

Эффективность и безопасность апремиласта у больных псориазическим артритом в сочетании с коморбидной патологией в клинической практике

Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Колтакова А.Д.,
Губарь Е.Е., Карпова П.Л., Глухова С.И., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Елена Юрьевна
Логинова;
eyloginova@mail.ru

Contact:

Elena Loginova;
eyloginova@mail.ru

Поступила 20.03.19

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата (БПВП) апремиласт (АП; Отелсла®) у больных активным псориазическим артритом (ПсА) через 14 и 26 нед после начала лечения. Определить место АП в комплексной терапии больных ПсА с учетом сопутствующей коморбидной патологии.

Материал и методы. Обследовано 20 больных (11 женщин и 9 мужчин) активным ПсА, имеющих различную коморбидную патологию, недостаточную эффективность или непереносимость предшествующей терапии БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), противопоказания к ее назначению. На старте медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] DAPSA составила 35,6 [24,8; 55,6], DAS – 3,8 [3,2; 5,0], DAS28 – 4,4 [4,0; 5,2]. АП (Отелсла®) назначался в таблетках начиная с 10 мг/сут с ежедневным увеличением дозы на 10 мг до терапевтической дозы 60 мг/сут в течение 26 нед. Оценивали активность и эффективность терапии АП по индексам DAPSA, DAS, DAS28 и критериям минимальной активности болезни (МАБ; число болезненных суставов ≤ 1 , число припухших суставов ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA $\leq 3\%$, оценка пациентом боли ≤ 15 мм, оценка пациентом активности заболевания ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, энтезиты ≤ 1) в начале исследования, через 14 и 26 нед. Определяли количество больных, достигших ремиссии (DAPSA ≤ 4 , DAS $< 1,6$, DAS28 $< 2,6$), низкой активности (DAPSA – 5–14; 1,6 $<$ DAS $< 2,4$; 2,6 $<$ DAS28 $< 3,2$) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии АП за 26 нед наблюдения. Безопасность терапии оценивалась с помощью анализа неблагоприятных реакций (НР), вызванных препаратом: изучались частота, тяжесть и время их возникновения.

Результаты и обсуждение. Через 26 нед после инициации терапии АП отмечено значимое снижение Ме всех индексов активности ПсА по сравнению с исходными до следующих значений: DAPSA – 25,9 [11,3; 35,2], DAS – 3,3 [1,8; 3,9] и DAS28 – 3,4 [2,3; 4,8]. Ме BASDAI и ASDAS также значимо снизились с 5,1 [2,5; 7,3] и 3,35 [2,3; 4,2] до 3,45 [2,15; 6,15] и 2,7 [1,8; 3,35] соответственно. Ме площади поражения кожи псориазом (BSA) значимо уменьшилась с 2 [0,35; 6] до 1 [0,2; 2]. Через 26 нед после начала терапии АП низкой активности заболевания/ремиссии по DAPSA, DAS и DAS28 достигли 20/10%, 20/15% и 10/35% больных соответственно. МАБ была достигнута у 3 (15%) пациентов. Полностью завершили курс терапии АП 15 из 20 пациентов (75%). В период с 14-й по 26-ю неделю 4 пациента выбыли из исследования в связи с неэффективностью терапии и один – из-за развития серьезной НР (пневмония через 14 нед лечения), к 26-й неделе из-за отсутствия эффекта исключен еще один пациент. К 14-й неделе у 10 пациентов отмечались умеренно выраженные НР, которые не требовали прекращения лечения. Наиболее частыми были диарея – 5 пациентов (25%), головная боль – 4 (20%), тошнота – 3 (15%) и бессонница – 3 (15%).

Заключение. АП является безопасным и эффективным препаратом для лечения больных ПсА с умеренной и высокой воспалительной активностью и различными коморбидными заболеваниями, препятствующими назначению традиционных БПВП.

Ключевые слова: псориазический артрит; коморбидность; апремиласт; ингибитор фосфодиэстеразы 4; ремиссия; минимальная активность болезни.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Колтакова АД и др. Эффективность и безопасность апремиласта у больных псориазическим артритом в сочетании с коморбидной патологией в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):299-306.

THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS CONCURRENT WITH COMORBIDITY IN CLINICAL PRACTICE

Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Koltakova A.D., Gubar E.E., Karpova P.L., Glukhova S.I., Korotaeva T.V.

Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of the targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) apremilast (AP; Otesla®) in patients with active psoriatic arthritis (PsA) at 14 and 26 weeks after starting the treatment and to identify the place of AP in the combination therapy of patients with PsA, by taking into consideration a comorbidity.

Subjects and methods. Examinations were made in 20 patients (11 women and 9 men) with active PsA who had comorbidity, lack of efficiency of or intolerance to previous therapy with synthetic DMARDs or biologic agents, and contraindications to its use. The median baseline Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) score was 35.6 [24.8; 55.6]; those of DAS and DAS28 were 3.8 [3.2; 5.0] and 4.4 [4.0; 5.2], respectively. AP (Otesla®) was administered in tablets with a starting dose of 10 mg/day with a daily dose escalation of 10 mg to the therapeutic dose of 60 mg/day for 26 weeks. At baseline, 14 and 26 weeks, the disease activity and efficiency of AP were evaluated using DAPSA, DAS, and DAS28, as well as minimal disease activity (MDA) criteria (tender joint count ≤ 1 ; swollen joint count ≤ 1 ; PASI ≤ 1 or BSA $\leq 3\%$; a patient's assessment of pain ≤ 15 mm; patient's global assessment ≤ 20 mm; Health Assessment Questionnaire (HAQ) ≤ 0.5 ; enthesitis ≤ 1). The investigators estimated the number of patients who had achieved remission (DAPSA ≤ 4 ; DAS < 1.6 ; DAS28 < 2.6), low activity (5 \leq DAPSA ≤ 14 ; 1.6 $<$ DAS < 2.4 ; 2.6 $<$ DAS28 < 3.2) or MDA (5 of the 7 criteria) during AP therapy at 26-week follow-up. The safety of therapy was evaluated, by analyzing the adverse events (AE): the frequency, severity, and time of their occurrence were studied.

