

# Малые молекулы в сочетании с узкополосной УФВ-терапией в лечении больных псориазом

А. А. Хотко, к.м.н., доцент, зам. гл. врача<sup>1</sup>

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

<sup>2</sup>Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

## Small molecules combined with narrowband UVB therapy for psoriasis patients

A. A. Khotko, L. S. Kruglova

Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow

### Резюме

Псориаз – гетерогенное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений. У пациентов с псориазом и псориатическим артритом повышен риск развития коморбидных состояний, поэтому при назначении терапии необходимо учитывать аспекты полипрагмазии, риски развития инфекций. Апремиласт эффективен для лечения пациентов с псориазом и сопутствующей коморбидной патологией. Для повышения эффективности терапии апремиластом (достижение PASI 90 и PASI 100) возможно использование комбинации с узкополосной средневолновой фототерапией. Комбинированный метод позволяет достигать чистой или почти чистой кожи у подавляющего большинства пациентов и отличается высокой безопасностью, что подтверждается отсутствием тяжелых побочных эффектов. Метод безопасен при применении у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом, повышенной массой тела и риском развития инфекций.

Ключевые слова: псориаз, апремиласт, УФВ-фототерапия 311 нм, PASI 90, PASI 100.

### Summary

Psoriasis is a heterogeneous disease characterized by a wide range of clinical manifestations. Patients with psoriasis and psoriatic arthritis have an increased risk of developing comorbid conditions, therefore, when prescribing therapy, it is necessary to take into account aspects of polypharmacy and the risks of developing infections. Apremilast is effective for the treatment of patients with psoriasis and comorbid comorbidity. To increase the effectiveness of apremilast therapy (achieving PASI 90 and PASI 100), it is possible to use a combination with narrow-band medium-wave phototherapy. The combined method allows achieving clear or almost clear skin in the vast majority of patients and is highly safe, as evidenced by the absence of severe side effects. The method is safe when used in patients with impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, increased body weight and the risk of infections.

Key words: psoriasis, apremilast, UVB 311 nm phototherapy, PASI 90, PASI 100.

### Актуальность исследования

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, в патогенезе которого ключевое значение имеют провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-23 и ИЛ-17 [1]. Псориаз представляет собой не только разнообразную клиническую (вульгарный псориаз, инверсный, пустулезный и т. д.), но и сложную генетическую (генотипы псориаза) гетерогенность, его связь перекрывается с коморбидностями и аутоиммунными заболеваниями [2]. Развитие псориаза может провоцироваться внешними и внутренними триггерами, включая травму, ультрафиолет, инфекции, системные препараты и стресс.

В последнее десятилетие растет осознание того, что псориаз – это больше, чем просто поражение кожи, и что он имеет системные прояв-

ления, которые являются общими с другими хроническими воспалительными заболеваниями, такими как болезнь Крона, сахарный диабет, метаболический синдром, депрессия и, возможно, онкологические заболевания кожи [3]. Псориатический артрит имеет общие пути в патогенезе и отчетливый терапевтический спектр. У пациентов с псориазом и псориатическим артритом повышен риск развития коморбидных состояний, при этом у 42 % пациентов с ПсА имеется более трех коморбидностей [4].

На выбор терапии пациентов с псориазом влияет много факторов. Безусловно, каждый случай индивидуален, но в целом можно выделить следующие основные аспекты: степень тяжести заболевания, коморбидные состояния, экономическое бремя болезни и терапии, предпочтения пациента [5]. Особое внимание

клиницистов уделяется коморбидной патологии, так как при распространенных формах при назначении препаратов системной терапии многие из них являются причиной противопоказаний и повышенного риска побочных эффектов. Также необходимо учитывать возможные реакции лекарственного взаимодействия – применение дополнительной терапии по поводу сопутствующей патологии, то есть аспекты полипрагмазии. Так, по данным ряда авторов, среди пациентов на фоне терапии метотрексатом более половины получали препараты, которые потенциально могли усилить токсичность метотрексата, среди них тиазидные диуретики, производные сульфонилмочевины и др. [6].

Эволюция разработки новых препаратов для лечения псориаза шла по пути от неспецифических методов лечения к более таргетным.

