

Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность нетакимаба

А. С. Круглова¹, Н. С. Руднева^{2,3}, А. Л. Бакулев¹, А. А. Хотко⁴

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г. Тула

³Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

⁴ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЮМЕ

Введение. Препарат нетакимаб относится к группе блокаторов ИЛ-17А и показал высокую эффективность в отношении всех клинических симптомов вульгарного псориаза, по данным клинических исследований и реальной клинической практики. В то же время данные об эффективности нетакимаба при инверсном псориазе, псориазе «трудных» локализаций носят единичный характер, при этом данные фенотипы, как правило протекают торпидно и постоянно рецидивируют, что позволяет относить их к тяжелым формам и рассматривать назначение генно-инженерных препаратов в первую линию системного лечения.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 68 пациентов с различными локализациями вульгарного псориаза (волосистая часть головы, ладони и подошвы), псориатической онихоидистрофией и инверсным псориазом. Вульгарный псориаз с поражением волосистой части головы отмечался у 28 (41,2%) пациентов, с поражением ладоней и подошв – у 24 (35,3%). Инверсный псориаз был диагностирован у 37 (54,4%) пациентов. Псориатическая онихоидистрофия наблюдалась у 44 (64,7%) пациентов и сочеталась как с вульгарным псориазом, так и инверсным. Всем пациентам был назначен нетакимаб.

Результаты. В группе пациентов с инверсным псориазом у 81,1% пациентов через 12 недель удалось достичь sPGA 0 баллов. У 71,4% пациентов с псориазом волосистой части головы, у 75,0% с ладонно-подошвенным псориазом удалось достигнуть полного контроля над заболеванием – sPGA 0 баллов. Количество пациентов с NAPSI менее 5 баллов составило 70,5%.

Вывод. Представленные в статье данные подтверждают высокую эффективность нетакимаба в лечении псориаза волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза, при инверсных формах и псориатической онихоидистрофии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз трудных локализаций, инверсный псориаз, генно-инженерный препарат, ингибитор ИЛ-17, нетакимаб, эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab

L. S. Kruglova¹, N. S. Rudneva^{2,3}, A. L. Bakulev¹, A. A. Hotko⁴

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Tula, Russia

³Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

⁴Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Introduction. The drug netakimab belongs to the group of IL-17A blockers and has shown high efficacy against all clinical symptoms of psoriasis vulgaris according to clinical trials and real clinical practice. At the same time, data on the effectiveness of netakimab in inverse psoriasis, psoriasis of 'difficult' localizations are of a single nature, while these phenotypes, as a rule, proceed torpidly and constantly recur, which makes it possible to attribute them to severe forms and to consider the appointment of genetically engineered drugs in the first line of systemic treatment.

Material and methods. The study included 68 patients with various localizations of psoriasis vulgaris (scalp, palms and soles), psoriatic onychodystrophy and inverse psoriasis. Psoriasis vulgaris with lesions of the scalp was observed in 28 (41.2%) patients, with lesions of the palms and soles – in 24 (35.3%). Inverse psoriasis was diagnosed in 37 (54.4%) patients. Psoriatic onychodystrophy was observed in 44 (64.7%) patients and was combined with both psoriasis vulgaris and inverse psoriasis. All patients were prescribed netakimab.

Results. In the group of patients with inverse psoriasis, 81.1% of patients achieved sPGA scores of 0 after 12 weeks. In 71.4% of patients with psoriasis of the scalp, in 75% of patients with palmar-plantar psoriasis, it was possible to achieve complete control over the disease sPGA 0 points. The number of patients with NAPSI less than 5 points was 70.5%.

Conclusions. The data presented in the article confirm the high efficacy of netakimab in the treatment of scalp psoriasis, palmoplantar psoriasis, with inverse forms and psoriatic onychodystrophy.

KEYWORDS: psoriasis of difficult localizations, inverse psoriasis, genetically engineered drug, IL-17 inhibitor, netakimab, efficacy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность исследования

Псориаз является управляемым цитокинами заболеванием. Установлено, что выраженная пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации

кератиноцитов, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с гиперпролиферацией кератиноцитов [1]. Ведущая роль иммуноопосредованного

воспаления генетически детерминирована, определяет тяжесть течения и связь с псориатическим артритом, а возможно, и с коморбидной патологией [1].

