



Лукьянов А.М.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Топическая терапия псориаза. Часть III*

Подана: 23.02.2022

Принята: 11.03.2022

Контакты: alexlukyanau@gmail.com

Статья подготовлена при поддержке компании SANDOZ.
BY2202114599

Резюме

Лечение псориаза (Ps) – одна из самых злободневных проблем современной дерматологии. К настоящему времени предложено более 100 методов терапии Ps, но ни один из них не может гарантировать полное излечение. Для получения максимального эффекта врач должен выбрать правильную лечебную тактику, которая обязана носить персонализированный характер и учитывать возрастные, гендерные, триггерные факторы, тип и тяжесть заболевания, показатели регресса качества жизни, особенности локализации патологического процесса, беременность и лактацию. Топические средства, в отличие от системных препаратов и UV-терапии, могут и должны применяться у пациентов, страдающих Ps, на всех стадиях развития патологического процесса, а также в межрецидивный период для поддержания ремиссии. В предыдущих частях статьи рассмотрены общие принципы местной терапии, возможности и особенности использования топических кортикостероидов (ТКС), эмолентов, кератолитиков, других косметических средств, вопросы ухода за кожей пациента, страдающего Ps [211, 212].

Настоящий материал посвящен лекарственным средствам, предложенным в качестве антипсориазных относительно недавно, – топическим аналогам витамина D (ТАВД), комбинации ТАВД + ТКС, топическим ретиноидам (ТР), а также топическим ингибиторам кальциневрина (ТИК), которые не имеют официальных показаний к использованию при Ps, но признаны большинством авторитетных гайдов и руководств в качестве альтернативных топическим кортикостероидам противовоспалительных препаратов. Показаны роль и место применения в современных условиях «классических» препаратов на основе каменноугольной смолы и дитранола. Тактика выбора топической терапии при псориазе разобрана с учетом современных представлений о ее эффективности и безопасности. Освещены вопросы перспективного синтеза новых топических антипсориазных лекарственных средств.

Ключевые слова: псориаз, топические аналоги витамина D, комбинированные топические средства, топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина

* Продолжение. I часть опубликована в настоящем журнале в № 1–2, том 6, 2020 г.; II часть опубликована в настоящем журнале в № 4, том 6, 2020 г.

Lukyanov A.

Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus

Topical Therapy of Psoriasis. Part III

Submitted: 23.02.2022

Accepted: 11.03.2022

Contacts: alexlukyanau@gmail.com

Abstract

Treatment of psoriasis (Ps) is one of the most pressing problems of modern dermatology. Right now, there are more than 100 therapeutic methods of psoriasis treatment, but none of them can guarantee a complete cure. To obtain the maximum effect, the doctor must choose the right treatment tactics, which must be personalized taking into account age, gender, trigger factors, the type and severity of the disease, regression indicators of the quality of life, the localization of the pathological process, pregnancy and lactation. Topical agents, unlike systemic drugs and UV-therapy, can and should be used in patients suffering from psoriasis at all stages of the pathological process, as well as in the interrecurrent period to maintain remission.

In the previous parts of the article, the general principles of local therapy, the possibilities and features of the use of topical corticosteroids (TCS), emollients, keratolytics, and other cosmeceutical agents were considered as well as issues of skin care for patients suffering from psoriasis [211, 212].

This article is devoted to drugs that have been proposed as antipsoriatic drugs relatively recently – vitamin D analogues (VDA), a combination of VDA + TCS, topical retinoids (TR); as well as topical calcineurin inhibitors (TCIs), which are not officially indicated for psoriasis, but are recognized by most competent guidelines as alternative anti-inflammatory drugs instead of topical corticosteroids. Also, in this article discussed the role and application sites of so-called classical medications that are based on coal tar and dithranol in nowadays conditions. The tactics of choosing topical therapy for psoriasis is analyzed taking into account modern ideas about its effectiveness and safety. The issues of perspective synthesis of new topical antipsoriatic medicines are covered.

