

Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита

Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г.

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

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

Контакты: Арфеня
Эдуардовна Карамова;
karamova@cnikvi.ru

Contact: Arfenya
Karamova;
karamova@cnikvi.ru

Поступила 19.10.18

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа у больных псориазом и псориатическим артритом (ПсА).

Материал и методы. Проведено открытое неконтролируемое исследование. Включены 20 больных (12 мужчин, 8 женщин), средний возраст — $39,2 \pm 14,3$ года, средняя длительность псориаза — $20,2 \pm 12,2$ года, средняя длительность ПсА — $10,4 \pm 10,2$ года. Все пациенты, включенные в исследование, ранее уже получали фототерапию, системные препараты (метотрексат, ароматические ретиноиды) — с недостаточным эффектом. Апремиласт назначался по стандартной схеме: титрование дозы в течение первых 5 дней, далее таблетки по 30 мг 2 раза в день в течение 26 нед. Оценка эффективности терапии проводили на 14-й и 26-й неделях по динамике индексов PASI, BSA, sPGA и по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), на 26-й неделе — по динамике индекса DAS28.

Результаты и обсуждение. К 14-й неделе терапии было отмечено снижение PASI на 50% у 12 (60%) и на 75% у 5 (25%) пациентов, к 26-й неделе — соответственно у 14 (70%) и у 7 (35%) пациентов. На 14-й неделе 20% улучшение по критериям ACR было достигнуто у 14 (81,2%) больных. Индекс DAS28 на 26-й неделе уменьшился в среднем на 1,8. Неблагоприятные реакции (сильные головные боли, тахикардия) отмечались у двух больных, которые были исключены из исследования.

Заключение. Apremilast является эффективным и безопасным средством для лечения псориаза и ПсА у пациентов, которые ранее без эффекта получали другую системную терапию или плохо ее переносили.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; системная терапия; апремиласт; ингибитор фосфодиэстеразы 4. **Для ссылки:** Кубанов АА, Карамова АЭ, Артамонова ОГ. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):722-726.

NEW OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Kubanov A.A., Karamova A.E., Artamonova O.G.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of a selective phosphodiesterase type 4 inhibitor in patients with psoriasis and psoriatic arthritis (PsA).

Subjects and methods. An open uncontrolled study was conducted, which enrolled 20 patients (12 men, 8 women); their mean age was 39.2 ± 14.3 years, the mean duration of psoriasis and PsA was 20.2 ± 12.2 and 10.4 ± 10.2 years, respectively. All the patients included in the study had previously received phototherapy, systemic drugs (methotrexate, aromatic retinoids) with an insufficient effect. Apremilast was administered according to the standard regimen: dose titration during the first 5 days, then 30-mg tablets twice daily for 26 weeks. The efficiency of the therapy was evaluated from changes in PASI, BSA, and sPGA and according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria at 14 and 26 weeks and from those in DAS28 at 26 week.

Results and discussion. There were 50 and 75% decreases in PASI respectively in 12 (60%) and 5 (25%) patients, at week 14 of therapy and in 14 (70%) and 7 (35%) patients at week 26. Fourteen (81.2%) patients achieved 20% ACR improvement at week 14. DAS28 decreased on an average by 1.8 at week 26. Adverse events (severe headache, tachycardia) were observed in two patients who were excluded from the study.

Conclusion. Apremilast is an effective and safe agent for the treatment of psoriasis and PsA in patients who have received another systemic therapy proven to be ineffective or they tolerated the latter poorly.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; systemic therapy; apremilast; phosphodiesterase type 4 inhibitor.

For reference: Kubanov AA, Karamova AE, Artamonova OG. New opportunities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):722-726 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-722-726

Псориаз — хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи, с доминирующим значением в патогенезе генетических факторов, характеризующееся нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. У 5–42% больных псориазом развивается псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание, поражающее суставы, позвоночник, энтезисы, ассоциированное с псориазом кожи и ногтевых пластин [2]. Диагноз «псори-

атический артрит» устанавливается на основании классификационных критериев CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) [3].