Для псориаза характерно наличие мономорфной сыпи с первичным элементом – плоской воспалительной эпидермально-дермальной папулой, «излюбленная» локализация процесса – волосистая часть головы, разгибательные поверхности конечностей, поясница. При прогрессировании псориатического процесса папулы за счет периферического роста увеличиваются в размерах и сливаются в бляшки различных очертаний. На поверхности папул и бляшек отмечаются крупнопластинчатое шелушение, чешуйки серебристо-белого цвета. Так протекает вульгарный псориаз, однако у части пациентов элементы, располагаясь в нетипичных местах, приобретают нетипичную картину. Например, при инверсном псориазе, экссудативной или пустулезной форме. Причинами нетипичной локализации псориаза могут быть сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение и др.), а также нерационально проводимая терапия. Данные фенотипы псориаза, как правило, плохо реагируют на традиционными методами, имеют склонность к постоянному рецидивированию [Круглова Л. С., Бакулев А. Л., Коротаева Т. В., Лиля А. М., Переверзева Н. О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.]. Основные клинические исследования в отношении изучения эффективности того или иного препарата касаются вульгарного псориаза, а данные по более редким фенотипам отсутствуют или носят единичный характер.

Исходя из собственного опыта можно отметить, что наибольшую трудность в плане выбора метода терапии как раз представляют «трудные» локализации вульгарного псориаза (волосистая часть головы, ладонно-подошвенная форма), псориатическая ониходистрофия и инверсный псориаз. Данные фенотипы псориаза сложно отнести к классическим тяжелым формам (когда PASI выше 10 баллов, BSA выше 10 баллов), однако локализация процесса (инверсные формы, видимые участки кожи), выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, несмотря на ограниченность процесса, диктуют необходимость рассматривать данные формы как тяжелые [Круглова Л. С., Коротаева Т. В. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и (или) псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (5): 495–502].

Все чаще в научной литературе обсуждается вопрос возможности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у таких пациентов, так как традиционная системная противовоспалительная терапия показывает умеренный эффект, а топическая терапия, как правило, недостаточно эффективна. Большую перспективу в отношении потенциальной эффективности при данных фенотипах псориаза имеют ингибиторы ИЛ-17А.

Псориатическая ониходистрофия: эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов из группы блокаторов ИЛ-17А

Псориатическая ониходистрофия может встречаться примерно у 10–82 % пациентов с вульгарным псориазом.

Несмотря на небольшую долю площади поверхности тела, псориаз ногтей может быть причиной выраженного снижения качества жизни [1]. Псориаз ногтей трудно поддается лечению и часто рецидивирует, однако в реальной клинической практике изолированное поражение ногтевых пластин не является показанием для назначения ГИБП, как правило, учитывается данный симптом у пациентов с наличием поражений гладкой кожи или псориатическим артритом (ПсА) [2].

Эффективность бродалумаба для лечения псориаза ногтей оценивалась в трех исследованиях III фазы (AMAGINE-2/-3) [3]. Проводили оценку показателей у пациентов, получавших бродалумаб в дозе 210 мг каждые 2 недели в сравнении с устекинумабом в течение 52 недель лечения. Пациенты, получавшие бродалумаб, достигли большего улучшения среднего балла NAPSИ на 12-й неделе (43,7 % по сравнению с 31,8 %), 24-й неделе (76,9 % по сравнению с 58,9 %), 36-й неделе (82,4 % по сравнению с 69,0 %) и 52-й неделе (83,1 % по сравнению с 75,0 %).

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы оценивалось влияние иксекизумаба на псориаз ногтей (UNCOVER-3) [4]. На 12-й неделе пациенты в группе иксекизумаба достигли большего среднего улучшения NAPSИ (36,7 % при Q4W и 35,2 % при Q2W) по сравнению с этанерцептом (20,0 %) и плацебо (–34,3 %). Кроме того, у 19,7 % в группе иксекизумаба Q4W и у 17,5 % пациентов в группе иксекизумаба Q2W было достигнуто полное исчезновение признаков псориаза ногтей по сравнению с 10,2 % при приеме этанерцепта и 4,3 % плацебо ($p < 0,050$). Аналогичным образом в исследовании IXORA-R сравнивалась эффективность иксекизумаба и гуселькумаба [5]. Группа иксекизумаба достигла NAPSИ 100 к 24-й неделе (52,0 %) по сравнению с группой гуселькумаба (31,0 %) ($p < 0,007$).

