

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Свистунова Д.А.

Эффективность УФБ-терапии 311 нм в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 4 у больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени

Кафедра кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость УФБ-терапии 311 нм в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы-4 (апремиласом) у больных вульгарным псориазом средне-тяжёлой и тяжёлой степени.

Материал и методы. Объектом исследования были 60 больных вульгарным псориазом. 1-ю группу составили 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин), которые получали УФБ-терапию 311 нм и ингибитор фосфодиэстеразы-4. УФБ-терапию 311 нм и метотрексат получали 30 больных 2-й группы (15 женщин и 15 мужчин). Участники исследования находились в возрасте от 32 до 67 лет ($43,8 \pm 4,34$ года).

Результаты. Было установлено, что при лечении больных вульгарным псориазом средне-тяжёлой и тяжёлой степени апремиласом в сочетании с УФБ-терапией 311 нм достигалась большая эффективность (PASI 100 у 43,3 % больных и PASI 90 у 46,7%) по сравнению с УФБ-терапией 311 нм и метотрексатом (PASI 100 у 10% больных и PASI 90 у 40%). Проводимое лечение хорошо переносилось. В обеих группах отмечались побочные эффекты лишь лёгкой степени, которые не требовали отмены назначенной схемы лечения, частую купировались самостоятельно или при присоединении минимальной корригирующей терапии.

Ключевые слова: вульгарный псориаз; среднетяжёлая и тяжёлая степень псориаза; УФБ-терапия 311 нм; ингибитор фосфодиэстеразы 4 (апремилас).

Для цитирования: Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Свистунова Д.А. Эффективность УФБ-терапии 311 нм в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 4 у больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22(5–6): 149–155.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.01.2020
Принята к печати 28.02.2020

Olisova O.Yu., Grekova E.V., Svistunova D.A.

Efficacy of narrowband ultraviolet B 311 nm plus an inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) combined therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis

Department of Dermatology and Venereology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation

Objective. To determine the effectiveness and tolerability of narrowband ultraviolet (UV) B (311 nm) plus an inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) combined therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis.

Material and methods. the first group consisted of 30 patients (18 women and 12 men) who were treated with UVB 311 nm and inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4). The second (control) group was treated with UVB 311 nm and methotrexate ($n = 30$; 15 women and 15 men). The study participants were aged 32 to 67 (43.8 ± 4.34).

Results. It was determined greater efficiency (PASI 100 43.3% of patients and PASI 90 46.7%) of the treatment plaque moderate to severe psoriasis patients with UVB 311 nm plus an inhibitor of PDE4 compared

to UVB 311 nm plus methotrexate (PASI 100 10% of patients and PASI 90 40%). The treatment was well-tolerated. The side effects in both groups were mild, did not require the cancellation of the prescribed treatment regimen, and were often stopped on their own or with minimal corrective therapy.

Key words: plaque psoriasis; moderate to severe severity; UVB 311 nm; inhibitor of PDE4.

For citation: Olisova O.Yu., Grekova E.V., Svistunova D.A. Efficacy of narrowband ultraviolet B 311 nm plus an inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) combined therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 22(5–6): 149–155. (in Russian).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29 Jan 2020

Accepted 28 Febr 2020

В последние годы разработаны и предложены новые высокоэффективные и патогенетически обоснованные методы терапии псориаза, однако на практике лечение больных до сих пор остаётся актуальной и сложной задачей. При распространённых формах дерматоза назначают базисные системные препараты (метотрексат, циклоспорин А, неогизон) и фототерапию [1], но данные методы лечения нередко оказываются малоэффективными или вызывают лишь кратковременную ремиссию у больных псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени.

В связи с этим разработана новая методика терапии больных псориазом с помощью селективных ингибиторов сигнальных путей, также именуемых «малыми молекулами», представляется особенно актуальной. Появление в дерматологической практике ингибитора фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4) для лечения бляшечного псориаза среднетяжёлой и тяжёлой степени и псориатического артрита у взрослых пациентов значительно расширило список терапевтических возможностей врача [2–4].

Перспективным направлением лечения псориаза можно считать терапию апремиластом в сочетании с базисными системными, биологическими препаратами, а также с фототерапевтическими методами.

Имеется лишь одно зарубежное исследование, свидетельствующее о положительном терапевтическом результате УФБ 311 нм и апремиласта у больных псориазом [5], при этом небольшое количество пациентов, вошедших в исследование, отсутствие группы сравнения, а также методика трёхразового применения УФБ-терапии диктуют необходимость проведения собственного исследования.