Keywords: psoriasis, vitamin D analogues, topical combination therapies, topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors

Топические аналоги витамина D (ТАВД) в терапии псориаза

Впервые положительный эффект на течение псориаза от применения витамина D3 был замечен у пациента, который принимал 1-α гидроксил витамина D3 с целью лечения остеопороза [216]. Кальцитриол (также известный как кальцитриен) – первый аналог витамина D, с успехом применяемый при Ps. Практически одновременно были синтезированы кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D3) и такальцитол, позднее в арсенал группы вошли максакальцитол и тисокальцитат. В большинстве стран мира широко используются кальцитриол, кальцитриол и такальцитол; их принято называть классическими ТАВД (табл. 1).

Таблица 1
Топические аналоги витамина D
Table 1
Topical vitamin D analogues

Аналог	Химическая формула	Доза, мкг/г	Максимальная рекомендованная суточная доза, г
Кальципотриол (Кальципотриен)	(1R,3S,5Z)-5-[(2E)-2-(1-[(E,2R,5R)-5-Cyclopropyl-5-hydroxypent-3-en-2-yl]-7a-methyl-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1H-inden-4-ylidene)ethylidene]-4-methylidenecyclohexane-1,3-diol	50 (2 раза/сут)	15
Кальцитриол	1 α ,25-dihydroxycholecalciferol	3 (2 раза/сут)	30
Такальцитол	1 α ,24-dihydroxycholecalciferol	4 (1 раз/сут)	10
Максакальцитол	1 α ,25-dihydroxy-22-oxacalcitriol	25	Неизвестно
Тисокальцитат	Isopropyl 1,3,24-trihydroxy-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraene-25-carboxylate	50	Неизвестно
Парикальцитол	19-nor-1 α , 25dihydroxyvitaminD ₂	15	Неизвестно
Бекокальцидол	2-methylene 19-nor-20(S)-1 α -hydroxy-bishomopregnacalciferol	25–75	Неизвестно

Топические аналоги витамина D в настоящее время стали препаратами первой линии в лечении бляшечного псориаза, поскольку они более приемлемы и эффективны с косметической точки зрения, например, по сравнению с препаратами дегтя, дитранолом, и имеют сравнимую эффективность с умеренно сильными / сильными кортикостероидами для местного применения.

ТАВД связываются с рецептором витамина D, лиганд-активируемым фактором транскрипции, в клетках-мишенях, включая эпидермальные кератиноциты и лимфоциты. Таким образом, ТАВД реализуют ряд функций, в том числе дозозависимо регулируют пролиферацию клеток, способствуют их морфологической дифференцировке, ингибируют продукцию интерлейкинов IL-2, IL-6 и интерферона- γ Т-клетками и повышают внутриклеточный уровень кальция. Являются ингибитором активации Т-лимфоцитов, вызванной IL-1. ТАВД также снижают экспрессию молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 на кератиноцитах и инфильтрацию Т-клетками [219]. На метаболизм кальция в организме представители группы влияют незначительно.

Первоначальный клинический ответ у ТАВД медленнее, чем при использовании сильных ТКС, его развитие можно наблюдать в течение 2-й недели, максимальный терапевтический эффект – через 6–8 недель.

Кальципотриол выпускается в нескольких формах. Более жирная и плотная основа (мазь) обычно подходит для нанесения на псориатические бляшки кожи туловища и конечностей с выраженной инфильтрацией в основании. Менее жирная кремовая основа подходит для использования на коже лица, крупных складок и ушей (исключая зоны вблизи глаз и рта). Раствор разработан для снятия воспаления и инфильтрации на участках с большим количеством волосяных фолликулов (кожа головы). Было показано, что мазь кальципотриола, применяемая в концентрации 50 мкг/г 2 раза в сутки, является клинически эффективной. Кратковременная терапия кальципотриолом может быть столь же эффективной, как и терапия сильными и умеренно сильными ТКС, но по сравнению с ультрасильными ТКС кальципотриол менее эффективен [240].

