

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Псориаз»:

1. Знаменская Людмила Федоровна – ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.
2. Чикин Вадим Викторович – старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.
3. Бакулев Андрей Леонидович - профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Саратов.
4. Хобейш Марианна Михайловна – доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
5. Олисова Ольга Юрьевна – заведующий кафедрой кожных и венерических болезней В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
6. Жилова Марьяна Борисовна – заведующий отделением физиотерапии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
L40****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 1–2% населения развитых стран.

В развитии псориаза важное значение имеют наследственная предрасположенность, нарушения функции иммунной, эндокринной, нервной систем, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды и др.

Описан ряд генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания. В частности, у больных псориазом чаще выявляют антигены HLA-Cw6 и HLA-DR7. К числу провоцирующих факторов относят психоэмоциональное перенапряжение, хронические инфекции (чаще стрептококковые), злоупотребление алкоголем, прием лекарственных средств (соли лития, бета-адреноблокаторы, хлорохин/гидроксихлорохин, пероральные контрацептивы, интерферон и его индукторы и др.).

Псориаз нередко сочетается с системными заболеваниями, включая метаболический синдром, сахарный диабет II типа, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, патологию гепатобилиарной системы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

L40.0 Псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный)

L40.1 Генерализованный пустулезный псориаз

L40.2 Акродерматит стойкий Аллопо

Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша

L40.3 Пустулез ладонный и подошвенный

L40.4 Псориаз каплевидный

L40.5+ Псориаз артропатический (M07.0-M07.3*, M09.0*)

L40.8 Другой псориаз

Сгибательный инверсный псориаз

Себорейный псориаз

Экссудативный псориаз

Псориатическая эритродермия

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вульгарный (обыкновенный) псориаз характеризуется появлением на коже папулезных элементов розово-красного цвета с четкими границами, склонных к слиянию и образованию бляшек различных очертаний и величины, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Бляшки располагаются преимущественно на волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, в области поясницы, крестца, однако могут локализоваться на любых других участках кожного покрова. Больных может беспокоить зуд различной степени интенсивности. Высыпания характеризуются наличием псориатической триады, которая представляет собой последовательно возникающие при поскабливании папулезных высыпаний феномены: стеаринового пятна (при легком поскабливании папулы наблюдается усиление шелушения, придающего поверхности папул сходство с растертой каплей стеарина); терминальной пленки (появление после полного удаления чешуек влажной, тонкой, блестящей, просвечивающей поверхности элементов); точечного кровотечения (появление после осторожного соскабливания терминальной пленки точечных, не сливающихся между собой капелек крови).

У больных с ожирением, сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы отмечается повышенная экссудация в очагах поражения, при этом появляются серовато-желтые чешуе-корки, плотно прилегающие к поверхности бляшек, в связи с чем псориатическая триада выявляется с трудом (**экссудативный псориаз**).

При локализации высыпаний только на себорейных участках кожи (волосистая часть головы, носогубные и заушные складки, грудь и межлопаточная область) диагностируется **себорейный псориаз**. При себорейном псориазе чешуйки обычно имеют желтоватый оттенок, при этом на голове шелушение может быть очень выраженным, а высыпания могут переходить с волосистой части головы на кожу лба, образуя так называемую «псориатическую корону». Экссудативный и себорейный псориаз сопровождаются зудом, нередко мучительным.

Каплевидный псориаз является острой формой заболевания, характеризуется появлением на коже многочисленных каплевидных папул ярко-красного цвета с небольшим шелушением и инфильтрацией. Часто возникает в детском или подростковом возрасте и развивается после перенесенных инфекционных заболеваний стрептококковой этиологии. Каплевидный псориаз может трансформироваться в вульгарный псориаз.

Пустулезный псориаз проявляется в виде генерализованных или ограниченных высыпаний, чаще располагающихся в области ладоней и подошв, представленных поверхностными гнойничковыми элементами. Возникновению пустулезного псориаза способствуют инфекции, сильные стрессовые ситуации, гормональные нарушения, в том числе вызванные

пероральными контрацептивами, быстрая отмена кортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов, нерациональная наружная терапия.

Генерализованный псориаз Цумбуша протекает тяжело, с лихорадкой и недомоганием. Приступообразно на фоне яркой эритемы появляются мелкие поверхностные стерильные пустулы, сопровождающиеся жжением и болезненностью, расположенные как в зоне типичных псориатических бляшек, так и на ранее неизменной коже. Эритематозные очаги с пустулизацией быстро увеличиваются в размерах, сливаются, захватывая обширные участки кожного покрова, так что псориатические бляшки перестают быть различимыми. Слившиеся пустулы отслаивают эпидермис, образуя «гнойные озера». Часто отмечаются дистрофические изменения ногтей, поражение суставов, иногда почек. В крови определяются лейкоцитоз, повышенная СОЭ. После прекращения появления пустул состояние больных улучшается, температура снижается, однако новый приступ развивается, как правило, внезапно.

Акродерматит стойкий гнойный Аллопо проявляется эритематозно-сквамозными и везикуло-пустулезными высыпаниями на дистальных фалангах пальцев. На пораженных участках пальцев отмечаются яркая эритема, отек, множественные пустулы, сливающиеся в «гнойные озера». Дистальные фаланги утолщены, ногтевые пластинки дистрофически изменены.

Пустулезный псориаз ладоней и подошв Барбера встречается чаще, чем генерализованный псориаз Цумбуша. Высыпания располагаются преимущественно в области тенара и гипотенара, а также свода стоп. Характерна резкая очерченность эритематозно-сквамозных бляшек, на фоне которых имеются множественные пустулезные высыпания. Пустулы могут образовываться как в области бляшек, так и на других участках кожного покрова.

Псориатическая эритродермия чаще возникает в результате обострения уже существующего вульгарного псориаза под влиянием раздражающих факторов или нерационального лечения (прием ванн в прогрессирующей стадии, избыточная инсоляция или передозировка ультрафиолетовых лучей, использование высоких концентраций разрешающих мазей при обострении). Также эритродермия может развиваться первично у здорового человека при слиянии высыпаний быстро прогрессирующего псориаза. Процесс распространяется на все кожные покровы, занимая более 90% кожных покровов. Кожа становится ярко красной, отечной, инфильтрированной, местами лихенифицированной, горячей на ощупь, покрывается большим количеством крупных и мелких сухих белых чешуек, легко отпадающих при снятии одежды. Больных беспокоит зуд, иногда сильный, жжение и чувство стягивания кожи, болезненность. Нарушается общее состояние больного: появляется слабость, недомогание, потеря аппетита, температура тела повышается до

38-39°, увеличиваются лимфатические узлы (в первую очередь паховые и бедренные), снижается потоотделение. При длительном существовании подобного состояния могут выпадать волосы и поражаться ногти.

Инверсный псориаз проявляется типичными для обыкновенного псориаза высыпаниями, его особенностью является преимущественная локализация на сгибательных поверхностях конечностей.

Псориатический артрит. Поражение суставов может развиваться одновременно с псориатическими высыпаниями на коже или предшествовать им. В дальнейшем может наблюдаться синхронность в развитии обострений псориатического артрита и поражения кожи. Суставной процесс сопровождается покраснением кожи над пораженными суставами, отеком, болезненностью, ограничением их подвижности, наличием утренней скованности. Могут наблюдаться деформации суставов, анкилозы, энтезиты (воспаление сухожилий в области их прикрепления к костям), дактилиты, спондилит. Клинико-анатомический вариант поражения суставов устанавливается по преобладанию того или иного симптомокомплекса в клинической картине заболевания.

При псориазе очень часто поражаются **ногти**, при этом наиболее распространенными являются изменения поверхности ногтя в виде точечных углублений, напоминающих поверхность наперстка (симптом «наперстка»). Довольно часто под ногтевой пластинкой вблизи околоногтевых валиков или лунки можно увидеть небольшие, несколько миллиметров в диаметре, красноватые и желтовато-буроватые пятна (симптом «масляного пятна»). Иногда встречается подногтевой гиперкератоз с развитием онихогрифоза.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз псориаза устанавливают на основании клинической картины заболевания, выявления симптомов псориатической триады, наличия феномена Кебнера в прогрессирующей стадии.

В ряде случаев для подтверждения диагноза проводят *гистологическое исследование* биоптата пораженной кожи. Морфологические изменения характеризуются выраженным акантозом эпидермиса с характерным колбообразным расширением эпидермальных выростов книзу и истончением эпидермиса над верхушками вытянутых сосочков дермы, нарушением процессов кератинизации в виде паракератоза и исчезновения зернистого слоя. В периоде прогрессирования заболевания в роговом слое и в зоне паракератоза обнаруживаются скопления нейтрофильных лейкоцитов (микроабсцессы Мунро). Вокруг извитых полнокровных капилляров сосочковой дермы выявляются воспалительные инфильтраты различной степени интенсивности из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных нейтрофильных лейкоцитов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику псориаза следует проводить с папулезными высыпаниями при сифилисе, красным плоским лишаем, себорейной экземой, атопическим дерматитом, розовым лишаем, параспориозом, пситриазом красным волосяным отрубевидным.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- уменьшение клинических проявлений заболевания;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания;
- устранение патологических субъективных ощущений;
- улучшение качества жизни больного;
- снижения риска развития коморбидных заболеваний.

Общие замечания по терапии

При ограниченных проявлениях псориаза применяют топические глюкокортикостероидные препараты, средства, содержащие синтетические аналоги витамина D₃, активированный цинк пиритион. Кроме того, в терапии псориаза могут применяться мази, содержащие салициловую кислоту, нафталанскую нефть, ихтиол, деготь березовый, а также средства базового ухода (D) [1, 2].

Комбинированная терапия глюкокортикостероидными препаратами в сочетании с салициловой кислотой назначается при выраженном шелушении кожи. Добавление салициловой кислоты способствует значительному повышению эффективности топических глюкокортикостероидных препаратов.

Применение топических глюкокортикостероидов в комбинации с другими топическими (например, аналогами витамина D) или системными средствами может способствовать увеличению периода ремиссии псориаза, в том числе проблемных локализаций.

Применение аналогов витамина D может служить методом выбора терапии вульгарного псориаза, при этом их не следует назначать перед УФ-облучением.

Фототерапия является важной составной частью лечения и реабилитации больных псориазом. Для лечения псориаза применяют методы средневолновой УФ-терапии (УФВ-терапии) и методы ПУВА-терапии.

Фототерапия и системные ретиноиды оказывают синергическое действие, поэтому их комбинирование может улучшить результаты лечения тяжелых и резистентных форм псориаза. Данная комбинация может также использоваться в случаях недостаточной эффективности или отсутствия эффекта от применения фототерапии и ретиноидов в виде монотерапии.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза используются иммуносупрессивные средства (циклоsporин, метотрексат, ацитретин), а

также средства, полученные с помощью биотехнологических методов - генно-инженерные биологические препараты. Другие методы системной терапии (дезинтоксикационные, десенсибилизирующие, антигистаминные препараты, витамины, плазмаферез и др.), широко используемые для лечения псориаза в отечественной медицинской практике, следует назначать лишь по соответствующим показаниям.

Показания к госпитализации

- наличие тяжелых и распространенных форм, в том числе эритродермии и пустулезного псориаза;
- назначение препаратов, требующих постоянного клинического наблюдения и оценки показателей лабораторных исследований;
- наличие сопутствующей патологии, требующей постоянного контроля на фоне системной терапии псориаза.

В стационар дневного пребывания больные госпитализируются в случаях необходимости проведения инфузионной терапии (введения биологических генно-инженерных препаратов).

Схемы лечения.

Наружная терапия

1. Топические глюкокортикостероидные средства (А) [3–12]

Топические глюкокортикостероидные препараты применяются при любых формах псориаза в качестве монотерапии или в комбинации с другими наружными или системными средствами (таблица 1). Эффективность топических глюкокортикостероидных средств имеет высокий уровень доказательности.

Таблица 1.

Топические глюкокортикостероидные препараты

Слабой степени активности	
Нефторированные	Фторированные
Гидрокортизона ацетат Преднизолон	
Умеренной степени активности	
Алклометазона дипропионат	Флуметазона пивалат Триамцинолона ацетонид
Высокой степени активности	
Мометазона фураат Метилпреднизолона ацепонат Гидрокортизона бутират	Бетаметазона валерат Флуоцинолона ацетонид Флутиказона пропионат Бетаметазона дипропионат
Очень высокой степени активности	
	Клобетазола пропионат

В зависимости от характера и локализации псориатических высыпаний топические глюкокортикостероидные препараты применяются в виде различных лекарственных форм — мазей, кремов или лосьонов.

Правила использования топических глюкокортикостероидных препаратов

1. Топические глюкокортикостероидные препараты рекомендуется назначать короткими интермиттирующими курсами, избегая длительного применения.
2. В детском возрасте лечение следует начинать с топических глюкокортикостероидных препаратов слабой или средней степени активности.
3. Детям первых лет жизни не рекомендуется применять топические глюкокортикостероидные препараты на кожу лица, шеи и естественных складок, а также назначать фторсодержащие препараты.
4. При наличии проявлений вторичной инфекции необходимо использовать топические комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и противогрибковые средства.