До недавнего времени системная терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза включала иммуносупрессивные средства (метотрексат, ацитретин), фототерапию, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1]. Для лечения больных ПсА применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; препараты первой линии), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и ГИБП [4]. Однако имевшиеся ограничения в применении стандартной

системной терапии (недостаточная эффективность, неблагоприятные реакции — НР, побочные явления) и ГИБП (риск инфекций, включая реактивацию латентного туберкулеза, иммуногенность) определили необходимость создания новых эффективных и безопасных препаратов для лечения псориаза и ПсА [5].

Апремиласт — селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4), одного из ферментов иммунных клеток (дендритных клеток, лимфоцитов, макрофагов и моноцитов), который также содержится в клетках кожи, хондроцитах. Блокирование ФДЭ4 вызывает накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к ингибированию транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 17 (ИЛ17) и др., а также ингибированию клеточных реакций, включая дегрануляцию нейтрофилов, хемотаксис и адгезию к эндотелиальным клеткам [5, 6].

Эффективность и безопасность апремиласта в лечении псориаза подтверждены результатами исследований ESTEEM 1, 2 [7], ПсА — PALACE 1–4 [8–10].

Важно отметить, что клинических исследований эффективности селективного ингибитора ФДЭ4 у больных псориазом и ПсА в реальной практике в России не проводилось.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность селективного ингибитора ФДЭ4 апремиласта у больных псориазом и ПсА с недостаточным эффектом и/или непереносимостью проводимой ранее системной терапии.

Материал и методы

Проведено открытое неконтролируемое исследование. Включено 20 больных псориазом в возрасте от 21 года до 65 лет (средний возраст — $39,2 \pm 14,3$ года), в том числе 8 женщин и 12 мужчин. Масса тела составила от 50 до 97 кг (в среднем — $74,35 \pm 15,81$ кг). Индекс массы тела (ИМТ) колебался от 18,29 до $34,85 \text{ кг/м}^2$ (в среднем — $25,56 \pm 5,22 \text{ кг/м}^2$). У 8 (40%) больных ИМТ соответствовал норме, у 5 (25%) отмечался избыток массы тела, у 5 (25%) — ожирение 1-й степени, у 2 (10%) — дефицит массы тела. Псориаз начинался в возрасте от 5 до 34 лет (в среднем — $20,2 \pm 7,5$ года). Его длительность варьировала от 4 до 44 лет (в среднем — $20,2 \pm 12,2$ года).

У 17 (85%) больных был диагностирован ПсА, который у всех пациентов развивался после поражения кожи, в возрасте от 13 до 54 лет (в среднем — $30,53 \pm 10,06$ года). Длительность ПсА составила от 1 года до 38 лет (в среднем — $10,3 \pm 10,2$ года; табл. 1).

Сопутствующие заболевания: у одного больного был сахарный диабет 2-го типа, у трех — артериальная гипертензия, у одного — гипотиреоз.

Предшествующая терапия: 14 больным назначался метотрексат (МТ) внутримышечно в дозе от 10 до 25 мг в неделю. У 8 из них отмечалась плохая переносимость препарата (тошнота, рвота, аллергические реакции), у 6 на фоне лечения продолжали появляться новые высыпания. Кроме того, в 5 случаях имелись противопоказания к назначению препарата.

У 12 больных проводилась ПУВА-терапия с аммифурином. У двоих из них отмечалась плохая переносимость данного метода (ожог, аллергические реакции), у 8 больных ремиссия после ПУВА-терапии была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес.

Трое больных получали ацитретин. На фоне приема препарата у всех пациентов отмечалось появление новых высыпаний. Кроме того, в одном случае имелись противопоказания к его назначению.

Шести больным проводилась средневолновая фототерапия (УФВ/УФВ-311). Ремиссия после такого лечения у всех больных была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес (рис. 1).

