

Опыт применения ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа для лечения пациентов с псориатическим артритом, псориазом и коморбидными заболеваниями

И.З.Гайдукова^{✉1}, Е.А.Трофимов¹, Н.Е.Пыхалова², М.А.Малахова², О.В.Инамова³, В.И.Мазуров¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России.

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

²МБУЗ «Красноармейская центральная районная больница».

353800, Россия, Краснодарский край, станица Полтавская, ул. Просвещения, д. 59, к. 3;

³СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25».

190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30

✉ubp1976@list.ru

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Недавно в качестве препарата для лечения ПсА и псориаза был зарегистрирован апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ИФДЭ-4). Представляется перспективным применение ИФДЭ-4 для лечения пациентов с ПсА, псориазом и коморбидными состояниями.

Цель исследования – на основании собственного клинического опыта оценить эффективность и безопасность применения апремиласта для лечения больных ПсА и псориазом с коморбидными состояниями.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ состояния 12 пациентов с активным ПсА и псориазом, получавших терапию апремиластом. Терапию апремиластом проводили врачи реальной клинической практики в соответствии с инструкцией по применению препарата. Коллекционировали исходные и полученные на фоне лечения апремиластом клинические и лабораторные показатели, отражающие активность ПсА и псориаза, а также данные о коморбидности и нежелательных явлениях.

Результаты. У 9 из 12 пациентов с активным ПсА и псориазом (средний возраст – 46±15,56 года) на фоне терапии наблюдались уменьшение выраженности кожного и суставного синдрома, разрешение внескелетных проявлений (увеит) и снижение лабораторной активности. Отменили лечение из-за отсутствия первичного ответа на терапию у 2 пациентов, из-за развития нежелательных явлений – у 1. Ухудшения коморбидной патологии, выявленной исходно у всех пациентов, не зафиксировано. Ни в одном случае не отмечено увеличения массы тела и/или дислипидемии. У 3 пациентов уменьшился индекс массы тела, у 2 стабилизировалось течение сахарного диабета, другие коморбидные состояния (хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и др.) не претерпели изменений на фоне лечения.

Выводы. Продемонстрирована возможность успешного применения ИФДЭ-4 для лечения пациентов с псориазом, ПсА, в том числе при наличии коморбидных состояний.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, апремиласт, фосфодиэстераза 4-го типа, таргетная синтетическая терапия, ожирение, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Гайдукова И.З., Трофимов Е.А., Пыхалова Н.Е. и др. Опыт применения ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа для лечения пациентов с псориатическим артритом, псориазом и коморбидными заболеваниями. *Дерматология* [Прил. к журн. Consilium Medicum]. 2018; 3: 9–14. DOI: 10.26442/2414-3537_2018.3.9-14

Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of patients with psoriatic arthritis, skin psoriasis and comorbidities

I.Z.Gaydukova^{✉1}, E.A.Trofimov¹, N.E.Pyhalova², M.A.Malahova², O.V.Inamova³, V.I.Mazurov¹

¹I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

²Krasnoarmeysk Central District Hospital.

353800, Russian Federation, Krasnodar Krai, stanitsa Poltavskaja, ul. Prosveshcheniia, d. 59, k. 3;

³Clinical Rheumatological Hospital №25. 190068, Russian

Federation, Saint Petersburg, ul. Bol'shaia Pod'iacheskaja, d. 30

✉ubp1976@list.ru

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine and entheses associated with psoriasis. Recently, as a drug for the treatment of PsA and psoriasis, apremilast, an inhibitor phosphodiesterase type 4 (IPDE-4) was registered. It seems promising to use IPDE-4 for the treatment of patients with PsA, psoriasis and comorbid conditions.

The aim of the study was to assess, based on our own clinical experience efficacy and safety of apremilast for the treatment of patients with PsA and psoriasis with comorbid conditions.

Materials and methods. A retrospective analysis of the condition of 12 patients with active PsA and psoriasis, who received therapy with apremilast. Apremilast based therapy is conducted by doctors of real clinical practice in accordance with the instruction on application of the drug. Collected baseline data as well as that received on the background of treatment apremilast clinical and laboratory indicators reflecting the activity of PsA and psoriasis, as well as data on comorbidity and undesirable phenomena.

