

А.А. Кубанов, А.Э. Каримова, О.Г. Артамонова*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии,
Москва, Российская Федерация

Возможности комбинированной терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) и ингибитором дигидрофолатредуктазы (метотрексат) у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести и псориатическим артритом

292

Обоснование. Имеются немногочисленные публикации о возможных сочетаниях апремиласта с другими видами терапии псориаза. **Описание клинических случаев.** В данной статье приводятся два клинических наблюдения пациентов с установленным диагнозом «Псориаз обыкновенный» среднетяжелой и тяжелой степени тяжести и активным псориатическим артритом с недостаточной эффективностью метотрексата, которым в анамнезе был назначен селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) в дозе 30 мг 2 раза в день внутрь. Оценка тяжести заболевания, качества жизни пациентов проводилась с использованием индекса PASI. Эффективность терапии оценивалась на 14-й и 26-й нед. Из-за недостаточного эффекта на 14-й нед в обоих случаях был присоединен метотрексат подкожно — в дозе 10 и 15 мг соответственно. Достигнуто значительное клиническое улучшение (достижение PASI 75 и PASI 90), снижение активности суставного процесса по индексам DAPSA и DAS28. **Заключение.** Представленные клинические наблюдения демонстрируют эффективность и безопасность терапии больных псориазом и псориатическим артритом апремиластом в комбинации с метотрексатом.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, апремиласт, метотрексат, клинический случай.

(Для цитирования: Кубанов А.А., Каримова А.Э., Артамонова О.Г. Возможности комбинированной терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) и ингибитором дигидрофолатредуктазы (метотрексат) у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести и псориатическим артритом. *Вестник РАМН.* 2019;74(5):292–298. doi: 10.15690/vramn1121)

Alexey A. Kubanov, Arfenya E. Karamova, Olga G. Artamonova*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
Moscow, Russian Federation

Possibility of Combined Therapy with an Oral Phosphodiesterase-4 Inhibitor (Apremilast) and Dihydrofolatereductase Inhibitor (Methotrexate) in Patients with Psoriatic Arthritis Plaque Psoriasis

Background: Data on the possible combinations of apremilast with other types of psoriasis therapy is limited. **Description of clinical cases:** We present the data on the efficacy and safety of combination therapy of the selective phosphodiesterase 4 inhibitor and dihydrofolatereductase inhibitor (methotrexate) for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and active psoriatic arthritis with lack of efficacy of methotrexate in the anamnesis. The selective phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast) was administered according to the prescription. The severity psoriatic arthritis of was estimated by PASI. The effectiveness of therapy was evaluated at week 14. Due to the lack of effect, methotrexate was added subcutaneously at week 14. The effectiveness of combination therapy was assessed at week 26. In both cases, the significant clinical improvement was reached (patients reached PASI 75 and PASI 90), a decrease of the psoriatic arthritis' activity according to the DAS28 and DAPSA. **Conclusion:** These clinical cases demonstrate the efficacy and safety of combined therapy with methotrexate and apremilast inpatients with active psoriatic arthritis and moderate to severe plaque psoriasis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, apremilast, methotrexate, case report.

(For citation: Kubanov AA, Karamova AE, Artamonova OG. Possibility of combined therapy with an oral phosphodiesterase-4 inhibitor (apremilast) and dihydrofolatereductase inhibitor (methotrexate) in patients with psoriatic arthritis plaque psoriasis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(5):292–298. doi: 10.15690/vramn1121)

Обоснование

Псориаз и псориатический артрит — хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания [1].

В качестве монотерапии тяжелых и среднетяжелых форм псориаза используются фототерапия и иммуносупрессивные лекарственные вещества (ацитретин, циклоспорин, метотрексат и генно-инженерные биологические препараты) [2]. Для лечения псориатического артрита применяют глюкокортикостероидные, иммуносупрессивные, нестероидные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты [3].

По данным различных авторов, псориатический артрит развивается у 5–40% (в среднем около 30%) пациентов с псориазом [4]. Для такой группы пациентов при подборе терапии необходимо выбирать методы лечения, одинаково эффективные как в отношении кожных проявлений, так и суставного синдрома. С этой целью используют ингибиторы дигидрофолатредуктазы (метотрексат), генно-инженерные биологические препараты и селективные блокаторы сигнальных путей (апремиласт, тофацитиниб).