Таким образом, у всех больных, включенных в исследование, отмечалась недостаточная эффективность ранее проводимой терапии, противопоказания к ее назначению или плохая переносимость системной терапии, включая фототерапию, ацитретин, МТ.

Для оценки степени тяжести псориаза использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), определяли площадь поверхности тела, пораженной псориазом, с по-

Таблица 1 Исходная демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$39,2 \pm 14,3$
ИМТ, кг/м^2 , $M \pm \sigma$	$25,56 \pm 5,22$
Курение, п (%)	3 (15)
Мужчины/женщины, п (%)	12/8 (60/40)
Псориаз обыкновенный, п (%):	
среднетяжелой степени	8 (40)
тяжелой степени	12 (60)
Давность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$20,2 \pm 12,2$
Наличие псориаза у близких родственников, п (%)	2 (10)
PASI, $M \pm \sigma$	$21,6 \pm 6,5$
BSA, $M \pm \sigma$	$40,95 \pm 15,8$
sPGA, $M \pm \sigma$	$3,05 \pm 0,22$
Псориатический артрит, п (%)	17 (85)
Периферический артрит, п (%):	
высокая степень активности, п (%)	8 (40)
умеренная степень активности, п (%)	3 (15)
Спондилит в сочетании с периферическим артритом, п (%):	
высокая степень активности, п (%)	9 (45)
умеренная степень активности, п (%)	2 (10)
Давность заболевания, $M \pm \sigma$	$10,35 \pm 10,2$
Число болезненных суставов, $M \pm \sigma$	$9,94 \pm 8,13$
Число припухших суставов, $M \pm \sigma$	$3,12 \pm 3,31$
DAS28, $M \pm \sigma$	$4,2 \pm 1,5$

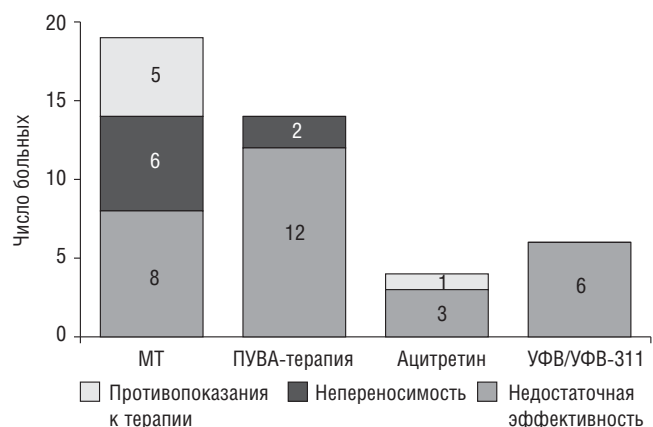


Рис. 1. Предшествующая терапия и ее эффективность

мощью BSA (Body Surface Area), общую оценку тяжести псориаза врачом (static Physician Global Assessment – sPGA). Поражение кожи считали легким при значении PASI <10, средней тяжести – при $10 \leq \text{PASI} < 20$, тяжелым – при PASI ≥ 20 . Оценивали качество жизни пациентов с использованием индекса DLQI.

Оценку степени тяжести псориаза и качества жизни больных псориазом проводили до назначения апремиласта, на 14-й и 26-й неделях терапии.

Для оценки активности и влияния терапии на периферический артрит использовали индекс DAS28 (Disease Activity Score), который определялся исходно и на 26-й неделе терапии, а также критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) на 14-й и 26-й неделях терапии.

Для оценки выраженности воспалительного процесса определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Также оценивали показатели липидного обмена – уровень триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и общего ХС в крови (табл. 2).

Повышение уровня СРБ отмечалось у 5 больных. Показатели липидного обмена в большинстве случаев оставались в пределах нормы, но уровень ХС и ЛПНП был снижен у 15 больных.