Дозы и схемы применения

Лечение топическими глюкокортикостероидными препаратами предполагает их ежедневные аппликации 1–2 раза в день в течение 3–4 нед. При уменьшении выраженности симптомов можно сократить кратность их применения или назначить лечение другими средствами наружной терапии.

При псориазе волосистой части головы возможно применение клобетазола пропионата 0,05% в виде шампуня с ежедневным нанесением на сухую кожу волосистой части головы при экспозиции 15 минут и последующим споласкиванием. Длительная проактивная терапия больных псориазом волосистой части головы с использованием шампуня в режиме два раза в неделю предупреждает развитие очередного обострения дерматоза.

Побочные реакции/безопасность

При лечении топическими глюкокортикостероидными препаратами могут наблюдаться такие побочные реакции, как жжение, зуд, эритема, фолликулит, угревидные высыпания, потница, вторичные инфекции, гипертрихоз, периоральный дерматит, гипопигментация, стрии, атрофия кожи. В области кожных складок возможно развитие вторичной инфекции. Нанесение глюкокортикостероидных препаратов на кожу лица может также привести к развитию розацеа, периорального дерматита и акне.

Использование нефторированных топических глюкокортикостероидных препаратов, обладающих преимущественно негеномным механизмом действия, позволяет уменьшить риск развития местных побочных реакций.

При длительном применении глюкокортикостероидных препаратов или нанесении их на большую поверхность кожи может наблюдаться системное действие препаратов, которое приводит к подавлению

функции коры надпочечников. В связи с этим предпочтение следует отдавать препаратам с минимальной системной биодоступностью.

Беременность/тератогенность/лактация

Глюкокортикостероидные препараты не оказывают тератогенного действия. Высокоактивные препараты этой группы могут вызывать внутриутробную задержку развития плода, если их наносят на большие участки кожи или в течение длительного срока. При назначении лечения в конце беременности существует угроза подавления функции коры надпочечников плода. Во время кормления грудью необходимо учитывать, что топические глюкокортикостероидные препараты выводятся с грудным молоком.

Противопоказания/ограничения

Абсолютных противопоказаний нет. Относительные противопоказания:

- бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи;
- розацеа, периоральный дерматит;
- местные реакции на вакцинацию.

Применение топических глюкокортикостероидных препаратов с салициловой кислотой

В прогрессирующую стадию псориаза рекомендуется применение наружных средств, содержащих салициловую кислоту в низкой концентрации – 2%. В стационарную и регрессирующую стадии возможно назначение средств с более высокой концентрацией салициловой кислоты – 3% и 5%.

2. Препараты для наружного терапии, содержащие аналоги витамина D₃ (A) [8, 11, 13–16].

Препараты, содержащие аналог витамина D₃, наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 6–8 недель. При длительном лечении суточная доза не должна превышать 15 г, а еженедельная – 100 г крема или мази. Не рекомендуется наносить препарат на обширные участки кожи, площадь которых превышает 30% поверхности тела. Возможно проведение повторных курсов лечения при последующих обострениях.

Применение комбинированного препарата кальципотриола и кортикостероида бетаметазона дипропионата позволяет ускорить достижение клинического эффекта. Препарат в лекарственной форме мази назначают взрослым 1 раз в день на срок не более 4 недель. Максимальная суточная доза составляет не более 15 г, максимальная недельная доза – 100 г. Препарат в форме геля назначается взрослым 1 раз в день. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 недели при псориазе волосистой части головы и 8 недель при поражении кожи других частей тела. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела. Препарат должен оставаться на коже в течение ночи или дня для достижения оптимального терапевтического эффекта. Возможно повторное

применение препарата под наблюдением врача.

Побочные реакции/безопасность

Препараты, содержащие аналоги витамина D₃, хорошо переносятся больными. Основными побочными реакциями являются локальное раздражение кожи в местах нанесения препаратов с развитием эритемы, высыпаний, зуда и чувства жжения.

К редким побочным реакциям относится обострение псориаза.

При адекватном применении аналоги витамина D₃ не вызывают нарушения метаболизма кальция. Если их назначать в дозах, превышающих максимальные, или на длительный срок, могут наблюдаться повышение всасывания кальция в кишечнике, резорбция костной ткани, образование мочекаменных камней в почках и почечная недостаточность. При применении комбинированного препарата, содержащего кальцитриол и бетаметазон, могут возникнуть реакции, характерные для топических глюкокортикостероидных препаратов.

Беременность/тератогенность/лактация

Аналоги витамина D₃ не проявляли тератогенность или эмбриотоксичность в опытах на животных. Учитывая отсутствие данных о безопасности применения аналогов витамина D₃ у беременных женщин и в период лактации, следует избегать их назначения при беременности и во время кормления грудью.

Профилактика и лечение побочных реакций

Аналоги витамина D₃ не следует наносить на непораженные участки кожи. При возникновении раздражения кожи целесообразно снизить кратность аппликаций или прервать терапию. При наличии выраженного раздражения возможно назначение топических глюкокортикостероидных препаратов.

Противопоказания/ограничения

Абсолютные противопоказания: нет.

Повышенная чувствительность к компонентам препаратов.

Относительные противопоказания:

- пустулезный псориаз;
- нарушения метаболизма кальция;
- лечение лекарственными средствами, вызывающими гиперкальцемию;
- тяжелые заболевания почек, печени;
- детский возраст при назначении крема и раствора до 6 лет при назначении мази), возраст старше 65 лет, беременность, период кормления грудью.

Взаимодействие

Одновременное наружное применение препаратов салициловой кислоты приводит к инактивации аналогов витамина D₃. Следует избегать сочетанного назначения других лекарственных средств, вызывающих

раздражение кожи. При комбинированной системной терапии препаратами кальция, витамина D₃, тиазидами возможно повышение уровня кальция в крови.

Взаимодействие с другими препаратами неизвестно.

Аналоги витамина D₃ не следует назначать перед УФ-облучением.

3. Препараты, содержащие цинк пиритион активированный (С) [17, 18]

Препарат в лекарственной форме аэрозоль распыляют с расстояния 15 см на пораженные участки кожи 2–3 раза в день. Для достижения стойкого эффекта применение препарата рекомендуется продолжить в течение 1 недели после исчезновения клинических симптомов.

Препарат в лекарственной форме крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 1–1,5 месяцев.

Препарат в лекарственной форме шампунь наносят на влажные волосы с последующим массажем кожи головы, далее необходимо промыть волосы, повторно нанести и оставить шампунь на голове в течение 5 минут, затем тщательно промыть волосы большим количеством воды. Применять 2–3 раза в неделю; курс лечения – 5 недель. В период ремиссии шампунь может использоваться 1–2 раза в неделю в качестве средства профилактики рецидивов.

Побочные реакции/безопасность

Аллергические реакции.

Противопоказания/ограничения

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Взаимодействие

Клинически значимого взаимодействия препарата цинк пиритиона активированного с другими лекарственными средствами не выявлено.

Фототерапия

Фототерапия является важной составной частью лечения и реабилитации больных псориазом. Для лечения псориаза применяют методы средневолновой фототерапии (УФВ/УФВ-311) и методы ПУВА-терапии.

Методы УФВ-терапии не требуют использования фотосенсибилизаторов и могут применяться у детей. Методы ПУВА-терапии основаны на сочетанном применении фотосенсибилизаторов группы псораленов и длинноволнового УФ-излучения с длиной волны 320–400 нм и назначаются, главным образом, больным тяжелыми формами псориаза, а также в случаях торпидного течения заболевания или отсутствия эффекта от применения других лечебных средств.

При проведении фототерапии у каждого больного следует оценить соотношение ожидаемой пользы от лечения и потенциального риска развития осложнений. Пациент

Перед назначением лечения для выявления противопоказаний

проводят клиническое обследование больного и комплекс лабораторных исследований, включающий общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (включая определение показателей функции печени и почек), консультация терапевта, офтальмолога, эндокринолога, гинеколога. По показаниям рекомендуют обследование у других специалистов.

Фототерапию проводят в виде монотерапии или в комплексе с медикаментозными средствами. При распространенных высыпаниях облучают весь кожный покров (общая фототерапия), при ограниченных высыпаниях – пораженную область тела (локальная фототерапия). У ряда больных очаги поражения на волосистой части головы и конечностях регрессируют медленнее, чем на других участках тела. В таких случаях общее облучение кожи комбинируют с последующим локальным облучением головы и/или конечностей.

Начальную дозу облучения назначают исходя из индивидуальной чувствительности больного к фототерапии или в зависимости от типа кожи (по классификации Т.Б. Фитцпатрика) и степени загара (таблица 2).

Таблица 2.

Типы кожи по классификации Т.Б. Фитцпатрика

Тип кожи	Данные анамнеза¹	Цвет необлученной
I	Всегда обгорает, никогда не загорает ²	белый
II	Обычно обгорает, загорает минимально (с трудом) ³	белый
III	Иногда умеренно обгорает, загорает умеренно	белый
IV	Обгорает минимально, загорает всегда хорошо	светло-коричневый
V	Обгорает редко, загорает всегда хорошо ⁴	коричневый
VI	Никогда не обгорает, загорает всегда хорошо ⁴	темно-коричневый или черный

Примечание.

1 Указание больного на реакции кожи (солнечный ожог и загар) при первом облучении солнцем в начале лета в течение примерно 45–60 мин.

2 Больные с голубыми или карими глазами, светлыми или рыжими (иногда темными) волосами; на коже нередко имеются веснушки.

3 Больные с голубыми, зелеными или карими глазами, светлыми, рыжими или темными волосами; на коже нередко имеются веснушки.

4 При наличии указаний на солнечные ожоги тип кожи таких больных следует классифицировать более низкой категорией. Тип кожи больных с эритродермической формой псориаза классифицируют как I тип кожи.

Для определения индивидуальной чувствительности у пациента с помощью биодозиметра Горбачева–Денфальда на участках незагорелой кожи (на предплечье, нижней части живота, спине или ягодице) проводят фототестирование с определением при УФВ-терапии минимальной эритемной дозы (МЭД), при ПУВА-терапии – минимальной фототоксической дозы (МФД). Результаты фототестирования при УФВ-терапии оценивают через 24 часа, при ПУВА-терапии – через 48 или 72 часов.

1. Селективная фототерапия (С) [19, 20]

Селективная фототерапия (УФВ) представляет собой облучение кожи широкополосным ультрафиолетовым средневолновым светом с длиной волны 280–320 нм.

Начальная доза облучения составляет 50–70% от МЭД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного облучение начинают с дозы 0,01–0,03 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 3–5 раз в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу увеличивают каждую 2–3-ю процедуру на 5–30%, или на 0,01–0,03 Дж/см². На курс назначают 15–35 процедур.

2. Узкополосная средневолновая фототерапия (В) [21–28]

Узкополосная средневолновая терапия с длиной волны 311 нм (УФВ-311) является более эффективным методом УФВ-терапии по сравнению с селективной фототерапией.

Начальная доза облучения составляет 50–70% от МЭД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного облучение начинают с дозы 0,1–0,3 Дж/см². Процедуры проводят 3–4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу повышают каждую процедуру или через процедуру на 5–30%, или на 0,05–0,2 Дж/см², при появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. На курс назначают 15–35 процедур.

3. Терапия эксимерным УФ-светом (С) [25, 30–32]

Лечение эксимерным УФ-светом показано, главным образом, при ограниченных формах псориаза с площадью поражения не более 10% поверхности тела. При локализации высыпаний на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях (кроме локтевых и коленных суставов) и незначительной инфильтрации очагов поражения лечение начинают с дозы облучения, равной 1 МЭД, при выраженной инфильтрации очагов – с дозы, равной 2 МЭД. При локализации высыпаний на коже локтевых и коленных суставов и незначительной инфильтрации псориатических бляшек начальная доза облучения составляет 2 МЭД, при наличии плотных инфильтрированных бляшек – 3 МЭД. Повышение разовой дозы облучения осуществляют каждую процедуру или каждую 2-ю процедуру на 1 МЭД,

или 25% от предыдущей дозы. Лечение проводят с режимом 2–3 раза в неделю. На курс назначают 15–35 процедур.

4. ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизаторов (А) [33–36]

Пероральные фотосенсибилизирующие препараты принимают в дозе 0,6–0,8 мг на 1 кг массы тела за один прием, за 1,5–2 часа до облучения длинноволновым УФ-светом. Начальная доза УФА составляет 50–70% от МФД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляет 0,25–1,0 Дж/см². Процедуры проводят 2–4 раза в неделю.

При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,25–1,0 Дж/см². При появлении слабовыраженной эритемы дозу облучения оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА – 15–18 Дж/см². На курс назначают 15–35 процедур.

5. ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов (В) [27, 37, 38]

Фотосенсибилизирующие препараты для наружного применения наносят на очаги поражения за 15–60 минут до облучения. Начальная доза УФА составляет 20–30% от МФД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляет 0,2–0,5 Дж/см². Процедуры проводят 2–4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2–3-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,1–0,5 Дж/см². При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА – 5–8 Дж/см². На курс назначают 20–50 процедур.

