

Применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов с псориатическим артритом

Мазуров В.И., Трофимов Е.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические препараты (или блокаторы сигнальных путей). К последней группе препаратов относится апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4. Полученные к настоящему времени данные контролируемых исследований свидетельствуют о том, что апремиласт эффективен и безопасен при лечении псориаза и ПсА. Перспективы применения апремиласта при ПсА связаны с возможностью использовать препарат у пациентов с неэффективностью БПВП или ГИБП.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; апремиласт; фосфодиэстераза; таргетная терапия.

Контакты: Вадим Иванович Мазуров; maz.nwgm@yandex.ru

Для ссылки: Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2017;11(2):75–79.

Use of phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with psoriatic arthritis

Mazurov V.I., Trofimov E.A

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015*

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine, and entheses, which is associated with psoriasis. The pathological process is localized mainly in the tissues of the locomotor system and leads to the development of erosive arthritis, intra-articular osteolysis, and spondyloarthritis. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), biological agents (BAs), and targeted synthetic drugs (or signaling pathway blockers) are used to treat PsA. The latter group of drugs includes apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor. Recent data of controlled studies suggest that apremilast is effective and safe in treating psoriasis and PsA. Prospects for the use of apremilast in PsA are associated with the possibility of giving the drug to patients because of the inefficacy of DMARDs or BAs.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; apremilast; phosphodiesterase; targeted therapy.

Contact: Vadim Ivanovich Mazurov; maz.nwgm@yandex.ru

For reference: Mazurov V.I., Trofimov E.A. Use of phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):75–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-75-79>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Псориаз выявляется у 1–3% населения, одинаково часто у мужчин и женщин. ПсА развивается у 5–7% больных псориазом. Дебют заболевания может наблюдаться в любом возрасте, но чаще всего начало болезни приходится на возраст от 20 до 50 лет [1].

Этиология и патогенез ПсА до конца не изучены. Обнаружена ассоциация псориаза с HLA-антигенами В13, В16, В17, В27, В38, В39, DR4, DR7. Установлено, что наличие HLA-B27 сопровождается поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений), а DR4 —

эрозивным артритом периферических суставов, HLA-Cw6 — ранним началом заболевания, HLA-B27-, В39- и TNF- α -308-аллелей — прогрессированием заболевания, полиморфизм гена рецептора к интерлейкину (ИЛ) 23 (*IL-23R*) — ПсА [2].

Провоцировать появление первых признаков болезни могут инфекционные агенты (стрептококк, стафилококк, грибковая инфекция, ВИЧ и другие ретровирусы), эндокринные факторы (пубертатный период и период менопаузы, беременность), заболевания желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (гастрит, холецистит, дисбактериоз кишечника), психоэмоциональный стресс, прием лекарственных средств (препараты лития, β -адреноблокаторы, аминохинолиновые средства, иногда нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП) [3, 4].

Патогенез ПсА связан с нарушением взаимодействия между Т-лимфоцитами, кератиноцитами, фибробластами и синовиоцитами. Под влиянием провоцирующих факторов у предрасположенных лиц образуются дефектные кератиноциты, представляющие собой кожный антиген и активирующие местную иммунную защиту (фагоциты, CD4-, CD8- и В-лимфоциты, натуральные киллеры с выработкой провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1, фактор некроза опухоли α – ФНО α , – ИЛ8, интерфероны, колониестимулирующие факторы). В организме формируются сенсibilизированные лимфоциты и антитела к аутоантигену, повреждающие собственные ткани с формированием в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). ЦИК элиминируются фагоцитарной системой, но при ее несостоятельности развивается иммунокомплексное повреждение тканей. Возникает порочный круг: поступление антигена → иммунная реакция → повреждение тканей → поступление антигена → аутоиммунная реакция и т. д. [2].