Согласно протоколу исследования, произведено 9 осмотров каждого пациента. Исходно, через 2 нед от начала терапии и далее каждые 4 нед проводили осмотр, антропометрические измерения (масса тела, окружность талии и бедер), фотографирование кожных покровов, собирали информацию о НР, регистрировали индексы:

Таблица 2 Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, $M \pm \sigma$

Показатели	Значение
ЧБС	$9,94 \pm 8,13$
ЧПС	$3,12 \pm 3,31$
Индекс DAS28	$4,20 \pm 1,52$
ТГ в крови, ммоль/л	$1,28 \pm 0,73$
ЛПНП, ммоль/л	$2,36 \pm 0,86$
ЛПВП, ммоль/л	$1,31 \pm 0,32$
Общий ХС, ммоль/л	$4,39 \pm 1,35$
СОЭ, мм/ч	$18,69 \pm 19,08$
Уровень СРБ, мг/л	$7,76 \pm 12,81$

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов.

Таблица 3 Дизайн исследования

Показатели	Неделя							
	0	2	6	10	14	18	22	26
ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови	+							+
Анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, серологическое исследование крови, консультация фтизиатра	+							
Индексы PASI/BSA/sPGA	+	+	+	+	+	+	+	+
Индекс качества жизни пациента DLQI	+				+			+
ЧБС/ЧПС	+				+			+
DAS28	+							+

sPGA, BSA, PASI. Исходно, через 14 и 26 нед определялись DLQI, ЧПС и ЧБС, индекс DAS28 (табл. 3).

Исходно выполняли клинический общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, анализ крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В, С, сифилис. Все пациенты были проконсультированы фтизиатром для исключения туберкулеза: проводились рентгенография органов дыхания и проба с рекомбинантным туберкулезным аллергеном (диаскинтест). На 26-й неделе повторно проведены: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (см. табл. 3).

Апремиласт назначали в соответствии с инструкцией по применению: в течение первых 5 дней титрование дозы (таблетки 10, 20, 30 мг), затем таблетки по 30 мг внутрь два раза в день, с интервалом 12 ч вне зависимости от приема пищи в течение 26 нед. Период скрининга – 1 мес, период проведения терапии – 26 нед, период наблюдения за пациентами без терапии – 1 мес.

В случае развития серьезных НР пациенты исключались из исследования.

Основным показателем эффективности апремиласта было уменьшение PASI как минимум на 50% (PASI50), а также динамика DAS28. Дополнительно оценивались динамика DLQI (дерматологический индекс качества жизни пациента) и sPGA, развитие НР.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Для сравнения данных, полученных при обследовании больных псориазом до и в процессе лечения, использовали критерий Уилкоксона. С помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена выявляли наличие корреляционных связей между показателями степени тяжести псориаза и ПсА. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

К 14-й неделе лечения PASI50 было отмечено у 12 (60%) пациентов, снижение PASI на 75% (PASI75) – у 5 (25%). К 26-й неделе лечения ответ PASI50 был получен у 14 (70%), PASI75 – у 7 (35%) пациентов (рис. 2).

Среднее значение индекса PASI к 14-й неделе терапии уменьшилось с $21,6 \pm 6,5$ до $9,5 \pm 6,1$ ($p < 0,001$), к 26-й – до $8,7 \pm 7,0$ ($p < 0,001$); BSA – с $40,9 \pm 15,9$ до $21,1 \pm 15,1$ ($p < 0,001$) и $19,4 \pm 19,9$ ($p < 0,001$); sPGA – с $3,05 \pm 0,2$ до $2,15 \pm 0,93$ ($p = 0,005$) и $2,00 \pm 0,91$ ($p = 0,002$); DLQI – с $14,55 \pm 5,6$ до $4,9 \pm 3,26$ ($p < 0,001$) и $6,00 \pm 5,25$ ($p < 0,001$) соответственно (рис. 3).