В исследовании TRANSFIGURE пациенты с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени и псориазом ногтей были рандомизированы в группы секукинумаба 150 мг и секукинумаба 300 мг [6]. На 16-й неделе обе дозы секукинумаба продемонстрировали более выраженное улучшение по шкале NAPSИ (45,3 % пациентов при приеме секукинумаба в дозе 300 мг и 37,9 % – в дозе 150 мг) по сравнению с плацебо (10,8 %) ($p < 0,001$). Эффективность лечения секукинумабом сохранялась до 132-й недели для обеих доз (73,3 % при дозировке 300 мг и 63,6 % при 150 мг) по сравнению с плацебо.

Эффективность наталиумаба в отношении псориатической ониходистрофии оценивалась в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы PLANETA, в нем было показано, что относительное изменение индекса NAPSИ к 12 неделе на фоне приема наталиумаба было 51,4 % (Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В. Вестник дерматологии и венерологии. 2019-№ 2, С. 15–28). Среднее изменение балла NAPSИ по данным исследования PLANETA за 2 года – 20 баллов, что с учетом исходных значений свидетельствовало о значимом сокращении зоны поражения ногтевых пластин, вплоть до полного исчезновения признака (Бакулев А. Л., Самцов А. В., Соколовский Е. В. Вестник дерматологии и венерологии. 2022- № 2, С. 42–52). В реальной клинической практике также отмечается значитель-

ная динамика индекса NAPSИ на фоне приема нетакимаба. [Потекаев Н. Н., Жукова О. В., and Артемьева С. И. Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориазической ониходистрофии. Медицинский совет.-2020-№ 12, С. 64–70.] Так по данным ряда авторов в группах, получавших нетакимаб, индекс NAPSИ составил 14,4 балла (минимум – 10, максимум – 22). Динамика индекса NAPSИ к 12-й неделе составила 65%. [Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(4):479–485.].

Таким образом, препараты генно-инженерной биологической терапии из группы блокаторов ИЛ-17А показывают высокую эффективность в отношении купирования клинических симптомов псориазической ониходистрофии, они также демонстрируют превосходную краткосрочную эффективность по сравнению с ингибиторами ИЛ-12/23 (например, устекинумаб), ингибиторами ИЛ-23 (например, гуселькумаб) и ингибиторами ФНО- α (например, этанерцепт).

Псориаз кожи волосистой части головы: эффективность и безопасность биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17А

Вовлечение волосистой части головы происходит примерно у 80% пациентов с вульгарным псориазом, что делает его одним из наиболее часто поражаемых участков тела [7]. Псориаз кожи волосистой части головы может трудно поддаваться лечению в том числе по причине низкой доступности препарата в очаге поражения и недостаточного удобства использования наружных средств. Также поражения в данной локализации приводят к значительным психологическим нарушениям и социальным ограничениям [8]. Оптимизация терапии имеет решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов, их удовлетворенности от лечения и качества жизни. Недавние исследования показали, что генно-инженерные биологические препараты очень эффективны при лечении псориаза кожи головы и могут быть подходящим вариантом первой линии для данной категории пациентов [9].

По данным двух клинических исследований, бродалумаб по эффективности превосходил плацебо при лечении псориаза волосистой части головы [10, 11]. В фазе II рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [10] к 12-й неделе бродалумаб в дозах 140 и 210 мг приводил к значительно большему снижению PASI по сравнению с плацебо (140 мг: –73,8%; 210 мг: –94,5% по сравнению с плацебо [12,6%]; $p < 0,001$). Эти данные были подтверждены в плацебо-контролируемом исследовании AMAGINE-1 [11].

