совещании обсуждались нерешенные вопросы и новые возможности и принципы терапии псориаза (Пс) и псориагического артрита (ПсА). Были проанализированы данные о новом представителе класса малых молекул апремиласте, который зарегистрирован в Российской Федерации в 2016 г., с целью определить его место в алгоритмах лечения среднетяжелого и тяжелого Пс и ПсА, выявить клинический профиль пациентов, которым целесообразно назначение этого препарата.

В настоящий момент для терапии среднетяжелых и тяжелых форм Пс и ПсА применяются методы традиционной системной терапии и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые позволяют достичь высоких результатов, однако их назначение зачастую ограничено первичной неэффективностью или снижением эффективности терапии со временем, развитием серьезных нежелательных явлений (НЯ), что делает невозможным продолжение лечения данными методами. В среднем 40–50% пациентов вынуждены прекратить терапию метотрексатом и другими системными препаратами в связи с недостаточной эффективностью (в 20% случаев) или неудовлетворительной переносимостью (до 30%). По результатам зарубежных регистров, через 2 года лечения до 30–50% пациентов прекращают терапию биологическими препаратами из-за первичной или вторичной неэффективности (до 30%) или развития НЯ, в основном серьезных инфекций (до 20%). Ограничения, связанные с безопасностью или эффективностью имеющихся лекарственных средств, определяют актуальность продолжающихся исследований патогенеза Пс и ПсА для поиска новых таргетных методов терапии данных заболеваний.

В Российской Федерации в 2016 г. зарегистрирован препарат для лечения бляшечного Пс среднетяжелой и тяжелой степени и активного ПсА – апремиласт, который относится к новому классу малых молекул, или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Эксперты отметили принципиальное отличие механизма действия апремиласта, который является высокоспецифичным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), заключающееся во внутриклеточном воздействии на сигнальные пути и факторы, задействованные в патогенезе Пс и ПсА. Апремиласт специфически ингибирует ФДЭ4 внутри клеток, участвующих в процессе воспаления. При угнетении ФДЭ4 возрастает количество циклического аденозинмонофосфата, что в свою очередь ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 12,

ИЛ23, ИЛ17 и других провоспалительных факторов, а также повышения уровня противовоспалительных цитокинов, например ИЛ10.

Эксперты обсудили международные данные и результаты клинических исследований апремиласта в терапии Пс и ПсА. Результаты рандомизированных клинических исследований ESTEEM 1–2 показали, что препарат эффективен у пациентов со среднетяжелым и тяжелым Пс, в том числе его проблемными формами (Пс ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенный Пс). В клинических исследованиях PALACE 1–4 было доказано, что при ПсА апремиласт эффективен в отношении периферического артрита, дактилита, энтезита, Пс, а также достоверно повышает физическую активность и улучшает качество жизни пациентов. Продемонстрировано также, что пероральный прием 30 мг апремиласта 2 раза в день позволяет достичь улучшения по критериям ACR20, ACR50, ACR70, PASI75 соответственно у 61,3; 30,7; 12 и 35,4% пациентов через 1 год терапии и у 66,5; 37,3; 21 и 49,4% через 2 года терапии. В клинических исследованиях эффект терапии апремиластом сохранялся в течение 3 лет лечения. Согласно данным систематического анализа, эффективность апремиласта в лечении ПсА сопоставима с эффективностью ингибиторов ФНО α через 24 нед терапии. В клинических исследованиях показано, что апремиласт эффективен как у пациентов, ранее не получавших традиционную системную или биологическую терапию, так и у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии биологическими препаратами.

Наиболее частыми НЯ при терапии апремиластом были диарея и тошнота, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Сводный анализ данных, включавший пациентов, принимавших апремиласт в исследованиях ESTEEM и PALACE в течение 3 лет (1905 пациента, 3527 пациенто-лет), показал, что частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых НЯ, злокачественных новообразований и тяжелых инфекций (на 100 пациенто-лет) в группе пациентов, получавших апремиласт, была сопоставима с таковой в группе плацебо в течение плацебоконтролируемого периода (16 нед) и сохранялась на низком уровне при длительном лечении (до 156-й недели терапии). В клинических исследованиях не зарегистрировано случаев тяжелых оппортунистических инфекций или значимого отклонения лабораторных показателей. Подобный стабильный профиль безопасности определил следующие особенности назначения и применения апремиласта на практике: возможность назначения пациентам с латентным туберкулезом, другими инфекциями, а также пациентам с неблагоприятным коморбидным фоном (метаболическим синдромом, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Таким образом, апремиласт, являясь представителем нового класса малых молекул, или таргетных синтетических БПВП, не относится к классу ГИБП или традиционных БПВП, что определяет ряд особенностей его клинического применения: отсутствие иммуногенности и, соответственно, «феномена ускользания эффекта», отсутствие гепатотоксичности и низкий риск развития серьезных инфекций, онкологических или сердечно-сосудистых осложнений. Применение апремиласта перспективно, учитывая его пероральный прием, возможность сокращения периодичности и объема регулярного мониторинга и скрининга на туберкулез, что особенно актуально для уда-

И Н Ф О Р М А Ц И Я

ленных территорий Российской Федерации, где терапия, например ГИБП, сопряжена со значительными трудностями для пациентов в связи с необходимостью введения препарата в условиях ЛПУ и осуществления регулярного мониторинга на фоне лечения.

Эксперты также уделили внимание международным рекомендациям, в соответствии с которыми апремиласт показан пациентам со среднетяжелым, тяжелым Пс и/или ПсА при неэффективности/непереносимости традиционной системной терапии (или БПВП) до назначения биологической терапии.

В ходе дискуссии эксперты обсудили место апремиласта в российской дерматологической и ревматологической практике и, соответственно, клинические профили пациентов для назначения апремиласта. По результатам обсуждения представленных данных эксперты пришли к следующим выводам:

1. Применение апремиласта расширяет существующие возможности лечения больных Пс и ПсА.

2. Можно назначать апремиласт пациентам с бляшечным Пс среднетяжелой и тяжелой степени, активным ПсА при недостаточной эффективности или непереносимости предшествующей терапии БПВП или наличии противопоказаний к ним.

3. Профиль безопасности апремиласта позволяет рекомендовать его пациентам с сопутствующими заболеваниями (латентным туберкулезом, другими инфекционными заболеваниями, сердечно-сосудистой патологией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом).

4. Целесообразно поддержать включение апремиласта в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и Список лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе назначаемых по решению комиссий медицинских организаций (Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан), для лечения среднетяжелого и тяжелого Пс, а также активного ПсА у пациентов старше 18 лет.

5. Для оценки возможностей широкого применения препарата в дерматологической и ревматологической

практике необходимы проведение фармакоэкономического анализа и получение локального опыта использования апремиласта в медицинских организациях Российской Федерации.

А.А. Кубанов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России;

А.Л. Бакулев, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Д.Е. Каратеев, д.м.н., профессор, врио директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;

Т.В. Коротаева, д.м.н., руководитель лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;

М.М. Кохан, д.м.н., профессор, руководитель научного клинического отдела ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»;

А.В. Самцов, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, главный дерматовенеролог Минобороны России;

Е.В. Соколовский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России;

М.М. Хобейш, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Поступила 15.12.2016