6. ПУВА-ванны (С) [36, 39–43]

ПУВА-ванны проводят с водным раствором амми большой плодов фурукумарины, для приготовления которого используют официальный 0,3%-ный спиртовой раствор фотосенсибилизатора. Концентрация амми большой плодов фурукумарины в ванне составляет 1 мг/л, температура воды 36–37°C, продолжительность ванны 15 мин. При распространенных высыпаниях назначают общие ванны с водным раствором амми большой плодов фурукумарины и последующим облучением всего кожного покрова (общие ПУВА-ванны), при ограниченных высыпаниях проводят локальные ванны с последующим облучением пораженной области (локальные ПУВА-ванны).

Облучения длинноволновым УФ-светом осуществляют непосредственно после ванны (предварительно кожу пациента насухо

вытирают полотенцем). Для определения МФД проводят фототестирование, облучая кожу возрастающими дозами УФА. У больных с I–II типом кожи дозирование проводят в диапазоне доз 0,5–1,0–1,5–2,0–2,5–3,0 Дж/см². У больных с III–VI типом кожи облучение проводят в диапазоне доз 0,6–1,2–1,8–2,4–3,0–3,6 Дж/см².

Начальная доза облучения УФА составляет 20–30% от МФД, или 0,3–0,6 Дж/см². Как при общих, так и при локальных ПУВА-ваннах облучение проводят 2–4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу увеличивают каждую 2-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,2–0,5 Дж/см². При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальная разовая доза облучения у больных с I–II типом кожи составляет 4,0 Дж/см², у больных с III–VI типом кожи – 8,0 Дж/см². На курс назначают 15–35 процедур.

Побочные реакции /безопасность фототерапии [44–46]

При всех методах фототерапии основными побочными реакциями являются эритема и зуд. Реже наблюдаются пузыри, гиперпигментация или сухость кожи (таблица 3).

Таблица 3.

Основные побочные реакции УФВ/УФВ-311 терапии и ПУВА-терапии

Ранние	Отдаленные
УФВ/УФВ-311 терапия	
УФ-индуцированная эритема Зуд Гиперпигментация	Фотостарение кожи
ПУВА-терапия	
Фототоксические реакции Тошнота Зуд Гиперпигментация	Риск канцерогенного действия Фотостарение кожи Риск развития катаракты

Описаны некоторые другие осложнения фототерапии (везикулезные высыпания, фолликулит, кератит, конъюнктивит, феномен Кебнера, подногтевые геморрагии, гипертрихоз, телеангиэктазии, болезненность кожи и др.), однако в практике они встречаются сравнительно редко.

В большинстве исследований не подтверждается повышение частоты развития злокачественных опухолей кожи при проведении больным псориазом УФВ-311 терапии, однако указывается на небольшой период наблюдения, что не позволяет сделать окончательных выводов.

Длительная УФВ/УФВ-311 терапия может вызывать преждевременное старение кожи.

При длительной многокурсовой ПУВА-терапии увеличивается риск развития плоскоклеточного рака кожи. Сведения о влиянии ПУВА-терапии на риск развития базально-клеточного рака кожи и меланомы кожи противоречивы. Частота развития плоскоклеточного рака кожи возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы облучения и курсового количества процедур. [47–56]. Метаанализ девяти исследований, проведенных в США, Великобритании, Швеции, Германии, Австрии и Нидерландах, показал, что среди больных псориазом, получивших высокие дозы ПУВА-терапии (более 200 процедур, или более 2000 Дж/см²), плоскоклеточный рак кожи выявлялся в 14 раз чаще, чем среди пациентов, получивших низкие дозы ПУВА-терапии (менее 100 процедур, или менее 1000 Дж/см²). У мужчин, получавших в процессе ПУВА-терапии облучение УФА половых органов, установлен также высокий риск развития плоскоклеточного рака кожи полового члена и мошонки.

Факторы, повышающие риск канцерогенного действия ПУВА-терапии:

- общее количество сеансов более 200;
- кумулятивная доза УФА более 1100 Дж/см²;
- облучение половых органов у мужчин;
- большое количество сеансов за короткий период;
- I и II типы кожи;
- предшествующие опухолевые процессы кожи;
- терапия ионизирующим и рентгеновским излучением;
- лечение препаратами мышьяка;
- другие канцерогенные факторы (курение, инсоляция, лечение циклоспорином, метотрексатом и др.).

Длительная многокурсовая фототерапия дозозависимо вызывает развитие симптомов хронического фотоповреждения кожи. Наиболее часто развиваются лентиго, диффузная гиперпигментация, актинический эластоз. Реже встречается ретикулярный себорейный кератоз, телеангиэктазии, крапчатая пигментация кожи. Поскольку псоралены с кровотоком могут проникать в хрусталик глаза и связываться под воздействием УФА с белками хрусталика, при проведении ПУВА-терапии существует потенциальный риск развития катаракты [57, 117].

Профилактика и лечение побочных реакций

Наиболее частым осложнением УФВ/УФВ-311 терапии и ПУВА-терапии является развитие эритемы различной степени выраженности, возникающей в результате передозировки облучения или фотосенсибилизатора. В связи с этим пациенты во время курса фототерапии должны находиться под тщательным наблюдением медицинского персонала. Умеренная эритема обычно разрешается в течение нескольких дней после уменьшения дозы облучения и/или фотосенсибилизатора или временной отмены процедур, после чего лечение возобновляют с дозы, сниженной наполовину. При наличии выраженной эритемы, отека и пузырей проводится

симптоматическое лечение, включающее охлаждение пораженных участков кожи, использование противозудных, обезболивающих и увлажняющих средств. Для предотвращения развития и лечения тяжелых фототоксических реакций в отдельных случаях могут быть использованы наружные и системные глюкокортикостероидные, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные и антиоксидантные препараты.

Для уменьшения зуда и сухости кожи больным во время курса лечения рекомендуют использовать смягчающие или увлажняющие средства. В случаях упорного зуда назначают антигистаминные и седативные препараты.

При появлении гиперпигментации кожи на пигментированные участки наносят цинковую пасту или фотозащитный крем, позволяющие защитить кожу от дальнейшего облучения.

Для уменьшения диспепсических явлений, наблюдающихся при пероральном применении фотосенсибилизаторов, их следует принимать во время еды, запивая молоком, или делить дозу на 2 последовательных приема с интервалом 30 мин. В отдельных случаях рекомендуют уменьшить дозу принимаемого препарата.

Головокружение и головная боль обычно уменьшаются при снижении дозы фотосенсибилизатора.

Риск канцерогенного действия ПУВА-терапии зависит от кумулятивной дозы облучения. Рекомендовано, чтобы кумулятивная доза УФА излучения в течение жизни не превышала 1100 Дж/см^2 .

Больным псориазом, получающим многокурсовую фототерапию (УФВ, УФВ-311, ПУВА-терапию, ПУВА-ванны, эксимерный свет), обязательно проведение учёта общего количества процедур и кумулятивной дозы облучения, полученных в течении жизни с указанием даты проведения курса лечения, метода фототерапии, количества процедур и суммарной дозы облучения.

Больным среднетяжелыми формами псориаза, ранее получавшим курсы ПУВА-терапии, рекомендована ротация на более безопасный метод узкополосной средневолновой фототерапии [118].

При проведении фототерапии необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- в течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом;
- во время сеанса фототерапии (при ПУВА-терапии – в течение всего дня) необходимо защищать глаза фотозащитными очками с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты;
- губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность

- кистей), в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами;
- следует исключить использование других фотосенсибилизирующих препаратов и косметических средств: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, фенотиазинов, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфонилмочевины, метиленового синего, толуидинового синего, бенгальского розового, метилового оранжевого, антралина, каменноугольного дегтя, антибактериальных и дезодорантных мыл, ароматических масел и др.;
 - в процессе курса лечения, а также в течение 1–2 месяцев после его окончания целесообразно интенсивное увлажнение кожи наружными средствами.

Не рекомендуется:

- назначение более 1–2 курсов в год или большого количества сеансов за короткий период;
- облучение половых органов у мужчин.

Всем больным, получающим длительную многокурсовую ПУВА-терапию, необходимо проведение регулярных осмотров дерматолога с целью раннего выявления и своевременного лечения опухолей кожи.

Абсолютные противопоказания к фототерапии:

- непереносимость УФ-излучения;
- непереносимость псораленовых фотосенсибилизаторов (для ПУВА-терапии).
- наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм; дерматомиозит; пигментная ксеродерма; красная волчанка; синдром Горлина; синдром Блюма; синдром Кокейна; трихотилодистрофия; порфирии; меланома в анамнезе или на момент лечения; плоскоклеточный или базальноклеточный рак кожи в анамнезе или на момент лечения; диспластические меланоцитарные невусы;
- детский возраст (для ПУВА-терапии);
- беременность и лактация (для ПУВА-терапии).

Относительные противопоказания к фототерапии

- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе, циклоспорином);
- предраковые заболевания кожи;
- применение других фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе, пищевых продуктов и косметических средств);
- тяжелые повреждения кожи солнечным светом или УФ-излучением;
- возраст менее 7 лет;
- пузырьчатка, буллезный пемфигоид;
- катаракта или отсутствие хрусталика (для ПУВА-терапии);
- лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;

- выраженная дисфункция печени и почек (для ПУВА-терапии);
- состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии;
- низкая комплаентность.

Комбинированная терапия

Фототерапия + топические кортикостероиды

Фототерапия + системные ретиноиды

Фототерапия + метотрексат

Фототерапия + наружная терапия

Фототерапия + аналоги витамина D₃

См. соответствующие разделы клинических рекомендаций.

Системная терапия

Проводится при средне-тяжелых и тяжелых формах псориаза [58]. Выбор метода системной терапии зависит от клинической формы, стадии, распространенности псориатического процесса, возраста и пола больного, наличия сопутствующей патологии и эффективности предшествующей терапии.

Общепринятые средства системной терапии (метотрексат, ретиноиды, циклоспорин и др.) назначаются преимущественно в период прогрессирования заболевания. В последующем, в тяжелых случаях, проводится поддерживающая терапия под контролем клинико-лабораторных показателей в течение нескольких месяцев, реже лет.

1. Метотрексат (А) [59–66]

Метотрексат применяют при тяжелых формах заболевания: вульгарном псориазе, резистентном к проводимой терапии, пустулезном псориазе, псориатической эритродермии, псориатическом артрите.

Лечение метотрексатом предполагает регулярное врачебное наблюдение и контроль лабораторных показателей, особенно на начальных этапах. Пациентов следует информировать о ранних проявлениях нежелательных эффектов, при возникновении которых необходимо проведение дополнительного обследования.

Дозы и схемы применения

Начальная доза препарата при парентеральном применении составляет 7,5–10 мг в неделю, при необходимости она может быть увеличена до 30 мг в неделю. При приеме внутрь назначается по 5–7,5–10–15 мг в неделю однократно. Через 24 часа после применения метотрексата показан прием 5 мг фолиевой кислоты [64, 65, 67].

После достижения терапевтического эффекта возможна поддерживающая терапия в минимальной эффективной дозе (не более 22,5 мг в неделю).

Побочные реакции/безопасность

Органы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, анемия, гипогаммаглобулинемия.

Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, снижение аппетита, язвенный стоматит, гингивит, фарингит, панкреатит, повышение активности печеночных трансаминаз, эрозивно-язвенные поражения и кровотечение.

Нервная система и органы чувств: головная боль, сонливость, нарушение зрения, афазия, судороги, парезы, конъюнктивит.

Мочеполовая система: нефропатия, цистит, нарушение функции почек (азотемия, гематурия, гиперурикемия), нарушение овогенеза и сперматогенеза, дисменорея, олигоспермия, аномалии развития плода.

Аллергические реакции: лихорадка, озноб, зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилаксия.

Сердечно-сосудистая и дыхательная системы: интерстициальная пневмония, фиброз легких, перикардальный выпот, тампонада сердца.

Другие: васкулит, бледность кожных покровов, алопеция, фотосенсибилизация, сахарный диабет, артралгия, миалгия, импотенция, снижение либидо, гинекомастия, остеопороз, снижение устойчивости к инфекциям.

Противопоказания/ограничения:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность и лактация;
- тяжелое угнетение костномозгового кроветворения;
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность.

С осторожностью:

- инфекционные заболевания (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные);
- хроническая почечная недостаточность;
- асцит;
- дегидратация;
- подагра, уратный нефролитиаз;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой желудочно-кишечного тракта;
- предшествующая химио- или лучевая терапия;
- астения;
- иммунодефицитное состояние.

Таблица 4.