Секукинумаб продемонстрировал значительно лучшую эффективность по сравнению с плацебо в терапии псориаза волосистой части головы [12–14]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании пациенты с псориазом волосистой части головы средней и тяжелой степени были рандомизированы для получения секукинумаба в дозе 300 мг или плацебо в течение 20 недель [12]. На 12-й неделе пациенты, принимающие секукинумаб, достигли значительно более высоких показателей PASI 90, чем при приеме плацебо (52,9% по сравнению с 2,0% соответственно; $p < 0,001$). Лечение секукинумабом

также превосходило плацебо в достижении полного очищения кожи головы к 12-й неделе (35,3% против 0,0%; $p < 0,001$). В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при приеме секукинумаба на 12-й неделе отмечалось большее по сравнению с плацебо уменьшение выраженности боли (–1,98 против 0,61), зуда (–4,07 против –0,04), шелушения (–5,76 против –0,95); $p < 0,001$ для всех [13]. Двухлетнее наблюдательное исследование, в котором оценивались реальные данные о применении секукинумаба при лечении псориаза волосистой части головы у 76 пациентов, показало, что согласно показателю оценочной шкалы врача sPGA улучшился на 98,7% после 16 недель лечения [14].

В целом пять клинических испытаний по оценке применения иксекизумаба в лечении псориаза волосистой части головы показали, что иксекизумаб обладает хорошей эффективностью и устойчивым ответом на терапию [15–17]. На 20-й неделе у пациентов, получавших иксекизумаб в дозах 25, 75 и 150 мг, средний процент снижения PASI был значительно выше по сравнению с плацебо (75,3, 83,7, 82,2 и 18,8% соответственно; $p < 0,010$). В трех клинических исследованиях III фазы UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3 было показано, что иксекизумаб превосходит этанерцепт и плацебо по эффективности [16].

Инверсный псориаз: эффективность и безопасность биологических препаратов из группы блокаторов ИЛ-17А

Примерно у 63% пациентов с псориазом развиваются поражения в области складок и паховой области [18]. Инверсный псориаз может проявляться нетипичными для псориаза признаками и может быть причиной большого количества психологических расстройств и сексуальных дисфункций, что приводит к выраженному ухудшению качества жизни. Согласно международным рекомендациям (International Psoriasis Council) пациентам с тяжелым и упорным инверсным псориазом рекомендовано лечение ГИБП даже при наличии единичных поражений гладкой кожи [19].

Иксекизумаб является единственным биологическим препаратом, который изучался в клинических испытаниях для лечения генитального псориаза. В клиническом исследовании изучали долгосрочную эффективность иксекизумаба в течение 52 недель [20]. Пациенты получали либо иксекизумаб в дозе 80 мг, либо плацебо до 12-й недели с переходом от плацебо к иксекизумабу в дозе 80 мг до 52-й недели. Большее количество пациентов в группе иксекизумаба достигли 0 или 1 балла по общей оценке врачом (sPGA) по сравнению с плацебо на 12-й неделе (73 и 8% соответственно; $p < 0,001$). 79% пациентов в перекрестной группе плацебо также продемонстрировали быстрое улучшение sPGA 0/1 на 52-й неделе получавших иксекизумаб.

В клинических наблюдениях было показано, что адалимумаб (блокатор ФНО- α) и устекинумаб (блокатор ИЛ12/23) могут использоваться при лечении инверсного псориаза. В одном наблюдении пациент получал адалимумаб по 40 мг каждые 2 недели в течение 90 дней и показал полную регрессию инверсного псориаза [21]. В другом наблюдении пациент получал устекинумаб по 45 мг каждые 4 недели в течение первого месяца, а затем – по 45 мг каждые 12 недель [22]. Пациент приостановил лечение устекинумабом после первой инъекции из-за побочного

явления в виде наружного отита с перфорацией барабанной перепонки, но впоследствии возобновил прием устекинумаба через 3 месяца и добился улучшений в виде снижения зуда, интенсивности эритемы и качества жизни.

Таким образом, для лечения инверсного псориаза рекомендуют чаще использовать препараты из группы блокаторов ИЛ-17А. В настоящее время иксекизумаб является единственным биологическим препаратом, для которого Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) указало инверсный псориаз в качестве показания для применения в инструкции к препарату.

Ладонно-подошвенный псориаз: эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов

Ладонно-подошвенный псориаз может поражать 11–39 % пациентов с бляшечным псориазом. Клинические испытания показали, что ГИБП эффективны и хорошо переносятся пациентами с обоими подтипами ладонно-подошвенного псориаза, гиперкератотического и пустулезного.