У больных ПсА среднее ЧБС после лечения статистически значимо уменьшилось с $9,9 \pm 8,1$ до $2,5 \pm 3,2$ ($p = 0,006$), ЧПС – с $3,1 \pm 3,3$ до $0,8 \pm 0,9$ ($p = 0,021$); DAS28 – с $4,2 \pm 1,5$ до $2,43 \pm 1,04$ ($p = 0,001$; рис. 4).

На 26-й неделе терапии 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) достигнуто у 14 (81,2%) больных.

Обнаружена сильная корреляционная связь между значением индекса DAS28 и уровнем СРБ в крови больных ($r = 0,733$; $p = 0,001$).

Была проведена оценка безопасности терапии апремиластом. Большинство НР выявлены в течение первых 2 нед наблюдения: головные боли — у 7 пациентов, диарея — у 6, тошнота — у 5, головокружение — у 2, носовые кровотечения — у 2. Наблюдавшиеся НР были легкой степени тяжести, преходящие, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата и назначения дополнительной терапии.

Из исследования выбыли двое пациентов из-за развития НР. У одного из них на 10-й неделе лечения наблюдались сильные головные боли; больной консультирован неврологом, установлен диагноз: «Головная боль напряжения. Дорсопатия. Мышечно-тонический синдром на шейном уровне. Миофасциальный синдром. Краниалгии. Венозная дисциркуляция и цефалгия. Артериальная гипертензия?». Рекомендовано: исследование глазного дна, контроль артериального давления, лечебная физкультура, терапия миорелаксантами центрального действия, неопиоидный анальгетик центрального действия. После отмены апремиласта НР полностью разрешилось. Связь с исследуемым препаратом оценивается как возможная. Из исследования исключен.

У второго больного после 14-й недели терапии появились жалобы на тахикардию, слабость, панические атаки. Консультирован кардиологом, установлен диагноз: «Нарушение ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия». Рекомендовано: консультации иммунолога (с определением антител к миокарду) и эндокринолога (с определением уровня гормонов щитовидной железы: ТЗ, Т4, ТТГ), проба с дозированной физической нагрузкой и холтеровское мониторирование электрокардиограммы в динамике. После отмены апремиласта НР не разрешилось. Связь с исследуемым препаратом оценивается как сомнительная. Из исследования исключен.

Обсуждение

По результатам проведенного нами открытого неконтролируемого исследования показана высокая эффективность селективного ингибитора ФДЭ4 при псориазе и ПсА: к 26-й неделе терапии у 70% больных был достигнут ответ PASI50, у 80% — ACR20.

Важно отметить, что настоящее исследование проводилось у пациентов: с длительным анамнезом псориаза и ПсА; среднетяжелым и тяжелым псориазом; ПсА высокой и умеренной активности; с неэффективностью, непереносимостью или противопоказаниями к фототерапии, системным препаратам (MT, ароматические ретиноиды) в анамнезе, что, вероятно, объясняет, почему не все пациенты достигли PASI50 к 14-й неделе лечения.

С. Pincelli и соавт. [10] выявили уменьшение уровня ИЛ17F, ИЛ17A, ИЛ22, ФНО α в плазме крови у больных псориазом на фоне терапии апремиластом, в сравнении с плацебо. По данным многофакторного анализа продемонстрирована корреляция между снижением уровня этих цитокинов в плазме и уменьшением кожных проявлений заболевания. Однако авторы указывают на недостаточность данных в этой области и необходимость дальнейшего изучения фармакогеномики апремиласта.

М. Galluzzo и соавт. [11] описали случаи мультирезистентности псориаза к терапии, в том числе к комбинации апремиласта и ГИБП (устекинумаб), связывая это с полиморфизмом аллелей HLA-системы.

В ретроспективном исследовании М. Kishimoto и соавт. [12] эффективность апремиласта зависела от размера

высыпаний и была выше у больных с бляшками размером до 2,54 см ($p=0,041$). Авторы предположили, что апремиласт действует эффективнее при более легком течении псориаза и у больных с небольшой длительностью заболевания. Следует отметить, что в нашем исследовании такой закономерности выявлено не было.