Несмотря на имеющийся широкий арсенал терапевтических средств, по данным исследований за 2018 г., лишь 39% пациентов удовлетворены результатами терапии псориаза [5]. По данным M. Lebowhl и соавт. [6], неудовлетворенность пациентов результатами системной или биологической терапии, используемой при псориазе и псориатическом артрите, связана с непереносимостью, отсутствием эффективности и побочными эффектами препаратов. Авторы отмечают, что почти 50% пациентов оценивают лечение как обременительное, в первую очередь из-за побочных эффектов и необходимости постоянного лабораторного мониторинга (контроль клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи): 46% считают, что возможные нежелательные явления системной терапии могут ухудшить состояние в большей степени, чем естественное течение заболевания; 85% пациентов указали на необходимость в более эффективных и безопасных методах лечения [6].

Один из новых препаратов для лечения псориаза и псориатического артрита — селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (апремиласт). Фосфодиэстераза 4 — это внутриклеточный фермент, содержащийся в кератиноцитах, нейтрофилах, моноцитах, хондроцитах и других клетках. По данным P. Schafer и соавт. [7], у пациентов с псориазом и псориатическим артритом отмечается повышенная экспрессия изоформ фосфодиэстеразы 4. Ингибирование этого фермента предотвращает гидролиз циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) до АМФ, что в свою очередь приводит к снижению транскрипции провоспалительных цитокинов (IL12/IL23p40, IL22, IL8, IL17A, IL23p19) и повышению выработки противовоспалительных медиаторов [8].

Эффективность и безопасность монотерапии апремиластом псориаза и псориатического артрита подтверждены результатами исследований ESTEEM 1, 2 [9], LIBERATE [10], PALACE 1–4 [11], ACTIVE [12].

В современной литературе данные о возможных сочетаниях апремиласта с другими видами терапии псориаза ограничены.

Приводим результаты собственных клинических наблюдений применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 в комбинации с метотрексатом больных псориазом и псориатическим артритом.

Клинические наблюдения

Клинический пример № 1

О пациенте

Больная Ш., 1986 г.р., обратилась в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (далее ФГБУ «ГНЦДК») с диагнозом «Псориаз обыкновенный». При поступлении предъявляла жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом; боли в коленных и плечевых суставах, левом лучезапястном суставе и мелких суставах стоп.

Из анамнеза. Считает себя больной с 2004 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже нижних конечностей. В кожно-венерологическом диспансере по месту жительства дерматовенерологом установлен диагноз псориаза. Назначена наружная терапия глюкокортикостероидными препаратами с положительным эффектом. С 2004 по 2012 г. заболевание носило волнообразный характер с периодами обострений и ремиссий. Пациентка самостоятельно лечилась наружными глюкокортикостероидными средствами, к врачам не обращалась. В сентябре 2012 г. отметила распространение высыпаний на кожу волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Обратилась в ФГБУ «ГНЦДК», где получила курс ПУВА-терапии (от англ. Psoralen + UltraViolet A), 27 процедур. Ремиссия составила 6 мес. Летом 2013 г. отметила появление свежих высыпаний. Повторно проведен курс ПУВА-терапии, 28 процедур. С осени 2013 г. отмечает появление болезненности в области коленных суставов, была проконсультирована ревматологом, установлен диагноз «Псориатический артрит, моноартрит левого коленного сустава, энтезит в области правого локтя, умеренная активность, рентгенологическая стадия II, функциональная недостаточность I». С 2013 по 2015 г. получала терапию метотрексатом подкожно в дозе 10 и 15 мг. С 2016 г. отмечала появление свежих высыпаний на коже, появление болезненности и припухлости в области коленных суставов, болезненности в области левого лучезапястного сустава, в связи с чем доза метотрексата была увеличена до 20 мг. На фоне терапии отмечались повышение ферментов печени в биохимическом анализе крови и жалобы на тошноту.

В сентябре 2017 г. в связи с появлением новых высыпаний и усилением болей в суставах обратилась к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК».