Results. In 9 of 12 patients with active PsA and psoriasis (mean age – 46±15.56 years) on the background of therapy there was a decrease in the severity of cutaneous and articular syndrome, resolution of non-skeletal manifestations (uveitis) and reduction laboratory activity. The treatment was canceled due to a lack of primary response to therapy in 2 patients, due to the development of adverse events – in 1 deterioration. The comorbid pathology revealed initially in all patients was not recorded. Neither in one case, there was no increase in body weight and / or dyslipidemia. In 3 patients the body mass index decreased, in 2 the course of diabetes mellitus stabilized, others Comorbid conditions (chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, peptic ulcer disease, etc.) did not undergo changes in the background.

Conclusions. The possibility of the successful use of IPDE-4 for treatment of patients with psoriasis, PsA, including in the presence of comorbid conditions.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, apremilast, phosphodiesterase 4 type, targeted synthetic therapy, obesity, dyslipidemia, cardiovascular disease.

For citation: Gaydukova I.Z., Trofimov E.A., Pyhalova N.E. et al. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of patients with psoriatic arthritis, skin psoriasis and comorbidities. *Dermatology* [Suppl. Consilium Medicum]. 2018; 3: 9–14. DOI: 10.26442/2414-3537_2018.3.9-14

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом [1, 2]. Основная цель лечения ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрит, спондилит, энтезит, дактилит, кожные проявления псориаза), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования,

увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска возникновения или усугубления коморбидных заболеваний [3–6].

Одновременное достижение улучшения состояния опорно-двигательного аппарата, увеличения продолжительности жизни при отсутствии ухудшения со стороны коморбидных состояний представляет определенные сложности. Объяснением тому является несколько при-

чин, связанных с особенностями патогенеза заболевания и характером влияния применяемого лечения на коморбидные состояния (рис. 1).

Известно, что ПсА и псориаз характеризуются высокой встречаемостью таких коморбидных состояний, как сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, бессимптомная гиперурикемия или подагра, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др. [7–9]. Коморбидные состояния не только определяют повышенную смертность пациентов с ПсА и псориазом, но и ассоциируются с быстрым прогрессированием патологии опорно-двигательного аппарата и худшим ответом на проводимое лечение [10–12]. «Порочный круг» взаимосвязей ПсА и сердечно-сосудистой патологии схематически представлен на рис. 1.

Показано, что по сравнению с общей популяцией при псориазе и ПсА риск смерти от ССЗ выше в 1,5 раза, а факторы сердечно-сосудистого риска – ССР (курение, ожирение, дислипидемия) встречаются чаще [10–12] и независимо ассоциируются с риском появления и прогрессирования кожных и суставных проявлений при ПсА и псориазе, а также с худшим ответом на терапию патологии опорно-двигательного аппарата. Появление признаков артрита у подростков с псориазом наблюдается в основном при наличии избыточной массы тела, а нарушение баланса адипокинов независимо ассоциируется с изменением концентрации клеток-прекурсоров остеобластов и прогрессирующим эрозивным процессом в костной ткани у больных ПсА [13, 14]. С-реактивный белок (СРБ) является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [7].

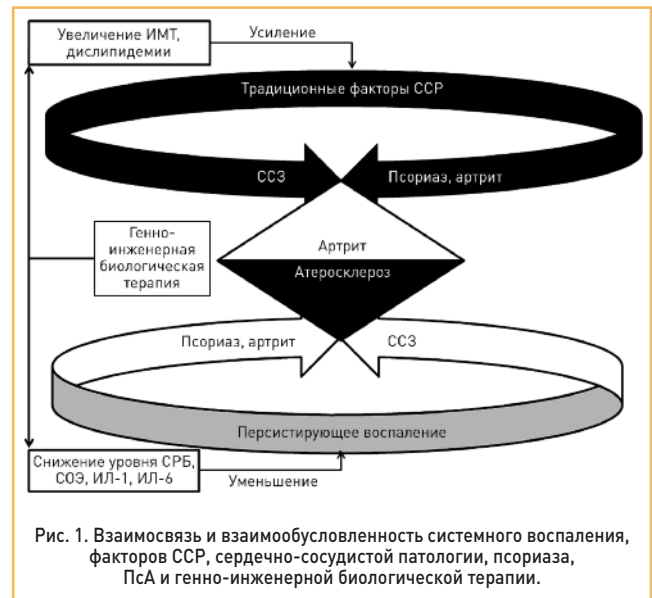
Указанные особенности представляются важными при выборе лекарственной терапии псориаза и ПсА [6, 7, 14], так как разрешение воспаления при использовании ряда современных препаратов сопровождается, с одной стороны, уменьшением эндотелиальной дисфункции, а с другой – усугублением ССР за счет увеличения проатерогенной направленности липидного спектра крови и ожирения, что может потребовать отдельной коррекции (например, назначения диеты, статинов) [6–16]. Это особенно важно для больных ПсА и псориазом, имеющих исходно высокий ССР.