Взаимодействие метотрексата с другими препаратами

Механизм	Препараты
Снижение почечной элиминации метотрексата	Циклоспорин, салицилаты, сульфаниламиды, пробенецид, пенициллин, колхицин, НПВП (напроксен, ибупрофен)
Усиление токсического действия на костный мозг и желудочно-кишечный тракт	Этанол, котримоксазол, пириметамин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ингибиторы синтеза простагландинов, цитостатики
Вытеснение метотрексата из комплекса с белками плазмы крови	Ингибиторы синтеза простагландинов, пробенецид, барбитураты, фенитоин, ретиноиды, сульфаниламиды, производные сульфонилмочевины, тетрациклины, котримоксазол, хлорамфеникол
Внутриклеточное накопление метотрексата	Дипиридамола
Гепатотоксичность	Ретиноиды, этанол, лефлуномид
Снижение абсорбции метотрексата и нарушение его метаболизма вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника	Антибактериальные препараты с низким всасыванием в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол)

Особые указания

В случаях когда один из партнеров применял метотрексат, следует избегать зачатия (не менее 3 месяцев после лечения).

Для своевременного выявления побочных эффектов необходимо контролировать состояние периферической крови (число лейкоцитов и тромбоцитов) сначала через день, потом каждые 3–5 дней в течение одного месяца, затем 1 раз в 7–10 дней, в период ремиссии – 1 раз в 1–2 недели, функцию печени (активность «печеночных» трансаминаз) и почек (азот мочевины, креатинкиназа и/или креатинин сыворотки), концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, периодически проводить рентгенографию органов грудной клетки. Лечение высокими дозами метотрексата необходимо проводить под контролем его концентрации в плазме и рН мочи (перед каждым введением препарата и каждые 6 ч. в случаях применения кальция фолината в качестве антидота). Концентрацию метотрексата в плазме необходимо поддерживать ниже 0,05 мкмоль/л, а рН – выше 7,0 (чтобы свести к минимуму риск нефропатии в результате образования осадка препарата или его метаболитов в моче). После проведения курса лечения высокими дозами метотрексата для

уменьшения его токсических эффектов рекомендуется применение кальция фолината.

Перед каждым применением препарата необходимо проводить осмотр полости рта больного на наличие изъязвлений. При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать вследствие высокого риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника, которые могут привести к гибели больного.

Применение метотрексата может привести к развитию симптомов острой или хронической гепатотоксичности (в том числе к фиброзу и циррозу печени). Хроническая гепатотоксичность обычно развивается после длительного лечения метотрексатом (обычно в течение 2 лет и более) или достижения общей кумулятивной дозы препарата 1,5 г и может привести к неблагоприятному исходу. Риск гепатотоксического эффекта возрастает при наличии отягощенного сопутствующего анамнеза (алкоголизм, ожирение, сахарный диабет) и в старческом возрасте.

Для оценки функционального состояния печени наряду с биохимическими исследованиями при необходимости проводят эластографическое исследование печени или ее биопсию (перед началом или через 2–4 месяцев после начала лечения, при общей кумулятивной дозе 1,5 г и после получения больным каждой последующих 1–1,5 г). При умеренном фиброзе печени или любой степени цирроза терапию метотрексатом отменяют; при фиброзе легкой степени обычно рекомендуют повторную биопсию через 6 месяцев. Небольшие гистологические изменения печени (незначительные портальное воспаление и жировые изменения), иногда наблюдающиеся у больных в начале курса лечения, не являются основанием для отказа или прекращения терапии, но указывают на необходимость соблюдения осторожности при применении препарата.

При лечении метотрексатом не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению и самостоятельно использовать лампу УФО, поскольку возможно развитие реакции фотосенсибилизации.

Больным, получающим метотрексат, необходимо отказаться от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 мес. до 1 года после приема препарата. Другим членам семьи, проживающим с пациентом, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита, а также необходимо избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Показаниями к отмене метотрексата и проведению дополнительного обследования являются острая одышка, кашель и тяжелые инфекции, анемия, снижение числа лейкоцитов или тромбоцитов, трехкратное увеличение активности аминотрансфераз, повышение уровня креатинина.

Таблица 5.

Контроль лабораторных показателей во время лечения метотрексатом

методы	До лечен ия	1-й месяц 1 раз/нед.	2–3-й месяцы каждые 2 недели	Посл е 4-го месяца каждые
Общий анализ крови	X	X	X	X
Показатели функции печени	X	X	X	X
Креатинин/мочевина	X	X	X	X
Осадок мочи	X	X	X	X
Анализ мочи на беременность	X			
Ультразвуковое исследование печени	X			
Рентгенография грудной клетки	X			
Определение антител к гепатитам В, С	X			

Фототерапия + метотрексат

В отдельных исследованиях указывается на возможность повышения эффективности лечения метотрексатом при комбинации его с УФВ или ПУВА-терапией [68–71].

Специфические побочные эффекты такой комбинированной терапии не установлены, поскольку требуется длительное наблюдение. Имеется описание развития повышенной фототоксичности при комбинации метотрексата с ПУВА-терапией, которое не наблюдалось при применении препарата в комбинации с УФВ-терапией.

2. Ацитретин (В) [72–79]

Ацитретин – синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Препарат применяют для лечения тяжелых форм псориаза, в том числе псориатической эритродермии, локализованного или генерализованного пустулезного псориаза, а также при наличии множественных (или больших по размеру) бляшек с выраженной инфильтрацией при отсутствии эффекта от других методов лечения.

Дозы и схемы применения

Препарат рекомендуется применять 1–2 раза в сутки во время еды или с молоком. Начальная доза ацитретина составляет 0,3–0,5 мг на кг массы тела в сутки; длительность приема – 6–8 недель. Оптимальную необходимую дозу препарата подбирают с учетом достигнутого результата. При адекватном дозировании у пациентов отмечается небольшая сухость губ, которая может служить клиническим показателем, указывающим на адекватность дозировки препарата. Продолжительность курса лечения и доза ацитретина зависят от тяжести заболевания и переносимости

препарата.

Поддерживающая терапия обычно не рекомендуется. Вопрос о ее назначении следует решать индивидуально.

Применение в детском возрасте

Учитывая возможность развития тяжелых побочных явлений, при длительном лечении следует тщательно сопоставить возможный риск с ожидаемым терапевтическим эффектом. Ацитретин нужно назначать только при неэффективности всех других методов лечения. Суточная доза зависит от массы тела и составляет около 0,5 мг/кг. В некоторых случаях на ограниченное время могут потребоваться более высокие дозы – до 1 мг на кг массы тела в сутки (но не более 35 мг в сутки).

Побочные реакции/безопасность

Побочные реакции отмечаются у большинства больных, применяющих ацитретин [78]. Однако они обычно исчезают после уменьшения дозы или отмены препарата. Иногда в начале лечения наблюдается обострение симптомов заболевания.

Самыми частыми побочными реакциями являются симптомы гипервитаминоза А, например сухость губ, которую можно устранить применением жирного крема; хейлит и трещины в уголках рта, сухость и воспаление слизистых оболочек и переходного эпителия; иногда – носовые кровотечения, ринит и офтальмологические нарушения (ксерофтальмия, конъюнктивит), а также непереносимость контактных линз; редко – язвы роговицы. Могут наблюдаться жажда, стоматит, гингивит, нарушение вкусовых ощущений, вульвовагинит, вызванный *Candida albicans*, истончение и шелушение кожи по всему кожному покрову, особенно на ладонях и подошвах.

Описаны случаи дерматита, экземы и зуда, выпадения волос, ломкости ногтей и паронихии, изменений структуры волос, периферических отеков и приливов. Редко развиваются реакции фотосенсибилизации, желудочно-кишечные расстройства, гепатит, желтуха, временное и обратимое повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. После отмены ацитретина эти побочные реакции, как правило, обратимы.

Имеются отдельные сообщения о возникновении головной боли, хотя повышение внутричерепного давления отмечается редко. При появлении сильной головной боли, тошноты, рвоты и нарушении зрения ацитретин нужно немедленно отменить, а больного направить к неврологу. Иногда отмечается нарушение темновой адаптации.

Могут возникнуть боли в мышцах, костях и суставах. Поддерживающая терапия может приводить к увеличению уже имевшихся гиперостозов позвоночника, появлению новых гиперостозов и кальциноза мягких тканей.

При лечении большими дозами ацитретина иногда возникает обратимое повышение количества триглицеридов и содержания холестерина сыворотки, особенно у больных группы высокого риска (с нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом). Если

такие нарушения персистируют, нельзя исключить наличие повышенного риска атерогенеза.

Профилактика/лечение побочных реакций

При возникновении побочных реакций следует откорректировать дозу или разделить ее на два приема.

Таблица 6.

Профилактика побочных реакций

Побочные реакции	Меры профилактики
Сухость кожи и слизистых оболочек	Использование увлажняющих средств (включая слизистую оболочку носа), глазных капель, не носить контактные линзы
Диффузная алопеция	Информировать пациентов об ее обратимости
Повышенная фоточувствительность	Избегать солнечного облучения, пользоваться солнцезащитными кремами
Повышение уровней сывороточных липидов и/или печеночных проб	Отказ от алкоголя, диета с низким содержанием жиров и углеводов, гиполипидемические средства, регулярное мониторирование уровней липидов, при необходимости прекратить лечение
Боли в мышцах и костях	Рентгенологическое исследование, применение НПВП, ограничение физической активности

Противопоказания/ограничения

- Гиперчувствительность к ацитретину и другим компонентам препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Гиперлипидемия.
- Беременность, лактация, желание иметь детей или отсутствие уверенности в том, что пациентка будет пользоваться методами контрацепции в течение 2 лет после прекращения лечения.

С осторожностью:

- сахарный диабет;
- панкреатит в анамнезе.

Взаимодействие

- Поскольку ацитретин, как и тетрациклины, могут вызывать повышение внутричерепного давления, их одновременное применение противопоказано.
- Ацитретин нарушает связывание фенитоина с белками плазмы.
- Сочетанное применение ацитретина с витамином А и другими ретиноидами не рекомендуется.
- Комбинированное применение ацитретина и метотрексата противопоказано в связи с увеличением риска развития гепатита.

- Ацитретин может уменьшать контрацептивный эффект прогестерона в низких дозах.

Передозировка

При острой передозировке наблюдается клиническая картина острого гипервитаминоза А: головная боль, тошнота и/или рвота, утомляемость, раздражительность, зуд и др.

В случае передозировки необходимо прекратить прием препарата, контролировать жизненно важные показатели, функцию печени и почек, электролиты.

Ацитретин характеризуется низкой острой токсичностью. Возникающие побочные реакции обычно обратимы и проходят после отмены препарата.

Беременность

Ацитретин высоко тератогенен. Риск рождения ребенка с пороками развития особенно высок, если ацитретин применяют до или во время беременности вне зависимости от дозы и продолжительности терапии. Действие ацитретина на плод всегда сопряжено с риском врожденных пороков развития.

Ацитретин противопоказан любой женщине, способной к деторождению, если только не выполняется каждое из следующих условий:

- больная страдает тяжелым нарушением ороговения, резистентным к стандартным видам лечения;
- абсолютно необходимо, чтобы каждая женщина, способная к деторождению, применяла эффективные противозачаточные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение 2 лет после завершения лечения ацитретином;
- терапия не должна начинаться ранее 2-го или 3-го дня следующего нормального менструального цикла;
- за 2 нед. до начала лечения должен быть получен отрицательный результат обследования на беременность. Во время лечения рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц;
- до начала лечения ацитретином врач должен подробно, устно и письменно проинформировать женщин, способных к деторождению, о необходимых мерах предосторожности, опасности формирования очень тяжелых пороков развития плода и возможных последствиях наступления беременности во время лечения препаратом или в течение 2 лет после его окончания;
- эффективные и непрерывные противозачаточные меры должны применяться каждый раз при повторении курса лечения, независимо от его продолжительности, и соблюдаться в течение 2 лет после окончания курса;
- если, несмотря на все принятые меры предосторожности, во время лечения ацитретином или в течение 2 лет после его окончания

наступит беременность, существует большой риск тяжелых пороков развития плода (например, грыжи головного мозга).

Особые указания

- Женщины детородного возраста в ходе лечения ацитретином не должны употреблять алкоголь, поскольку имеются клинические данные о том, что при одновременном приеме ацитретина и алкоголя в организме может образовываться этретинат. Механизм этого метаболического превращения не установлен.
- Приема этанола следует избегать на протяжении 2 мес. после прекращения терапии ацитретином.
- Женщинам детородного возраста нельзя переливать кровь от больных, получающих ацитретин. Во время лечения ацитретином и в течение года после его завершения донорство крови запрещено.
- Следует контролировать функцию печени до начала лечения и каждые 1–2 нед. в процессе лечения (табл. 9). Если функция печени не нормализуется или ухудшается, препарат следует отменить. В этих случаях рекомендуется продолжать контроль за функцией печени на протяжении, по крайней мере, еще 3 месяцев.
- Необходимо контролировать уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, особенно у больных группы риска (нарушения липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, алкоголизм) и при длительном лечении.
- У больных сахарным диабетом ацитретин может улучшать или ухудшать толерантность к глюкозе, поэтому на ранних этапах лечения концентрацию глюкозы в крови следует определять чаще обычного.
- Взрослым, получающим длительную терапию ацитретином, следует регулярно проводить соответствующие обследования для исключения аномалий окостенения. При возникновении таких нарушений следует обсудить с больным вопрос о продолжении лечения, тщательно соотнеся возможный риск и пользу от применения препарата. У детей нужно внимательно следить за параметрами роста и развитием костей.
- Из-за возможности нарушения ночного зрения больных следует предупреждать о необходимости проявления осторожности при вождении автомобиля или работе с машинами и механизмами в ночное время. Следует проводить тщательный мониторинг зрения больного.