Физикальная и лабораторная диагностика

При поступлении кожный патологический процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже верхних и нижних конечностей, туловища, волосистой части головы (рис. 1). На коже волосистой части головы были представлены умеренно инфильтрированными папулами и бляшками розового цвета, на коже верхних и нижних конечностей, туловища — умеренно инфильтрированными папулами и бляшками ярко-розового цвета с мелкопластинчатым шелушением. На момент осмотра индекс площади поражения псориазом (Psoriasis Area Severity Index, PASI) составлял 19 баллов, что соответствовало среднетяжелой степени тяжести псориаза. Ногтевые пластинки стоп изменены: отмечается подногтевой гиперкератоз, симптом «масляного пятна» на всех ногтевых пластинках стоп; ногтевые пластинки на кистях не изменены. При пальпации и визуальном



Рис. 1. Пациентка Ш., 31 год, с прогрессирующей стадией псориаза до начала терапии: высыпания на коже туловища (А), волосистой части головы (Б), верхних и нижних конечностей (В) представлены инфильтрированными папулами и бляшками ярко-розового цвета с мелкопластинчатым шелушением

осмотре — болезненность и припухлость коленных суставов и левого лучезапястного сустава, болезненность плечевых суставов, дактилит пальцев стоп. На момент осмотра индекс активности псориатического артрита по шкале DAS28 (Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis) — 5,35, по шкале DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) — 73,2, что соответствовало высокой степени активности болезни.

При обследовании в биохимическом анализе крови выявлено повышение С-реактивного белка до 43,2 мг/л (референсные значения < 5 мг/л), в общем анализе крови скорость оседания эритроцитов 35 мм/ч (референсные значения 2–15 мм/ч). На основании анамнеза, клинической картины и данных лабораторных исследований установлен диагноз «Псориаз обыкновенный, прогрессирующая стадия. Псориатический артрит, полиартрит, высокая активность, функциональная недостаточность 3».

Лечение и прогноз

Учитывая тяжесть процесса, анамнез заболевания, наличие псориатического артрита, поражение ногтевых пластинок стоп, неэффективность предшествующей фототерапии и недостаточную эффективность терапии

метотрексатом, рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день внутрь с начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

К 14-й нед лечения со стороны кожного процесса наблюдалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации, шелушения и эритемы (рис. 2). Усилилась боль и увеличилась припухлость в области левого лучезапястного и левого коленного суставов. На момент осмотра PASI — 10,6 (PASI 50 не достигнуто), DAS28 — 5,14, DAPSA — 72 (высокая степень активности) (рис. 3).

Врачебной комиссией было рекомендовано добавить к терапии апремиластом метотрексат 1 раз в неделю в дозе 15 мг (подкожно) и фолиевую кислоту 5 мг внутрь 1 раз в неделю через 48 ч после введения метотрексата под контролем лабораторных показателей (общий анализ крови, показатели функции печени в биохимическом анализе крови) 1 раз в неделю.

К 26-й нед терапии со стороны кожного процесса отмечалась выраженная положительная динамика в виде практически полного регресса высыпаний. Боль в суставах значительно уменьшилась, припухлости нет. При пальпации незначительная болезненность коленных и левого лучезапястного суставов. Достигнуты PASI 75



Рис. 2. Пациентка Ш., 31 год, с прогрессирующей стадией псориаза через 14 нед монотерапии апремиластом: незначительная положительная динамика в виде уменьшения эритемы, шелушения, инфильтрации на коже туловища (А), волосистой части головы (Б) верхних и нижних конечностей (В)