Существуют два пути контроля течения коморбидной патологии на фоне лекарственной терапии. Первый путь подразумевает коррекцию патологических изменений по мере их появления (вторичная профилактика), второй – применение средств, уменьшающих вероятность возникновения патологических состояний (первичная профилактика). Так, можно назначить пациенту низкохолестериновую диету и статины при появлении или усугублении дислипидемии, а можно использовать препараты, не увеличивающие риск нарушений липидного обмена. С целью первичной профилактики развития или усугубления течения коморбидных состояний представляется перспективным применение ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа (ИФДЭ-4) при лечении пациентов с псориазом и ПсА.

Цель работы – на основании собственного клинического опыта оценить эффективность и безопасность применения апремиласта для лечения больных ПсА и псориазом с коморбидными состояниями.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ терапии апремиластом 12 пациентов с ПсА. Апремиласт (Отесла®, «Селджен») назначали врачи реальной клинической практики в соответствии с инструкцией по применению препарата.



Начальная доза препарата составила 10 мг/сут, поддерживающая – 60 мг/сут (таблетки по 30 мг, 2 раза в сутки внутрь). Эскалация дозы до поддерживающей проводилась также согласно инструкции к препарату.

У больных псориазом и ПсА исходно и в динамике анализировали клинические и лабораторные данные. Выраженность поражения кожи оценивали с помощью индекса BSA (Body Surface Area), при котором ладонь пациента принимали за 1% площади тела. Определить в полном объеме тяжесть псориатического поражения кожи (эритема, шелушение, инфильтрация) не представлялось возможным, так как в условиях реальной клинической практики лечащие врачи не измеряли PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Вместе с тем динамика площади поражения кожи хорошо отражает тяжесть псориаза, поэтому индекс BSA использовался как показатель эффективности терапии.

Активность ПсА оценивали путем подсчета числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 66/68. Определяли уровень СРБ (высокочувствительным методом) и СОЭ по стандартным методикам. Уровень СРБ в динамике изучали у всех пациентов: через 3 мес – у 4 и через 6 мес – у 9. Через 6 мес терапии СОЭ не исследовали.

Учитывали время наступления эффекта лечения, за которое принимали время, соответствующее уменьшению ЧБС и ЧПС вдвое по сравнению с исходными показателями при одновременном снижении уровня СРБ и/или СОЭ.

Определяли наличие у пациентов коморбидных состояний и их динамику на фоне лечения. Анализировали сообщения о нежелательных явлениях (НЯ).

Данные для статистической обработки и анализа были взяты из первичной медицинской документации после получения информированного согласия пациентов на их обработку. Все данные обрабатывали под индивидуальными кодами, не позволяющими идентифицировать пациента. Фотографии выполнены и публикуются с согласия пациентов.

Статистический анализ проводили с применением методов описательной статистики. Для оценки достоверности различий внутри группы использовали критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $46 \pm 15,56$ года, соотношение полов 1:1 (6 мужчин/6 женщин). ПсА соответствовал критериям CASPAR (2006 г.) для ПсА у всех обследованных пациен-

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных показателей активности псориаза и ПСА на фоне применения апремиласта