Эффективность иксекизумаба при лечении ладонно-подошвенного псориаза анализировали в рандомизированном клиническом исследовании UNCOVER [23]. На 12-й неделе улучшение по шкале PASI было больше в группе иксекизумаба (80,0 %) по сравнению с этанерцептом (53,0 %) и плацебо (28,1 %); $p < 0,050$.

В рандомизированном клиническом исследовании GESTURE 137 пациентов были рандомизированы для получения секукинумаба 300, 150 мг или плацебо при лечении ладонно-подошвенного псориаза [24]. Значительно больший процент в обеих группах дозировки секукинумаба достиг IGA 0/1 (33,3 % в схеме 300 мг, 22,1 % в схеме 150 мг) по сравнению с 1,5 % в группе плацебо; $p < 0,001$ и 0,002 соответственно. Другое рандомизированное контролируемое исследование показало, что пациенты, получавшие секукинумаб в дозе 150 мг на 0-й, 1-й, 2-й и 4-й неделях, чаще достигали ответа IGA по сравнению с группой плацебо (54,3 % против 19,2 %; $p < 0,0005$) [36].

Таким образом, исследования показали, что ГИБП эффективны и безопасны для лечения ладонно-подошвенного псориаза. Адалimumаб, гуселькумаб, иксекизумаб и секукинумаб продемонстрировали более 80 % эффективности лечения гиперкератотического ладонно-подошвенного псориаза. Инфликсимаб обладает умеренной эффективностью при лечении пустулезного псориаза.

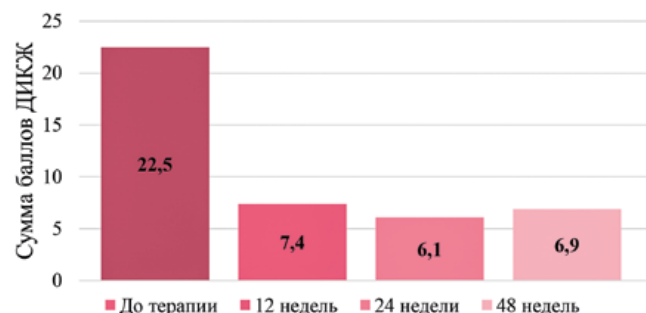


Рисунок 1. Динамика изменения индекса PASI (баллы) на фоне проводимой терапии в целом по группе пациентов.

Материал и методы

Для обобщения клинических данных по эффективности блокатора ИЛ-17А нетакимаба (Эфлейра) при инверсном псориазе, псориатической ониходистрофии, псориазе волосистой части головы, ладонно-подошвенном, в том числе пустулезном, мы объединили серии наблюдений из различных лечебных учреждений. В общей сложности под нашим наблюдением находилось 68 пациентов с различными локализациями вульгарного псориаза (волосистая часть головы, ладони и подошвы), псориатической ониходистрофией и инверсным псориазом. У части пациентов данные фенотипы сочетались. Из 68 пациентов – 36 (52,9 %) были женского пола и 32 (47,1 %) – мужского. Средний возраст составил $46,4 \pm 3,7$ года. Длительность заболевания составила $18,9 \pm 6,4$ года. Вульгарный псориаз с поражением волосистой части головы отмечался у 28 (41,2 %) пациентов, с поражением ладоней и подошв – у 24 (35,3 %). Инверсный псориаз был диагностирован у 37 (54,4 %) пациентов. Псориатическая ониходистрофия наблюдалась у 44 (64,7 %) пациентов и сочеталась как с вульгарным псориазом, так и с инверсным. Все пациенты в анамнезе получали различные виды системной (метотрексат, ацитретин), топической терапии (топические кортикостероиды, препараты кальципотриола, традиционные средства) или фототерапии (УФВ, ПУВА), при этом генно-инженерный препарат был назначен впервые (100 % пациентов – бионаивные).

С учетом тяжести процесса и неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии (или развития нежелательных явлений) пациентам был назначен генно-инженерный препарат нетакимаб (Эфлейра) по стандартной схеме: 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, каждая вводится раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим ИЛ-17А, находящийся непосредственно в тканях или крови и других биологических жидкостях. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При псориазе патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулирует Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , факторов роста (G-CSF, GM-CSF) и различных хемокинов. Специфическая противовоспалительная активность



Рисунок 2. Динамика изменения индекса PASI (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с инверсным псориазом.