Таблица 2
Противопоказания к назначению ТАВД [220–222]
Table 2
Contraindications to prescribing TVDA [220–222]

Кальципотриол	Кальцитриол	Такальцитол
– выраженная гиперкальциемия или признаки токсичности витамина D – 0,005%-й раствор для кожи головы: острые псориазные высыпания на коже головы – применение на коже лица мази и раствора, особенно вблизи естественных отверстий (глаза, рот) – известная или предполагаемая гиперчувствительность к кальципотриолу или любому ингредиенту препарата – мазь или суспензия кальципотриена и бетаметазона дипропионата: известные или предполагаемые нарушения метаболизма кальция – мазь или суспензия кальципотриена и бетаметазона дипропионата: эритродермический, эксфолиативный и пустулезный псориаз – беременность/лактация – категория C (FDA, USA)	– выраженная гиперкальциемия или признаки токсичности витамина D – гиперчувствительность к кальципотриолу или любому другому ТАВД – пациенты с повышенной чувствительностью к нарушениям регуляции кальция, включая атеросклероз, болезни сердца, гиперфосфатемия, почечную недостаточность и саркоидоз – нанесение на кожу лица, особенно вокруг естественных отверстий (глаза, рот) – настоящая UV-терапия – беременность/лактация – категория C (FDA, USA)	– выраженная гиперкальциемия или признаки токсичности витамина D – пациенты с генерализованным пустулезным или эритродермическим, эксфолиативным псориазом – почечная недостаточность – беременность/лактация – не изучено, предложено не использовать – нанесение на кожу лица, особенно вокруг естественных отверстий (глаза, рот) – настоящая UV-терапия

Мазь с кальцитриолом в концентрации 3 мкг/г, наносимая 2 раза в сутки, показала себя клинически безопасной и хорошо переносимой в долгосрочных исследованиях [241].

Такальцитол выпускается в виде мази с концентрацией 4 мкг/г. При применении 1 раз в сутки он превосходил плацебо, но по сравнению с кальципотриолом оказался менее эффективным [244]. Его побочные эффекты минимальны, он хорошо переносится даже на чувствительных участках кожи [242].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что 0,05%-й бетаметазон дипропионат был эффективнее по сравнению с кальцитриолом в скорости получения ответа на проводимую терапию. При этом у получавших кальцитриол ремиссия сохранялась дольше, а возобновление терапии требовалось меньшему количеству пациентов [243].

ТАВД обычно хорошо переносятся, при этом наиболее частой побочной фиксируемой реакцией является раздражающий контактный дерматит, особенно на открытых участках (лицо). На старте терапии дерматит может наблюдаться в 30% случаев;

при продолжении лечения количество фиксируемых раздраженных реакций падает. Как уже отмечалось выше, из всех предложенных ТАВД такальцитол является наименее раздражающим производным. Разбавление кальципотриола вазелином или сопутствующее лечение местными кортикостероидами эффективно предотвращают раздражение чувствительных участков [276].

ТАВД способны влиять на метаболизм кальция и костей, приводить к гиперкальциемии и гиперкальциурии. Рекомендуется контролировать уровень кальция в сыворотке или моче, если кальципотриол назначается пациентам в течение длительного времени в максимальной дозе, а также пациентам с нарушением метаболизма кальция [220–222].

ТАВД относятся к препаратам категории С при беременности. Данных об их экскреции с грудным молоком нет. Противопоказания для классических представителей ТАВД перечислены в табл. 2.

Отсутствие атрофогенного потенциала, рисков, связанных с супрессией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при сохранении клинического ответа у большинства пациентов на протяжении длительного периода времени считается главным преимуществом ТАВД перед ТКС.

Было показано, что кальципотриол в комбинации с бетаметазона пропионатом обладает большей эффективностью, чем каждый из этих агентов по отдельности. В настоящий момент комбинация ТАВД + ТКС – это первая линия терапии с наивысшим уровнем доказательности и рекомендаций IA (см. рисунок, табл. 4) [6, 41, 43, 95]. Кальципотриол рассматривается как стероидсберегающее средство, в то время как стероид сводит к минимуму раздражающее действие кальципотриола, что в конечном итоге сказывается на улучшении показателей качества жизни. В крупномасштабном 52-недельном рандомизированном исследовании комбинированная терапия (отдельная терапия или чередование с монотерапией кальципотриолом) подтвердила свою безопасность и хорошую переносимость [245]. Схема, когда к пульс-терапии ультрафиолетом ТКС по методике выходного дня (СБ-ВС; 1 раз/сутки) добавляют кальципотриол по будним дням (ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ; 2 раза/сутки) достоверно способна увеличивать продолжительность ремиссии [246]. Сравнимые результаты показала комбинация ТКС утром и ТАВД вечером с переходом на последующую поддерживающую терапию ТАВД в моноварианте [247].