Пациент	Возраст, лет	Пол	Длительность симптомов ПСА или псориаза, годы	Синтетические базисные препараты	Исходно						Через 3 мес терапии						Через 6 мес терапии						Эффективность лечения ПСА	Время появления эффекта после начала лечения, мес
					ЧБС	ЧПС	СО ₂ , мм/ч	СРБ, мг/л	BSA	Увент/иридоциклит	ЧБС	ЧПС	СО ₂ , мм/ч	СРБ, мг/л	BSA	Рецидивы/увета/иридоциклита	ЧБС	ЧПС	СРБ, мг/л	BSA	Рецидивы/увета/иридоциклита			
1	66	Женский	40	-	7	2	25	45	8	-	1	0	18	Н.д.	3	-	1	-	1,2	0	-	Низкая активность или ремиссия	2	
2	61	Мужской	30	-	10	1	30	40	7,5	+	2	0	11	Н.д.	2	-	2	-	3,6	1	-	Низкая активность или ремиссия	1	
3	44	Женский	15	Метотрексат	6	0	15	70	6	-	0	0	8	Н.д.	1	-	-	-	1,1	1	-	Низкая активность или ремиссия	1	
4	45	Мужской	18	Метотрексат	10	1	25	75	2	+	2	0	14	Н.д.	1	-	2	-	1,9	0,5	-	Низкая активность или ремиссия	1	
5	25	Мужской	6	-	6	2	15	20	5	+	1	0	9	Н.д.	2	-	1	-	5,4	1	-	Низкая активность или ремиссия	2	
6	31	Мужской	11	Метотрексат	6	0	20	15	6	-	0	0	2	Н.д.	2	-	-	-	12	0	-	Низкая активность или ремиссия	1	
7	26	Женский	20	Лефлуномид	10	1	30	40	15	-	2	0	12	Н.д.	3	-	2	-	7,5	0	-	Низкая активность или ремиссия	1	
8	48	Женский	30	Метотрексат	10	2	20	70	18	-	0	0	14	Н.д.	6	-	-	-	4,9	0,5	-	Низкая активность или ремиссия	1	
9	27	Женский	4	Метотрексат	5	0	20	20	12	-	5	0	17	23	18	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	0	
10	57	Мужской	30	Циклоспорин А	10	1	30	41	2	-	10	1	18	34	3	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	0	
11	64	Женский	5	Метотрексат	19	15	33	55	9	+	9	6	21	24	6	+	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	1	
12	58	Мужской	4	-	24	12	42	34	16	-	10	8	28	8	9	Н.д.	Н.д.	Н.д.	4,4	Н.д.	-	Низкая активность или ремиссия	1	

Примечание. Все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты внутрь и использовали глюкокортикостероиды местно. Через 6 мес терапии СОЭ не исследовали. Здесь и далее в табл. 2: «+» – наличие признака; «-» – отсутствие признака; н. д. – нет данных.

Таблица 2. Коморбидность и НЯ у пациентов с псориазом и ПсА, получающих лечение апремиластом

Пациент	Возраст, лет	Пол	Патология сердечно-сосудистой системы	Артериальная гипертензия	ИМТ≥30 кг/м ²	Дислипидемия	Сахарный диабет	Патология органов дыхания	Курение	Другие коморбидные состояния	НЯ на фоне лечения	Отмена лечения из-за НЯ	Отмена лечения из-за неэффективности
1	66	Женский	+	Н. д.	+	+	-	-	-	Н. д.	+	-	-
2	61	Мужской	+	+	+	+	-	Н. д.	+	Н. д.	+	-	-
3	44	Женский	Н. д.	Н. д.	+	+	-	Н. д.	Н. д.	-	-	-	-
4	45	Мужской	+	+	+	+	-	-	+	Патология почек и МВС/анемия	+	-	-
5	25	Мужской	-	-	+	+	-	-	+	Патология ЖКТ/патология почек и МВС	+	-	-
6	31	Мужской	-	+	-	Н. д.	-	+	+	Патология ЖКТ/опухоли	-	-	-
7	26	Женский	-	+	-	+	-	-	В анамнезе	Патология почек и МВС	-	-	-
8	48	Женский	Н. д.	Н. д.	+	Н. д.	-	-	Н. д.	Патология ЖКТ/почек и МВС/анемия	+	-	-
9	27	Женский	-	-	-	+	+	+	+	Патология ЖКТ	+	-	+
10	57	Мужской	+	+	+	-	-	-	+	Патология ЖКТ	-	-	+
11	64	Женский	+	+	-	+	+	-	-	Патология ЖКТ/анемия	+	+	-
12	58	Мужской	+	+	+	+	+	+	+	Патология ЖКТ/почек и МВС/анемия	+	-	-

Примечание. МВС – мочевыделительная система.

тов. Ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия, по данным истории болезни, имелась у 7 из 12 пациентов, индекс массы тела (ИМТ) превышал 30 кг/м² у 8, дислипидемия выявлена у 9, курили 8 пациентов (1 из них в прошлом). Данные об особенностях клинического и коморбидного статуса пациентов, а также о динамике кожного, суставного синдромов, лабораторные показатели представлены в табл. 1, 2.