Таблица 7.

Контроль лабораторных показателей во время лечения ацитретином

	Интервал в неделях						
	До лечения	1	2	3	4	6	8
Общий анализ крови ¹	X				X		X
Показатели функции печени ²	X	X	X	X	X	X	X
Показатели функции почек ³	X	X	X	X	X	X	X
Триглицериды, холестерин, липопротеиды высокой плотности ⁴	X				X		X
Анализ мочи на беременность	X	Ежемесячно в течение 2 лет после окончания лечения					
Глюкоза крови	X						

Примечание. ¹ Гемоглобин, показатель гематокрита, лейкоциты, тромбоциты. ² Аланинаспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза. ³ Креатинин, мочеви́на. ⁴ Желательно определить дважды (за 2 нед. до лечения и непосредственно перед лечением).

Комбинированное применение фототерапии и ацитретина (В) [80–83]

Фототерапия и системные ретиноиды оказывают синергическое действие, поэтому их комбинирование может улучшить результаты лечения тяжелых и резистентных форм псориаза, в том числе эритродермической, пустулезной и ладонно-подошвенной. Данная комбинация может также оказаться полезной в случаях недостаточной эффективности или отсутствия эффекта от применения фототерапии и ретиноидов в виде монотерапии.

В практике ретиноиды комбинируют с различными методами фототерапии: УФВ-терапией, ПУВА-терапией с пероральным применением фотосенсибилизаторов, ПУВА-ваннами.

Комбинированная терапия имеет ряд преимуществ по сравнению с монотерапией, в частности, позволяет повысить эффективность лечения (особенно при выраженных явлениях гиперкератоза), снизить курсовое количество процедур и суммарную дозу облучения, уменьшить канцерогенный потенциал фототерапии. Кроме того, комбинированное лечение способствует минимизации побочных эффектов ретиноидов, поскольку в отличие от монотерапии предусматривает использование более низких доз препаратов.

Следует учитывать, что ацитретин способен вызывать увеличение десквамации и уменьшение толщины рогового слоя эпидермиса, что в свою

очередь может привести к увеличению проникновения УФ-света через измененную кожу и повышению риска развития эритемы. Поэтому в начальной фазе комбинированной терапии разовые дозы ацитретина и УФ-облучения должны быть ниже доз, применяемых при монотерапии, а режим повышения доз облучения – более осторожным, что позволит избежать развития нежелательных фототоксических реакций.

Ацитретин назначают за 7–14 дней до начала фототерапии, реже – одновременно с ней, в дозе 10–35 мг в сутки (обычно 25 мг в сутки или 0,3–0,5 мг на кг массы тела в сутки). Облучение начинают в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента с дозы, составляющей 30–50% от МЭД или МФД. В дальнейшем разовую дозу повышают на 10–30% от МЭД или МФД. При появлении слабой эритемы дозу облучения не повышают, а в случае развития выраженной эритемы и болезненности кожи делают перерыв в лечении.

Перед назначением ацитретина больным, получающим УФВ или ПУВА-терапию в виде монотерапии, дозу облучения уменьшают на 50%. При переводе на комбинированное лечение больных, получающих монотерапию высокими дозами ацитретина, суточную дозу препарата снижают до 10–35 мг/сут, а УФ-облучение начинают с дозы, составляющей 50% от дозы, назначаемой при монотерапии.

3. Циклоспорин (А) [62, 63, 84–96]

Циклоспорин – иммуносупрессивный препарат, представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Препарат используют для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.

При псориазической эритродермии и пустулезном псориазе опыт применения циклоспорина, как и других системных средств, ограничен. Учитывая отсутствие альтернативных препаратов, терапия циклоспорином в таких случаях возможна и часто приводит к положительным результатам.

Дозы и схемы применения

Начальная доза составляет 2,5–3 мг на кг в сутки в 2 приема (утром и вечером). Если после 4 нед. лечения улучшения не отмечается, дозу можно увеличить до 5 мг на кг в сутки при отсутствии клинически значимых отклонений лабораторных показателей. У некоторых больных оправдано назначение более высокой начальной дозы (5 мг/кг в сутки). Применение препарата должно быть прекращено, если не достигнут удовлетворительный ответ после 6 нед. лечения дозой 5 мг/кг в сутки.

При достижении удовлетворительного клинического результата циклоспорин отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. В некоторых случаях может потребоваться длительная поддерживающая терапия.

Короткие курсы

Короткий курс лечения продолжают до тех пор, пока не будет достигнут адекватный терапевтический эффект (до 16 недель), после чего циклоспорин отменяют. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг

в неделю в течение 4 нед. или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 нед.

Поддерживающая терапия

Поддерживающую терапию циклоспорином у больных псориазом проводят при невозможности назначения альтернативных средств. В этих случаях следует учитывать высокий риск развития побочных реакций, включая возникновение злокачественных опухолей кожи (особенно у больных, получавших ранее ПУВА-терапию в высокой кумулятивной дозе — $> 1000 \text{ Дж/см}^2$), и лимфомы.

Поддерживающую терапию циклоспорином проводят в минимально эффективной дозе в течение 2 лет. При завершении лечения циклоспорин отменяют постепенно, медленно уменьшая дозу препарата.

Побочные реакции/безопасность [93]

Побочные реакции при приеме циклоспорина обычно имеют дозозависимый характер.

Почки/артериальное давление (АД): повышение уровня сывороточного креатинина, уровня азота мочевины крови, гипомагниемия, гиперкалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, артериальная гипертензия, отеки, гемолитический уремический синдром.

Печень/желудочно-кишечный тракт: расстройства желудочно-кишечного тракта, тошнота, диарея, метеоризм, повышение уровня билирубина, повышение активности аминотрансфераз, панкреатит, гиперплазия десен.

Злокачественные новообразования: при лечении циклоспорином, как и другими иммуносупрессивными средствами, повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, особенно кожи [52, 97, 98]. Частота их возникновения, главным образом, зависит от степени иммуносупрессии, особенно при комбинированном применении циклоспорина с другими иммуносупрессивными методами (фототерапия, лечение метотрексатом).

Другие: парестезии (чувство жжения в кистях и стопах), миалгии, головная боль, тремор, гипертрихоз, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, кожная сыпь, обратимая дисменорея, судороги, увеличение массы тела, гипергликемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, ишемическая болезнь сердца, двигательная полинейропатия, нарушение зрения, ухудшение слуха, центральная апраксия, миопатия.

Беременность/лактация

Опыт применения циклоспорина у беременных женщин свидетельствует об отсутствии тератогенности, однако он пока ограничен. Поэтому циклоспорин может быть использован во время беременности только в том случае, когда ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Препарат не следует назначать женщинам во время кормления грудью.

Профилактика и лечение побочных реакций

Побочные эффекты циклоспорина обычно зависят от дозы и уменьшаются при ее снижении. При возникновении побочных реакций рекомендуется

принимать меры для их купирования.

При увеличении уровня сывороточного креатинина на 30% и более по сравнению с исходным значением следует обеспечить достаточное потребление большим жидкости. Когда уровень сывороточного креатинина увеличивается на 30–50% (даже в пределах нормы), дозу препарата снижают минимум на 25% и повторно определяют содержание креатинина в сыворотке крови в течение 30 дней. Если оно остается повышенным на 30% и более, циклоспорин отменяют. Когда уровень креатинина увеличивается более чем на 50%, дозу препарата снижают, по крайней мере, в 2 раза. В этих случаях контроль концентрации креатинина осуществляют в течение 30 дней. Если она остается повышенной на 30% и более по сравнению с исходной, лечение циклоспорином прекращают.

Если развивается артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст. или диастолическое АД > 90 мм рт. ст. при двух измерениях подряд), следует начать или усилить антигипертензивную терапию. Целесообразно применение антагонистов кальция, в частности, амлодипина (5–10 мг/сут.), нифедипина (возможно развитие гиперплазии десен) или исрадипина (2,5–5 мг/сут.). Однако препараты этой группы могут вызывать увеличение концентрации циклоспорина. Терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II повышает риск развития гиперкалиемии. Если, несмотря на лечение антагонистами кальция, систолическое АД остается выше 160 мм рт. ст., дозу циклоспорина следует снизить на 25%. Если и это не приводит к нормализации АД, лечение циклоспорином прекращают.

При гипомагниемии назначают препараты магния (начальная доза 200 мг/сут., при необходимости ее увеличивают). Если переносимость и эффективность циклоспорина в остальном хорошие, а неврологические расстройства, связанные со снижением уровня магния, отсутствуют, дополнительные меры не требуются.

При гиперкалиемии рекомендуют снижение потребления калия с пищей и достаточное потребление жидкости (2–3 л в сутки). Если эти меры не приводят к адекватному ответу, дозу циклоспорина снижают на 25%.

При гиперурикемии рекомендуются диета с низким содержанием пуринов и достаточное потребление жидкости (2–3 л в день). Если гиперурикемия сохраняется, дозу снижают на 25%. При отсутствии улучшения препарат отменяют.

При увеличении сывороточного уровня аминотрансфераз или уровня общего билирубина более чем в 2 раза по сравнению с нормой следует снизить дозу препарата на 25% и повторить анализ показателей функции печени в течение 30 дней. Если они остаются повышенными, циклоспорин следует отменить.

В случае увеличения уровня липидов в крови (холестерин и/или триглицериды) рекомендуется соблюдение диеты с низким потреблением холестерина и жиров. Если нарушения липидного обмена сохраняются,

препарат или отменяют, или уменьшают его суточную дозу в зависимости от выраженности гиперлипидемии и риска для пациента. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов, которые получают лечение циклоспорином и статинами, с определением активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови с целью раннего выявления признаков миопатии и своевременного снижения дозы или, при необходимости, отмены препарата.

Если развивается гиперплазия десен, необходимо более тщательное соблюдение гигиены полости рта. В зависимости от ее выраженности и прогрессирования могут быть рекомендованы снижение дозы или отмена циклоспорина.

Противопоказания/ограничения:

- гиперчувствительность;
- злокачественные новообразования;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии.

С осторожностью:

- почечная и печеночная недостаточность;
- гиперкалиемия;
- гиперурикемия;
- одновременный прием нефротоксичных или других системных иммуносупрессивных средств;
- одновременная фототерапия;
- одновременное применение системных ретиноидов или терапия ретиноидами в течение последних 4 нед. до назначения циклоспорина;
- предшествующая длительная терапия метотрексатом;
- беременность, лактация;
- вакцинация живыми вакцинами;
- предраковые поражения кожи;
- алкоголизм;
- эпилепсия.

Взаимодействие

Повышение уровня циклоспорина возможно при применении следующих препаратов: антагонисты кальция (дилтиазем, нифедипин, верапамил, мибефрадил), амиодарон, антибиотики-макролиды (эритромицин, кларитромицин и др.), доксициклин, гентамицин, тобрамицин, тикарциллин, хинолоны (ципрофлоксацин), кетоконазол и в меньшей степени флуконазол и итраконазол, пероральные контрацептивы, андрогенные стероиды (норэтистерон, левоноргестрел, метилтестостерон, этинилэстрадиол), даназол, аллопуринол, бромкриптин, метилпреднизолон (в высоких дозах), ранитидин, циметидин, метоклопрамид, пропafenон, ингибиторы протеаз (например, саквинавир), ацетазоламид, амикацин, статины (в частности, аторвастатин и симвастатин), производные дезоксихолевой кислоты (урсодезоксихолевая кислота), грейпфрутовый сок.

Снижение уровня циклоспорина возможно при применении следующих препаратов: Карбамазепин, фенитоин, барбитураты, метамизол, рифампицин, октреотид, тиклопидин, нафциллин, пробукол, троглитазон, сульфадимидин и триметоприм внутривенно, зверобой.

Усиление нефротоксичности может иметь место при одновременном назначении следующих препаратов: аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), амфотерицин В, триметоприм и сульфаметоксазол, ванкомицин, цiproфлоксацин, ацикловир, мелфалан, нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, напроксен, сулиндак). При применении этих препаратов рекомендуется чаще определять уровень сывороточного креатинина и при необходимости снижать их дозы. Значительное, но обратимое снижение функции почек возможно при сочетанном применении фибратов (безафибрата и фенофибрата).

При одновременном лечении статинами возможно ухудшение миопатии, поэтому следует тщательно взвешивать возможный риск.

При лечении циклоспорином возможно повышение уровня некоторых препаратов в результате снижения их клиренса, в частности, дигоксина, колхицина, преднизолона, некоторых статинов (например, ловастатина) и диклофенака. Причина, по-видимому, заключается в снижении эффекта «первого прохождения» (угроза повреждения почек).