Были синтезированы биологические препараты генно-инженерной терапии, действие которых направлено на сигнальные пути, задействованные в патогенезе псориаза. Появились препараты, направленные на блокирование внутриклеточных сигналов (блокирование фосфодиэстеразы-4, янускиназ), за счет чего появляется возможность воздействовать на системное воспаление не только за счет регуляции контроля уровня провоспалительных цитокинов, но и противовоспалительных цитокинов.

В 2016 году в России зарегистрирован первый препарат с принципиально новым механизмом действия – ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) для лечения активного псориатического артрита и бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов. Апремиласт – представитель класса малых молекул для перорального приема с уникальным внутриклеточным механизмом действия, доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Апремиласт оказывает селективное сбалансированное воздействие на факторы вос-

паления при псориатическом поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к базисной противовоспалительной терапии. По сравнению с другими препаратами системной терапии псориаза апремиласт имеет благоприятный профиль безопасности, при длительном применении препарата нет риска серьезных инфекционных осложнений, онкологических заболеваний, гепатотоксичности, иммуногенности. Кроме того, препарат может назначаться больным с сопутствующими патологиями, такими как заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром и сахарный диабет. Апремиласт занимает важное место в лечении псориаза и псориатического артрита благодаря форме для перорального приема, доказанной эффективности в отношении различных форм псориаза, благоприятному профилю безопасности, отсутствию необходимости скрининга на туберкулез и постоянного мониторинга лабораторных показателей [7].

В рандомизированных клинических исследованиях по применению апремиласта принимали участие пациенты с повышенной массой тела и нарушениями углеводного обмена, при этом у трети пациентов отмечалось нарушение толерантности к глюкозе, у 10 % – сахарный диабет. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД, принимавших апремиласт, отмечались снижение массы тела и стабильный тренд снижения гликированного гемоглобина [8]. Исследования о воздействии апремиласта на компоненты метаболического синдрома продолжаются. В частности, проводятся исследования по влиянию апремиласта на воспалительные процессы в сосудистой стенке (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) у пациентов с псориазом, а также взаимосвязи между иммунными и метаболическими нарушениями при псориатическом артрите, где также исследуются плеiotропные эффекты апремиласта. Основной вопрос при назначении апремиласта касается умеренной эффективности: большинство пациентов достигают лишь PASI 50 или PASI 75, что в свете современной концепции лечения до достижения цели не может считаться достаточным [9]. В плане повышения эффективности перспективными являются комбинированные методы, например с топической терапией или фототерапией.

### Материал и методы исследования

На базе клинического кожно-венерологического диспансера (г. Краснодар) находился под наблюдением 31 пациент (17 женщин и 14 мужчин) со средним возрастом  $45,2 \pm 3,5$  года. Длительность заболевания в среднем составила  $12,7 \pm 2,9$  года. У всех пациентов был диагностирован вульгарный псориаз, процесс носил распространенный характер, и исходно индекс PASI отмечался на уровне выше 10 баллов. У всех пациентов в анамнезе была сопутствующая соматическая патология (индекс отягощенности составил в среднем по группе  $2,13 \pm 0,31$ ). Наиболее часто встречались следующие заболевания: инсулинорезистентность и сахарный диабет

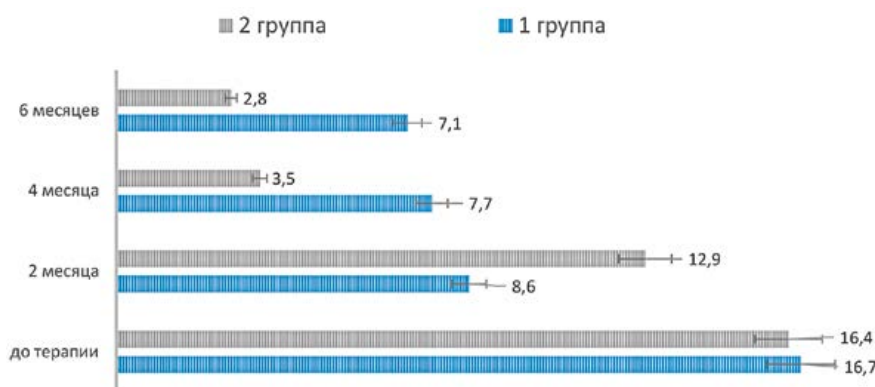


Рисунок 1. Сравнительные данные динамики индекса PASI ( $p < 0,05$ ; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с псориазом до и после терапии.