Цель работы – оценить эффективность и переносимость УФБ-терапии 311 нм в сочетании с ингибитором ФДЭ4 (апремиластом) у больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 60 больных (31 мужчина и 29 женщин) вульгарным псориазом в возрасте от 32 до 67 лет ($43,8 \pm 4,34$ года), с длительностью заболевания от 3 до 15 лет ($10,42 \pm 2,42$ года). У 43 (71,7%) больных ежегодно отмечалось по 2–3 рецидива. Наследственный анамнез был отягощён у 27 (45%) пациентов: по линии матери – в 28,3%, отца и братьев/сестёр – по 8,3% случаев.

Всех пациентов разделили на две группы. В 1-ю группу включили 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте 32–67 (медиана – 55) лет, которые получали УФБ-терапию 311 нм и ингибитор ФДЭ4 (апремиласт). Среднетяжёлая степень заболевания наблюдалась у 23 (76,7%) больных, тяжёлая – у 7 (23,3%) больных.

УФБ-терапию 311 нм и метотрексат получали 30 больных 2-й группы (15 женщин и 15 мужчин) в возрасте 34–66 (медиана – 49) лет, у 24 (80%) из которых была установлена среднетяжёлая степень, у 6 (20%) – тяжёлая (табл. 1).

Узкополосную УФБ-терапию 311 нм проводили всем пациентам 4 раза в неделю (понедельник, вторник, четверг, пятница). Терапию начинали без предварительного определения минимальной эритемной дозы (МЭД). В зависимости от фототипа пациента начальной являлась доза 0,05–0,1 Дж/см². У пациентов со II фототипом (по В.В. Владимирову)

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119991, г. Москва, Россия. E-mail: olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olisova Olga Yu., MD, PhD, DSc., Head of Department of Dermatology and Venereology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about authors:

Olisova O. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Grekova E. V., <http://orcid.org/0000-0002-7968-9829>.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (УФБ 311 нм + апремиласт)	2-я группа (УФБ 311 нм + метотрексат)
Возраст ($M \pm \sigma$), годы	41,7 $\pm$ 4,23	43,6 $\pm$ 3,73
Мужчины, абс. (%)	12 (40)	15 (50)
Женщины, абс. (%)	18 (60)	15 (50)
Индекс массы тела ($M \pm \sigma$), кг/м ²	27,25 $\pm$ 4,32	26,8 $\pm$ 3,49
Среднетяжёлая степень, абс. (%)	23 (76,7)	24 (80)
Тяжёлая степень, абс. (%)	7 (23,3)	6 (20)
PASI, $M \pm \sigma$	23 $\pm$ 9,2	25,9 $\pm$ 11,7
BSA, $M \pm \sigma$	32,7 $\pm$ 10,3	29 $\pm$ 9,7
sPGA, $M \pm \sigma$	4,4 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 2,1

первая процедура начиналась с 0,05 Дж/см², у пациентов с III фототипом – с 0,1 Дж/см² с постепенным увеличением каждые две процедуры на 0,1 Дж/см² (в случае отсутствия эритемы). В случае пропуска сеанса терапии разовая доза оставалась такой же, как и предыдущая. При появлении фотодерматита терапия прекращалась до регресса проявлений, после чего возобновлялась с разовой дозы, меньшей на 0,1 Дж/см² по сравнению с предыдущей.

Курс фототерапии в обеих группах составил 6 нед.

Для проведения фототерапии применяли кабину для общего облучения (Waldmann UV7002, Германия) с люминесцентными лампами длинно- и средневолнового диапазона, позволяющими работать в режиме УФБ-терапии 311 нм и ПУВА-терапии. Перед процедурами проводили дообследование пациентов с целью исключения противопоказаний.

Для лечения больных 1-й группы также использовали препарат апремиласт в форме таблеток. Механизм действия апремиласта заключается в ингибировании ФДЭ4, что способствует повышению уровня цАМФ, а также активации протеинкиназы А. Данный каскад реакций приводит к угнетению воспалительного процесса за счёт воздействия на про- и противовоспалительные факторы. Апремиласт при псориазе выступает в качестве внутриклеточного блокатора ФДЭ4 на клеточном уровне.