Другие взаимодействия:

- повышение риска гиперплазии десен при сочетанном применении нифедипина;
- усиление иммуносупрессии и увеличение риска развития опухолей при сочетанном применении других иммуно-супрессивных средств или онкогенных препаратов;
- снижение эффективности вакцинации;
- уменьшение эффективности контрацептивов, содержащих прогестерон;
- увеличение риска развития судорог при применении высоких доз преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

Передозировка

В случаях передозировки следует приостановить применение циклоспорина, при необходимости провести мероприятия по выведению препарата из организма (например, промывание желудка). Больным назначается симптоматическая терапия. Рекомендуется контроль жизненно важных показателей, функции почек, печени, электролитов, по показаниям – консультации соответствующих специалистов.

Особые указания

Лечение циклоспорином должно осуществляться врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным: регулярное физикальное обследование, измерение АД, контроль

лабораторных показателей (таблица 8).

Таблица 8.

Контроль лабораторных показателей во время лечения циклоспорином

методы	Интервал в неделях					
	До	2	4	8	12	16
Общий анализ крови ¹	X	X	X	X	X	X
Показатели функции печени ²	X	X	X	X	X	X
Электролиты ³	X	X	X	X	X	X
Сывороточный креатинин	X	X	X	X	X	X
Мочевина	X		X	X	X	X
Анализ мочи	X		X	X	X	X
Мочевая кислота	X		X		X	
Анализ мочи на беременность	X		X		X	
Холестерин, триглицериды ⁴	X		X		X	
Магний ⁵	X					

Примечание. ¹ Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. ² Аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин. ³ Натрий, калий. ⁴ Рекомендуется определять за 2 нед. до лечения и в день назначения терапии (натошак). ⁵ Только при наличии показаний (судороги в мышцах).

Опыт применения циклоспорина у *пожилых людей* ограничен. После 50 лет при терапии циклоспорином значительно увеличивается риск развития почечной недостаточности. Таким больным необходим тщательный контроль функции почек.

Циклоспорин может повышать риск развития различных бактериальных, паразитарных, вирусных и грибковых *инфекций*.

Увеличение частоты развития инфекционных заболеваний наблюдалось у больных псориазическим артритом, которые наряду с циклоспорином получали другие иммуносупрессивные средства.

Содержание этанола в капсулах препарата составляет 12,7 об. % (капсулы 100 мг содержат 0,1 г этанола). Следует соблюдать осторожность при использовании циклоспорина у пациентов с заболеваниями печени, эпилепсией или поражением головного мозга, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем, беременных женщин и детей.

Циклоспорин обычно не рекомендуется назначать *после* длительной терапии метотрексатом или ретиноидами.

При наличии соответствующей аппаратуры целесообразно проводить *измерение уровня* циклоспорина в крови больных, результаты которого являются одним из факторов, определяющих режим дозирования, и рассматриваются во взаимосвязи с клиническими и лабораторными показателями.

Во время лечения циклоспорином следует избегать избыточного

поступления калия с пищей, не использовать калийсодержащие препараты и калийсберегающие диуретики.

Эффективность *вакцинации* во время лечения циклоспорином может быть снижена. Применение живых ослабленных вакцин не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина и алкоголя.

Пациенты, применяющие циклоспорин, не должны одновременно получать ПУВА-терапию или средневолновую УФ-терапию. Больных следует предупреждать о необходимости предохранения от прямого воздействия солнечных лучей.

Биологические препараты

Биологические препараты, созданные с помощью генноинженерных методов, представляют собой моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью.

В отечественной медицинской практике для лечения псориаза разрешены к медицинскому применению следующие биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт.

1. Инфликсимаб (А) [99–103].

Инфликсимаб – селективный антагонист ФНО- α , представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG, которые на 75% состоят из человеческого и на 25% из мышинового белка.

Инфликсимаб показан для лечения взрослых больных псориазом с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания при отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению, а также для лечения активного прогрессирующего псориатического артрита.

Дозы и схемы применения

Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2 ч. со скоростью не более 2 мл/мин. под наблюдением медицинского персонала. Для лечения псориаза и псориатического артрита начальная доза инфликсимаба составляет 5 мг на кг веса больного. После первого введения препарат вводят в той же дозе через 2, затем – 6 нед. и далее – каждые 8 нед. При отсутствии эффекта в течение 14 нед. (после проведения четырех внутривенных инфузий) продолжать лечение не рекомендуется.

Во время внутривенной инфузии и в течение не менее 1–2 часов после ее окончания пациент должен находиться под наблюдением врача. Во время внутривенного вливания препарата необходимо проводить измерения артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений и температуры тела каждые 30 мин.

Побочные реакции/безопасность

В клинических исследованиях побочные реакции отмечались приблизительно у 60% больных, получавших инфликсимаб, и 40% больных, получавших плацебо.

Инфузионные реакции возникают во время инфузий или в течение 1–2 ч. после нее. К ним относят отек глотки/гортани, бронхоспазм, озноб, головную боль, приливы, тошноту, одышку. В клинических испытаниях частота развития инфузионных реакций при применении инфликсимаба составила около 20%, в группе сравнения (плацебо) – около 10%. Примерно 3% пациентов были вынуждены прекратить лечение в связи с развитием инфузионных реакций, которые у всех пациентов были обратимыми (после медикаментозной терапии или без нее).

Реакции гиперчувствительности замедленного типа в виде артралгии, миалгии, лихорадки и сыпи развиваются у 1% больных псориазом в начале курса лечения.

В клинических испытаниях, когда лечение инфликсимабом проводилось повторно спустя 2–4 года после предыдущего курса терапии, у пациентов отмечались побочные реакции (миалгия, артралгия, сопровождающиеся лихорадкой и/или сыпью, зуд, отек лица, губ или рук, дисфагия, крапивница, боль в горле и/или головная боль), которые развивались спустя 3–12 дней после повторной инфузии.

Инфекционные осложнения являются наиболее частыми серьезными побочными эффектами. С ними было связано примерно 50% всех зарегистрированных летальных исходов. Имелись случаи развития туберкулеза, включая милиарный туберкулез с внелегочной локализацией, в некоторых случаях с летальным исходом.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания. Отмечены случаи появления или рецидива злокачественного новообразования. Частота развития лимфомы у пациентов, которым проводилось лечение инфликсимабом, была выше, чем ожидаемая частота развития этого заболевания у населения в целом. Частота развития других форм злокачественных новообразований у больных, которым проводилось лечение инфликсимабом, не превышала регистрируемой частоты их у населения в целом.

Сердечно-сосудистая недостаточность. Описаны случаи прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности на фоне применения инфликсимаба. Имеются редкие сообщения о впервые выявленной сердечно-сосудистой недостаточности, в том числе у больных, не имевших ранее заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей. Встречаются очень редкие сообщения о появлении желтухи и неинфекционного гепатита, в некоторых случаях имевшего признаки аутоиммунного гепатита, развитии печеночной недостаточности, приведшей к необходимости пересадки печени или фатальному исходу. Причинно-следственной связи между

возникновением этих побочных реакций и лечением инфликсимабом не установлено. Наблюдались случаи обострения гепатита В у больных, являвшихся хроническими вирусоносителями (имевших положительную реакцию на HBsAg).

При лечении инфликсимабом может наблюдаться слабое или умеренное повышение активности аминотрансфераз без развития выраженного повреждения печени. В большинстве случаев повышение содержания аминотрансфераз носит преходящий характер и протекает бессимптомно. Уменьшение или возврат к исходному уровню этих показателей происходит независимо от того, продолжается или прекращается лечение инфликсимабом или меняется сопутствующая терапия. Повышение активности аланинаминотрансферазы до уровня, равного или превышающего 5-кратное значение верхнего предела нормы, отмечено у 1% пациентов.

При применении инфликсимаба описаны отдельные случаи развития демиелинизирующих заболеваний центральной *нервной системы*, неврита зрительного нерва, эпилептических припадков.

У части больных при лечении инфликсимабом появлялись *антинуклеарные антитела* в сыворотке крови. Описаны случаи обратимого волчаночноподобного синдрома.

Беременность/лактация

Инфликсимаб не рекомендуется применять во время беременности. При проведении лечения препаратом и в течение 6 мес. после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции. При назначении инфликсимаба следует прекратить кормление грудью. Грудное вскармливание разрешается не ранее чем через 6 мес. после окончания терапии.

Профилактика и лечение побочных реакций

Для раннего выявления острой инфузионной реакции больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1–2 ч. после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть прекращено. При проведении инфузий инфликсимаба необходимо иметь соответствующее оборудование и медикаменты (адреналин, глюкокортикостероиды для парентерального введения, антигистаминные препараты, аппаратуру для искусственной вентиляции легких).

Для предотвращения слабовыраженных и преходящих инфузионных реакций больному перед началом инфузии могут быть назначены антигистаминные препараты.

Противопоказания/ограничения

- Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышинные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата.
- Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция.

- Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести.
- Беременность и грудное вскармливание.
- Возраст менее 18 лет.

Взаимодействие

Взаимодействие инфликсимаба с другими препаратами не изучалось. Одновременное применение с метотрексатом у больных снижает образование антител к инфликсимабу и повышает его концентрацию в плазме [104, 105].

Передозировка

Однократное введение инфликсимаба в дозах до 20 мг/кг не вызывало прямых токсических эффектов. В случае передозировки необходимо наблюдение и немедленное купирование симптомов.

Особые указания

Инфликсимаб при введении может вызвать развитие *острых аллергических реакций* (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. За больным, получающим инфликсимаб, следует установить наблюдение во время и в течение как минимум 1–2 ч. после инфузии препарата.

У некоторых больных могут вырабатываться *антитела к инфликсимабу*, что ассоциируется с более частым развитием инфузионных реакций. У пациентов, страдающих болезнью Крона, отмечена взаимосвязь образования антител и уменьшения продолжительности эффекта от лечения. Больные, прекратившие прием иммунодепрессантов до или во время лечения инфликсимабом, более подвержены риску образования этих антител. При развитии тяжелых реакций следует провести симптоматическую терапию, дальнейшее применение препарата должно быть исключено.

При увеличении интервала между инфузиями повышается вероятность образования антител к инфликсимабу. При повторном назначении инфликсимаба после продолжительного перерыва в лечении необходимо соблюдать настороженность в отношении появления у больного реакции повышенной чувствительности замедленного типа.

При назначении инфликсимаба пациентам, имеющим в анамнезе указания на *злокачественные новообразования*, или при решении вопроса о продолжении лечения инфликсимабом пациентов со впервые выявленными новообразованиями следует соблюдать особую осторожность.

До начала лечения инфликсимабом больного следует тщательно обследовать для выявления как активного, так и латентного *туберкулезного процесса*. Обследование должно включать:

- тщательный сбор анамнеза (наличие в прошлом туберкулеза и/или контакта с больными туберкулезом);
- рентгенологическое исследование грудной клетки в двух проекциях;
- проведение туберкулиновой пробы;

– консультация фтизиатра.

При подозрении на наличие туберкулезного процесса применение инфликсимаба следует прекратить до установления диагноза и при необходимости провести соответствующую терапию.

Пациента следует информировать о том, что ему необходимо обратиться к врачу в случае появления во время лечения инфликсимабом или после его окончания следующих симптомов: кашель, потеря массы тела, субфебрильная температура тела.

Во время лечения и после его окончания за больным следует вести тщательное наблюдение для выявления признаков возможной *инфекции*. Поскольку элиминация инфликсимаба происходит в течение 6 мес., больной в течение этого периода должен постоянно находиться под наблюдением врача. Лечение инфликсимабом следует прекратить в случае развития у больного тяжелой инфекции, в том числе туберкулеза, сепсиса или пневмонии.

Не рекомендуется применять во время лечения инфликсимабом *живые вакцины*.

В редких случаях возможно *развитие аутоиммунного процесса* у генетически предрасположенных больных. В случае появления стойкой сыпи, лихорадки, боли в суставах, утомляемости, наличия в крови антител к ДНК лечение инфликсимабом должно быть прекращено.

Следует тщательно взвешивать соотношение пользы и риска от применения инфликсимаба у пациентов с ранее существовавшим или недавно появившимся демиелинизирующим заболеванием ЦНС.

Больных с умеренно выраженной *недостаточностью кровообращения* следует тщательно наблюдать. В случае нарастания симптомов недостаточности кровообращения инфликсимаб следует отменить.

Пациенты с признаками *нарушения функции печени* должны быть обследованы для выявления заболеваний печени. В случае появления желтухи или повышения активности аланинаминотрансферазы до уровня, превышающего 5-кратное верхнее значение нормы, следует отменить инфликсимаб и провести тщательное обследование.

Вирусносители гепатита В должны быть обследованы до лечения инфликсимабом и постоянно наблюдаться во время лечения с целью своевременного выявления возможного обострения заболевания.