Results and discussion. At 26 weeks after AP therapy initiation, there was a significant decrease of all PsA activity scores as compared to the baseline ones to the following median values: DAPSA 25.9 [11.3; 35.2]; DAS 3.3 [1.8; 3.9], and DAS28 3.4 [2.3; 4.8]. The median BASDAI and ASDAS scores also significantly declined from 5.1 [2.5; 7.3] and 3.35 [2.3; 4.2] to 3.45 [2.15; 6.15] and 2.7 [1.8; 3.35], respectively. The median area of psoriatic skin lesions (body surface area (BSA)) significantly reduced from 2 [0.35; 6] to 1 [0.2; 2]. At 26 weeks after starting AP therapy, the low activity/remission according to DAPSA, DAS, and DAS28 was achieved by 20/10%, 20/15%, and 10/35% of patients, respectively. Three (15%) patients achieved MDA. Fifteen (75%) of the 20 patients completed an AP therapy course. In the period of 14 to 26 weeks, four patients dropped out of the study due to ineffective therapy and one because of a severe AE (pneumonia at 14 weeks of treatment); at 26 weeks, another patient was withdrawn due to lack of effect. At 14 weeks, ten patients had a moderate AE that did not require treatment discontinuation. The most common AE were diarrhea in 5 (25%) patients, headache in 4 (20%), nausea in 3 (15%), and insomnia in 3 (15%).

Conclusion. AP is a safe and effective drug for the treatment of PsA patients with moderate and high inflammatory activity and various comorbidities that do not allow the use of conventional DMARDs.

Keywords: psoriatic arthritis; comorbidity; apremilast; phosphodiesterase 4 inhibitor; remission; minimal disease activity.

For reference: Loginova EYu, Korsakova YuL, Koltakova AD, et al. The efficacy and safety of apremilast in patients with psoriatic arthritis concurrent with comorbidity in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):299-306 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-299-306

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое наблюдается у больных псориазом. По данным недавно проведенного метаанализа наблюдательных и клинических исследований, в которых применялись классификационные критерии ПсА, распространенность этого заболевания среди больных псориазом составляет 23,8%, т. е. каждый 4-й больной псориазом страдает ПсА [1]. ПсА приводит к развитию функциональных нарушений и снижению качества жизни за счет повреждения опорно-двигательного аппарата и псориатического поражения кожи в сочетании с мультиморбидной патологией различных органов и систем, в первую очередь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2, 3]. В одном крупном российском исследовании показана высокая распространенность при псориазе и ПсА метаболических расстройств (сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гиперлипидемия), воспалительных болезней (воспалительные заболевания кишечника, увеит, эписклерит), депрессивных состояний, алкоголизма [4]. Нередко ПсА и псориаз сопровождаются серьезными инфекциями, такими как вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез [5].

Такой широкий спектр коморбидной патологии у больных псориазом и ПсА в реальной клинической практике оказывает серьезное влияние как на выбор терапии, так и на результаты лечения синтетическими (с) базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), что отражено в современных рекомендациях по лечению ПсА. Недавно было показано, что наилучшие результаты на фоне терапии ГИБП, включая параметры выживаемости препарата, достигнуты у пациентов, не имеющих тяжелых коморбидных заболеваний [6].

В настоящее время довольно перспективным методом лечения является использование препаратов из группы таргетных синтетических (тс) БПВП. Представитель нового класса малых молекул, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) апемилласт (АП), по результатам исследований ESTEEM (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of ApreMilast in Psoriasis) 1–2 [7, 8] и PALACE (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy) 1–4 [9–12] показал эффективность по отношению к псориазу (средне-тяжелому, тяжелому, а также особо проблематичным формам, например псориазу ногтей), периферическому артриту, дактилититу, энтезиту и спондилиту. При этом препарат не является иммуногенным, не приводит к развитию серьезных инфекционных осложнений и эффекту ускользания, в отличие от ГИБП. Также его применение показало хорошую переносимость и не требовало постоянного монито-

ринга лабораторных показателей. В 2015 г. препарат был внесен в рекомендации по лечению ПсА, составленные Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) [13] и Группой по изучению и оценке псориаза и ПсА (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) [14].

Стоит отметить, что в исследованиях ESTEEM и PALACE не были включены пациенты, у которых наблюдались клинически выраженные и/или декомпенсированные сопутствующие заболевания. В настоящем исследовании мы попытались сконцентрировать внимание на больных с сопутствующими патологиями, которые ограничивали применение традиционных схем терапии ПсА. Именно такие пациенты чаще всего встречаются в реальной практике, с учетом отмеченной выше тенденции к развитию коморбидности при ПсА.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность тсБПВП АП (Отесла®) у больных активным ПсА через 14 и 26 нед после начала лечения, определить место АП в комплексной терапии больных ПсА с учетом сопутствующей коморбидной патологии.

Материал и методы

В исследование включено 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин), с диагнозом ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2017 по 2018 г. Медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составили 48,5 [29; 66] года, длительности ПсА – 8 [4; 14] лет и длительности Пс – 16 [11,5; 31,5] лет. Ме индекса массы тела (ИМТ) составила 25,4 [23; 33,2], при этом 14 человек (70%) характеризовались избыточной массой тела (ИМТ >25), 2 (10%) – недостаточной (ИМТ <18,5), а 4 (20%) – нормальной (18,5 < ИМТ <=25).

Основными критериями для включения больных в исследование были наличие сопутствующих заболеваний, являющихся препятствием для назначения традиционных БПВП или проведения данной терапии в адекватной дозе, недостаточная эффективность предшествующей терапии сБПВП и/или развитие нежелательных реакций (НР) в ответ на нее.