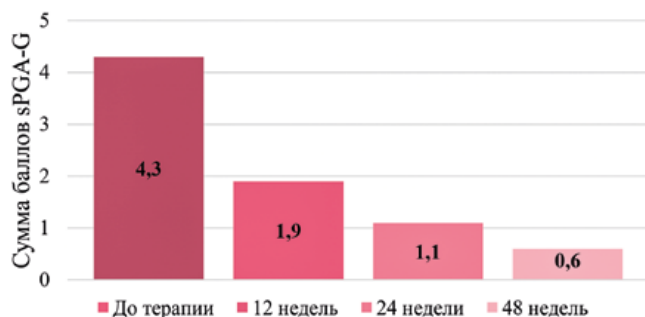


Рисунок 3. Динамика изменения индекса sPG (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с инверсным псориазом.



Рисунок 5. Динамика изменения индекса sPGA (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с псориазом волосистой части головы.



Рисунок 6. Эффективность наталимаба у пациентки с псориазом волосистой части головы (неделя 12).



Рисунок 7. Динамика изменения индекса sPGA (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с ладонно-подошвенным псориазом.

наталимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Наталимаб дозозависимо ингибирует ИЛ-17 и ФНО- α – зависимую продукцию ИЛ-6 на культуре клеток при IC 50 40 pM.

Для объективизации полученных данных эффективность оценивалась для определенной локализации отдельно в соответствии с динамикой индексов тяжести кожного процесса применительно для каждого фенотипа: PASI (Psoriasis Area and Severity Index), sPGA (static Physician Global Assessment), NAPSI (Nail Area Psoriatic and Severity Index), а также определялся индекс ДИКЖ (дерматоло-



Рисунок 4. Эффективность наталимаба у пациента с инверсным псориазом (неделя 12).

гический индекс качества жизни). Оценка результатов проводилась в сроки 12, 24 и 48 недель.

Базы данных пациентов формировались с помощью электронных таблиц Excel MS Office Excel 2010. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.

Результаты исследования

Среднее значение индекса PASI до терапии составило $22,5 \pm 3,2$ балла. Выраженная положительная динамика отмечалась уже после иницирующего курса, в дальнейшем отмечалось нарастание эффекта, и к 12-й неделе индекс PASI составил $7,4 \pm 1,5$ балла, через 24 недели – $6,1 \pm 1,7$ балла, через 48 недель – $6,9 \pm 2,1$ балла (рис. 1).

Эффективность в группе пациентов с инверсным псориазом была сопоставима, но значимый клинический эффект отмечался в несколько более отдаленные сроки. Так, до терапии PASI составил $16,4 \pm 3,7$ балла, через 12 недель – $6,9 \pm 2,1$ балла, через 24 недели – $2,4 \pm 0,6$ балла и через 48 недель $1,3 \pm 0,7$ балла (рис. 2). Более чувствительным индексом, отражающим тяжесть процесса без учета распространенности, является индекс sPGA. В соответствии с данным индексом динамика при инверсном псориазе была следующей: снижение через 12 недель – 55,8% (с $4,3 \pm 0,4$ до $1,9 \pm 0,3$ балла), через 24 недели – 74,4% (до $1,1 \pm 0,2$ балла), через 48 недель – 86,1% (до $0,6 \pm 0,2$ балла) (рис. 3).

Следует отметить, что в группе с инверсным псориазом у 81,1% пациентов через 12 недель удалось достичь sPGA 0 баллов (рис. 4).

Псориаз волосистой части головы при тяжелых формах (поражение более 50% поверхности волосистой части головы) относится к трудноконтролируемым фенотипам псориаза. На фоне терапии наталимабом у всех пациентов отмечалась выраженная положительная динамика. Так, индекс sPGA через 12 недель снизился на 53,3% (с $4,5 \pm 0,3$ до $2,1 \pm 0,4$ балла), через 24 недели – на 64,4% (до $1,6 \pm 0,3$ балла) и на 82,2% (до $0,8 \pm 0,4$ балла) через 48 недель (рис. 5).

У большинства (71,4%) пациентов с псориазом волосистой части головы удалось достигнуть полного контроля над заболеванием – sPGA 0 баллов (рис. 6).