Лечение было отменено у 3 больных: у 2 из-за отсутствия эффекта, 1 – из-за развития НЯ (бронхиальная астма). У 9 пациентов отмечен эффект терапии в среднем через 1,0±0,6 мес; средний срок наблюдения за этими пациентами составил 6 мес. Пациентов, у которых лечение не дало результата, наблюдали в течение 3 мес.

Среднее ЧБС за 3 мес терапии уменьшилось с 10,25±5,71 до 3,5±3,9, ЧПС – с 3,08±4,9 до 1,25±2,73, уровень СРБ – с 43,75±20,37 до 16,0±11,31, BSA – с 12,5±4,49 до 7,5±2,12% [*p*<0,05 при сравнении исходных и достигнутых значений ЧБС, СРБ, BSA].

У 4 из 12 пациентов на момент начала терапии апремиластом имелся увеит: острый увеит выявлен у 1 пациента, хронический рецидивирующий – 2, рецидивирующий – 1 (см. табл. 1). Во всех случаях отмечалось разрешение воспаления (одновременно проводилось лечение местными препаратами под наблюдением офтальмолога). За 6 мес терапии у 1 пациента с исходно рецидивирующей формой увеита однократно наблюдался его рецидив, который был купирован местными средствами. Увеита de novo и других парадоксальных реакций на лечение не отмечено.

Коморбидные состояния на фоне терапии изменений не претерпели. У 3 больных выявлены уменьшение ИМТ и стабилизация обмена глюкозы (у 2 пациентов была снижена доза инсулина, достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина).

За 6 мес терапии апремиластом зафиксировано 8 НЯ (бронхиальная астма), не связанное с применением препарата и послужившее поводом для его отмены, наблюдалось у 1 пациента. Остальные 7 НЯ не потребовали

отмены лечения апремиластом, купировались самостоятельно или на фоне амбулаторного лечения и были расценены как легкие: тошнота при первом применении препарата (у 3 больных), головная боль, не связанная с повышением артериального давления (2), головокружение (2).

Обсуждение

Ретроспективное наблюдение за пациентами с псориазом и ПсА, которым врачи в реальной клинической практике назначили ИФДЭ-4 (апремилас), продемонстрировало ряд важных тенденций. Клинически значимой находкой явилось то, что большинство пациентов имели коморбидные заболевания (в большинстве случаев – артериальная гипертензия, различные формы ишемической болезни сердца, ожирение, заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта – ЖКТ), причем каждый 2-й пациент был курильщиком. Это соответствует представлениям о коморбидности при ПсА и одновременно определяет высокий риск прогрессирования таких сопутствующих заболеваний, как ожирение, дислипидемия в случае назначения генно-инженерных биологических препаратов или ингибиторов янус-киназ [6–14]. В мета-анализе R.Lupoli и соавт. [10] и исследовании M.Labitigan и соавт. [12] показано, что именно у лиц с ПсА (но не ревматоидным артритом) чаще не удается достигнуть минимальной активности болезни при наличии избыточной массы тела. Известно, что имеются патогенетические механизмы, определяющие взаимное потенцирующее влияние псориаза, ПсА и ожирения [18]. В связи с этим выбор ИФДЭ-4 представляется закономерным и патогенетическим обоснованным. В клинических наблюдениях и экспериментах на животных показано, что подавление активности ФДЭ-4 приводит к стабилизации или улучшению липидного обмена и, как следствие, ассоциируется со стабилизацией когнитивных функций, в том числе при липидсвязанных состояниях. Напротив, гиперэкспрессия ФДЭ-4-В ассоциируется с нарушением липидного обмена, развитием ожирения, когнитивных расстройств, алкогольного стеатоза [19–22].