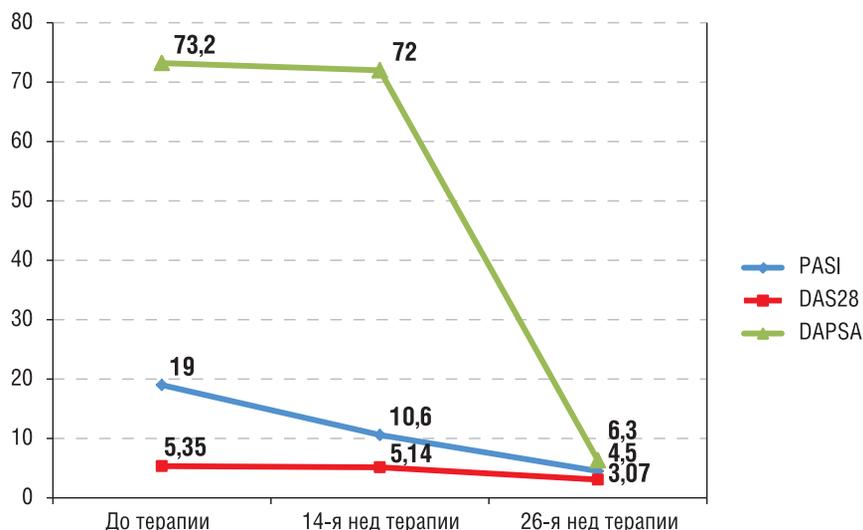


Рис. 3. Динамика индексов PASI, DAPSA, DAS28 на фоне комбинированной терапии апремиластом и метотрексатом

и низкая активность по DAS28 и DAPSA — 3,07 и 6,3 соответственно (рис. 3, 4).

В биохимическом анализе крови С-реактивный белок снизился до 0,3 мг/л, в общем анализе крови скорость оседания эритроцитов 20 мм/ч.

В период терапии была зарегистрирована головная боль в течение 5 дней в первые 2 нед приема апремиласта. Зарегистрированное нежелательное явление было выражено слабо, не требовало отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

В настоящее время пациентка продолжает получать комбинированную терапию апремиластом и метотрексатом и находится под наблюдением дерматовенеролога.

Клинический пример № 2

О пациенте

Больная С., 1993 г.р., обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» с диагнозом «Псориаз обыкновенный». На момент поступления предъявляла жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом; боли в мелких суставах кистей.

Из анамнеза. Считает себя больной с 2010 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже во-

лосистой части головы. Дерматовенерологом в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства был установлен диагноз псориаза, назначена наружная терапия с временным положительным эффектом. Ремиссия составила 4 года. Весной 2015 г. стала беспокоить болезненность суставов левой кисти. Обратилась к травматологу в поликлинику по месту жительства, где был назначен курс физиотерапии, без эффекта. Осенью 2015 г. отметила появление свежих высыпаний, самостоятельно лечилась наружными средствами с кратковременным эффектом. В 2016 г. отметила ухудшение кожного процесса, в связи с чем обратилась в ФГБУ «ГНЦДК», где в условиях круглосуточного стационара была назначена ПУВА-терапия. После 2-й процедуры курс был прерван из-за развития нежелательных явлений в виде чувства жжения и появления эритемы на облученных участках кожи. Был назначен метотрексат подкожно в дозе 10–15 мг, с недостаточным эффектом. При повышении дозы метотрексата до 20 мг отмечалось повышение ферментов печени в биохимическом анализе крови.

В ноябре 2017 г. в связи с появлением новых высыпаний и усилением болей в суставах обратилась к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.



Рис. 4. Пациентка Ш., 31 год, с прогрессирующей стадией псориаза через 26 нед терапии: выраженная положительная динамика на коже туловища (А), волосистой части головы (Б) верхних и нижних конечностей(В)



Рис. 5. Пациентка С., 25 лет, с прогрессирующей стадией псориаза до начала терапии: высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей (А), волосистой части головы (Б) представлены папулами и бляшками ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией и умеренным мелкопластинчатым шелушением



Рис. 6. Пациентка С., 25 лет, с прогрессирующей стадией псориаза через 14 нед монотерапии апремиластом: незначительная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации, эритемы и шелушения на коже туловища, верхних и нижних конечностей (А) и волосистой части головы (Б)

Физикальная и лабораторная диагностика

При поступлении кожный патологический процесс носил распространенный характер. На коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 5) высыпания были представлены папулами и бляшками ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией и умеренным мелкопластинчатым шелушением. На момент осмотра PASI — 44, что соответствует тяжелой степени тяжести псориаза. Отмечается подногтевой гиперкератоз ногтевых пластинок обеих стоп; симптом «масляного пятна» ногтевых пластинок IV пальца правой кисти, I и V пальцев левой стопы, I, II, III, IV, V пальцев правой стопы. При осмотре и пальпации — болезненность левого лучезапястного сустава и 2-го, 4-го проксимальных межфаланговых суставов левой кисти; болезненность и припухлость 3-го проксимального межфалангового сустава левой кисти; деформация и ограничение подвижности при разгибании 3-го проксимального межфалангового сустава левой кисти. Установлен диагноз: «Псориазический артрит, олигоартрит, средняя активность, функциональная недостаточность 1». На момент осмотра DAPSA — 19,6 (умеренная степень активности), DAS28 — 3,71 (средняя степень активности).