Оценка сочетания кальципотриола с фототерапией и фотохимиотерапией неоднозначна. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что методика UVB (2 раза/неделю) + кальципотриол и UVB (3 раза/неделю) имели равную эффективность, но первая требовала меньшего количества сеансов UV-облучений [248]. Вместе с тем метаанализ не выявил значительного положительного эффекта комбинации UVB + кальципотриол по сравнению с одним только UVB [249].

Схема кальципотриол + PUVA продемонстрировала достоверное повышение эффективности лечения и снижение количества сеансов UVA, а в итоге и кумулятивной дозы. Кальципотриол необходимо применять после воздействия UVA, поскольку облучение UVA полностью его инактивирует [250].

Метаанализ исследований комбинации кальципотриола с пероральным приемом ацитретина выявил более высокую эффективность такой терапии по сравнению с монотерапией ацитретином; клиренс может быть достигнут при более низкой

кумулятивной дозе ацитретина [249]. Добавление кальципотриола к циклоспорино А также показало, что комбинация более эффективна, чем монотерапия последним агентом [251].

Сегодня в Республике Беларусь зарегистрированы и доступны в аптечной сети два препарата кальципотриола – Сорель и Сорель Плюс. Сорель Плюс – комбинированная мазь для наружного применения, содержащая кальципотриол 0,05 мг/г и бетаметазона дипропионат 0,5 мг/г. Сорель – кальципотриол в форме мази (0,05 мг/г) и в форме раствора (0,05 мг/мл; 30 мл).

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) в терапии псориаза

Топические ингибиторы кальциневрина относятся к классу макролидных иммуносупрессантов. Основной механизм противовоспалительного действия на кожу при псориазе у них – блокировка процессов пролиферации Т-клеток через ингибирование синтеза IL-2 и ИФН γ . Известны три представителя ТИК – такролимус, пимекролимус и сиролимус; первые два в последние годы приобрели широкую известность как препараты, с успехом применяющиеся в клинике хронических воспалительных дерматозов [252]. Считается, что у 71% пациентов с Ps развивается частичный или полный клиренс псориатических высыпаний в течение 8 недель терапии ТИК (пимекролимус) [253]. Для местного применения такролимус доступен в виде 0,03%-й и 1%-й мази, а пимекролимус – в виде 1%-го жирного крема. Обычно их использование при Ps ограничено особыми локализациями (лицо, аногенитальная область, крупные складки), т. е. областями, где существуют высокие риски, связанные с длительным применением ТКС (стероид-индуцированная атрофия кожи, риски вторичного инфицирования, супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) и ТАВД (контактные раздражения и аллергии) [254, 255]. При расположении патологического процесса в других областях сравнительная эффективность ТИК по отношению к ТКС и ТАВД заметно ниже.

Наиболее частым побочным эффектом ТИК является ощущение жжения, которое начинается через несколько минут после нанесения, особенно при лечении острых воспалительных поражений. Краткосрочное предварительное назначение ТКС значительно снижает частоту ощущения жжения и тем самым повышает приверженность к терапии у пациентов, использующих ТИК. Проведенные исследования у длительно использующих нанесение топического пимекролимуса пациентов не выявили доказательств его отрицательного воздействия на развивающуюся иммунную систему у детей или потенциально повышенный онкогенный риск [256]. Результаты для топического такролимуса в этом отношении более противоречивы, они предполагают минимальный риск развития лимфомы у пациентов с атопическим дерматитом (у которых есть минимально повышенный риск лимфомы как таковой) [257, 258]. Следует отметить, что ТИК до сих пор не имеют одобрения как средства для лечения Ps, поэтому их использование в настоящее время ограничено off-label показаниями.