У 10 (50%) пациентов выявлена артериальная гипертензия, у 8 (40%) – ожирение, у 5 (25%) – дислипидемия и атеросклероз, у 3 (15%) – метаболический синдром, у 3 (15%) – сахарный диабет 2-го типа, у 2 (10%) – гепатит С, у 6 (30%) – другие заболевания печени (жировой гепатоз, синдром Жильбера, аутоиммунный гепатит, лекарственный гепатит), у 2 (10%) – гиперурикемия и мочекаменная болезнь, у одного пациента (5%) – латентная форма тубер-

кулеза, у 9 человек (45%) – другие заболевания (аутоиммунный тиреоидит, остеопороз, анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта – ЖКТ, доброкачественные образования, заболевания легких). Двое больных не имели значимой сопутствующей патологии.

До включения в исследование у больных имелся опыт приема различных БПВП: у 19 человек – метотрексата (МТ), у 8 – сульфасалазина, у 5 – лефлуномида. У 16 (80%) пациентов терапия БПВП была неэффективной.

До включения в исследование 4 пациента получали терапию ГИБП (адалимумабом – 3, этанерцептом и адалимумабом – 1) с положительным эффектом, которая была прекращена в связи с развитием аллергической реакции (n=3) или по административным причинам (n=1).

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика больных (n=20)

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	9 (45)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,5 [29; 66]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,4 [23; 33,2]
Длительность псориаза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [11,5; 31,5]
Длительность ПсА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 14]
ЧБС68, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,5 [8; 26]
ЧПС66, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [5,5; 17,5]
ОЗП, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [49; 75,5]
Боль, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,5 [41; 73,5]
ОЗВ, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [44,5; 70,5]
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,6 [24,8; 55,6]
DAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [3,2; 5,0]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,4 [4,0; 5,2]
ASDAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,3; 4,2]
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [2,5; 7,3]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,3 [0,7; 2,1]
DLQI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [3; 14]
BSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0,35; 6]
Наличие энтезитов, n (%)	8 (40)
LEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,5; 5]
Наличие дактилитов, n (%)	10 (50)
Число пальцев с дактилитом, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2–4]
Псориаз ногтей, n (%)	15 (75)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,65 [4,15; 16,5]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,5 [7,5; 17,5]
Неэффективность предшествующей терапии, n (%)	16 (80)
НР предшествующей терапии, n (%)	16 (80)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
артериальная гипертензия	10 (50)
патология печени (гепатит С и др.)	8 (40)
ожирение	8 (40)
дислипидемия и атеросклероз	5 (25)
сахарный диабет 2-го типа	3 (15)
инфекции (латентный туберкулез)	1 (5)
прочие	9 (45)

Примечание. ЧБС68 – число болезненных суставов из 68, ЧПС66 – число припухших суставов из 66, ОЗП – оценка активности заболевания пациентом, ОБП – оценка боли пациентом, ОЗВ – оценка активности заболевания врачом, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СРБ – С-реактивный белок.

На момент включения в исследование Ме индекса DAPSA составила 35,6 [24,8; 55,6], при этом активность по DAPSA была высокой (DAPSA >28) у 14 пациентов, умеренной (15 ≤ DAPSA ≤ 28) – у 6. Ме площади поражения псориазом – BSA (Body Surface Area) составила 2 [0,35; 6] %, при этом у трех пациентов наблюдался распространенный псориаз с BSA ≥ 10%. Псориатическое поражение ногтей отмечалось у 15 из 20 пациентов (75%). У 8 из 20 пациентов (40%) наблюдался энтезит различной локализации, медиана индекса LEI составила 2 [1,5; 5]. У 10 из 20 пациентов (50%) наблюдался дактилит, медиана числа пальцев с дактилитом составила 3,5 [2; 4]. В целом группа характеризовалась наличием умеренных ограничений в выполнении повседневных действий, о чем свидетельствует значение функционального индекса HAQ, медиана которого составляла 1,25 [0,125; 4,0]. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем включенным в исследование больным назначалась терапия АП в таблетках (Отесла®), начиная с 10 мг в сутки с ежедневным увеличением дозы на 10 мг до 60 мг в сутки (период титрования – 5 дней), после чего они продолжали принимать препарат по 30 мг 2 раза в сутки утром и вечером. Больные наблюдались в течение 26 нед. Большинство пациентов находились на монотерапии АП. Двое получали комбинированную терапию с МТ 15 мг в неделю, которая была отменена через 14 нед у одного из-за развития НР (пневмония), у другого – в связи с улучшением самочувствия. Один больной принимал АП в комбинации с сульфасалазином в дозе 2,0 г в сутки.

Перед началом лечения АП, через 14 и 26 нед терапии проводилось стандартное ревматологическое обследование. Определяли число ЧБС68, ЧПС66, индекс Ричи (ИР), число пальцев с дактилитом, а также число воспаленных энтезитов с помощью индекса LEI (Лидский индекс энтезита, Leeds Enthesitis Index). Оценивали выраженность боли в суставах и активности заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью ВАШ. Определяли функциональный индекс HAQ (The Health Assessment Questionnaire) и дерматологический индекс качества жизни – DLQI (Dermatology Life Quality Index). Проводили лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, билирубина, аминотрансфераз печени, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, общего холестерина и его фракций, СРБ, гемоглобина, кровяных телец и СОЭ (по Westergen).

Активность ПсА определялась по индексам DAPSA, DAS и DAS28. Значения DAPSA >28 соответствовали высокой активности; DAPSA в пределах 15–28 – умеренной, DAPSA 5–14 – низкой; DAPSA 0–4 – ремиссии.

При DAS >3,7 активность считалась высокой; при 2,4 ≤ DAS ≤ 3,7 – умеренной; 1,6 ≤ DAS < 2,4 – низкой; DAS < 1,6 соответствовал ремиссии.

DAS28 >5,1 соответствовал высокой активности; 3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1 – умеренной; 2,6 ≤ DAS28 < 3,2 – низкой; DAS28 < 2,6 – ремиссии.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (от 0 до 100%). Отмечали наличие или отсутствие псориаза ногтей пластин.

Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни (МАБ): ЧБС ≤ 1, ЧПС ≤ 1, PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3, боль ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, HAQ ≤ 0,5, число воспаленных энтезитов ≤ 1. МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев [15].

Пациенты, для которых терапия АП оказывалась неэффективной (отсутствие улучшения или ухудшение по индексам активности ПсА) или приводила к развитию серьезных НР, выбывали из исследования.

Рассчитывали количество пациентов, достигших ремиссии / низкой активности ПсА по DAPSA или МАБ. Для общей оценки эффективности терапии анализировали индивидуальную динамику всех параметров активности ПсА, распространенности псориаза и функциональных индексов качества жизни.

Безопасность терапии оценивалась с помощью анализа НР, вызванных препаратом: изучались частота и время их возникновения, тяжесть и влияние на выбор дальнейшей тактики лечения. Данные о НР получали путем выявления жалоб и проведения клинико-лабораторных исследований для мониторинга возможных отклонений, включая определение активности печеночных ферментов, уровня креатинина.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа: 1) сравнение полученных количественных данных на 1-й и 3-й контрольных точках проводили с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для двух связанных выборок; 2) сравнение по подгруппам – с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок; 3) о статистической значимости различий качественных признаков судили по критерию Мак-Немара; 4) для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Недостающие данные выбывших из исследования пациентов получали с помощью метода замены пропущенных данных последним значением (Last Observation Carried Forward – LOCF).

Результаты

К 26-й неделе исследование завершили 15 (75%) пациентов из 20 включенных. В период с 14-й по 26-ю неделю терапии 4 пациента выбыли из исследования в связи с неэффективностью терапии и один – из-за развития серьезной НР (пневмония через 14 нед лечения), поэтому данные по 3-му визиту у этих пациентов не были получены. Для анализа были повторно использованы данные по 2-му визиту (согласно методу, описанному выше). МАБ достигнута у трех пациентов (15%): после 14 нед терапии – у двух, а спустя 26 нед – еще у одного.

В целом к 26-й неделе терапии АП в группе отмечалось снижение активности периферического артрита, спондилита и псориаза по всем исследуемым показателям. Если исходно Ме DAPSA составляла 35,6 [24,8; 55,6], DAS – 3,8 [3,2; 5,0], DAS28 – 4,4 [4,0; 5,2], то на 26-й неделе терапии АП отмечено значимое снижение DAPSA до 25,9 [11,3; 35,2], DAS до 3,3 [1,8; 3,9] и DAS28 до 3,4 [2,3; 4,8], а также зна-

чимое снижение уровня СРБ и СОЭ. Ме BASDAI и ASDAS также значимо снизились с 5,1 [2,5; 7,3] и 3,35 [2,3; 4,2] до 3,45 [2,15; 6,15] и 2,7 [1,8; 3,35] соответственно. Ме BSA значимо уменьшилась – с 2 [0,35; 6] до 1 [0,2; 2] (табл. 2, рис. 1).

По результатам статистического анализа таких качественно определяемых признаков, как наличие энтезитов, дактилитов и псориаза ногтевых пластин, их изменения нельзя считать значимыми. Тем не менее отмечалось положительное влияние терапии на эти симптомы: у двух пациентов полностью прошли энтезиты, у пяти снизились их количество (максимальное снижение наблюдалось у двух пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими сопутствующими патологиями). При этом два пациента отметили появление ранее не наблюдаемых энтезитов (в том числе пациент с латентным туберкулезом). Также отмечалось положительное влияние терапии на дактилиты: у трех пациентов дактилит полностью купировался, у двух уменьшилось число воспаленных пальцев. Однако у двух пациентов отмечено возникновение дактилита во время лечения. Кроме того, у четырех пациентов ногтевые пластины полностью очистились от псориаза.

Наблюдалось снижение числа пациентов с высокой и умеренной активностью к 26-й неделе терапии, а также увеличение числа пациентов с низкой активностью и появление больных, достигших ремиссии по основным индексам (рис. 2). Если до начала терапии АП высокая и умеренная активность по индексу DAPSA отмечалась у 14 (70%) и 6 (30%) пациентов, то к 26-й неделе их число уменьшилось до 9 (45%) и 5 (25%) соответственно, низкая активность и ремиссия достигнута у 4 (20%) и у 2 (10%) пациентов соответственно.

Высокая и умеренная активность по DAS исходно наблюдалась у 12 (60%) и 7 (35%) больных соответственно, к 26-й неделе ремиссии достигли три пациента (15%), низкой активности – 4 (20%), у 6 (30%) и у 7 (35%) активность оставалась умеренной и высокой соответственно.

Таблица 2 Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА на фоне лечения (n=20), Ме [25-й; 75-й перцентили] (если не указано иное)

Параметр	Исходно	26-я неделя	p
ЧБС78	11,5 [8; 26]	10 [3,5; 12,5]*	0,008
ЧПС76	9 [5,5; 17,5]	6 [1; 10]*	0,004
ОЗП	59 [49; 75,5]	46 [25; 67]*	0,011
Боль, мм ВАШ	61,5 [41; 73,5]	34,5 [25; 63,5]*	0,018
ОЗВ, мм ВАШ	56,5 [44,5; 70,5]	38,5 [14; 53]*	0,006
DAPSA	35,6 [24,8; 55,6]	25,9 [11,3; 35,2]*	0,004
DAS	3,8 [3,2; 5,0]	3,3 [1,8; 3,9]*	0,012
DAS28	4,4 [4,1; 5,2]	3,4 [2,3; 4,8]*	0,001
ASDAS	3,35 [2,3; 4,2]	2,7 [1,8; 3,35]*	0,044
BASDAI	5,1 [2,5; 7,3]	3,45 [2,15; 6,15]*	0,017
HAQ	1,3 [0,7; 2,1]	1,4 [0,7; 2,1]	0,542
DLQI	5,5 [3; 14]	5 [2; 9]	0,058
BSA %	2 [0,35; 6]	1 [0,2; 2]*	0,017
Псориаз ногтей, n (%)	15 (75)	11 (55)	0,211
СРБ, мг/л	8,65 [4,15; 16,5]	3,985 [1,05; 8,8]*	0,03
СОЭ, мм/ч	14,5 [7,5; 17,5]	9,5 [4,5; 14,5]*	0,041
Наличие энтезитов, n (%)	8 (40)	8 (40)	0,453
LEI	2 [1,5; 5]	3,5 [1,5; 4]	0,767
Наличие дактилитов, n (%)	10 (50)	7 (35)	0,628
Число пальцев с дактилитом	3,5 [2; 4]	3 [2; 4]	0,31

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через 26 нед – * $p < 0,05$.

