

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-74-80>

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита

Олисова О. Ю.*, Свистунова Д. А., Чернявская Л. М., Анпилогова Е. М.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации
119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, к. 1

Лечение псориаза и псориатического артрита, особенно среднетяжелого и тяжелого течения, представляет трудности. В последнее время активно развиваются различные методы молекулярной медицины, однако особого внимания заслуживает таргетная терапия, заключающаяся в использовании химических агентов, направленных конкретно на определенный белок или фермент. Таргетная терапия является перспективным направлением во многих отраслях медицины, особенно в дерматологии.

Несмотря на широкий спектр возможностей биологических препаратов, их применение может сопровождаться повышением рисков возникновения инфекционных процессов и злокачественных новообразований, что делает поиск новых фармакологических решений в таргетной терапии еще более актуальным.

В настоящем обзоре представлены возможности и перспективы терапевтического применения ингибитора фосфодиэстеразы-4 из группы малых молекул — препарата апремиласт, прежде всего при лечении псориаза и псориатического артрита.

Ключевые слова: **псориаз, псориатический артрит, малые молекулы, ингибитор фосфодиэстеразы-4, апремиласт**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Олисова О. Ю., Свистунова Д. А., Чернявская Л. М., Анпилогова Е. М. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):74–80. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-74-80>

Phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

Olga Yu. Olisova*, Darya A. Svistunova, Lydia M. Chernyavskaya, Ekaterina M. Anpilogova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Pirogovskaya str., 4, korpus 1, Moscow, 119435, Russian Federation

Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis, especially moderate and severe, represents difficulties. Recently, various methods of molecular medicine have been actively developed, however, targeted therapy deserves special attention, which consists of chemical agents that have specific target as a specific protein or enzyme. Targeted therapy is a promising direction in many branches of medicine, especially in dermatology.

Despite the wide range of biological products, their use may be accompanied by an increased risk of infectious processes and malignant neoplasms, which makes the search for a new pharmacological solution in targeted therapy even more relevant.

This review presents the possibilities and prospects for the therapeutic use of the phosphodiesterase-4 inhibitor from the group of small molecules — apremilast, primarily in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, small molecules, phosphodiesterase-4 inhibitor, apremilast

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Olisova O. Yu., Svistunova D. A., Chernyavskaya L. M., Anpilogova E. M. Phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):74–80. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-74-80>

■ Лечение псориаза и псориатического артрита, особенно его тяжелых и рефрактерных форм, по-прежнему представляет определенные сложности. В последнее время активно развиваются различные методы молекулярной медицины, однако особого внимания заслуживает таргетная терапия, заключающаяся в использовании химических агентов, направленных конкретно на определенный белок или фермент. Таргетная терапия является перспективным направлением во многих отраслях медицины, особенно в дерматологии.

Несмотря на широкий спектр возможностей генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), их применение может быть ограничено из-за повышенного риска возникновения инфекционных процессов и злокачественных новообразований, что делает поиск новых фармакологических решений в таргетной терапии еще более актуальным [1, 2].

В последние годы существенно изменились представления о патогенезе псориаза, и сейчас его рассматривают как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы, в возникновении которого главенствующую роль занимают дендритные антигенпрезентирующие клетки, отвечающие на действие триггеров секрецией провоспалительных цитокинов интерлейкина-12 и -23 (IL-12 и IL-23) [3]. Именно поэтому стали появляться и новые направления терапии псориаза, отличительной чертой которых является таргетность воздействия. В этой связи разработка нового направления терапии больных псориазом и псориатическим артритом с использованием селективных ингибиторов сигнальных путей, также именуемых малыми молекулами, представляется особенно актуальной [4].

Малые молекулы — новая группа терапевтических агентов с низкой молекулярной массой (<1кД), действие которых заключается в регуляции уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. К существенным достоинствам препаратов данной группы можно отнести простоту их применения (*per os* или местно), а также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности. Таргетные препараты легко синтезировать, что значительно снижает стоимость их производства и делает более доступными для пациентов (табл. 1) [5].