Апремиласт принимался перорально по 30 мг дважды в день (утром и вечером) независимо от приёма пищи. Метотрексат пациентам 2-й группы назначали в дозе 25 мг/нед внутримышечно. Также пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 20–40 мкг/сут, кроме того дня, когда больным делали инъекцию метотрексата. Курс терапии апремиластом и метотрексатом составил 12 нед.

Таблица 2

Параметры проводимой терапии у больных обеих групп

Показатель	1-я группа	2-я группа
	УФБ-311 нм	
Число процедур	24	24
Доза облучения, Дж/см ² :		
начальная	0,06 [0,05; 0,1]	0,06 [0,05; 0,1]
максимальная разовая	1,9 [1,6; 2,1]	1,8 [1,5; 2,0]
суммарная	32 [28,5; 35]	31 [27; 34]
Продолжительность терапии, нед	6	6
Препарат	Апремиласт	Метотрексат
Суточная доза	60 мг (табл. per os)	25 мг (инъекции в/м)
Периодичность	Ежедневно	1 раз в неделю
Продолжительность терапии, нед	12	12

Оценку клинических проявлений и определение степени их тяжести проводили с учётом индекса PASI (определение площади поражения и оценки тяжести течения распространённого псориаза), BSA (общая площадь поражения кожи псориазом), sPGA (статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом, включающая оценку трёх критериев: инфильтрация, шелушение, эритема). Эффективность лечения оценивали по динамике индексов PASI, BSA и sPGA через 4, 8 и 12 нед после начала терапии.

Результаты

В результате проведённого лечения в 1-й группе суммарная доза составила 32 Дж/см² (от 28,5 до 35 Дж/см²), во 2-й группе – 31 Дж/см² (от 27 до 34 Дж/см²). Число процедур на курс и длительность терапии в обеих группах были одинаковыми – 24 процедуры в течение 6 нед. Максимальная разовая доза варьировала от 1,6 до 2,1 Дж/см² (в среднем 1,9 Дж/см²) у пациентов 1-й группы и от 1,5 до 2 Дж/см² (в среднем 1,8 Дж/см²) – у пациентов 2-й группы (табл. 2).

На протяжении курса лечения отмечалось статистически значимое снижение показателей PASI в обеих группах.

PASI 50, т. е. незначительное улучшение, на 4-й неделе лечения было достигнуто у 16 (53,3%) из 30 пациентов 1-й группы (УФБ 311 нм и апремиласт) и у 19 (63,3%) из 30 пациентов 2-й группы (УФБ 311 нм и метотрексат), в то время как PASI 75, т. е. значительное улучшение, было получено у 12 (40%) из 30 больных 1-й группы и у 7 (23,3%) из 30 больных 2-й группы. Стоит отметить, что PASI 50 не достигли 2 (6,7%) из 30 больных 1-й группы и у 4 (13,3%) из 30 больных 2-й группы, а PASI 90 не был достигнут в обеих группах (рис. 1).

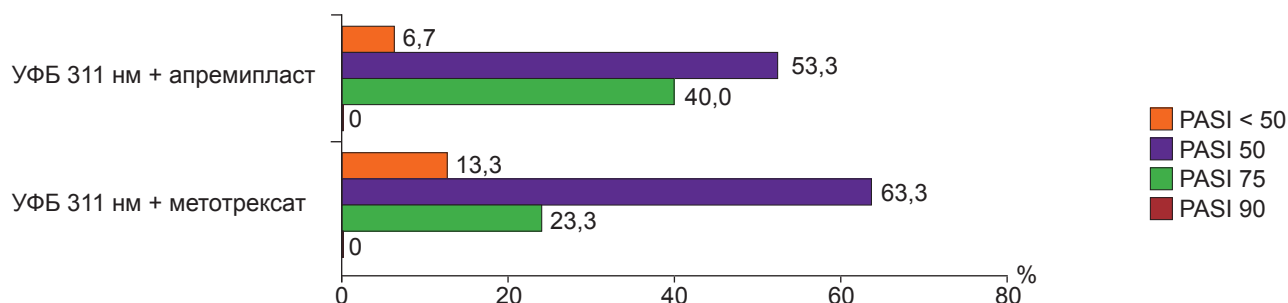


Рис. 1. Результаты клинической эффективности терапии (в %) в анализируемых группах с использованием индекса PASI на 4-й неделе.