В большинстве случаев (67–70%) ПсА начинается уже на фоне существующего кожного псориаза, у 10% больных суставной и кожный синдромы возникают одновременно, а у остальной части пациентов (около 20%) поражение суставов опережает появление поражения кожи на несколько недель, месяцев и даже десятков лет. Начало заболевания может быть острым, подострым или постепенным. Обычно суставной синдром развивается остро, реже подостро в виде стойкой артралгии, с присоединением у каждого второго больного ярко выраженных признаков воспаления. К типичным клиническим проявлениям ПсА относят: асимметричное поражение суставов; вовлечение в процесс дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, сопровождающееся изменением их формы и сочетающееся с припухлостью околосуставных мягких тканей и синюшно-багровой окраской кожи над ними, что создает картину «симптома редиски», артрит I пальцев кистей и стоп; «осевой» характер поражения суставов кистей и стоп – одновременное поражение пястно-фалангового, проксимального и дистального межфаланговых суставов одного и того же пальца, припухлость околосуставных мягких тканей и своеобразную синюшно-багровую окраску кожи в области пораженных суставов с развитием «симптома сосиски», ахиллобурсит, подпяточный бурсит, вызывающие боль в области пяток (талалгии); энтезопатии (боль в области прикрепления связок и сухожилий); поражение малоподвижных суставов (грудино-ключичных, акромиально-ключичных); остеолитические изменения суставов кистей и стоп с развитием мутилирующего (обезобразивающего) артрита; рентгенологические признаки асимметричного сакроилиита и спондилита [5].

Системные проявления включают поражение органа зрения в виде конъюнктивита, иридоциклита, реже – эписклерита. Возможно развитие общих проявлений – потеря массы тела, амиотрофия. При тяжелой и злокачественной формах течения ПсА могут наблюдаться поражение сердца по варианту миокардита и эндокардита с вовлечением клапанного аппарата (чаще аортального клапана с развитием аортита); поражение почек (нефропатия, вторичный амилоидоз), поражение печени с формированием гепатита, возникновение генерализованной лимфаденопатии, синдрома Рейно, вовлечение в процесс нервной системы (полиневрит) и др.

Основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, псориаза), замедление

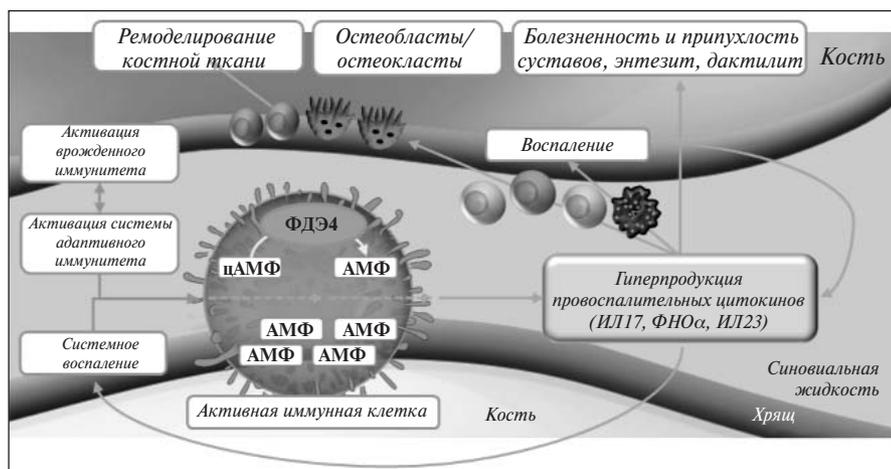
или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний [6].

Для лечения ПсА применяют НПВП, глюкокортикостероиды (ГК), главным образом внутрисуставные введения ГК, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), таргетные синтетические БПВП (или блокаторы сигнальных путей) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). НПВП – препараты первой линии терапии, которые назначают больным с активным ПсА в сочетании с внутрисуставным введением ГК или без него. Эффективность лечения оценивают каждые 3–6 мес [7].