Относительно недавно появился апремиласт, основой действия которого является его способность блокировать ключевой внутриклеточный фермент — фосфодиэстеразу 4 типа (ФДЭ-4) в клетках воспаления [6].

ФДЭ-4, присутствующая в иммунных клетках, является внутриклеточным нерецепторным ферментом, катализирующим гидролиз циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ), участвующего в моделировании воспаления и влияющего на процесс пролиферации эпителия [7, 8].

Действуя внутриклеточно, апремиласт ингибирует фосфодиэстеразу-4 и увеличивает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, тем самым снижая уровни провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли- α [ФНО- α], интерлейкина-23 [IL-23] и интерферона- γ [IF γ]) и увеличивая уровни противовоспалительных цитокинов (например IL-10). Блокирование пути сигнальной трансдукции в клетках врожденного (моноциты) и приобретенного (Т-клетки) иммунитета, а также в неиммунных клетках (кератиноциты, синовиальные фибробласты), ответственного за выработку и выброс ряда цитокинов и хемокинов, приводит к подавлению воспалительного процесса [9]. Помимо этого, благодаря тому что молекула апремиласта не является биологической по структуре, а получена в результате химического синтеза, данный препарат не является иммуногенным [10]. Все эти свойства апремиласта позволяют считать его перспективным средством таргетной терапии псориаза и псориатического артрита.

Апремиласт: монотерапия псориаза и псориатического артрита

Несколько исследований продемонстрировали высокую эффективность апремиласта при лечении псориаза. В 2016 г. канадской ассоциацией псориаза было проведено исследование с участием 343 пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, в качестве основного метода лечения которых использовались биологические агенты (n = 218) и небиологическая системная терапия (n = 125). Среди небиологических видов терапии (метотрексат, фототерапия, циклоспорин) апремиласт ассоциировался с самой высокой (62 %) долей удовлетворенности пациентов результатами лечения. Среди биологических агентов (инфликсимаб, этанерцепт и другие) самые высокие показатели были достигнуты при лечении устекинумабом — 77 % и адалимумабом — 72 % [11].

М. Knuckles и соавт. провели опрос 83 американских дерматологов, согласно которому в результате терапии апремиластом у 54 % из 70 пациентов с псори-

Таблица 1. Особенности малых молекул
Table 1. Features of small molecules

Критерии	Малые молекулы	Биологическая терапия
Молекулярный вес	Низкий (<1000 Да)	Высокий (>1000 Да)
Химическая структура	Синтетическая малая молекула	Белок
Таргетная специфичность	Внутриклеточная специфичность	Внеклеточная специфичность
Механизм действия	Ингибирование фермента	Блокировка/уменьшение
Время полураспада	Обычно короткое	>
стабильность	Высокая	Чувствительность к высоким температурам и протеазе
Распространение	Потенциально широкое	Ограниченное
Способ применения	Перорально/местно	Парентерально
Иммуногенность	-	+

азом средней степени тяжести было достигнуто значительное улучшение [12].

Интересно также небольшое итальянское исследование, включавшее 10 пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения (PASI \geq 10), получавших апремиласт. Спустя 12 недель 6 пациентов из 10 (60 %) достигли PASI 50, а 3 из 10 (30 %) — PASI 75. Через 16 недель от начала терапии апремиластом 9 пациентов из 10 (90 %) достигли PASI 75 и 3 из 10 (30 %) — PASI 90. При этом основным побочным эффектом, возникшим в первые недели лечения, была диарея, которая со временем спонтанно разрешилась [13].

K. Reich и соавт. провели исследование, длившееся 104 недели, в которое вошли 250 пациентов с псориазом умеренной и тяжелой степени тяжести. В результате терапии достигнуто стойкое значительное улучшение состояния кожных покровов, в том числе кожи волосистой части головы, ногтей, а также отмечалось снижение интенсивности зуда и улучшение качества жизни пациентов в целом. Побочные эффекты в виде умеренных диареи и тошноты самостоятельно проходили в течение месяца [14].