При обследовании в общем и биохимическом анализах крови все показатели в пределах нормы. На основании клинической картины, анамнеза, проведенного обследования пациентке был установлен диагноз «Псориаз обыкновенный, прогрессирующая стадия. Псориазический артрит, олигоартрит, средняя активность, функциональная недостаточность 1».

Лечение и прогноз

Учитывая тяжесть процесса, анамнез заболевания, наличие псориазического артрита, поражение ногтевых пластинок стоп, неэффективность предшествующей фототерапии и недостаточную эффективность терапии метотрексатом, рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день внутрь с обязательным начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

К 14-й нед лечения со стороны кожного процесса наблюдалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации, шелушения и эритемы (рис. 6). Со стороны суставного процесса беспокоили усиление боли и припухлость в области проксимального межфалангового сустава 3-го пальца левой кисти. На момент осмотра PASI — 35,2 (PASI 50 не достигнут), DAS28 — 3,16, DAPSA — 14 (низкая степень активности) (рис. 7).

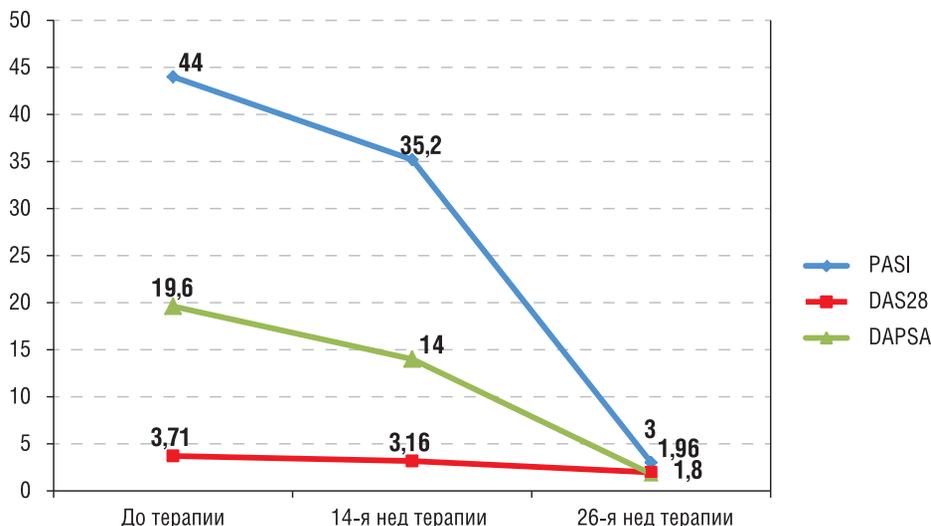


Рис. 7. Динамика индексов PASI, DAS28, DAPSA на фоне комбинированной терапии апремиластом и метотрексатом



Рис. 8. Пациентка С., 25 лет, с прогрессирующей стадией псориаза на 26-й нед терапии: выраженная положительная динамика на коже туловища, верхних и нижних конечностей (А) и волосистой части головы (Б)

Врачебной комиссией было рекомендовано добавить к терапии апремиластом метотрексат в дозе 10 мг (подкожно) 1 раз в неделю и фолиевую кислоту 5 мг внутрь раз в неделю через 48 ч после введения метотрексата под еженедельным контролем лабораторных показателей (общий анализ крови, показатели функции печени в биохимическом анализе крови).

К 26-й нед терапии со стороны кожного процесса отмечалась выраженная положительная динамика в виде частичного регресса высыпаний, значительного уменьшения шелушения, инфильтрации и эритемы. Боли в суставах нет, сохраняются припухлость, деформация и ограничение подвижности при разгибании 3-го проксимального межфалангового сустава левой кисти (см. рис. 6, 7). Достигнуты PASI 90, ремиссия по DAS28 (1,9) и DAPSA (1,8) (рис. 7, 8).