По индексу DAS28 высокая и умеренная активность исходно выявлена у 7 (35%) и 10 (50%) пациентов, низкая активность и ремиссия – у 1 (5%) и 2 (10%) больных соответственно. Через 26 нед высокая и умеренная активность сохранялись у 3 (15%) и 8 (40%) больных, а низкая активность и ремиссия отмечалась у 2 (10%) и 7 (35%) соответственно. Таким образом, после 26 нед терапии АП низкой активности заболевания и ремиссии по DAPSA, DAS и DAS28 достигли 30; 35 и 45% больных соответственно. Наличие пациентов с низкой активностью и ремиссией по DAS28 (15%) до начала терапии и высокий процент больных, достигших ремиссии и низкой активности (45%), объясняются тем, что индекс DAS28, разработанный для РА, не учитывает суставы стоп и голеностопные суставы, часто поражающиеся при ПсА.

Высокая активность спондилита по BASDAI до начала терапии АП была у 65% больных, а к концу наблюдения их

число снизилось до 40%, при этом низкая и умеренная активность спондилита зафиксирована у 60% больных. Низкой активности по ASDAS к концу исследования достигли 6 (30%) пациентов, умеренной – 3 (15%), сохраняли высокую и очень высокую активность 8 (40%) и 3 (15%) больных.

В целом по группе не отмечено значимого улучшения функционального индекса HAQ и качества жизни DLQI, несмотря на улучшение данных индексов у части больных. Так, значительное улучшение (Δ HAQ >0,36) отмечалось у 5 человек (25%), а улучшение индекса DLQI, отражающего качество жизни пациентов с псориазом, отмечено у 7 (35%) пациентов.

Анализ эффективности АП в зависимости от предшествующего лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) показал, что у двух пациентов АП оказался неэффективен и к 14-й неделе они были выведены из исследования, а у двух наблюдалось значимое улучшение показателей активности заболевания, и один из них достиг МАБ спустя 26 нед терапии.

Выявлены значимые сильные прямые корреляционные связи (рис. 3) между ИМТ и DAPSA ($r=0,643$), ЧБС ($r=0,663$), ЧПС ($r=0,541$), ОЗВ ($r=0,553$). У пациентов с более высоким ИМТ отмечалось большее число пальцев с дактилитами. Выявлена также значимая ассоциация между уровнем СРБ и длительностью ПсА ($r=0,499$), СОЭ и DAS28 ($r=0,534$) / BSA ($r=0,506$). Значения BSA и псориаза ногтевых пластин находились в прямой зависимости друг от друга ($r=0,453$), при этом они не были связаны с длительностью псориаза и ПсА.

В течение всего исследования проводился мониторинг состояния пациентов для выявления НР. Во время 2-го визита 10 (50%) пациентов сообщили о развитии у них в первые 1–2 нед лечения НР, связанных с приемом АП. Наиболее частыми НР были диарея ($n=5$; 25%), головная боль ($n=4$; 20%), тошнота ($n=3$; 15%) и бессонница ($n=3$; 15%), также два пациента (10%) отмечали снижение аппетита, у 1 (5%) развилась одышка, а у 1 (5%) – головокружение (рис. 4).

Все эти нарушения прекращались через 1–2 нед. Мониторинг лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови в контрольных точках не выявил патологических изменений, которые могли быть связаны с препаратом. Из 20 пациентов только один выбыл из исследования в связи с развитием серьезной НР (пневмония после 14 нед терапии). Так как данный пациент, помимо АП, принимал МТ в дозе 15 мг в неделю, то данная НР была расценена как не имеющая непосредственной связи с исследуемым препаратом.