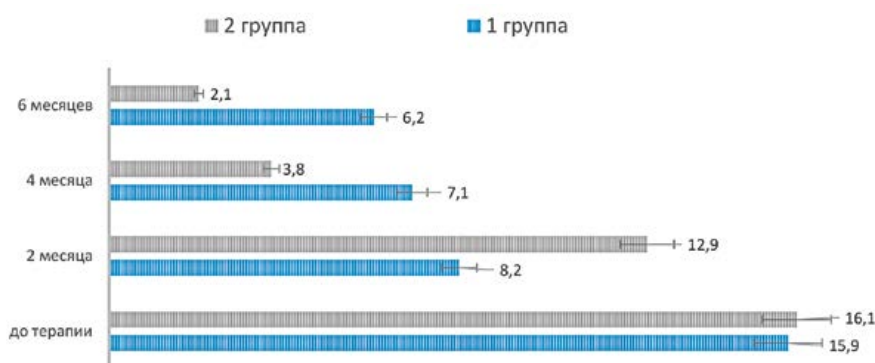


Рисунок 2. Сравнительные данные динамики индекса BSA ( $p < 0,05$ ; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с псориазом до и после терапии.

второго типа – 18 (58,1 %) пациентов, гипертоническая болезнь – 12 (38,7%), метаболический синдром – 11 (35,5%), хронический гастрит – 5 (16,1%), гепатит В – 4 (12,9%), аутоиммунный тиреоидит – 4 (12,9%), хронический пиелонефрит – 2 (6,5 %) пациента. До настоящего обострения получали только топическую терапию 8 (25,8 %) пациентов, метотрексат – 6 (19,4 %), циклоспорин – 5 (16,1 %), ацитретин – 3 (9,7 %), фототерапию – 17 (54,8 %), комбинированные методики (топическая и системная терапия, фототерапия) – 21 (67,7 %), ГИБТ – 3 (9,7 %) пациента.

Пациенты получали апремиласт по инструкции к препарату. Через 2 месяца после оценки эффективности они были разделены на две группы: первая – достижение PASI 50 и продолжение терапии апремиластом; вторая – пациенты, не достигшие PASI 50, которым дополнительно к апремиласту была назначена узкополосная фототерапия. Процедуры УФВ 311 нм проводились с помощью аппарата Waldman UV-7002 K (Waldman, Германия). Минимальную дозу облучения определяли после установления фототипа кожи пациента (В. В. Владимиров, 2008). При I фототипе начальная доза УФВ (311 нм) составляла 0,2 Дж/см<sup>2</sup>, при II–IV – 0,3 Дж/см<sup>2</sup>, увеличение дозы проводилось на 0,1 Дж/см<sup>2</sup> через процедуру при I типе кожи и на 0,1 Дж/см<sup>2</sup> на каждую последующую процедуру при других фототипах. Процедуры назначали 4–5 раз в неделю, на курс – 25–30 процедур.

Всем больным применялись клинические методы, включающие индекс PASI (psoriatic area and severity index), BSA (Body Surface Area), а также индекс качества жизни ДИКЖ, которые являются объективными показателями, не только отражающими тяжесть процесса, но и высоковалидными инструментами оценки эффективности проводимого лечения. Анализ и обработка статистических данных выполнялись на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 и BMDP для IBM PC с применением методов математической статистики для малых выборок.

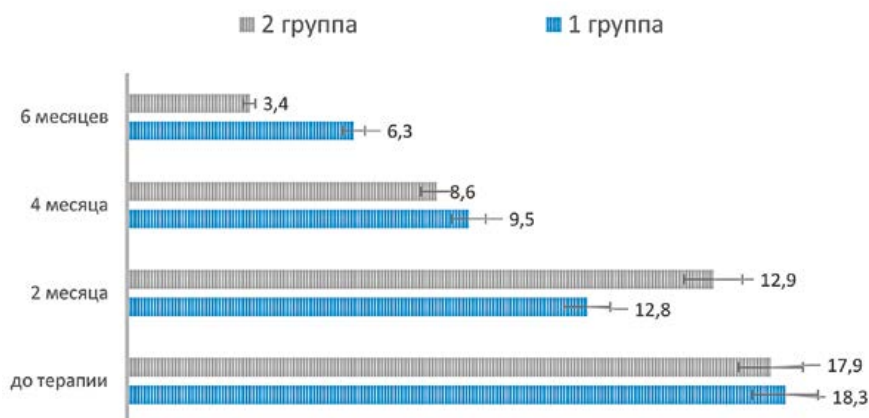


Рисунок 3. Сравнительные данные динамики индекса ДИКЖ ( $p < 0,05$ ; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с псориазом до и после терапии.