В период терапии были зарегистрированы головная боль, слабость, головокружение в течение первых 2 нед приема апремиласта. Зарегистрированные нежелательные явления были выражены слабо, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

В настоящее время пациентка продолжает получать комбинированную терапию апремиластом и метотрексатом и находится под наблюдением дерматолога.

Обсуждение

Представленные наблюдения демонстрируют эффективность и безопасность комбинации апремиласта с метотрексатом у больных псориазом и псориатическим артритом.

В современной литературе описана возможность безопасной и эффективной комбинации апремиласта с такими методами лечения, как фототерапия, метотрексат, циклоспорин, ацитретин, генно-инженерные биологические препараты [13–17].

В ретроспективном исследовании М. AbuHilal и соавт. [13] описан 81 пациент с псориазом, которые получали один из вариантов терапии: узкополосную фототерапию, метотрексат, ацитретин, циклоспорин, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб или устекинумаб. При недостаточной эффективности на 16-й нед к существующей терапии добавлялся апремиласт в дозе 30 мг 2 раза в день, что позволило добиться выраженного клинического эффекта: 81% пациентов достигли PASI 75 через 12 нед лечения.

У. Liu и соавт. [14] опубликовали данные открытого многоцентрового исследования пациентов с псориазом и псориатическим артритом, которые получали монотерапию метотрексатом в дозе от 7,5 до 20 мг внутрь в течение как минимум 3 мес. Всем пациентам добавили апремиласт в дозе 30 мг внутрь 2 раза в день и изучили фармакокинетику препаратов: метотрексата — на 1-й и 8-й, апремиласта — на 7-й и 8-й дни терапии. Авторы указали на отсутствие фармакокинетического взаимодействия препаратов и доказали возможность их совместного назначения без изменения профиля безопасности. Новые побочные явления у пациентов не зарегистрированы.

В ряде клинических наблюдений продемонстрированы эффективность и безопасность комбинированной терапии апремиластом и ингибитором IL17 секукинумабом для лечения псориаза тяжелой степени тяжести, рефрактерного к предшествующей терапии. Авторы указали на отсутствие увеличения частоты побочных явлений [15–17].

Российскими авторами опубликована серия из трех клинических наблюдений успешной комбинированной терапии апремиластом с метилпреднизолоном или метотрексатом для терапии активного псориатического артрита [18].

В 2018 г. были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного исследования по сравнению эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии апремиластом [19]. Были изучены 148 историй болезни пациентов с псориазом, которые получали монотерапию или комбинированную терапию апремиластом с фототерапией, системными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами. Апремиласт добавляли после 12 нед монотерапии одним из перечисленных методов. Авторы указали на отсутствие статистически значимых различий между группами: через 16 нед терапии PASI 50 достигли 37,1% пациентов на комбинированной и 44,1% пациентов на монотерапии. При этом более чем у 50% пациентов, находящихся на комбинированной терапии, отмечались тяжелое, упорное течение псориаза, наличие активного псориатического артрита, неэффективность предшествующей терапии системными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами. Авторы сообщили, что комбинация апремиласта с другими системными методами лечения не увеличивала частоту возникновения нежелательных явлений. Несмотря на ретроспективный характер исследования, авторы рассматривают возможность использования апремиласта в составе комбинированной терапии для лечения тяжелого рецидивирующего псориаза, рефрактерного к монотерапии.

В наших наблюдениях у пациентов с тяжелым псориазом и активным псориатическим артритом и недостаточной эффективностью метотрексата в анамнезе к монотерапии апремиластом при недостаточном ответе на лечение (к 14-й нед PASI 50 не достигнут) был добавлен метотрексат в дозе 10–15 мг 1 раз/нед. Комбинация апремиласта с метотрексатом способствовала достижению низкой активности псориатического артрита (по DAS28 и DAPSA) и регрессу кожных высыпаний (достижение PASI 75 и PASI 90 к 26-й нед терапии).