A. Ighani и соавт. также сообщают о высокой эффективности монотерапии апремиластом. Так, из 34 пациентов, получавших апремиласт по поводу тяжелого псориаза, 19 (55,9 %) достигли PASI 75 в течение 16 недель. Среди побочных эффектов чаще всего отмечались головная боль (32,4 %), тошнота (20,6 %), диарея (14,7 %), снижение веса (8,8 %) [15].

Монотерапия апремиластом эффективна и в лечении псориазического артрита. Так, у 527 пациентов с активным ПА, не получавших базисные антиревматические препараты, за 52 недели терапии апремиластом удалось достичь значительного улучшения по ACR 50 (индекс оценки улучшения американской коллегии ревматологов) по сравнению с плацебо, и в целом отмечалась хорошая переносимость этого препарата [16]. В другом исследовании уже на 24-й неделе пациенты, получавшие апремиласт в дозе 30 мг два раза в сутки, продемонстрировали значительное уменьшение клинических проявлений энтезита и дактилита по сравнению с плацебо [17].

Отдельно следует остановиться на псориазическом поражении ногтей, которое трудно поддается лечению. Лечение псориаза ногтей является сложной задачей, отчасти из-за медленного роста ногтевой пластины и последующей оценки в визуальной динамике [18].

Проведен специальный анализ двух идентичных рандомизированных контролируемых исследований, ESTEEM 1 и ESTEEM 2 («Изучение эффективности и безопасности апремиласта при псориазе»), по результатам которого применение апремиласта в дозе 30 мг два раза в день приводило к улучшению показателя индекса NPSI 50 (индекс поражения ногтей) на 32 неделе терапии [19, 20].

Munoz-Santos и соавт. продемонстрировали значительный эффект монотерапии апремиластом при среднетяжелом ладонно-подошвенном псориазе с поражением ногтей (поражение всех 10 ногтей длительностью 10 лет), резистентном к ранее применяемым метотрексату, ретиноидам, этанерцепту и устекинумабу. Уже через 12 недель от начала лечения было достигнуто значительное улучшение и у пациента появились здоровые ногтевые пластины [21].

Апремиласт: комбинированная терапия псориаза

Вероятно, перспективным направлением применения апремиласта является его комбинация с другими препаратами. Канадскими исследователями из Торонто проведено исследование с участием 48 пациентов с бляшечным псориазом. В течение 52 недель первая группа пациентов (n = 21) получала монотерапию апремиластом, вторая (n = 27) — апреиласт в комбинации с другими препаратами: метотрексатом (18,5 %), этанерцептом (18,5 %) и устекинумабом (18,5 %), что привело к поддержанию терапевтического эффекта примерно у двух третей пациентов из обеих групп. Таким образом, отмечается возможность использования апреиласта в сочетании с биологическими или системными препаратами для долгосрочного контроля заболевания, особенно в случаях, когда не удается контролировать течение псориаза одним препаратом [22].

Исследования последних лет показали, что для контроля пациентов с псориазом может быть необходимо комбинированное использование системных препаратов с различными механизмами действия. Комбинированная терапия способствует контролю профиля безопасности и профилактике кумулятивной токсичности [23].

Mohn'd AbuHilal и соавт. провели ретроспективный обзор, по данным которого у 81 % пациентов из 67 удалось достичь PASI 75 через 12 недель от момента присоединения апреиласта к начальной терапии (УФБ-311 нм, метотрексат, ацитретин, циклоспорин, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) [24].

Американскими учеными описан случай комбинированной терапии циклоспорином и апреиластом у пациента с псориазом и ПА. При этом ранее проводимая монотерапия этанерцептом, адалимумабом и устекинумабом не оказала ощутимого эффекта. Более того, на фоне терапии метотрексатом у пациента развился фиброз печени. В результате проводимой комбинированной терапии удалось достичь почти полного очищения кожных покровов от псориазических высыпаний [23].