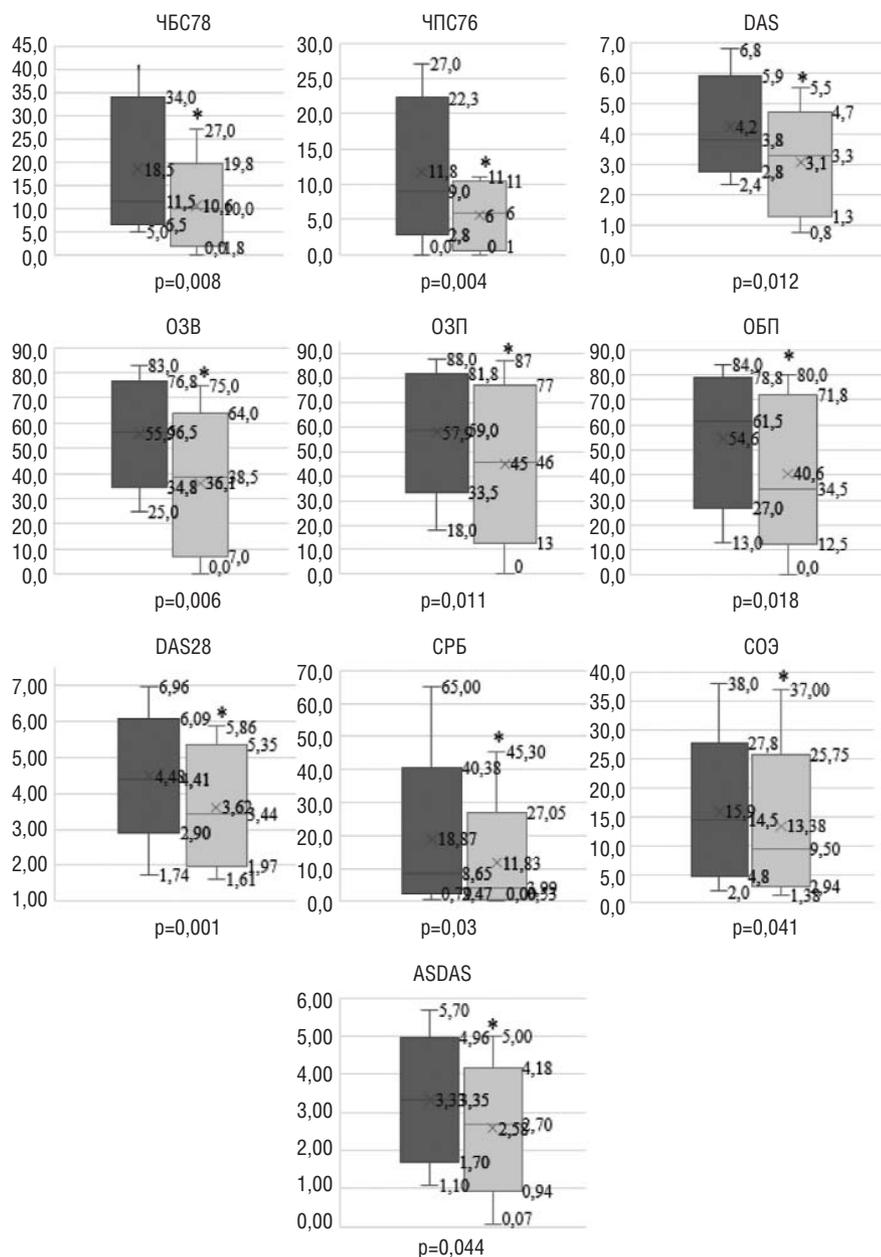


Рис. 1. Показатели активности ПсА исходно и через 26 нед терапии (Me [25-й; 75-й перцентили], максимальное и минимальное значения). * – статистически значимые различия по сравнению с 1-й контрольной точкой ($p < 0,05$)

При анализе связи появления НР с наличием коморбидностей у пациентов было выявлено, что все пациенты с поражением печени не отмечали никаких патологических реакций на АП. Пациенты без коморбидности, но с предшествующей непереносимостью БПВП (повышение активности печеночных ферментов, выпадение волос, стоматит) также характеризовались отсутствием каких-либо НР на прием АП. Проблем с переносимостью препарата не было и у пациента с латентной формой туберкулеза, в том числе отрицательной динамики диаскин-теста, обострения туберкулеза или развития других инфекций не отмечалось. Головная боль и бессонница во время приема препарата возникали чаще у пациентов с артериальной гипертензией и анемией.

Обсуждение

АП прошел ряд масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых были подтверждены его благоприятный профиль безопасности и эффективность в широком диапазоне клинических проявлений ПсА и индивидуальных особенностей пациентов, нуждающихся в лечении [7–11, 16, 17]. Однако в реальной клинической практике подобных исследований не проводилось ни в России, ни за рубежом. Между тем интерес к изучению проблемы выбора терапии БПВП, ГИБП при псориазе и ПсА с учетом мультиморбидной патологии крайне высок. Недавно инициировано исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности АП у больных псориазом и ПсА в рамках крупного регистра CORONA, но данных о результатах терапии пока не представлено [18, 19]. У включенных в регистр больных псориазом и ПсА присутствовала разнообразная сочетанная коморбидная патология, спектр которой совпадает с таковой у пациен-

тов нашего исследования: артериальная гипертензия – у 50%, дислипидемия и атеросклероз – у 25%, ожирение – у 40%, метаболический синдром – у 15%, сахарный диабет 2-го типа – у 15%, гепатит С и другие заболевания печени – у 40%. Предполагают, что наличие коморбидной патологии ассоциируется с более тяжелым течением ПсА. Действительно, при анализе исходных параметров нами были выявлены значимые прямые сильные корреляционные связи между активностью ПсА по индексу DAPSA и ЧБС с ИМТ, отражающим метаболические нарушения, который у большинства пациентов был повышенным. Эти данные согласуются с недавно представленным анализом влияния коморбидности на активность ПсА и «выживаемость» терапии иФНОα, проведенным в рамках крупного датского регистра DANBIO (n=1750).

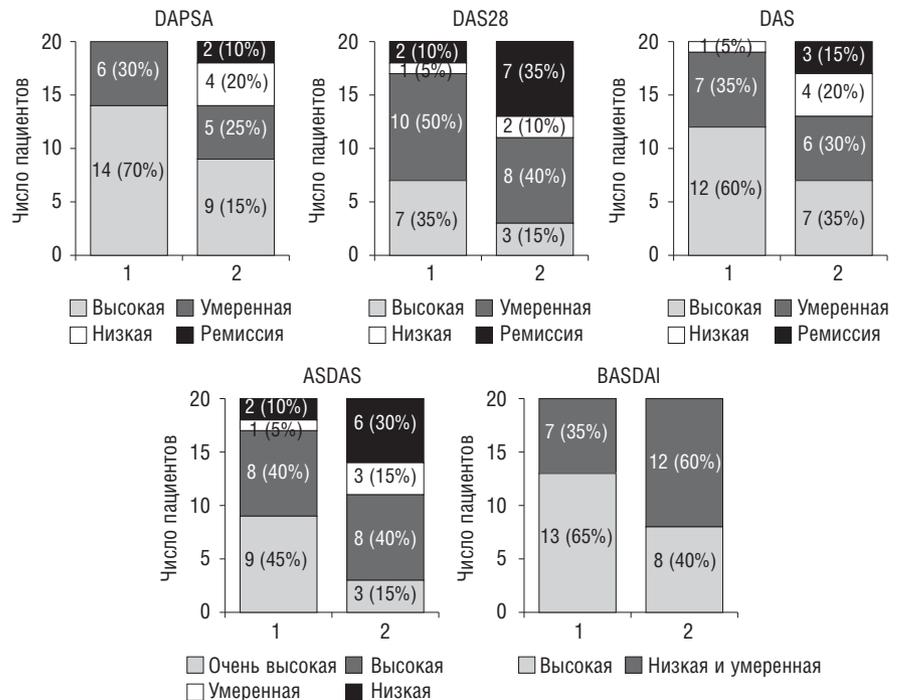


Рис. 2. Уровень активности ПсА по индексам DAPSA, DAS, DAS28, ASDAS и BASDAI исходно (1) и после 26 нед лечения АП (2)