Деготь (каменноугольная смола) в терапии псориаза

Представляет собой сложную смесь веществ, образующихся при коксовании и перегонке угля. Примерный состав смолы: углеводороды (48%), углерод (42%) и вода (10%). Клинические исследования по эффективности применения дегтя в клинике

псориаза не могут быть сопоставимы из-за отсутствия строгой стандартизации. Точный механизм действия смолы изучен недостаточно, однако она проявляет антипролиферативный, противозудный, антибактериальный эффекты. Использование дегтя у пациентов, проходящих UV-терапию, проблематично из-за фотосенсибилизирующего действия последнего. Конкретные активные ингредиенты, ответственные за эффективность средства, до сих пор неизвестны.

Деготь в настоящее время доступен в различных формах – мази, кремы, лосьоны, шампуни, мыла, стики; как в моноварианте, так и в сочетании с другими агентами, например салициловой кислотой. Неочищенная каменноугольная смола может быть экстрагирована спиртом с получением детергентов (моющих средств), которые обычно используются в препаратах для лечения псориатических высыпаний на коже головы и ладонно-подошвенной локализации. Обычно моющие средства из неочищенного дегтя / смолы обесцвечивают ацетатом свинца для того, чтобы сделать их косметические свойства более приемлемыми.

Одно из первых исследований по эффективности использования дегтя в терапии Ps было проведено Goeckerman W.H. (1925). Он первым предложил наносить 2–5%-ю мазь на основе неочищенной каменноугольной смолы в сочетании с дегтярной ванной и ультрафиолетовым излучением [225]. Впоследствии в попытке сделать его более удобным для ежедневного ухода и амбулаторного лечения были опробованы различные модификации этого режима с изменением концентрации, экспозиции и точного времени нанесения дегтя.

Несмотря на универсальное использование дегтя, было проведено очень мало контролируемых исследований по его эффективности в терапии Ps. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании эффективность 1%-го лосьона каменноугольной смолы сравнивали с 5%-м экстрактом каменноугольной смолы у 324 пациентов с легким и среднетяжелым течением Ps. У пациентов, получавших 1%-й лосьон, наблюдалось более весомое улучшение индекса PASI и общих показателей, чем у пациентов, получавших обычный 5%-й экстракт [226].

В целом препараты на основе дегтя имеют низкую косметическую приемлемость из-за неприятного запаха, окрашивания/загрязнения одежды и неряшливого вида пациента. Раздраженный контактный дерматит, фолликулит, угревая сыпь и реакции фоточувствительности также могут дополнительно ограничивать их использование. Убедительных данных о повышенном риске развития рака у людей, применявших деготь, нет, хотя известно, что полициклические углеводороды обладают канцерогенным действием [227]. Деготь противопоказан в прогрессирующей стадии течения псориаза, а также для использования на коже лица и складок.

Дитранол (антралин) в терапии псориаза

Дитранол, известный как антралин, представляет собой производное 1,8-дигидрокси-9-антрона. Вещество стимулирует свободные радикалы в коже с последующим развитием антипролиферативного эффекта и модулированием воспаления в коже. Механизм действия дитранола связан с прямым воздействием на митохондрии клетки [228]. На протяжении почти столетия дитранол был основой лечения псориаза, однако с расширением арсенала более приемлемых с косметической точки зрения методов его использование неуклонно сокращалось. Была предложена схема, состоящая из ежедневных дегтярных ванн и УФ-терапии

с последующим 24-часовым нанесением дитраноловой пасты, содержащей салициловую кислоту (предотвращающую окислительную инактивацию дитранола). Концентрацию препарата постепенно повышают от 0,05 до 4% в зависимости от степени реакции и переносимости [229]. Показано, что кратковременное контактное применение высоких доз дитранола в течение 30–60 минут в день имеет аналогичную эффективность с более длительной экспозицией, при этом удобнее для пациентов [230].