В целом, наши данные подтверждают результаты предшествующих исследований эффективности и безопасности селективного ингибитора ФДЭ4. F. Cuccarelli и соавт. [13] оценили эффективность апремиласта у больных ПсА. Ответ на лечение оценивался у 13 больных на 45-й день терапии апремиластом по схеме 30 мг 2 раза в день при помощи стандартизированных индексов и ультразвукового исследования I–V пястно-фаланговых и I–V проксимальных межфаланговых суставов. Авторами было выявлено значимое уменьшение воспалительного процесса в суставах при ультразвуковом обследовании уже к 45-му

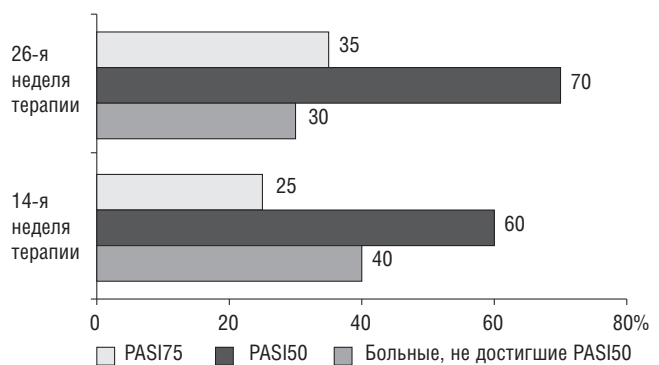


Рис. 2. Оценка эффективности проведенной терапии с использованием индекса PASI, %

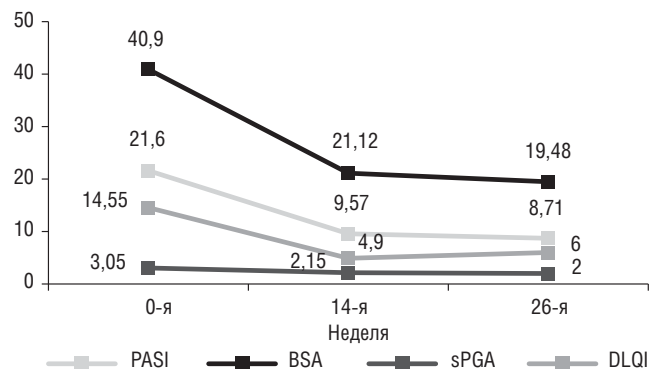


Рис. 3. Динамика PASI, BSA, sPGA и DLQI

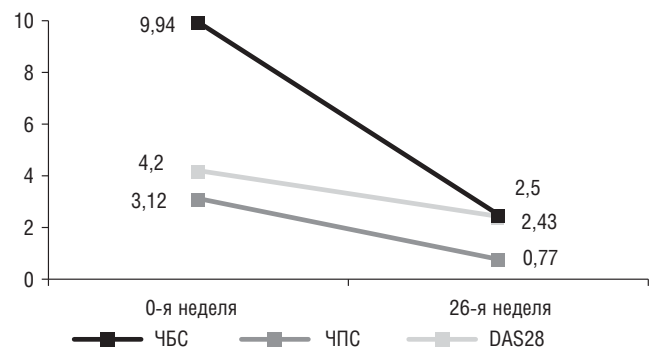


Рис. 4. Динамика показателей активности артрита

дню терапии. Отмечалось снижение медианы суставного счета с 15 [7; 5] до 3 [6; 25] ($p < 0,0001$).