Yong Liu и соавт. сообщают о безопасном применении апреиласта в комбинации с метотрексатом у пациентов с псориазом и псориазическим артритом по следующей схеме: 7,5–20 мг метотрексата перорально в 1-й и на 8-й день терапии и апреиласт в дозе 30 мг 2 раза в день с 3-го по 8-й день терапии. При этом установлено, что оба препарата при одновременном назначении не оказывают негативного влияния на фармакокинетику друг друга [25].

Дерматологам из Сан-Франциско удалось достичь почти полной ремиссии бляшечного псориаза у пациента при комбинированной терапии апреиластом и адалимумабом, до этого в течение 17 лет не получавшего клинического ответа на фоне антипсориазической терапии [26].

Имеются данные Brooke Rothstein и соавт. об успешном применении комбинации апреиласта и секукинумаба. Так, долгое время пациенту проводилась неэффективная терапия устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом, ацитретином и циклоспорином. Однако сочетанное применение апреиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и секукинумаба 300 мг ежемесячно уже через 3 месяца позволило достичь значительного улучшения кожного процесса [27].

Крайне интересный случай резистентного ко всей имеющейся терапии бляшечного псориаза с фенотипом HLA-C*18:01 описан итальянскими дерматологами. Так, кожный процесс не отвечал на все виды терапии агентами анти-ФНО-альфа и анти-ИЛ-17А и другую терапию. Но все же незначительный эффект был получен при сочетанном применении апремиласта и устекинумаба [28].

Помимо этого, апремиласт применяется и в комбинации с физиотерапевтическими методами лечения. Благодаря синергизму достигается более выраженный положительный эффект от проводимой терапии [29].

Vagel и соавт. провели 12-недельное исследование, в которое вошли 22 пациента с бляшечным среднетяжелым и тяжелым псориазом. Лечение заключалось в приеме апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и проведении фототерапии УФБ-311 нм 3 раза в неделю. В результате такой терапии 73 % (16 из 22 участников) достигли PASI 75 на 12-й неделе. Средние показатели по PASI, визуально-аналоговой шкале боли и зуда (VAS), дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и глобального индекса тяжести заболевания (PGA) улучшились на 77, 77, 69, 70 и 67 % соответственно на 12 неделе [30].

Псориаз часто ассоциирован с псориазическим артритом и, несмотря на доказанную клиническую эффективность монотерапии апремиластом в лечении псориаза и ПА, некоторые пациенты с тяжелым течением заболевания нуждаются в комбинированной терапии [31].

Так, проведен метаанализ 8 рандомизированных контролируемых клинических исследований 3086 пациентов с активным псориазическим артритом, в результате которого было выявлено, что комбинированное применение тофацитиниба 10 мг 2 раза в сутки

и апремиласта 30 мг 2 раза в сутки было наиболее эффективным и не сопровождалось появлением серьезных побочных эффектов [32].

Вместе с тем стоит отметить, что одновременный прием апремиласта и ферментных индукторов (рифампицин, рифампин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) может привести к снижению его эффективности [33, 34].

Опубликованы данные о применении апремиласта и при других заболеваниях, в частности атопическом дерматите [35–39], синдроме Сафо (пустулезный артроостеит) [40], ревматоидном артрите [41], буллезном эпидермолизе [42, 43], болезни Девержи [44–46], болезни Хейли — Хейли [47], акродерматите Аллопо [48], дискоидной красной волчанке [49], икhtiозе [50].

Таким образом, применение апремиласта является эффективным при среднетяжелом и тяжелом псориазе, в том числе при наличии коморбидных состояний, а также псориазическом артрите, особенно в тех случаях, когда предшествующая терапия не принесла желаемых результатов или отмечалась ее непереносимость. На основе данных исследований можно сделать вывод о том, что апремиласт обладает благоприятным профилем безопасности, а также не увеличивает значительно риск развития инфекционных процессов и злокачественных новообразований [51].