### Результаты исследования

Через 2 месяца терапии у 13 (41,9 %) пациентов отмечалось достижение PASI 50, у 18 (58,1 %) отмечалась положительная динамика

(среднее снижение PASI – 21,4 %), однако первичной конечной точки PASI 50 достигнуто не было. Данным пациентам была дополнительно назначена УФВ-фототерапия 311 нм. Через



Рисунок 4. Пациент Н. До и после терапии с применением комбинированного метода, включающего апремиласт и УФВ-терапию (PASI 100).



Рисунок 5. Пациентка Ж. До и после терапии с применением комбинированного метода, включающего апремиласт и УФВ-терапию (PASI 90).

4 месяца динамика PASI в первой группе в среднем составила 53,9%, через 6 месяцев – 57,5%. Во второй группе после комбинированной терапии (4 месяца от начала приема апремиласта, 2 месяца комбинированной терапии) индекс PASI снизился на 78,7%, через 6 месяцев – на 82,9% (рис. 1).

Данная динамика индекса PASI подтверждалась динамикой индекса площади поражения BSA (рис. 2).

Пациенты отметили значительное улучшение качества жизни на фоне комбинированной терапии. Через 6 месяцев в первой группе индекс ДИКЖ снизился на 65,6%, во второй – на 81,0% (рис. 3).

Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота и (или) диарея у 35,5% этих пациентов, потеря веса наблюдалась у 12,9%. Желудочно-кишечные побочные эффекты были управляемы у большинства пациентов. Головная боль отмечалась у 25,8% пациентов.

Преимущества апремиласта включают удобное пероральное введение и дозирование, благоприятный профиль безопасности и переносимости, отсутствие необходимости мониторинга лабораторных показателей, а также значительную эффективность в комбинации с УФВ-фототерапией (311 нм) при псориазе средней и тяжелой степени тяжести.

## Выводы

Псориаз – гетерогенное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений. У пациентов с псориазом и псориатическим артритом повышен риск развития коморбидных состояний, поэтому при назначении терапии необходимо учитывать аспекты полипрагмазии, риски развития инфекций. Апремиласт эффективен для лечения пациентов с псориазом и сопутствующей коморбидной патологией. Для повышения эффективности терапии апремиластом (достижение PASI 90 и PASI 100) возможно использование комбинации с узкополосной средневолновой фототерапией. Комбинированный метод позволяет достигать чистой или почти чистой кожи у подавляющего большинства пациентов и отличается высокой безопасностью, что подтверждается отсутствием тяжелых побочных эффектов. Метод безопасен при применении у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом, повышенной массой тела и риском развития инфекций.

## Список литературы

1. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207–11.
2. Круглова А. С., Львов А. Н., Каграманова А. В., Князев О. В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (6): 568–578.
3. Круглова А. С., Львов А. Н., Пушкина А. В. Риски и предикторы псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. *Клиническая дерматология и косметология*. 2020. 19 (3). С. 289–296.
4. Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, Philippe P. Association Between Comorbidities and Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Results from a Multicentric Cross-sectional Study. *The Journal of Rheumatology* March 2020, 47 (3) 369–376.
5. Потеев Н. Н., Круглова А. С. Псориатическая болезнь. Издательство МДФ. 2014. 246 с.
6. Ung B., et al. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 2138. October 19–24, 2018 in Chicago, IL.
7. Хотко А. А., Помазанова М. Ю., Круглова А. С., Хотко Р. А., Козырь Я. В. Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациентки с псориазом, псориатическим артритом и сопутствующей патологией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019. № 3. С. 174–180.
8. Puig L, et al. The AAD 2018 Annual Meeting, February 16–20/2018; San Diego, CA; poster 7524.
9. Круглова А. С., Хотко А. А., Петрий М. А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом. *Медицинский алфавит. Дерматология*. 2019. № 7 (382), Т1. С. 25–28.