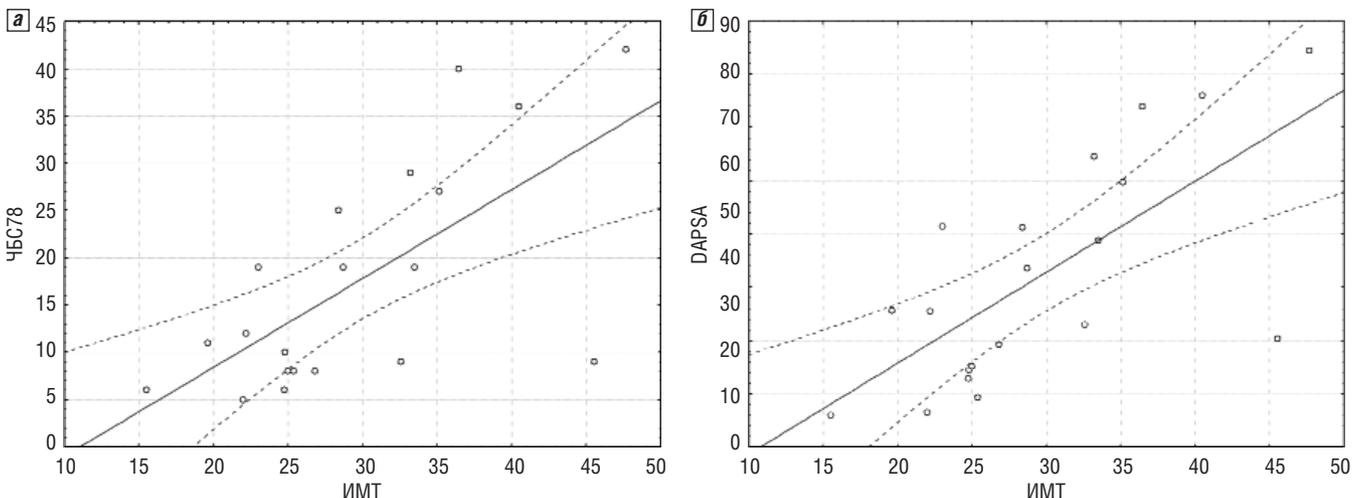


Рис. 3. Взаимосвязь исходных характеристик группы. а – ЧБС78 и ИМТ (r=0,663); б – DAPSA и ИМТ (r=0,672), все корреляции статистически значимы (p<0,05)

Авторы показали, что наличие сочетанной коморбидной патологии, оцениваемой по индексу коморбидности Чарлсона, значимо ассоциируется с более тяжелым течением ПсА, высокой активностью и худшим ответом на терапию ГИБП [20].

В рекомендациях по лечению ПсА, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR) в 2019 г. [21], АП наряду с МТ и другими сБПВП отнесен к группе низкомолекулярных препаратов, назначаемых внутрь OSM (oral small molecules), что позволяет назначать АП пациентам с активным ПсА в первой линии терапии, что может быть особенно актуально для пациентов с коморбидными патологиями. Данный факт нашел отражение также в обновленной версии раздела «Показания» инструкции по применению препарата Отелса®, утвержденной Минздравом России 29.01.2019 г.

По результатам нашего исследования АП оказался эффективен в отношении периферического артрита, общей активности заболевания и маркеров воспалительной реакции (СОЭ, СРБ), что согласуется с ранее проведенными РКИ [7–11, 16, 17]. К 26-й неделе терапии АП отмечено значимое снижение всех индексов активности: DAPSA, DAS и DAS28. Низкой активности заболевания и ремиссии по DAPSA, DAS и DAS28 достигли 30; 35 и 45% больных соответственно. МАБ достигли 15% больных.

В исследовании ACTIVE [16, 22], где оценивали эффективность монотерапии АП у пациентов с ПсА, не получавших ранее ГИБП, показано значимое снижение активности заболевания по индексу DAS28, уменьшение ЧБС и ЧПС на фоне лечения; это согласуется с результатами нашей работы, в которой большинство пациентов не имели опыта приема ГИБП и получали только монотерапию АП (85%), что было связано с наличием НР на фоне лечения МТ в прошлом и противопоказаниями к его применению.

В отличие от РКИ PALACE, наше исследование выявило менее значимое улучшение симптомов спондилита по индексу BASDAI, а также снижение индекса активности ASDAS. Влияние на дактилиты и энтезиты оказалось не существенным, хотя в исследовании PALACE 3 отмечаются уменьшение числа пальцев с дактилитом (в среднем на 2,4) и снижение через 24 нед медианы индекса энтезита MASES на 33,4% [11, 22, 23].

Динамика HAQ и DLQI у наших больных статистически незначима. Другие параметры субъективной оценки активности заболевания, такие как ОЗП и ОБП, при этом значимо снижались во время лечения.

Помимо значимого влияния на суставные проявления ПсА, АП показал эффективность по отношению к псориазу, приводя к снижению индекса BSA. В отличие от данных РКИ [8], значимых изменений в состоянии пораженных псориазом ногтей пластины также не отмечалось, что, вероятно, связано с небольшой длительностью наблюдения.