Одним из направлений лечения данной патологии можно считать комбинированную терапию апремиластом с другими препаратами, используемыми в терапии псориаза, как местными, так и системными. Апремиласт может быть эффективен в сочетании с фототерапевтическими методами, системными и биологическими препаратами, у пациентов с отсутствием длительного положительного ответа на монотерапию этими средствами. ■

Литература/References

1. Spadaccini M., D'Alessio S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. PDE4 Inhibition and Inflammatory Bowel Disease: A Novel Therapeutic Avenue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):1276. DOI: 10.3390/ijms18061276
2. Zhang Z., Fan W., Yang G., Xu Z., Wang J., Cheng Q. et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567.
3. Kim J., Krueger J. G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol. Clin*. 2015 Jan;33(1):13–23.
4. Garcet S., Nograles K., Correa da Rosa J., Schafer P. H., Krueger J. G. Synergistic cytokine effects as apremilast response predictors in patients with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.039
5. Afra T. P., Razmi M., Dogra S. Apremilast in Psoriasis and Beyond: Big Hopes on a Small Molecule. *Indian Dermatol Online J*. 2019 Jan-Feb;10(1):1–12.
6. Pincelli C., Schafer P. H., French L. E., Augustin M., Krueger J. G. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2018 Aug 1;17(8):835–840.
7. Li H., Zuo J., Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9. DOI: 10.3389/fphar.2018.01048
8. Dorokhov V. S., Golovanov I. S., Tartakovsky V. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Diastereoselective synthesis and profiling of bicyclic imidazolidinone derivatives bearing a difluoromethylated catechol unit as potent phosphodiesterase 4 inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018. DOI: 10.1039/c8ob01039k
9. Bakulev A. L. Signaling Pathway Blockers: Action Mechanism, Efficacy, Safety of Therapy for Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):89–96. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-89-96
10. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jun15;83(12):1583–1590. Epub 2012 Jan 10.
11. Ighani A., Yu A. M., Sandhu V. K., Barankin B., Manolson M. F. Satisfaction and Awareness of Systemic Psoriasis Treatments: A National Survey Comparing Biologic and Nonbiologic Users. *J Cutan Med Surg*. 2019 Mar/Apr;23(2):148–156. DOI: 10.1177/1203475418808764. Epub 2019 Feb 25.