В последние десятилетия для лечения ПсА с успехом используются БПВП. Препаратом первой линии является метотрексат (МТ), так как он оказывает благоприятное влияние на суставной и кожный компоненты заболевания. МТ назначают в дозе от 7,5 до 15 мг/нед внутрь. При увеличении дозы до 20–25 мг/нед используют внутримышечное или подкожное введение в комбинации с фолиевой кислотой (20 мкг/сут), которую вводят в дни, когда МТ не назначают. Доказана эффективность лефлуномида для замедления суставных деструкций и уменьшения выраженности кожного псориаза. Препарат используют в дозе 100 мг/сут в первые 3 дня, затем по 20 мг/сут. Применяют также салазопроизводные (сульфасалазин). Начинают лечение с 500 мг/сут в течение недели, затем дозу повышают на 500 мг/сут каждую неделю до терапевтической, составляющей 2–3 г/сут. Поддерживающая доза – 0,5–1,0 г/сут. Циклоспорин А хорошо зарекомендовал себя в лечении кожного псориаза. Препарат назначают в суточной дозе 2,5–3,0 мг/кг под контролем уровня креатинина сыворотки крови в процессе лечения. При неэффективности БПВП могут быть использованы таргетные синтетические БПВП. К данной группе препаратов относится апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), зарегистрированный для лечения псориаза и ПсА [8].

Несмотря на сложность и многогранность воспаления при ПсА, в нем присутствуют ключевые звенья. Одним из этих звеньев является ФДЭ 4-го типа – энзим, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму – аденозинмонофосфат (АМФ). Ингибиторы ФДЭ4 тормозят разрушение цАМФ и способствуют поддержанию высокого внутриклеточного уровня цАМФ, что снижает активность провоспалительных функций клеток. Хотя семейство ФДЭ состоит из 11 изоформ, ФДЭ4 является цАМФ-специфической и преобладающей изоформой, которая экспрессируется иммунными и провоспалительными клетками. ФДЭ4 является основным регулятором метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных клетках, вовлеченных в хроническое воспаление при ПсА [1, 5, 8].

Апремиласт ингибирует внутри клетки ФДЭ4, что ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции ФНО α , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17, ИЛ22 и других провоспалительных цитокинов, а также изменения уровня некоторых противовоспалительных цитокинов, например, ИЛ10. В клинических исследованиях у больных ПсА апремиласт значительно модулировал, но полностью не ингибировал белки плазмы крови: ИЛ1 α , ИЛ6, ИЛ8, моноцитар-



Роль ФДЭ4 в патогенезе воспалительных заболеваний

ный хемоаттрактивный белок 1, макрофагальный белок воспаления 1β, матриксную металлопротеиназу 3 и ФНОα [9, 10]. Через 40 нед лечения апремиластом отмечено снижение концентрации ИЛ17 и ИЛ23 и повышение концентрации ИЛ10 в плазме крови. У больных псориазом апремиласт уменьшал очаговые эпидермальные утолщения пораженных участков кожи, инфильтрацию клетками воспаления и экспрессию провоспалительных генов, включая гены индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ12/ИЛ23p40, ИЛ17A, ИЛ22 и ИЛ8 (см. рисунок).

Апремиласт — пероральный ингибитор ФДЭ4, который является представителем нового класса малых молекул (блокаторов сигнальных путей) в лечении активного ПсА. Препарат применяется при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости других БПВП, включая циклоспорин, МТ или лекарственные средства, применяемые вместе с УФА-излучением, а также при лечении активного ПсА у взрослых в монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе на предшествующую терапию БПВП или ее непереносимости. Также апремиласт показан пациентам, у которых терапия ГИБП не может быть использована по каким-либо причинам (инфекции, особенности введения ГИБП) или неэффективна. Апремиласт может применяться у больных с коморбидными заболеваниями (например, метаболический синдром, повышенный риск гепатотоксичности и др.) [4, 8].

Апремиласт хорошо всасывается, его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет примерно 73%. $T_{C_{max}}$ — приблизительно 2,5 ч. При приеме 1 раз в сутки накопление действующего вещества минимально, а при применении 2 раза в сутки оно составляет примерно 53% у здоровых людей и 68% у больных псориазом. Биодоступность апремиласта не нарушается при его использовании с едой, поэтому препарат можно применять независимо от приема пищи. У здоровых людей конечный $T_{1/2}$ апремиласта — в среднем 9 ч, с мочой выводится около 58% и с калом — 39% [6].