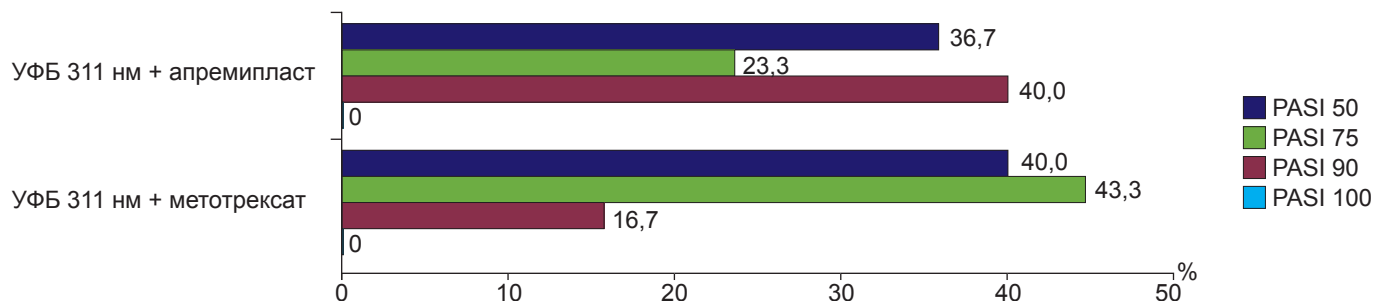


Рис. 2. Результаты клинической эффективности терапии (в %) в анализируемых группах с использованием индекса PASI на 8-й неделе.

К 8-й неделе терапии PASI 50 был достигнут у 11 (36,7%) из 30, PASI 75 – у 7 (23,3%) из 30 пациентов 1-й группы (УФБ 311 нм и апремипласт), PASI 50 – у 12 (40%) из 30 и PASI 75 – у 13 (43,3%) из 30 пациентов 2-й группы (УФБ 311 нм и метотрексат). Клинический эффект от фототерапии в сочетании с апремипластом достигался значительно быстрее, чем с метотрексатом: на 8-й неделе лечения 12 (40%) из 30 больных 1-й группы достигли PASI 90, т. е. клинического излечения, что соответствовало регрессирующей стадии, в то время как во 2-й группе – 5 (16,7%) из 30 (рис. 2).

На 12-й неделе лечения из 30 пациентов 1-й группы PASI 75 достигли 3 (10%) больных, из 2-й группы – 15 (50%). PASI 90 был достигнут у 14 (46,7%) пациентов 1-й группы и у 12 (40%) 2-й группы. Было отмечено достижение PASI 100 у 13 (43,3%) больных 1-й группы и у 3 (10%) пациентов 2-й группы (рис. 3).

Анализируя эффект терапии у пациентов 1-й группы (УФБ 311 нм + апремипласт), можно отметить уменьшение среднего значения показателей индекса PASI к 8-й неделе с $23 \pm 9,2$ до $9,1 \pm 5,4$ ($p < 0,01$), к 12-й – до $5,7 \pm 4,1$ ($p < 0,01$), что соответствовало клинической ремиссии; BSA – с $32,7 \pm 10,3$ до $15,1 \pm 9,2$ ($p < 0,01$) и $11,3 \pm 13,2$ ($p < 0,01$); sPGA – с $4,4 \pm 1,2$ до $1,9 \pm 0,52$ ($p < 0,05$) и $1,02 \pm 0,64$ ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

Изменения показателей индекса PASI во 2-й группе (УФБ 311 нм и метотрексат) нарастали на протяжении всего исследования: с $25,9 \pm 11,7$ до $15,2 \pm 6,9$ ($p < 0,01$) к 8-й неделе, к 12-й – до $8,2 \pm 4,6$ ($p < 0,01$), что соответствовало клинической ремиссии. Также было отмечено сокращение площади поражённых псориазом кожных покровов (индекс BSA) во 2-й группе: к 8-й неделе было отмечено уменьшение среднего значения показателей с $29 \pm 9,7$ до $17,3 \pm 6,2$ ($p < 0,01$), к 12-й неделе – до $14,3 \pm 11,1$ ($p < 0,01$).