Эффективность и безопасность лечения инфликсимабом *детей и подростков в возрасте до 18 лет включительно*, страдающих псориатическим артритом и псориазом, не изучены. До получения убедительных данных применять препарат в этих возрастных группах не следует.

Специальных исследований по применению инфликсимаба у *лиц пожилого возраста*, а также у лиц с *заболеваниями печени и почек* не проводилось.

Имеется ограниченный опыт, свидетельствующий о безопасности лечения инфликсимабом больных, подвергшихся артропластике.

Таблица 9.

Контроль лабораторных показателей во время лечения инфликсимабом

	Недели инфузии			
	До	2-я неделя	6-я неделя	Каждые 8 недель
Общий анализ крови ¹	X	X	X	X
Общий анализ мочи	X	X	X	X
АЛТ, АСТ	X	X	X	X
Тест на беременность	X			

Примечание. ¹ Гемоглобин, показатель гематокрита, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты.

2. Адалимумаб (А) [59, 60, 106, 107]

Селективное иммуносупрессивное средство адалимумаб – это полностью идентичные человеческим моноклональные антитела, блокирующие активность ФНО- α – провоспалительного цитокина, играющего одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза.

Дозы и схема применения. При хроническом бляшечном псориазе начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза – по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы. Препарат вводят п/к в область бедра или живота.

Передозировка.

Максимальная переносимая доза адалимумаба у человека не установлена. Повторное применение адалимумаба в дозах до 10 мг/кг не сопровождалось токсическими эффектами, требовавшими уменьшения дозы. В случае передозировки необходимо контролировать побочные реакции и немедленно начинать адекватное симптоматическое лечение.

Лекарственное взаимодействие

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29% и 44% соответственно.

Взаимодействие адалимумаба с другими препаратами, помимо метотрексата, в фармакокинетических исследованиях не изучалось.

В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидрохлорохин, лефлуномид и парентеральные препараты золота), ГКС, салицилатами, НПВС и анальгетиками.

Беременность и лактация

Адалimumаб противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Адекватных и строго контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось. Женщинам репродуктивного возраста следует избегать зачатия во время лечения препаратом. Учитывая риск развития серьезных побочных эффектов у новорожденного, целесообразно прекратить кормление грудью или отменить препарат, принимая во внимание его важность для матери.

Побочные действия

По данным клинических исследований приблизительно у 15% пациентов можно ожидать развитие реакций в месте введения препарата, как одних из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при введении адалimumаба в контролируемых клинических исследованиях.

Инфекции: очень часто – инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию); часто – генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихий, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простой герпес, оральный герпес и поражения зубов), инфекции половой сферы (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевыделительного тракта (включая пиелонефрит); нечасто – оппортунистические инфекции и туберкулез (включая кокцидиомикоз, гистоплазмоз и комплекс инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium*), неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаза, бактериальные инфекции, инфекции суставов.

Новообразования: часто – доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и чешуйчато-клеточную карциному); нечасто – лимфома, паренхиматозные новообразования, новообразования молочной железы, легких и щитовидной железы, меланома.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; часто – тромбоцитопения, лейкоцитоз; нечасто – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; редко – панцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия.

Со стороны обмена веществ: очень часто – повышение уровня липидов; часто – гипокалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, патологические изменения содержания натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, увеличение уровня калия в крови; нечасто – дегидратация.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – парестезии (включая гипестезии), мигрень, невралгия седалищного нерва, изменения настроения (включая депрессию), раздражительность, бессонница, головокружение; нечасто – тремор; редко – рассеянный склероз.

Со стороны органов чувств: часто – конъюнктивит, нарушения зрения; нечасто – блефарит, отек века, диплопия, глухота, звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипертензия, приливы, гематомы, тахикардия; нечасто – аритмия, застойная сердечная недостаточность; редко – остановка сердца, артериальная окклюзия, тромбофлебит, аневризма аорты.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, астма, диспноэ; нечасто – хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; часто – диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту (sicca syndrome), желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – панкреатит, дисфагия, отек лица, холецистит, холестаз, повышение содержания билирубина, печеночный стеатоз.

Дерматологические реакции: очень часто – сыпь (в т.ч. эксфолиативная); часто – зуд, крапивница, кровоизлияния (в т.ч. пурпура), дерматит и экзема, ломкость ногтей, гипергидроз; нечасто – ночная потливость, рубцы.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – костно-мышечная боль; часто – мышечные спазмы; нечасто – рабдомиолиз; редко – системная красная волчанка.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – гематурия, почечная недостаточность; нечасто – никтурия.

Со стороны половой системы: нечасто – никтурия, эректильная дисфункция.

Со стороны лабораторных показателей: часто – нарушения показателей свертывания крови (включая увеличение АЧТВ), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение уровня ЛДГ.

Местные реакции: очень часто – реакции в месте инъекции (включая эритему).

Прочие: часто – боль в грудной клетке, отеки; нечасто – воспаление, ухудшение заживления ран.

Особые указания. Адалimumаб имеет ряд важных особенностей. В частности, у препарата отсутствует риск инфузионных реакций, так как адалimumаб вводится подкожно. Частота формирования антител к адалimumабу – лишь 1,9–8,4%, что, несомненно, оказывает благоприятное влияние как на профиль безопасности длительного применения лекарственного препарата, так и позитивно сказывается на уровне и продолжительности клинического ответа на лечение.

Имеются результаты длительного наблюдения больных псориазом при непрерывном открытом лечении адалимумабом в течение более 3 лет в рамках продленного периода (OLE) из крупного исследования REVEAL [108, 109]. Оценивалась эффективность и безопасность непрерывной терапии адалимумабом больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в течение более трех лет. В исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с клиническими ответами на лечение PASI 75, PASI 90 и PASI 100, отражавшими уменьшение распространенности и тяжести процесса на коже соответственно на 75%, 90%, 100%, эффективность адалимумаба сохранялась в течение трех лет. Так, после 160 недель непрерывного лечения с использованием данного биологического агента процент больных с PASI 75 оставался на уровне 76%; PASI 90 – соответственно 50%; PASI 100 – 31%. Полученные данные позволяют говорить о том, что большинство пациентов с псориазом, получавших адалимумаб, хорошо отвечали на проводимое в течение более 3-х лет лечение. Более половины наблюдавшихся лиц после 160 недель лечения адалимумабом имели на коже лишь минимальные проявления псориаза, а у одной трети пациентов псориазический процесс разрешился полностью. Наиболее устойчивым ответ на длительное лечение адалимумабом оказался у пациентов с улучшением PASI 100.

Проведенное исследование позволило существенно уточнить данные о возможном снижении эффективности биологического агента при длительном их применении. Удалось установить, что крайне важно оценивать ответ на начальном этапе лечения адалимумабом. Хороший начальный уровень ответа при лечении адалимумабом (PASI 75 и более на 16-й и 33-й неделях), по сути, является предиктором благоприятных отдаленных результатов терапии в сроки наблюдения 3 года и более.

Наконец, в исследовании продемонстрирована высокая безопасность длительного применения адалимумаба. Важно, что среди всех участников исследования (n=1159) было зарегистрировано только 2 случая туберкулеза. Ни одного случая лимфомы, волчаночно-подобного синдрома, демиелинизирующего заболевания выявлено не было.

Согласно анализу безопасности применения адалимумаба при псориазе, где оценка проводилась по данным 13 клинических исследований, а срок лечения препаратом составил вплоть до 5 лет, частота (выраженная как число явлений на 100 ПЛ) серьезных НЯ, тяжелых инфекций, злокачественных новообразований не нарастает или даже уменьшается по мере увеличения длительности лечения.

3. Устекинумаб (А) [110–112]

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые обладают высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23.

Устекинумаб показан для лечения пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза, а также пациентов с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Способ применения и дозы

Устекинумаб предназначен для подкожных инъекций. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.

Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель.

Возобновление терапии по предложенной схеме – вторая инъекция через 4 недели после первого применения, а затем каждые 12 недель – было так же эффективно, как и впервые проводимая терапия.

Побочные эффекты

В клинических исследованиях устекинумаба были отмечены следующие побочные эффекты: *инфекции* (одонтогенные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей); *психические нарушения* (депрессия); *со стороны центральной нервной системы* (головокружение, головная боль); *со стороны дыхательной системы* (боль в горле и гортани, заложенность носа); *со стороны желудочно-кишечного тракта* (диарея, рвота); *со стороны кожи и подкожных тканей* (зуд); *со стороны костно-мышечной системы* (боль в спине, миалгия, артралгия); *общие расстройства и реакции в месте введения* (усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения, включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд); *злокачественные новообразования* (немеланомная форма рака кожи, злокачественные новообразования простаты, кишечника, молочных желез и меланомы *in situ*); *реакции гиперчувствительности* (сыпь, крапивница). *Иммуногенность*: примерно у 6% больных, получавших устекинумаб, формировались антитела к препарату, которые обычно имели низкий титр. Явной корреляции между формированием антител и наличием реакций в месте инъекции не обнаружено. Большинство пациентов, имевших антитела к устекинумабу, обладали также и нейтрализующими их антителами. При наличии антител к устекинумабу больные чаще имели более низкую эффективность препарата, хотя наличие антител не исключает достижения клинического эффекта.

В пострегистрационном применении устекинумаба были выявлены нежелательные явления *со стороны иммунной системы*: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции

гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек); со стороны кожи и подкожных тканей: бляшечный псориаз.

Беременность и лактация

Не рекомендуется применять препарат во время беременности, должны быть использованы эффективные методы контрацепции во время и 15 недель после лечения препаратом.

Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом.

Противопоказания

- Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата;
- Детский возраст (до 12 лет);
- Беременность и лактация;
- Серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез;
- Злокачественные новообразования.

С осторожностью

- Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.
- Злокачественные новообразования в анамнезе.
- Пожилой возраст.

Передозировка

Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозолимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию.

Особые указания

Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития *инфекций* и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе. В клинических исследованиях при применении устекинумаба у больных наблюдались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Устекинумаб не следует применять у больных с клинически значимыми, активными инфекциями. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе.

Перед началом применения препарата следует провести тестирование больного на наличие *туберкулеза*. Не следует применять устекинумаб у больных с активным туберкулезом. При наличии латентного или активного туберкулеза (в том числе в анамнезе) следует начать его лечение до начала применения устекинумаба. Также следует начать лечение туберкулеза у больных, у которых достаточный эффект от его предыдущего лечения не подтвержден. В период лечения устекинумабом и после этого следует

тщательно наблюдать за больными для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза.

Больных следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении признаков и симптомов, позволяющих предположить инфекцию. При развитии серьезной инфекции применение устекинумаба необходимо отменить, пациент должен находиться под контролем медицинского персонала. Не следует применять устекинумаб до окончания лечения инфекции.

Иммунодепрессанты могут повышать риск развития *злокачественных новообразований*. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований (кожных и нежных форм). Применение устекинумаба не было изучено у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными опухолями в анамнезе, а также при рассмотрении продолжения лечения устекинумабом пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. У всех пациентов в возрасте старше 60 лет, а также у пациентов ранее получавших длительную терапию иммунодепрессантами или УФ-излучением, необходимо проводить обследование на наличие немеланомного рака кожи.

В пострегистрационном применении устекинумаба известны случаи возникновения серьезных *реакций гиперчувствительности*, включая ангионевротический отек и анафилаксию. При развитии анафилактических и других серьезных реакций гиперчувствительности следует немедленно прекратить применение устекинумаба и назначить соответствующее лечение.

Не следует проводить *вакцинацию* пациента живыми вакцинами в период лечения устекинумабом, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы препарата) и 2 недели после вакцинации. Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего устекинумаб, поскольку имеется риск вирус- или бактериовыделения и передачи инфекции от этих лиц больным. Длительное лечение устекинумабом не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид и противостолбнячную вакцину. Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы, однако индуцированный иммунный ответ может быть недостаточным, чтобы предотвратить заболевание.

Сопутствующая иммуносупрессивная терапия: безопасность и эффективность применения устекинумаба в комбинации с иммунодепрессивными препаратами и фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. В ходе исследований у пациентов с псориатическим артритом совместное применение с метотрексатом не влияло на безопасность и эффективность устекинумаба (В). Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного

применения других иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим противопсориазным биологическим препаратом на терапию устекинумабом.

Применение у пожилых больных (старше 65 лет): из 4031 пациентов, принимавших устекинумаб, 248 являлись пациентами в возрасте старше 65 лет (183 пациента с псориазом и 65 – с псориазическим артритом). В ходе клинических исследований не было выявлено влияния возраста на клиренс или объем распределения препарата. Несмотря на то, что в ходе исследований препарата не было выявлено различий в безопасности и эффективности препарата для пожилых пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами, число пожилых пациентов недостаточно для окончательного вывода о влиянии возраста (или об отсутствии влияния) на клиническую эффективность.

Применение у детей: безопасность и эффективность устекинумаба у детей не изучалась.

Изучения применения препарата у пациентов *с почечной или печеночной недостаточностью* не проводилось.

Особые указания.