Эффективность дитранола по сравнению с другими топическими агентами не может быть оценена достоверно из-за проблем с проведенными исследованиями (различия в концентрациях препарата, протоколах и конечных точках). Комбинации дитранола, дегтя и UVB/дегтя по своей эффективности кажутся сравнимыми.

Применение дитранола в современной практике ограничено его раздражающим действием, а также низкими косметическими показателями (окрашивание кожи, ногтей, одежды и мебели). Для снижения таких рисков рекомендовано использовать режим короткого контакта и трихлорэтамин в качестве смывающего раствора после удаления дитранола. Новые формы дитранола лучше переносятся пациентами, например, дитранол, микроинкапсулированный в кристаллические моноглицериды, доставляет активное вещество непосредственно в дерму, тем самым вызывая меньшее раздражение кожи [231].

Топические ретиноиды в терапии псориаза

Ретиноиды относятся к классу производных витамина А, которые модулируют эпидермальную пролиферацию и используются системно при псориазе в последние 30 лет. Тазаротен представляет собой синтетический ацетиленовый ретиноид и был первым синтезированным ретиноидом для топического применения, одобренным для лечения Ps, доступным в виде 0,05%-го и 0,1%-го гелей и кремов.

Тазаротен является пролекарством и быстро метаболизируется до своего активного метаболита тазаротеновой кислоты. Он действует путем связывания с ретиноидными рецепторами RAR- β/γ с небольшим сродством к рецепторам RXR. Получаемая комбинация взаимодействует со специфическими сайтами, которые регулируют транскрипцию генов, участвующих в патогенезе псориаза. Идентифицированы три индуцируемых тазаротеном гена, которые регулируют эпидермальную пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, – TIG 1, 2 и 3. Тазаротен влияет на патогенез псориаза посредством трех механизмов:

- снижение пролиферации кератиноцитов;
- нормализация дифференцировки кератиноцитов;
- снижение экспрессии медиаторов воспаления.

Большое плацебо-контролируемое исследование показало, что 0,05%-й или 1%-й гели тазаротена давали 50%-ное снижение показателя PASI через 12 недель от начала его применения [232]. Двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования показали аналогичную эффективность. Дополнительным преимуществом тазаротена является его способность сохранять клинический эффект до 12 недель после прекращения терапии [233].

Тазаротен сравним по эффективности со стероидами средней активности, но слабее по сравнению с ультрасильными ТКС [234]. Основной побочный эффект топического тазаротена связан с дозозависимым местным раздражением, эритемой

и жжением. Препарат не рекомендуется использовать на чувствительных участках кожи (лицо, крупные складки, аногенитальная область). Раздражение может быть сведено к минимуму за счет использования кремовых составов, более низких концентраций, нанесения через день и комбинации с ТКС. Кратковременное нанесение в течение 20 минут оказывается таким же эффективным, в то время как раздражение возникает реже или менее выражено. Системная биодоступность после местного применения у тазаротена невысокая (около 1%), что сводит к минимуму потенциальные системные побочные эффекты. Препарат относится к категории препаратов Х и не должен назначаться беременным или кормящим женщинам. Рекомендуется проводить базовый тест на беременность перед назначением тазаротена.

Комбинация ТКС с тазаротеном повышает эффективность лечения и снижает риски раздражения в месте нанесения по сравнению с монотерапией ТР, обеспечивая быстрое разрешение процесса и удлиняя период ремиссии [235]. Кроме того, сочетание ТР + ТКС снижает атрофогенный потенциал последних [236].

Тазаротен фотостабилен, поэтому его можно комбинировать как с широкополосным, так и с узкополосным UVB. Однако такая комбинация не исключает возможности истончения рогового слоя, что повышает риски ожогов для пациента. Двухнедельный курс тазаротена снижает минимальную эритемную дозу (МЭД) UVB примерно на 25%; поэтому дозы UVB должны быть пропорционально уменьшены. Добавление тазаротена к узкополосному UVB (nbUVB) приводит к более быстрому и эффективному излечению от псориаза по сравнению с применением только узкополосного UVB [237]. PUVA-ванны с тазаротеном (Re-PUVA-ванны) клинически превосходят классическую PUVA. Re-PUVA-ванны с тазаротеном приводят к снижению дозы UVA, которая вызывает немедленное потемнение пигмента примерно на 8%; поэтому облучение следует начинать с более низких доз [238]. При применении тазаротена значительной фототоксичности не отмечено.