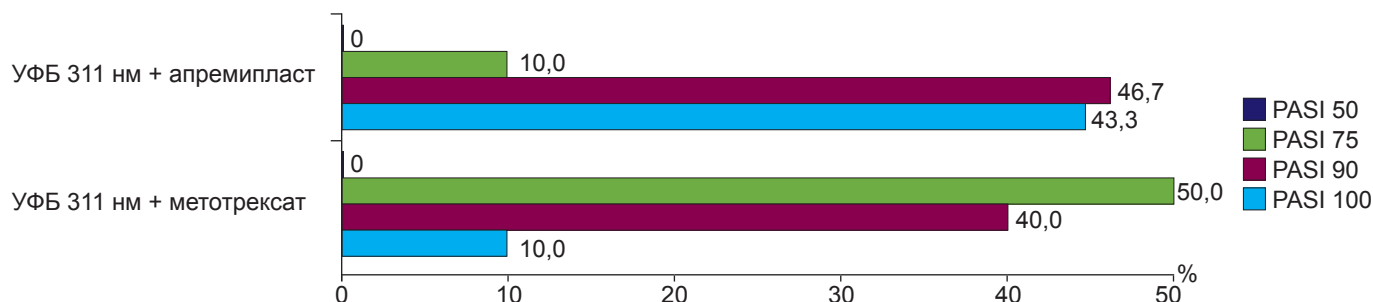


Рис. 3. Результаты клинической эффективности терапии (в %) в анализируемых группах с использованием индекса PASI на 12-й неделе.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

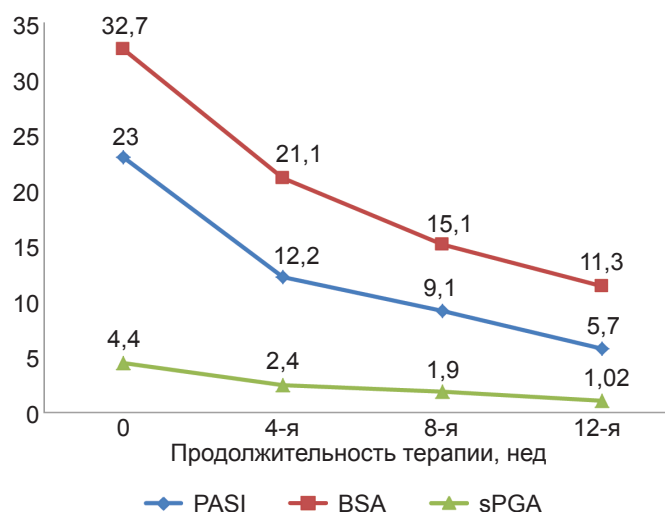


Рис. 4. Динамика показателей индексов PASI, BSA и sPGA в процессе терапии в 1-й группе (УФБ 311 нм + апремиласт).

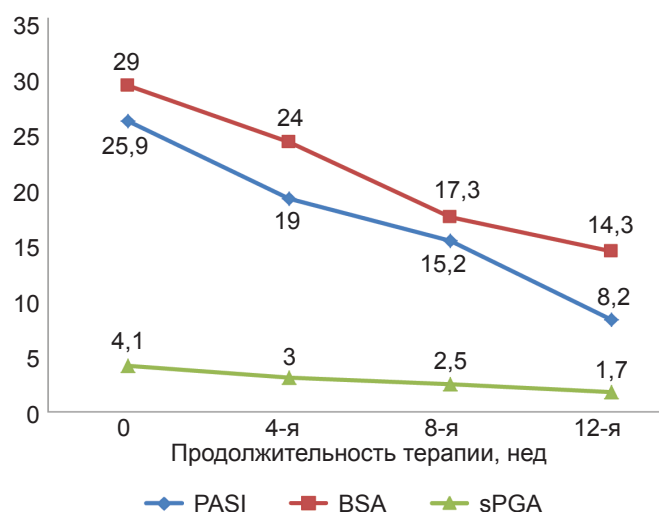


Рис. 5. Динамика показателей индексов PASI, BSA, sPGA в процессе терапии во 2-й группе (УФБ 311 нм + метотрексат).

Было выявлено и снижение показателей sPGA с $4,1 \pm 2,1$ до $2,5 \pm 0,41$ ($p < 0,05$) на 8-й неделе и $1,7 \pm 0,71$ ($p < 0,05$) на 12-й неделе лечения соответственно (рис. 5–7).

Согласно полученным данным, более значимое изменение показателей индексов PASI, BSA и sPGA наблюдалось в 1-й группе, получавшей УФБ 311 нм и апремиласт, в сравнении с группой получавших УФБ 311 нм и метотрексат, о чём свидетельствовал регресс высыпаний или уменьшение площади поражённой поверхности у анализируемых пациентов.