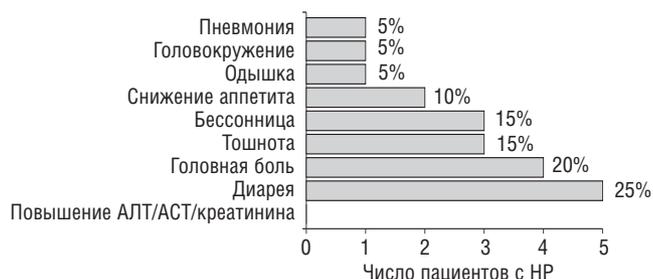


Рис. 4. НР во время терапии АП, число и доля (%) больных. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза

Полученные нами данные о значимом снижении активности ПсА по индексу DAS28, ЧБС/ЧПС, СРБ и распространенности псориаза по BSA совпадают с недавно опубликованными результатами наблюдательного исследования, проведенного в дерматологической клинике А.А. Кубановым и соавт. [24] среди 20 пациентов с псориазом, у 18 из которых отмечался ПсА.

АП показал общую хорошую переносимость. Пациенты сообщали о развитии в первые 2 нед терапии лишь незначительных НР, таких как кратковременная диарея, тошнота, головная боль; такие же НР наиболее часто встречались в исследовании PALACE [10, 11]. Развитие серьезной НР произошло лишь в одном случае (5%), при этом оно не было непосредственно связано с терапией АП. Связи между применением препарата и снижением активности иммунитета с повышением риска развития инфекционных заболеваний (в том числе активацией латентного туберкулеза) выявлено не было, что позволяет говорить о возможности назначения АП пациентам с латентным туберкулезом, частыми инфекционными заболеваниями в анамнезе, иммунодефицитными состояниями. Подтвердилось и отсутствие необходимости в мониторинге лабораторных показателей во время лечения АП (не было выявлено негативного влияния на функцию печени, почек и гематологические показатели). Недавно опубликовано одно сообщение об успешном и безопасном применении АП у пациента с ПсА в сочетании с вирусным гепатитом В и ВИЧ [25]. Данное наблюдение имеет большое практическое значение в связи с ростом числа случаев сочетанных вирусных инфекций среди больных псориазом и ПсА в клинической практике.

В исследованиях ESTEEM и PALACE не проводилась оценка влияния сопутствующих заболеваний на эффективность АП. В настоящей работе мы попытались выявить возможное воздействие таких состояний на результаты терапии и ее переносимость. При проведении анализа связи коморбидности с ответом на применение АП была показана возможность его назначения пациентам с сопутствующей патологией печени, кардиоваскулярными нарушениями и метаболическими расстройствами, а также с риском реактивации латентного туберкулеза или развития инфекций, так как не было обнаружено связи этих состояний с большим количеством НР при наблюдавшейся у большинства исследуемых значимой эффективности терапии.

Таким образом, в результате проведенного исследования эффективности и безопасности препарата АП у 20 пациентов с ПсА с различным клиническим анамнезом, предшествующей терапией и реакцией на ее проведение, подтвердились в целом хороший уровень переносимости препарата, его значимое воздействие на основные проявления заболевания и на общее состояние пациентов. Значимого влияния на энтезиты, дактилиты, а также псориаз ногтей пластины не обнаружено, несмотря на улучшение этих показателей у отдельных пациентов.

В связи с небольшими объемом выборки и длительностью исследования, а также ограниченным количеством пациентов с определенными изучаемыми характеристиками данных результатов не может быть достаточно для обоснования выбора метода лечения в клинических случаях, сходных с исследуемыми. Тем не менее полученные сведения о применении АП в реальной практике существенно дополняют уже имеющуюся информацию о его эффективности и безопасности.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонафицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориазического артрита», номер 0514-2019-0009, утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответствен-

ность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-65.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
- Haque N, Lories R, de Vlam K. Comorbidities associated with psoriatic arthritis compared with non-psoriatic spondyloarthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):376-82. doi: 10.3899/jrheum.141359
- Shen J, Wong K-T, Cheng I, et al. Increased prevalence of coronary plaque in patients with psoriatic arthritis without prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1237-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210390
- Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Современная ревматология. 2017;11(1):19-22 [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22
- Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, et al. The incidence and predictors of infection in psoriasis and psoriatic arthritis: results from longitudinal observational cohorts. *J Rheumatol*. 2016;43(2):362-6. doi: 10.3899/jrheum.140067
- Iannone F, Salaffi F, Fornaro M, et al. Influence of baseline modified Rheumatic Disease Comorbidity Index (mRDCI) on drug survival and effectiveness of biological treatment in patients affected with Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis and Psoriatic arthritis in real-world settings. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e13013. doi: 10.1111/eci.13013
- 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 (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
- Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387-99. doi: 10.1111/bjd.14164
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
- Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1724-34. doi: 10.3899/jrheum.151376
- 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(6):1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
- Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):979-85. doi: 10.1517/14740338.2015.1031743
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573
- Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
- Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIb, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):690-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568
- Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1253-63. doi: 10.1093/rheumatology/key032
- Strober B, Karki C, Mason M, et al. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):323-32. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.012
- Mease PJ, Rosenstein E, Feng H, et al. SAT0347 Baseline characteristics of patients with psoriatic arthritis initiated on apremilast in the CORRONA psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PSA/SPA) registry. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):1039. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3361
- Ballegard Ch, Dreyer L, Cordtz R, et al. Impact of Comorbidities on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Psoriatic Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res*. 2018;4(70):592-9. doi: 10.1002/acr.23333
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019 Jan;71(1):5-32.
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):649-54 [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Apremilast: an update on its efficacy and safety during long-term treatment of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):649-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-649-654
- Gladman DD, Kavanaugh A, Gomez-Reino JJ, 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;4(1):1-11. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000669
- Кубанов АА, Карамова АЭ, Артамонова ОГ. Новые возможности в лечении псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):722-6 [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):722-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-722-726
- Manfreda V, Esposito M, Campione E, et al. Apremilast efficacy and safety in a psoriatic arthritis patient affected by HIV and HBV virus infections. *Postgrad Med*. 2019 Jan 31:1-2. doi: 10.1080/00325481.2019.1575613 [Epub ahead of print].