Еще один представитель селективных ТР – бексаротен, который способен связываться с RXR-рецепторами, отчего его иногда называют рексиноидом. Имеет одобрение в качестве препарата для лечения первичных Т-клеточных лимфом кожи. Известно несколько попыток изучения эффективности его применения при псориазе как системно, так и местно в виде 1%-ного геля. Считается, что комбинация бексаротен + nbUVB более эффективна, чем nbUVB + плацебо. Однако необходимы широкомасштабные исследования, которые могли бы четко продемонстрировать полезную роль этого агента [239].

Новые топические средства в терапии псориаза

Очень трудно предсказать, как будет выглядеть будущее местной терапии псориаза. Во-первых, компании – разработчики дерматологических препаратов обычно анонсируют новые средства после их испытаний. Во-вторых, даже если понятен путь открытия нового средства, результат его разработки не всегда может быть точно спрогнозирован.

Учитывая возрастающий интерес при псориазе к врожденному иммунитету (как возможную цель таргетной терапии), основной гипотезой разработки новых соединений является их молекулярная масса менее 500 d, предпочтительная липофильность соединения и отсутствие контактного сенсибилизатора (табл. 3). В этой связи

можно выделить несколько направлений в развитии топических противопсориазных средств [270]:

- антисмысловые олигонуклеотиды;
- инновационные кортикостероиды и лиганды их рецепторов;
- новые лиганды рецептора витамина D;
- новые производные витамина A;
- агенты, действие которых направлено на нейтрофильные гранулоциты (гетероциклические ионоподобные производные);
- агенты, нацеленные на Toll-подобные рецепторы;
- агенты, ингибирующие провоспалительные цитокины, особенно TNF α .

Использование антисмысловых олигонуклеотидов ингибирует синтез белка. В зависимости от того, как воспринимается первичная аномалия при Ps, для такого подхода могут быть выбраны особые белки-мишени. Например, если считать, что Ps – это первичное нарушение пролиферации кератиноцитов, необходимо попытаться ее подавить. В модели ксенотрансплантата псориаза человека лечение повторными внутрикожными инъекциями инсулиноподобным фактором роста к рецепторам I типа приводило к нормализации эпидермальной гиперпролиферации [259].

Таким образом, антисмысловые олигонуклеотиды, родственные ядерным белкам врожденного иммунитета, таким как TNF α , или его рецепторам, имеют шансы в качестве новых молекул топической терапии. ISIS 104838 (молекулярная масса 7701 d) представляет собой такой антисмысловой олигонуклеотид, направленный на мРНК TNF α [260]. Интересна разработка антисмысловых нуклеотидов для лечения

Таблица 3

Иммунная система кожи (клеточные и гуморальные детерминанты) как таргетированная модель для терапии псориаза; адаптировано с изменениями из [275]

Table 3

The skin immune system (cellular and humoral determinants) as a targeted model for psoriasis therapy, adapted with modifications from [275]

Клеточные элементы	
Кератиноциты: эпителиальный барьер	Активированы при псориазе
Фагоциты	
Нейтрофильные гранулоциты	Увеличено при псориазе
Моноциты/макрофаги	Увеличено при псориазе
Дендритные клетки	
Миелоидные (LC, DDC): CD11c+	Увеличено при псориазе
Плазмацитоидные (PDC): BDCA-2+	Присутствуют при псориазе
Натуральные киллеры (NK) и NK-T клетки	Увеличено при псориазе
Гуморальные элементы	
TLC, белки теплового шока	Повышенная регуляция при псориазе
Антимикробные пептиды (AMPs)	Повышенная регуляция при псориазе
Дефензины	
Кателицидины	
Система комплемента, C-лектины	
Цитокины врожденного иммунитета	Активированы при псориазе
TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18	Повышенная регуляция при псориазе
Хемокины (IL-8 = CXCL8)	

Примечания: LC – Langerhans cells (клетки Лангерганса); DDC – Dermal dendritic cells (дермальные дендритные клетки); PDC – Plasmacytoid dendritic cells (плазмацитоидные дендритные клетки); TLC – Toll-like receptors (толл-подобные рецепторы).