В рандомизированных клинических исследованиях (PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3) было доказано, что при ПсА апремиласт эффективен в отношении периферического артрита, дактилита, энтезита, псориаза, а также достоверно повышает физическую активность и улучшает качество жизни пациентов. Ответ по ACR20, ACR50, ACR70 наблю-

дался у 61,3; 30,7; 12% пациентов через 1 год терапии соответственно и у 66,5; 37,3; 21% пациентов через 2 года. Эффект терапии доказанно сохраняется в течение 3 лет лечения апремиластом. Препарат включен в рекомендации EULAR и GRAPPA для лечения пациентов с активным периферическим артритом, дактилитом, энтезитом, псориазом (в том числе псориазом ногтей) при неэффективности/непереносимости БПВП или хотя бы одного ГИБП [11].

Эффективность апремиласта в лечении ПсА была подтверждена в ходе другого исследования III фазы NCT01172938, в котором приняли участие 504 пациента с ПсА. Через 52 нед доля пациентов с

ответом по ACR20, которые получали апреиласт 20 или 30 мг дважды в день, составляла 63 и 54,6% соответственно. Кроме того, у пациентов было отмечено уменьшение/полное исчезновение отечности и болезненности суставов, в том числе при дактилите и энтезите [11].

Безопасность и эффективность апремиласта изучалась в регистрационных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях III фазы ESTEEM: 1257 пациентов с хроническим бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени были рандомизированы 2:1 для получения апреиласта 30 мг дважды в день и плацебо. К 16-й неделе 75% улучшения по шкале Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75, основной критерий эффективности) достигли 33,1% пациентов в исследовании ESTEEM I и 28% больных в исследовании ESTEEM II, что достоверно чаще, чем в группе сравнения (5,3 и 5,8% соответственно; $p < 0.0001$). Нежелательные явления, носившие умеренный характер, ограничивались тошнотой и рвотой и проходили в течение 1 мес [12].

Апремиласт следует применять с осторожностью у пациентов с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или нарушениями всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу), а также с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести и пониженной массой тела.

Апремиласт назначают внутрь независимо от времени приема пищи. Рекомендуемая доза — по 30 мг 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч. Требуется начальное титрование дозы, как показано в таблице. После первичного титрования дозы в случае перерыва в лечении повторного ее титрования не требуется.

При назначении апреиласта нет необходимости в обязательном постоянном мониторинге лабораторных показателей или скрининге на туберкулез до начала и на фоне лечения.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется изменения дозы. Дозу апреиласта следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин при оценке по формуле Кокрофта–Голта). При начальном титровании рекомендуется принимать только утреннюю дозу и пропускать вечернюю дозу. Нет необходимости в изменении дозы у пациентов с печеночной недостаточностью и пожилых больных.

О Б З О Р Ы

Схема титрования дозы апремиласта

День 1-й утро	День 2-й		День 3-й		День 4-й		День 5-й		День 6-й и далее	
	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
10	10	10	10	20	20	20	20	30	30	30

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в ходе клинических исследований III фазы ESTEEM 1 (NCT01194219) и ESTEEM 2 (NCT01232283) были нарушения со стороны ЖКТ – диарея (15,7%) и тошнота (13,9%). Указанные нарушения были в основном легкой или средней степени тяжести и только по 0,3% случаев каждой из этих НР были расценены как тяжелые. Данные НР возникали преимущественно в первые 2 нед лечения и обычно исчезали через 4 нед. Другими частыми НР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4%), головная боль (7,9%) и головная боль напряжения (7,2%). В целом большинство НР были легкой или средней степени тяжести. Реакции гиперчувствительности регистрировались редко. НР отмечены в ходе клинических исследований апремиласта при ПсА (n=1945) и псориазе (n=1184) [13].

Совместное применение с мощным индуктором изофермента цитохрома P450 3A4 (СУР3A4) рифампицином ведет к ослаблению системного действия и уменьшению эффективности апремиласта. Поэтому не рекомендуется комбинированное применение с апремиластом мощных индукторов изофермента СУР3A4 (например, рифампицина, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина и препаратов зверобоя продырявленного). При одновременном повторном использовании апремиласта и рифампицина AUC и C_{max} апремиласта снижаются соответственно на 72 и 43%. В условиях комбинированного назначения апремиласта с мощными индукторами изофермента СУР3A4 (например, рифампицином) клинический ответ может снижаться [14].