Заключение

Согласно представленным клиническим наблюдениям, при псориазе тяжелой и средней степени тяжести и псориатическом артрите с высокой и умеренной активностью применение апремиласта в дозе 30 мг

2 раза/сут в комбинации с метотрексатом в дозе 10–15 мг позволяет достичь выраженной положительной динамики в виде регресса высыпаний и снижения активности псориатического артрита без повышения дозы, несмотря на предшествующее отсутствие эффекта от монотерапии этими препаратами. Наши наблюдения согласуются с описанными в литературе данными об эффективной и безопасной комбинации терапии апремиластом с другими системными методами лечения псориаза и псориатического артрита.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Статья публикуется по результатам научного проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда (грант № 18-15-00372 «Прогно-

зирование ответа на таргетную терапию среднетяжелого и тяжелого псориаза»).

Информированное согласие. От каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию медицинских данных и изображений.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Кубанов А.А. — концепция, разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; Карамова А.Э. — концепция, дизайн, интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи; Артамонова О.Г. — анализ литературы, сбор данных, интерпретация данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Menter A, Gottlieb A, Feldman S. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826–850. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
- Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов (РОДиК), 2016. — 768 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem.* Ed by AA Kubanov. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov (RODiK); 2016. 768 p. (In Russ).]
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2017. — №6. — С. 22–33. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. The assessment of the incidence of skin disorders in Russian Federation in 2003–2016. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;(6):22–33. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
- Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology.* 2017;56(12):2109–2113. doi: 10.1093/rheumatology/kex323.
- Griffiths C, Augustin M, Naldi L, et al. Patient-dermatologist agreement in psoriasis severity, symptoms and satisfaction: results from a real-world multinational survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1523–1529. doi: 10.1111/jdv.14937.
- Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):871–881. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.018.
- 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. *Cellular signaling.* 2016;28(7):753–763. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.007.
- Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M, et al. Apremilast in psoriasis — a prospective real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):254–259. doi: 10.1111/jdv.14598.
- Papp K, Reich K, Leonardi C, 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 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):37–49. doi:10.1016/j.jaad.2015.03.049.
- Reich K, Gooderham M, Green L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(3):507–517. doi: 10.1111/jdv.14015.
- Wells A, Edwards C, Kivitz A, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology.* 2018;57(7):1253–1263. doi: 10.1093/rheumatology/key032.
- Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2017;77(4):459–472. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.
- AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of apremilast in combination with other therapies for treatment of chronic plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(4):313–316. doi: 10.1177/1203475416631328.
- Liu Y, Zhou S, Nissel J, et al. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(6):456–465. doi: 10.1002/cpdd.109.
- Rothstein BE, McQuade B, Greb JE, et al. Apremilast and secukinumab combined therapy in a patient with recalcitrant plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(5):648–649.
- Hadi A, Lebwohl M. et al. Secukinumab and apremilast combination therapy for recalcitrant psoriasis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.* 2017;2(2):59–61. doi: 10.1177/247553031700200203.
- Nisar MK. Combining secukinumab and apremilast to successfully treat refractory psoriatic skin and joint disease: a novel approach. *Eur J Rheumatol.* 2019;6(1):60–61. doi: 10.5152/eur-jrheum.2018.17188.
- Логинава Е.Ю., Коротаева Т.В. Опыт клинического применения апремиласта при псориатическом артрите // *Современная ревматология.* — 2018. — Т.12. — №3. — С. 103–108. [Loginova EYu, Korotaeva TV. Clinical experience with apremilast for psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018;12(3):103–108. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-103-108.
- Ighani A, Georgakopoulos JR, Walsh S, et al. A comparison of apremilast monotherapy and combination therapy for plaque psoriasis in clinical practice: a Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):623–626. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.060.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Артамонова Ольга Григорьевна [Olga G. Artamonova; MD];** адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3 bld. 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia]; e-mail: artamonova_olga@list.ru, SPIN-код: 3308-3330, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Alexey A. Kubanov, MD, Phd, Professor]; e-mail: alex@cnikvi.ru, SPIN-код: 8771-4990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Карамова Арфена Эдуардовна, к.м.н. [Arfenuya E. Karamova, MD, PhD]; e-mail: karamova@cnikvi.ru, SPIN-код: 3604-6491, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>