Поражение ладоней и подошв может отмечаться как в виде изолированных поражений, так и на фоне высыпаний на гладкой коже. Данный фенотип также характеризуется торпидным течением и частыми рецидивами. На фоне терапии наталимабом sPGA через 12 недель снизился на 53,7% (с $4,1 \pm 0,6$ до $1,9 \pm 0,5$ балла), через 24 недели – на 70,7% (до $1,2 \pm 0,6$ балла) и на 87,8% (до $0,5 \pm 0,2$ балла) через 48 недель (рис. 7).



Рисунок 8. Эффективность нетакимаба при ладонно-подошвенном псориазе (до терапии и неделях 8, 12, 24).



Рисунок 9. Эффективность нетакимаба при ладонно-подошвенном псориазе (неделя 12).

У большинства (75,0%) пациентов с ладонно-подошвенным псориазом удалось достигнуть полного контроля над заболеванием – sPGA 0 баллов (рис. 8, 9).

Ограниченный пустулезный ладонно-подошвенный псориаз, как правило, резистентен к традиционной терапии. Более того, из средств топической терапии эффективны только кортикостероиды высокой активности (клобетазол, бетаметазон), а такие препараты, как кальцитриол, противопоказаны. Системные препараты также умеренно эффективны, за исключением ацитретина. Мы наблюдали несколько пациентов ($n = 3$) с данным генотипом псориаза. Можно отметить, что нетакимаб был умеренно эффективен при ладонно-подошвенном пустулезном псориазе. Малая выборка пациентов не позволяет сделать выводы, а данная проблема требует дальнейшего изучения с включением

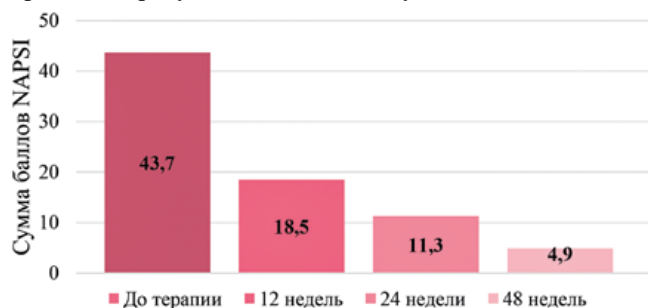


Рисунок 11. Динамика изменения индекса NAPSИ (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с ладонно-подошвенным псориазом.



Рисунок 10. Эффективность нетакимаба при пустулезном ладонно-подошвенном псориазе (неделя 12).

большого числа пациентов. Между тем были получены следующие данные: пациент 1 – sPGA до терапии составил 4,6 балла, через 12, 24 и 48 недель – 3,1, 2,0 и 1,2 балла соответственно; пациент 2 – sPGA до терапии составил 4,4 балла, через 12, 24 и 48 недель – 2,3, 1,4 и 0,6 балла соответственно; пациент 3 – sPGA до терапии составил 4,3 балла, через 12, 24 и 48 недель – 2,1, 1,8 и 1,1 балла соответственно (рис. 10).

Выбором метода терапии у пациентов с псориазом, особенно при тяжелых формах, сочетании с распространенным вульгарным псориазом, псориазом артрита, являются генно-инженерные препараты, в том числе из группы блокаторов ИЛ-17А, эффективность которых подтверждена в клинических исследованиях. До терапии NAPSИ составил $43,7 \pm 5,4$ балла, через 12 недель – $18,5 \pm 3,2$ балла, через 24 недели – $11,3 \pm 1,1$ балла и через 48 недель – $4,9 \pm 0,6$ балла (рис. 11). Таким образом, снижение NAPSИ составило 57,7, 74,1 и 88,7% через 12, 24 и 48 недель соответственно. Количество пациентов с NAPSИ менее 5 баллов составило 70,5% (рис. 12).



Рисунок 12. Эффективность нетакимаба при псориазической ониходистрофии (неделя 12).

Обсуждение

Препарат нетакимаб относится к группе блокаторов ИЛ-17А и показал высокую эффективность в отношении всех клинических симптомов вульгарного псориаза по данным клинических исследований и реальной клинической практики [25, 26]. В то же время данные об эффективности нетакимаба при инверсном псориазе, псориазе «трудных» локализаций носят единичный характер, при этом данные фенотипы, как правило, протекают торпидно и постоянно рецидивируют, что позволяет относить их к тяжелым формам и рассматривать назначение генно-инженерных препаратов в первую линию системного лечения. Представленные в статье данные подтверждают высокую эффективность нетакимаба в лечении псориаза волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза, при инверсных формах и псориазической ониходистрофии.