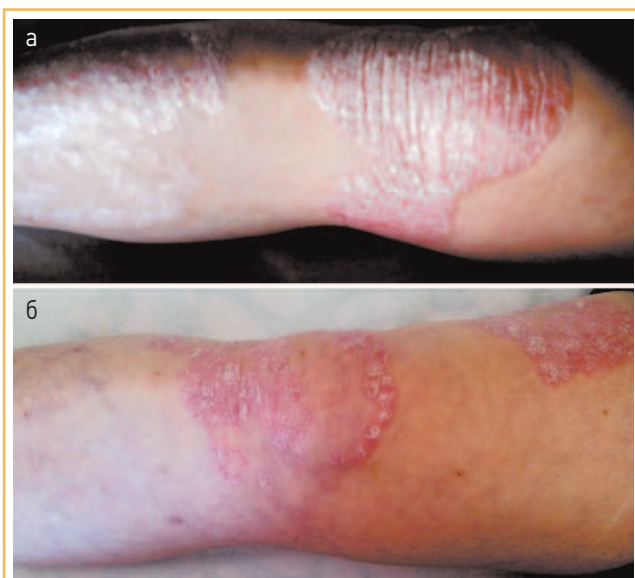


Рис. 2. Регрессия псориаза и синовита правого коленного сустава через 3 мес терапии апремиластом (собственные данные): а – активная псориазическая бляшка, вынужденное положение правой нижней конечности (сгибание) из-за синовита правого коленного сустава до начала терапии; б – регресс псориаза, полное разгибание правого коленного сустава на фоне терапии.

Поэтому представляется закономерным улучшение проявлений метаболического синдрома (уменьшение ИМТ, достижение целевого уровня гликированного гемоглобина и снижение потребности в инсулине), которое мы наблюдали. Наши данные согласуются с результатами литературных источников, показавшими в эксперименте на животных с искусственно смоделированным ожирением разного генеза возможность стабилизации липидного обмена после ингибирования ФДЭ-4 [19, 20].

Согласуется с полученными нами результатами и представленное Е. Paradavid и соавт. клиническое наблюдение, в котором продемонстрировано быстрое обратное развитие кожных проявлений псориаза при применении

апремиласта. В указанной работе особое внимание авторы уделили тому, что пациент имел ожирение, сердечно-сосудистую коморбидность и являлся курильщиком. Как и в представленном Е. Paradavid и соавт. случае [23], у большинства пациентов мы наблюдали быстрый ответ на лечение (см. табл. 1, рис. 2) без ухудшения течения коморбидных состояний.

Тот факт, что апремиласт показал хороший ответ в группе пациентов с псориазом и ПсА, не требует особого объяснения, так как известно, что ИФДЭ-4, блокируя превращение циклического аденозинмонофосфата в аденозинмонофосфат, способствует уменьшению концентрации фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-12, ИЛ-17 и ИЛ-23 и увеличению концентрации ИЛ-10, что клинически проявляется уменьшением активности ПсА и псориаза, показанным в нескольких многоцентровых слепых плацебо-контролируемых сравнительных клинических исследованиях [24–27].

В представленном нами ретроспективном исследовании установлено положительное действие апремиласта не только на кожные проявления псориаза и опорно-двигательный аппарат, но и на увеит/иридоциклит. В литературе мы не встретили данных о влиянии ИФДЭ-4 на поражение органа зрения у пациентов с ПсА. Ввиду малочисленности выборки настоящая работа не позволяет сделать выводы об эффективности апремиласта при увеите, но полученные результаты важны для инициации исследований в этом направлении.

Заключение

Результаты представленной работы продемонстрировали эффективность и безопасность ИФДЭ-4 для лечения больных с высокой активностью ПсА и псориаза и коморбидными состояниями. Полученные результаты важны для реальной клинической практики, несмотря на то, что наблюдение имеет такие ограничения, как малый объем выборки, ретроспективный характер и открытый его дизайн. Дополнительные многоцентровые исследования с включением большего числа пациентов необходимы для подтверждения полученных результатов.