12. Knuckles M. L. F., Levi E., Soung J. Treating moderate plaque psoriasis: prospective 6-month chart review of patients treated with apremilast. *J Dermatolog Treat.* 2018 Nov 26;1–5. DOI: 10.1080/09546634.2018.1528326
13. Radi G., Campanati A., Diotallevi F., Molinelli E., Offidani A. Skin involvement in patients with psoriatic arthritis: preliminary results of treatment with apremilast in real world setting. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019 Apr;154(2):166–169. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06095-9. Epub 2018 Sep 18.
14. Reich K., Gooderham M., Bewley A., Green L., Soung J., Petric R. et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Mar;32(3):397–402. DOI: 10.1111/jdv.14738. Epub 2018 Jan 29.
15. Ighani A., Georgakopoulos J. R., Zhou L. L., Walsh S., Shear N., Yeung J. Efficacy and Safety of Apremilast Monotherapy for Moderate to Severe Psoriasis: Retrospective Study. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2018;22(3):290–296. DOI: 10.1177/1203475418755982
16. Iragorri N., Hofmeister M., Spackman E., Hazlewood G. S. The Effect of Biologic and Targeted Synthetic Drugs on Work- and Productivity-related Outcomes for Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology.* 2018;45(8):1124–1130. DOI: 10.3899/jrheum.170874
17. Gladman D. D., Kavanaugh A., Gómez-Reino J. J., Wollenhaupt J., Cutolo M., Schett G. 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 Jun 27;4(1):e000669. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000669. eCollection 2018.
18. McClanahan D. R., English J. C. 3rd. Therapeutics for Adult Nail Psoriasis and Nail Lichen Planus: A Guide for Clinicians. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Aug;19(4):559–584. DOI: 10.1007/s40257-018-0350-0
19. Papp K., Reich K., Leonardi C.L. 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.
20. 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):1387–1399.
21. Muñoz-Santos C., Sola-Ortigosa J., Guilbert A. Rapid improvement of nail matrix psoriasis with apremilast: clinical and ultrasonographic assessment. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2018;43(5):606–607. DOI: 10.1111/ced.13411
22. Ighani A., Georgakopoulos J. R., Shear N. H., Walsh S., Yeung J. Maintenance of therapeutic response after 1 year of apremilast combination therapy compared with monotherapy for the treatment of plaque psoriasis: A multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Nov;79(5):953–956. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.04.043. Epub 2018 May 4.
23. Sasaki J. L., Zhu T. H., Austin A., Nakamura M., Koo J. Apremilast and Cyclosporine Combination Therapy for a Patient with Both Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Case Report. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.* 2016;1(2).
24. AbuHilal M., Walsh S., Shear N. Use of Apremilast in Combination with Other Therapies for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2016 Jul;20(4):313–316. DOI: 10.1177/1203475416631328. Epub 2016 Feb 4.
25. Liu Y., Zhou S., Nissel J., Wu A., Lau H., Palmisano M. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2014;3(6):456–465. DOI: 10.1002/cpdd.109
26. Danesh M.J., Beroukhim K., Nguyen C., Levin E., Koo J. Apremilast and adalimumab: a novel combination therapy for recalcitrant psoriasis. *Dermatol Online J.* 2015 Jun 16;21(6). PII: 13030/qt5gf406z
27. Rothstein B.E., McQuade B., Greb J.E., Goldminz A.M., Gottlieb A.B. Apremilast and Secukinumab Combined Therapy in a Patient with Recalcitrant Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2016 May 1;15(5):648–649.
28. Galluzzo M., D'Adamo S., Campione E., Bianchi L., Talamonti M. Treating a Multidrug-Resistant Psoriatic HLA-C*18:01 Allele Carrier with Combination Ustekinumab Apremilast Therapy. *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2018 Dec;22(6):717–721.
29. Calzavara-Pinton P. G., Sala R., Arisi M., Rossi M. T., Venturini M., Ortel B. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):130–136. DOI: 10.1111/bjd.12277
30. Bagel J., Nelson E., Keegan B. Apremilast and Narrowband Ultraviolet-B Combination Therapy for Treating Moderate-to Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017 Oct 1;16(10):957–962.
31. Metyas S., Tomassian C., Messiah R., Gettas T., Chen C., Quismorio A. Combination Therapy of Apremilast and Biologic Agent as a Safe Option of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Curr Rheumatol Rev.* 2018 Nov 29. DOI: 10.2174/1573397115666181130094455
32. Song G. G., Lee Y. H. Comparison of the Efficacy and Safety of Tofacitinib and Apremilast in Patients with Active Psoriatic Arthritis: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2019 Feb 26. DOI: 10.1007/s40261-019-00765-w
33. Hussar D. A., Yenner S. Apremilast, abiglutide, and empagliflozin. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2014;54(5):562–567. DOI: 10.1331/japha.2014.14533
34. Liu Y., Zhou S., Wan Y., Wu A., Palmisano M. The impact of co-administration of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;78(5):1050–1057. DOI: 10.1111/bcp.12448
35. Hajar T., Gontijo J. R. V., Hanifin J. M. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018 Jan-Feb;93(1):104–107. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187682
36. Abrouk M., Farahnik B., Zhu T. H., Nakamura M., Singh R., Lee K. et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:177–180.
37. Lacour J.-P. L'atuel et le futur du traitement de la dermatite atopique de l'adulte. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2017;144:VS29–VS37. DOI: 10.1016/s0151-9638(18)30089-9
38. Mobasher P., Heydari Seradj M., Raffi J., Juhasz M., Atanaskova Mesinkovska N. Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment.* 2018:1–8. DOI: 10.1080/09546634.2018.1544412
39. Lauffer F., Ring J. Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2016;21(1):81–89. DOI: 10.1517/14728214.2016.1146681
40. Adamo S., Nilsson J., Krebs A., Steiner U., Cozzio A., French L. E. et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. *British Journal of Dermatology.* 2018. DOI: 10.1111/bjd.16071
41. Chen W., Wang J., Xu Z., Huang F., Qian W., Ma J. et al. Apremilast Ameliorates Experimental Arthritis via Suppression of Th1 and Th17 Cells and Enhancement of CD4+Foxp3+ Regulatory T Cells Differentiation. *Send to Front Immunol.* 2018 Jul 18;9:1662. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01662. eCollection 2018.
42. Castela E., Tulic M. K., Rozières A., Bourrat E., Nicolas J. F., Kanitakis J. et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br J Dermatol.* 2019 Feb;180(2):357–364. DOI: 10.1111/bjd.16897. Epub 2018 Dec 2.
43. Waki Y., Kamiya K., Komine M., Maekawa T., Murata S., Ishii N. et al. A case of anti-laminin γ 1 (p200) pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated with apremilast. *Eur J Dermatol.* 2018 Jun 1;28(3):413–414. DOI: 10.1684/ejd.2018.3280
44. Cho M., Honda T., Ueshima C., Kataoka T., Otsuka A., Kabashima K. A Case of Pityriasis Rubra Pilaris Treated Successfully with the Phosphodiesterase-4 Inhibitor Apremilast. *Acta Derm Venereol.* 2018 Nov 5;98(10):975–976. DOI: 10.2340/00015555-2995
45. Molina-Figuera E., González-Cantero Á., Martínez-Lorenzo E., Sánchez-Moya A. I., García-Olmedo O., Gómez-Dorado B. et al. Successful Treatment of Refractory Type 1 Pityriasis Rubra Pilaris With