Во время клинических исследований апремиласт сочетали со средствами местной терапии (ГК, дегтярный шампунь, препараты салициловой кислоты для обработки волосистой части головы) и УФВ-фототерапией.

Не выявлено клинически значимого лекарственного взаимодействия между кетоконазолом и апремиластом.

Апремиласт можно комбинировать с сильными ингибиторами изофермента СУР3A4, такими как кетоконазол. Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между апремиластом и МТ у пациентов с ПсА, и эти препараты можно назначать совместно. Не отмечено фармакокинетического взаимодействия апремиласта и пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и норгестимат. Апремиласт можно комбинировать с пероральными контрацептивами.

Полученные к настоящему времени данные контролируемых исследований (ESTEEM 1–2) свидетельствуют о том, что апремиласт эффективен и безопасен при лечении псориаза и ПсА. В отличие от ГИБП апремиласт не является биологическим препаратом, а обладает уникальной структурой, препятствующей развитию НР, связанных с иммуногенностью. Показано, что препарат имеет альтернативные пути внутриклеточной передачи сигнала, в ассоциации с молекулярными особенностями апремиласта это приводит к преимущественному накоплению его в воспаленных тканях. При ПсА апремиласт обеспечивает быстрое и стойкое улучшение основных клинических проявлений, а пероральное применение препарата в сочетании с низкой частотой местных и системных иммунных реакций способствует удовлетворительной приверженности пациентов лечению. Апремиласт снижает активность не только артрита, но и кожных изменений, энтезита, дактилита, спондилита. Перспективы применения апремиласта при ПсА связаны с возможностью использовать его у пациентов с неэффективностью БПВП или ингибиторов ФНОα и других ГИБП [15].

Необходимы дальнейшие исследования апремиласта, которые должны включать сравнительную оценку его эффективности с другим таргетными препаратами, а также изучение влияния на коморбидные состояния при псориазическом процессе.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology*. 2012;225(2):100-9. doi: 10.1159/000341536. Epub 2012 Oct 27.
- Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Москва: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Trofimov EA. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatology. Pharmacotherapy without errors: a guide for physicians]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p.]
- Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):381-385. doi: 10.1080/14740338.2017.1288714. Epub 2017 Feb 7.
- Aldredge LM, Young MS. Providing guidance for patients with moderate-to-severe psoriasis who are candidates for biologic therapy: Role of the nurse practitioner and physician assistant. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2016 Jan;8(1):14-26. Epub 2016 Feb 12.
- Healy PJ, Groves C, Chandramohan M, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan;47(1):92-5.
- Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25 Suppl 4:9-14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04060.x.
- Blome C, Gosau R, Radtke MA, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2016 Mar;308(2):69-78. doi: 10.1007/s00403-015-1613-8. Epub 2015 Dec 19.
- Wendling D, Prati C. Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in spondyloarthritis. *Immunotherapy*. 2017 Mar;9(3):221-223. doi: 10.2217/imt-2017-0001.
- Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: Exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S2-6. Epub 2015 Oct 15.
- Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: Findings from the National Psoriasis

О Б З О Р Ы

- Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol.* 2013 Oct;149(10):1180–5. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5264.
11. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Mar;42(3):479–88. doi: 10.3899/jrheum.140647. Epub 2015 Jan 15.
12. 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 Jul;73(1):37–49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.
13. 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 Dec;173(6):1387–99. doi: 10.1111/bjd.14164. Epub 2015 Nov 7.
14. Reich K, Sobell J, Day R, et al. Change in weight with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor: Pooled analysis of the ESTEEM 1 and ESTEEM 2 trials. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology: San Francisco; 2015.
15. Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis of two phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). Summer Academy Meeting of the American Academy of Dermatology: New York; 2015.

Поступила 11.02.2017

Исследование проведено при поддержке «Селджен Россия». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.