В настоящее время имеются данные об эффективности и безопасности непрерывной терапии устекинумабом в течение 5 лет больных средне-тяжелым и тяжелым псориазом. В многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что эффективность устекинумаба остается высокой при непрерывном применении препарата в течение 5 лет, а наиболее частыми нежелательными явлениями являются инфекции верхних дыхательных путей.

Другие методы

Санаторно-курортное лечение (D) [113–116]

Санаторно-курортное лечение рекомендуется проводить в стационарную и регрессирующую стадии заболевания, а также в период ремиссии. Лечение сероводородными водами проводится на курортах Горячий Ключ, Ейск, Пятигорск, Сергиевские минеральные воды, Серноводск, Сочи, Мацеста, Хоста; кремнистыми водами – на курортах Горячинск, Талая; радоновыми водами – на курортах Белокуриха, Молоковка, Пятигорск.

Критериями эффективности терапии являются сроки наступления клинического эффекта, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Большое значение имеют уровень безопасности терапевтических средств, их переносимость и удобство применения.

Ошибки в терапии

В терапии распространенных форм псориаза, особенно в стадию прогрессирования или в случаях торпидного течения заболевания, нередко

используются глюкокортикостероидные препараты системного действия. Назначение глюкокортикостероидов длительными курсами может привести к генерализации кожного процесса с развитием пустулезного псориаза и/или эритродермии, торпидному течению заболевания. Применение системных глюкокортикостероидов показано при лечении псориатического артрита и в редких случаях тяжелого течения заболевания (генерализованный пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия). В этих случаях оправдано назначение единичных инъекций (инфузий) кортикостероидов короткого действия с целью купирования остроты процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мордовцев В.Н., Бутов Ю.С., Мордовцева В.В. Псориаз. В кн.: Клиническая дерматология: в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – т.2., С.212–233.
2. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева.– Т.2 / М.: Медицина, 1999 – с.116–156.
3. Camarasa J.M., Ortonne J.P., Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 8–13.
4. Chuang T.Y., Samson C.R. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis—a multicentre, randomized, doubleblinded study. *J Dermatol Treat* 1991; 2 (2): 63–66.
5. Douglas W.S., Poulin Y., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 131–135.
6. Gottlieb A.B., Ford R.O., Spellman M.C. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(3):185–192.
7. Katz H.I., Tanner D.J., Cuffie C.A. et al. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Derm Treat* 1998; 9: 151–156.
8. Kaufmann R., Bibby A., Bissonnette R. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 389–393.
9. Koo J., Cuffie C.A., Tanner D.J. et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998; 20 (2): 283–291.
10. Lowe N., Feldman S.R., Sherer D. et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 158–164.
11. Papp K.A., Guenther L., Boyden B. et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48–54.
12. Jarratt M.T., Clark S.D., Savin R.C. et al. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque type psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 348–354.
13. Douglas W.S., Poulin Y., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 131–135.
14. Guenther L., van de Kerkhof P.C., Snellman E. et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:316–323.
15. Kragballe K., Noerrelund K.L., Lui H. et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004; 150:1167–1173.
16. Ortonne P., Kaufmann R., Lecha M., Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. *Dermatology* 2004; 209:308–313.
17. Костинский Г.Б., Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Лечение легкого и средне-тяжелого папулезно-бляшечного псориаза активированным пиритионом цинка («Скин-кап») и

- качество жизни пациентов. Український журнал дерматології, венерології, косметології 2012; 46 (3): 49–52.
18. Sadeghian G., Ziaei H., Nilforoushzadeh M.A. Treatment of localized psoriasis with a topical formulation of zinc pyrithione. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2011; 20 (4): 187–190.
 19. Coven T.R., Burack L.H., Gilleaudeau R. et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514–1522.
 20. Snellman E., Klimenko T., Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2004; 84: 132–137.
 21. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol* 2009; 8 (4): 351–357.
 22. De Leeuw J., Van Lingen R.G., Both H. et al. A comparative study on the efficacy of treatment with 585 nm pulsed dye laser and ultraviolet BTL01 in plaque type psoriasis. *Dermatol Surg* 2009; 35: 80–91.
 23. Leenutaphong V., Nimkulrat P., Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16 (5): 202–206.
 24. Yones S.S., Palmer R.A., Garibaldinos T.T. et al. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 836–842.
 25. Goldinger S.M., Dummer R., Schmid P. et al. Excimer laser versus narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 213(2):134–139.
 26. Kaur M., Oliver B., Hu J., Feldman S.R. Nonlaser UVB-targeted phototherapy treatment of psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 200–203.
 27. Grundmann-Kollmann M., Ludwig R., Zollner T.M. et al. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 734–739.
 28. Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Смирнов К.В. и др. Сравнительная эффективность узкополосной УФБ-терапии 311 нм при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2011; 1: 36–40.
 29. Housman T.S., Pearce D.J., Feldman S.R. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 94–97.
 30. Katugampola G.A., Rees A.M., Lanigan S.W. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 909–913.
 31. Trehan M., Taylor C.R. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 701–708.
 32. Feldman S.R., Mellen B.G., Housman T.S. et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 900–906.
 33. Kirby B., Buckley D.A., Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 661–666.
 34. Buckley D.A., Healy E., Rogers S. A comparison of twice weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995; 133 (3): 417–422.
 35. Berg M., Ros A.M. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994; 10 (5): 217–220.

36. Cooper E.J., Herd R.M., Priestley G.C., Hunter J.A. A comparison of bath water and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25 (2): 111–114.
37. Amornpinyokeit N., Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 285–289.
38. Asawanonda P., Amornpinyokeit N., Nimnuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 50–55.
39. Schiener R., Brockow T., Franke A. et al. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 586–596.
40. Collins P., Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127 (4): 392–395.
41. Calzavara-Pinton P.G., Ortel B., Honigsmann H. et al. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 256–259.
42. Vongthongsri R., Konschitzky R., Seeber A. et al. Randomized, double-blind comparison of 1 mg/L versus 5 mg/L methoxsalen bath-PUVA therapy for chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 627–631.
43. Волнухин В.А., Самсонов В.А., Кравцова И.В. и др. Эффективность лечения больных псориазом ПУВА-ваннами. *Вестник дерматологии и венерологии* 2006; 5: 56–61.
44. Morison W.L., Baughman R.D., Day R.M. et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 595–598.
45. Racz E., Prens E.P. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 79–89.
46. Жилова М.Б., Волнухин В.А., Дворников А.С. Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; 6: 114–120.
47. Archier E., Devaux S., Castela E. et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A Therapy and Narrowband UV-B Therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 22–31.
48. Chuang T.Y., Heinrich L.A., Schultz M.D. et al. PUVA and skin cancer: a historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 173–177.
49. Forman A.B., Roenigk H.H. Jr, Caro W.A., Magid M.L. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol* 1989; 125: 515–519.
50. Hearn R.M., Kerr A.C., Rahim K.F. et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 159: 931–935.
51. Lindelof B. Risk of melanoma with psoralen/ultraviolet A therapy for psoriasis: do the known risks now outweigh the benefits? *Drug Saf* 1999; 20: 289–297.
52. Marciel I., Stern R.S. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358:1042–1045.
53. Nijsten T.E., Stern R.S. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen 1 ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 252–258.
54. Murase J.E., Lee E.E., Koo J. Effect of ethnicity on the risk of developing nonmelanoma skin cancer following long-term PUVA therapy. *Int J Dermatol* 2005; 44: 1016–1021.
55. Stern R.S., Lunder E.J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): a metaanalysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582–1585.
56. Stern R.S., Nichols K.T., Vakeva L.H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA): the PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041–1045.

57. Archier E., Devaux S., Castela E. et al. Ocular damage in patients with psoriasis treated by Psoralen UV-A therapy or Narrow Band UVB therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 32–35.
58. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10 (Suppl.2): S1–95.
59. Revicki D., Willian M.K., Saurat J.H. et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 549–557.
60. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158 (3): 558–566.
61. van Lingen R.G., de Jong E.M., Berends M.A. et al. Good clinical response to anti-psoriatic treatment with adalimumab and methotrexate does not inflict a direct effect on compartmentalization of T-cell subsets: a pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2008; 19: 284–287.
62. Flytström I., Stenberg B., Svensson A., Bergbrant I.M. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158 (1): 116–121.
63. Heydendael V.M., Spuls P.I., Opmeer B.C. et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349 (7): 658–665.
64. Salim A., Tan E., Ilchyshyn A., Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154(6):1169–1174.
65. Chladek J., Simkova M., Vaneckova J. et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (4): 347–355.
66. Ranjan N., Sharma N.L., Shanker V. et al. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatolog Treat* 2007; 18 (5): 295–300.
67. Kalb R.E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824–837.
68. Paul B.S., Momtaz K., Stern R.S. et al. Combined methotrexate–ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7 (6): 758–762.
69. Morison W.L., Momtaz K., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6 (1): 46–51.
70. 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): 1013–1018.
71. Mahajan R., Kaur I., Kanvar A.J. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 (5): 595–600.
72. Kragballe K., Jansen C.T., Geiger J.M. et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 (1): 35–40.
73. Ezquerria G.M., Regana M.S., Millet P.U. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaquetype psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 449–450.
74. van de Kerkhof P.C., Cambazard F., Hutchinson P.E. et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 84–89.

75. Caproni M., Antiga E., Melani L. et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009; 29: 210–214.
76. Gisondi P., Del Giglio M., Cotena C., Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigatorblinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1345–1349.
77. Caca-Biljanovska N.G., V'Lckova-Laskoska M.T. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. *Croat Med J* 2002; 43: 707–712.
78. Gupta A.K., Goldfarb M.T., Ellis C.N., Voorhees J.J. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 1088–1093.
79. Mittal R., Malhotra S., Pandhi P. et al. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2009; 145: 387–393.
80. Saurat J.H., Geiger J.M., Amblard P. et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988; 177 (4): 218–224.
81. Lauharanta J., Geiger J.M. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989; 121: 107–112.
82. Ozdemir M., Engin B., Baysal I., Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretinpsoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88: 589–593.
83. Carlin C.S., Callis K.P., Krueger G.G. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 436–442.
84. Ellis C.N., Fradin M.S., Messana J.M. et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324 (5): 277–284.
85. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998; 139: 88–95.
86. Thaci D., Brautigam M., Kaufmann R. et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology* 2002; 205 (4): 383–388.
87. Hashizume H., Ito T., Yagi H. et al. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2007; 34: 430–434.
88. Yoon H.S., Youn J.I. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007; 18 (5): 286–290.
89. Mahrle G., Schulze H.J., Farber L. et al. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 (1): 78–88.
90. Elder C.A., Moore M., Chang C.T. et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (9): 865–875.
91. Finzi A.F., Mozzanica N., Pigatto P.D. et al. Cyclosporine versus etretinate: Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology* 1993; 187 (Suppl 1): 8–18.
92. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V. et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigatorblinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1242–1247.
93. Laburte C., Grossman R., Abi-Rached J. et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130 (3): 366–375.

94. Levell N.J., Shuster S., Munro C.S., Friedmann P.S. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75 (1): 65–69.
95. Meffert H., Brautigam M., Farber L., Weidinger G. Low dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997; 77 (2): 137–141.
96. Reitamo S., Spuls P., Sassolas B. et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 145: 438–445.
97. Agnew K.L., Bunker C.B. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with ciclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 113–114.
98. Paul C.F., Ho V.C., McGeown C. et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211–216.
99. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K., Birbara et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150–1157.
100. Gottlieb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 534–542.
101. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366 (9494): 1367–1374.
102. Reich K., Nestle F.O., Wu Y. et al. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 381–386.
103. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842–1847.
104. Lecluse L.L., Piskin G., Mekkes J.R. et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008; 159: 527–536.
105. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932–1939.
106. Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C. et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 598–606.
107. Menter A., Tying S.K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 106–115.
108. Gordon K., Papp K., Poulin Y. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (2): 241–251.
109. Papp K., Menter A., Poulin Y. et al. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (5): 634–642.
110. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371 (9625): 1665–1674.
111. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebocontrolled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371 (9625): 1675–1684.

112. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633–640.
113. Маньшина Н.В., Севрюкова В.С., Соловьев А.М., Кулешова Л.М. Санаторно-курортное лечение болезней кожи. *Медицинский совет* 2008; 1–2: 67–75.
114. Некипелова А.В. К эффективности бальнеотерапии у больных хроническими дерматозами. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2014; 1: 56–58.
115. Милявский А.Н. Санаторно-курортное лечение заболеваний кожи. – Киев: Здоров'я, 1981. – С.128.
116. Марьясис Е.Д. Курортное лечение кожных болезней. – М.: Медицина, 1981, 200 с.
117. Жилова М.Б., Волнухин В.А., Дворников А.С.. Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом. // *Вестн. дерматол. и венерол.*- 2014.- № 6. - С.114-120.
118. Жилова М.Б., Чикин В.В. Клиническая эффективность ротации методов фототерапии (ПУВА-терапия и УФВ-311) у больных со среднетяжелыми формами псориаза // *Вестн. дерматол. и венерол.*- 2015.- №1. - С.67-75.