Apremilast. *J Cutan Med Surg.* 2018 Jan/Feb;22(1):104–105. DOI: 10.1177/1203475417733464

46. Pellonnet L., Beltzung F., Franck F., Rouanet J., D'incan M. A case of severe pityriasis rubra pilaris with a dramatic response to apremilast. *Eur J Dermatol.* 2018 Feb 1;28(1):128–129. DOI: 10.1684/ejd.2017.3187

47. Kieffer J., Le Duff F., Montaudié H., Chiaverini C., Lacour J.-P., Passeron T. Treatment of Severe Hailey-Hailey Disease with Apremilast. *JAMA Dermatology.* DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.2191

48. Calleja Algarra A., Aragón Miguel R., Velasco Tamariz V., Prieto Barrios M., Andrés Lencina J. J., Vico Alonso C. et al. Apremilast as a new treatment option for Acrodermatitis continua of Hallopeau. *Australasian Journal of Dermatology.* DOI: 10.1111/ajd.12990

49. De Souza A., Strober B. E., Merola J. F., Oliver S., Franks A. G. Jr. Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1224–1226.

50. Abboud J. J., Whittington A., Ahmed M., Himebaugh J. T., Wiley L. A., Haffar A. et al. Apremilast Use in a Case of Cicatricial Ectropion Secondary to Severe Lamellar Ichthyosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018 May/Jun;34(3):e76–e77. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001047

51. Ghoreschi K., Forchhammer S. Update on the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis — role of apremilast. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2015;117. DOI: 10.2147/ptt.s69476

Информация об авторах

Ольга Юрьевна Олисова* — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Дарья Алексеевна Свистунова — аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: svistunova.dariya@icloud.com

Лидия Михайловна Чернявская — ординатор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lidiache.m@yandex.ru

Екатерина Михайловна Анпилогова — ординатор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: truelass@hotmail.com

Information about the authors

Olga Yu. Olisova* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Darya A. Svistunova — PhD Researcher, Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: svistunova.dariya@icloud.com

Lydia M. Chernyavskaya — Medical Resident, Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: lidiache.m@yandex.ru

Ekaterina M. Anpilogova — Medical Resident, Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: truelass@hotmail.com