Полученные данные указывают на преимущество применения УФБ 311 нм и апремиласта для терапии больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени. Данное сочетание способствует достижению PASI ≥ 90 в более короткие сроки ($8,3 \pm 0,6$ нед) по сравнению с комбинацией УФБ 311 нм и метотрексата ($12,7 \pm 1,3$ нед).

Переносимость терапии у всех больных псориазом была хорошей, однако у 5 (16,7%) пациентов были отмечены один или несколько побочных эффектов, которые, будучи кратковременными,



Рис. 6. Пациентка С., 38 лет. Вульгарный псориаз, тяжёлая степень, до (а) и после лечения (б) апремиластом и УФБ-терапии 311 нм.



Рис. 7. Пациент Б., 45 лет. Вульгарный псориаз, средне-тяжелая степень.
а – до лечения; б – после лечения апремиластом и УФБ-терапии 311 нм.

купировались во время прохождения или после окончания терапии. Стоит отметить, что в ходе исследования не потребовалась отмены проводимой терапии ни у одного пациента.

Среди побочных эффектов от УФБ 311 нм у 2 пациентов обеих групп (по одному в каждой группе) отмечался фотодерматит в виде эритемы, что потребовало приостановки УФБ 311 нм на 2–3 дня и назначения кортикостероидных кремов с последующим возобновлением схемы лечения в полном объеме с разовой дозы, меньшей на 0,1 Дж/см² от последней дозы.

У больных псориазом 1-й группы жизнеугрожающих побочных эффектов от использования апремиласта не наблюдалось. В первые 3 нед терапии отмечались головная боль у 1 (3,3%), диарея у 2 (6,7%), у 1 (3,3) пациента наблюдалась субфебрильная температура тела (до 37,5°) по вечерам в течение 5 дней, однако установить точную связь с приёмом препарата не представлялось возможным. Данные побочные эффекты были лёгкой степени, кратковременные, не требовали назначения дополнительного лечения.

В ходе терапии метотрексатом больных 2-й группы была отмечена хорошая переносимость. Однако

у 1 (3,3%) пациента было зафиксировано повышение показателей АЛТ в 1,5 раза, что потребовало однократного снижения дозы препарата с 25 мг до 20 мг с последующим возобновлением стандартной дозы.

Транзиторное повышение трансаминаз (АСТ/АЛТ) в сыворотке крови, снижение показателей тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$ были установлены у 3 (10%) пациентов 2-й группы, что не потребовало корректировки назначенной дозы метотрексата.

Таким образом, в результате проведённого исследования было установлено, что при лечении больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени апремиластом в сочетании с УФБ-терапией 311 нм достигалась большая эффективность (PASI 100 у 43,3% больных и PASI 90 у 46,7%) (см. **рис. 6, 7**) по сравнению с УФБ-терапией 311 нм и метотрексатом (PASI 100 у 10% больных и PASI 90 у 40%).

Проводимое лечение хорошо переносилось. Отмеченные побочные эффекты в обеих группах были лёгкой степени, не требовали отмены назначенной схемы лечения, зачастую купировались самостоятельно или при присоединении минимальной корректирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асхаков М.С., Чеботарев В.В. Псориаз современное представление о дерматозе. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017; (2): 225–9.
2. Forchhammer S., Ghoreschi K. Update on the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis – role of apremilast. *Psoriasis: Targets and Therapy. (Auckl)*. 2015; 5: 117–24.
3. 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; 20(4): 313–6.
4. Asawanonda P., Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(6): 1013–8.
5. Bagel J., Nelson E., Keegan B.R. Apremilast and narrowband ultraviolet B combination therapy for treating moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* 2017; 16(10): 957–62.

REFERENCES

1. Ashakov M.S., Chebotarev V.V. Psoriasis current understanding of the dermatosis. *Medical Vestnik of the North Caucasus. Russian Journal (Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza)*. 2017; (2): 225–9. (in Russian)
2. Forchhammer S., Ghoreschi K. Update on the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis – role of apremilast. *Psoriasis: Targets and Therapy. (Auckl)*. 2015; 5: 117–24.
3. 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; 20(4): 313–6.
4. Asawanonda P., Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(6): 1013–8.
5. Bagel J., Nelson E., Keegan B.R. Apremilast and narrowband ultraviolet B combination therapy for treating moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* 2017; 16(10): 957–62.