В рандомизированном контролируемом исследовании **ESTEEM 1** (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apremilast) принимали участие 844 больных псориазом. При назначении апремиласта по 30 мг 2 раза в день ответ наблюдался значительно чаще (33%), чем у больных, получавших плацебо (5%; $p = 0,0001$) [7]. Эффективность апремиласта у больных ПсА была подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований **PALACE 1–4** [8, 9]. Так, согласно данным **PALACE 1**, к 16-й неделе у больных, принимавших апремилласт в дозе 20 и 30 мг 2 раза в день, было зарегистрировано значимое улучшение по критериям ACR20 в 30,4% ($p = 0,0166$) и 38,1% ($p = 0,0001$) случаев соответственно, в то время как в группе плацебо к 16-й неделе ответ ACR20 был достигнут только в 19% случаев. А в **PALACE 4** к 16-й неделе у больных, никогда не получавших ранее БПВП, принимавших апремилласт в дозе 20 и 30 мг 2 раза в день, ответ ACR20 отмечался достоверно чаще, чем в группе плацебо (28; 30,7 и 15,9% соответственно; $p = 0,0062$) [14].

В ретроспективном исследовании Е.В. Lee и соавт. [15] при назначении апремиласта 77 больным псориазом самыми частыми НР были диарея, головная боль и тошнота (в 15,6; 11,7 и 6% случаев соответственно). Терапию чаще всего прерывали по причине развития головных болей (в 6,5% случаев). Кроме того, авторы обращают внимание на тот факт, что в реальной клинической практике НР на апремилласт регистрировались реже, чем в клинических ис-

следованиях (57,2 и 66,4% соответственно к 16-й неделе терапии; $p < 0,05$). В то же время в реальной клинической практике пациенты чаще, чем в клинических исследованиях, прерывали терапию апремилластом из-за развития НР (18,8 и 5,3% соответственно; $p < 0,001$). Эти данные подтверждаются и нашими наблюдениями.

К ограничениям нашей работы следует отнести дизайн (открытое, неконтролируемое исследование) и малый размер выборки.

Заключение

Результаты открытого неконтролируемого исследования, проведенного на базе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, демонстрируют эффективность и безопасность терапии апремилластом у больных псориазом и ПсА с непереносимостью/неэффективностью других видов терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 18-15-00372 «Прогнозирование ответа на таргетную терапию среднетяжелого и тяжелого псориаза».

ЛИТЕРАТУРА

- Кубанова АА и др., редакторы. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Kubanova AA et al., editors. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem* [Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually Transmitted Infections]. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p. (In Russ.)].
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis; development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом с артритом. Доступно по ссылке: http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriaticheskim artritom [Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis]. Available from: http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf (In Russ.)].
- Wcislo-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezinska-Wcislo L, et al. Newer treatments of psoriasis regarding IL23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ther*. 2017;30(6):12555. doi: 10.1111/dth.12555
- Schafer PH, Truzzi F, Parton A, et al. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex. *Cell Signal*. 2016;28(7):753-63. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.007
- Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
- Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
- Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement (PALACE 3). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S132.
- Pincelli C, Schafer PH, French LE, et al. Mechanisms underlying the clinical effects of apremilast for psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(8):835-40.
- Galluzzo M, D'Adamio S, Campione E, et al. Treating a Multidrug-Resistant Psoriatic HLA-C*18:01 Allele Carrier with Combination Ustekinumab Apremilast Therapy. *Mol Diagn Ther*. 2018 (Pub Online: 03 Aug 2018). doi: 10.1007/s40291-018-0354-8
- Kishimoto M, Komine M, Hioki T, et al. Real-world use of apremilast for patients with psoriasis in Japan. *J Dermatol*. 2018 (Pub Online: 31 Aug 2018). doi: 10.1111/1346-8138.14617
- Ceccarelli F, Lucchetti R, Spinelli FR, et al. Early response to apremilast treatment in psoriatic arthritis: a real-life ultrasonographic follow-up study. *Rheumatology*. 2018;57(8):1490-1. doi: 10.1093/rheumatology/key145
- Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *J Rheumatol*. 2018;57:1253-63. doi: 10.1093/rheumatology/key032
- Lee EB, Amin M, Egeberg A, et al. Adverse events associated with apremilast use and withdrawal for psoriasis in a real-world setting. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016 Oct;32(10):e393-e394. doi: 10.1111/jdv.15061