Литература/References

1. Мазуров В.И. Болезни суставов. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2008. / Mazurov V.I. Bolezni sustavov. Rukovodstvo dlia vrachei. SPb.: SpetsLit, 2008. [in Russian]
2. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (6): 657–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660> / Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. i dr. O terminologii spondiloartritov. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015; 53 (6): 657–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660> [in Russian]
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. http://mzdrav.rk.gov.ru/file/Psoriaz_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh psoriazom. http://mzdrav.rk.gov.ru/file/Psoriaz_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf [in Russian]
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазическим артритом. http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh psoriaticheskim artritom. http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf [in Russian]
5. 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 Rheumatol 2016; 68 (5): 1060–71. DOI: 10.1002/art.39573
6. 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
7. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013; 133 (2): 377–85. DOI: 10.1038/jid.2012.339
8. Гайдукова И.З., Ребров А.П. Риск появления ишемической болезни сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) и псориазическим артритом по результатам десятилетнего проспективного наблюдения (исследование Прогресс). Клинист. 2016; 10 (3): 26–31. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-26-31 / Gaidukova I.Z., Rebrov A.P. Risk poavleniia ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh ankiroziruushchim spondilitom (bolezniu Bekhtereva) i psoriaticheskim artritom po rezul'tatam desiatiletnego prospektivnogo nabludeniia (issledovanie Progress). Klinistsit. 2016; 10 (3): 26–31. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-26-31 [in Russian]
9. Ребров А.П., Никитина Н.М., Гайдукова И.З. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазическом и ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2011; 83 (5): 20–4. / Rebrov A.P., Nikitina N.M., Gaidukova I.Z. Faktory riska razvitiia serdечно-sosudistykh zabolevaniy pri psoriaticheskome i revmatoidnom artritakh. Therapeutic Archive. 2011; 83 (5): 20–4. [in Russian]
10. Lupoli R, Pizzicato P, Scalera A et al. Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther 2016; 18 (1): 297.
11. Russolillo A, Iervolino S, Peluso R et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. Rheumatology (Oxford) 2013; 52 (1): 62–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kes242
12. Labitigan M, Bahçe-Altuntas A, Kremer JM et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014; 66 (4): 600–7. DOI: 10.1002/acr.22185
13. Yu Xue, Li Jiang, Qingqing Cheng et al. Adipokines in Psoriatic Arthritis Patients: The Correlations with Osteoclast Precursors and Bone Erosions. PLoS One 2012; 7 (10): e46740. DOI: 10.1371/journal.pone.0046740
14. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S et al., on behalf of the CaRRDs Study Group Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor a blockers. Ann Rheum Dis 2014; 73 (6): 1157–62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202812
15. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. М.: Е-нот, 2017. / Mazurov V.I., Trofimov E.A. Revmatologija. Farmakoterapiia bez oshibok: rukovodstvo dlia vrachei. M.: E-noto, 2017. [in Russian]
16. Wu C, Rajagopalan S. Phosphodiesterase-4 inhibition as a therapeutic strategy for metabolic disorders. Obes Rev 2016; 17 (5): 429–41. DOI: 10.1111/obr.12385
17. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf 2017; 16 (3): 381–5.
18. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: Exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. Clin Experim Rheumatol 2015; 33 (5; Suppl. 93): S2–S6.
19. Clapcote SJ. Phosphodiesterase-4B as a Therapeutic Target for Cognitive Impairment and Obesity-Related Metabolic Diseases. Adv Neurobiol 2017; 17: 103–31. DOI: 10.1007/978-3-319-58811-7_5
20. Jensterle M, Salamun V, Kocjan T et al. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese

- PCOS women: a pilot randomized study. J Ovarian Res 2015; 8: 32. DOI: 10.1186/s13048-015-0161-3
21. Jensterle M, Kocjan T, Janez A. Phosphodiesterase 4 inhibition as a potential new therapeutic target in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (8): E1476–81. DOI: 10.1210/jc.2014-1430
 22. Avila DV, Barker DF, Zhang J et al. Dysregulation of hepatic cAMP levels via altered Pde4b expression plays a critical role in alcohol-induced steatosis. J Pathol 2016; 240 (1): 96–107. DOI: 10.1002/path.4760
 23. Papadavid E, Kokkalis G, Polyderas G et al. Rapid clearance of erythrodermic psoriasis with apremilast. J Dermatol Case Rep 2017; 11 (2): 29–31. DOI: 10.3315/jdcr.2017.1246
 24. 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 [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
 25. 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
 26. Crowley J, Thaçi D, Joly P et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for >156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). J Am Acad Dermatol 2017; 77 (2): 310–7.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.01.052
 27. Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2016; 75 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1164

Сведения об авторах

Гайдукова Инна Зурабиевна – д-р мед. наук, доц. каф. терапии и ревматологии им. Э.Э.Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: ubp1976@list.ru

Трофимов Евгений Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и ревматологии им. Э.Э.Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: Evgeniy.trofimov@szgmu.ru

Пыхалова Наталья Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части МБУЗ «Красноармейская ЦРБ». E-mail: crbkrs@mail.kuban.ru

Малахова Мария Александровна – врач-ревматолог, зав. поликлиникой МБУЗ «Красноармейская ЦРБ». E-mail: crbkrs@mail.kuban.ru

Инамова Оксана Владимировна – канд. мед. наук, глав. врач СПб ГБУЗ «КРБ №25». E-mail: b25@zdrav.spb.ru

Мазуров Вадим Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и ревматологии им. Э.Э.Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», засл. деят. науки РФ. E-mail: maz.nwgm@yandex.ru