Список литературы / References

- Bardazzi F, Lambertini M, Chessa MA, Magnano M, Patrizi A, Piraccini BM. Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: A retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (5): 843–6.
- Sánchez-Regaña M, Sola-Ortígoza J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernández M, Umberto-Millet P. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy): nail psoriasis, effectiveness of systemic treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25 (5): 579–86.
- Elewski B, Rich P, Lain E, Soung J, Lewitt GM, Jacobson A. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatolog Treat*. 2020; 1–5.
- van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (3): 477–82.
- Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2021; 184 (6): 1047–58.
- Reich K, Sullivan J, Arnerberg P, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (5): 954–66.
- Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(6):962–71.
- Koo J, Marangell LB, Nakamura M, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (12): 1999–2009.
- Mosca M, Hong J, Haderl E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp psoriasis: a literature review of effective therapies and updated recommendations for practical management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11 (3): 769–97.
- Elewski B, Rich P, Lain E, Soung J, Lewitt GM, Jacobson A. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatolog Treat*. 2020; 1–5.
- Nakagawa H, Niino H, Ootaki K. Japanese brodalumab study group. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci*. 2016; 81 (1): 44–52.
- Bagel J, Duffin KC, Moore A, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77 (4): 667–74.
- Feldman SR, Green L, Kimball AB, et al. Secukinumab improves scalp pain, itching, scaling and quality of life in patients with moderate-to-severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2017; 28 (8): 716–21.
- Rampoli N, Katsimbri P, Kokkalis G, et al. Real-world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: a 104-week clinical study. *Dermatol Ther*. 2019; 32 (5): e13006.
- Langley RG, Rich P, Menter A, et al. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (9): 1763–70.
- Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatolog Treat*. 2017; 28 (4): 282–7.
- Langley RG, Papp K, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of continuous every-2-week dosing of ixekizumab over 52 weeks in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in a randomized phase III trial (IXORA-P). *Br J Dermatol*. 2018; 178 (6): 1315–23.
- Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018; 56 (6): 392–8.
- Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(1): 117–22.
- Ryan C, Menter A, Guenther L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018; 179 (4): 844–52.
- Ješe R, Perdan-Pirkmajer K, Dolenc-Voljc M, Tomšič M. A case of inverse psoriasis successfully treated with adalimumab. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2014; 23 (1): 21–3.
- Campos MA, Varela P, Baptista A, Moreira AI. Inverse psoriasis treated with ustekinumab. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016 <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215019>.
- Menter A, Warren RB, Langley RG, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (10): 1686–92.
- Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (1): 70–80.
- Круглова Л. С., Бакулев А. Л., Коротаева Т. В., Лила А. М., Переверзева Н. О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.
- Kruglova L. S., Bakulev A. L., Korotaeva T. V., Lila A. M., Pereverzeva N. O. Psoriasis. GEOTAR-Media. 2022. 328 p.
- Хотко А. А., Круглова Л. С., Помазанова М. Ю., Хотко Р. А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Медицинский алфавит. 2020. 6 (420). Том № 1. С. 28–34.
- Hotko A. A., Kruglova L. S., Pomazanova M. Yu., Hotko R. A. Efficacy of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2020. 6 (420). Volume No. 1. P. 28–34.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., гл. врач², гл. внештатный специалист – дерматовенеролог, косметолог Министерства здравоохранения Тульской области, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней курса дерматовенерологии³. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

Бакулев Андрей Леонидович, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: al_ba05@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1450-4942

Хотко Алес Асланчеринович, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части⁴. E-mail: alikes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г. Тула

³Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

⁴ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Rudneva Natalya S., PhD Med, chief physician², chief freelance specialist – dermatovenereologist, cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula region, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases of the course of dermatovenereology³. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

Bakulev Andrey L., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: al_ba05@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1450-4942

Hotko Alkes A., PhD Med, medical deputy chief physician⁴. E-mail: alikes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

³Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

⁴Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru

For citation: Kruglova L. S., Rudneva N. S., Bakulev A. L., Hotko A. A. Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab. *Medical alphabet*. 2022; (27): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.