псориаза, которые необходимо вводить локально, путем подкожной инъекции, когда их профиль эффективности/безопасности лучше, чем у подкожно вводимых биологических агентов; однако местное применение и последующее проникновение этих, как правило, крупных олигонуклеотидов в кожу проблематично. Их молекулярная масса составляет более 5000 d, что делает практически невозможной их транс-корнеальную или трансэпидермальную доставку.

Разделение желаемых и побочных эффектов кортикостероидов является приоритетной задачей в исследовании лекарственных средств [261]. Глюкокортикоиды реализуют свое действие как через геномные (взаимодействие с цитозольными рецепторами GC и далее с геномом), так и через негеномные эффекты (взаимодействия с клеточными мембранами). Геномные эффекты можно разделить на транскрепессию (ингибирование синтеза регуляторных белков) и трансактивацию (индукцию синтеза регуляторных белков). Побочные эффекты преимущественно обусловлены трансактивацией (сахарный диабет, глаукома). Трансактивация также частично участвует в опосредовании других побочных реакций, таких как остеопороз, атрофия кожи, задержка роста и кушингоидный синдром [262].

Иммуномодуляция, по-видимому, является результатом GC-опосредованной транскрепессии, то есть молчания провоспалительных генов, таких как TNF α . Идентифицированы нестероидные лиганды рецепторов GC, называемые селективными агонистами рецепторов GC [263]. Такие соединения демонстрируют большой потенциал в снижении побочных эффектов GC, хотя и обладают одинаковой активностью в отношении иммуносупрессии.

Нитростероиды структурно характеризуются наличием алифатической или ароматической молекулы, которая образует соединение кортикостероида с оксидом азота, например, NO-преднизолон. Они медленно выделяют оксид азота, обладающий противовоспалительным действием. Из-за синергизма противовоспалительные эффекты NO-преднизолона до десяти раз более выражены, чем у обычного преднизолона [262].

Пока сведений по клинической разработке селективных агонистов рецепторов GC, так же как и нитростероидов, нет (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Биологически активная форма витамина D (кальцитриол) и его синтетические аналоги проявляют свое действие путем связывания с рецептором витамина D (VDR – vitamin D receptor), принадлежащим к суперсемейству ядерных рецепторов стероидных/тиреоидных гормонов. VDR, лиганд-зависимый фактор транскрипции, функционирует как гетеродимер с другим ядерным рецептором, а именно ретиноидным X-рецептором. При связывании лиганда VDR претерпевает конформационные изменения, которые способствуют гетеродимеризации рецептора ретиноида X-VDR. Лигандированный гетеродимер рецептора ретиноида X-VDR перемещается в ядро, связывается с элементами ответа на витамин D, присутствующими в промоторных областях чувствительных генов, и стимулирует ферментативную активность, модифицирующую хроматин, посредством взаимодействия с коактиваторами и белковым комплексом, взаимодействующим с VDR, что в конечном итоге приводит к началу транскрипции. В свою очередь все это влияет на дифференцировку клеток, пролиферацию, иммуномодуляцию и минеральный гомеостаз.

Гиперкальциемия является основной проблемой при применении кальцитриола и его синтетических производных кальципотриола, таккальцитола и парикальцитола.

Есть сообщение об изменении секостероидной основы производных витамина D на несекостероидные структуры [264]. Было обнаружено, что LY2108491 и LY2109866 являются тканеселективными и функционируют как агонисты в кератиноцитах и мононуклеарных клетках периферической крови (Т-клетках), но демонстрируют чрезвычайно низкую транскрипционную активность в клетках кишечника. Это действие, зависящее от клеточного фона, приводило к уменьшению гиперкальциемии *in vivo* по сравнению с кальцитриолом в экспериментальной модели на животных.

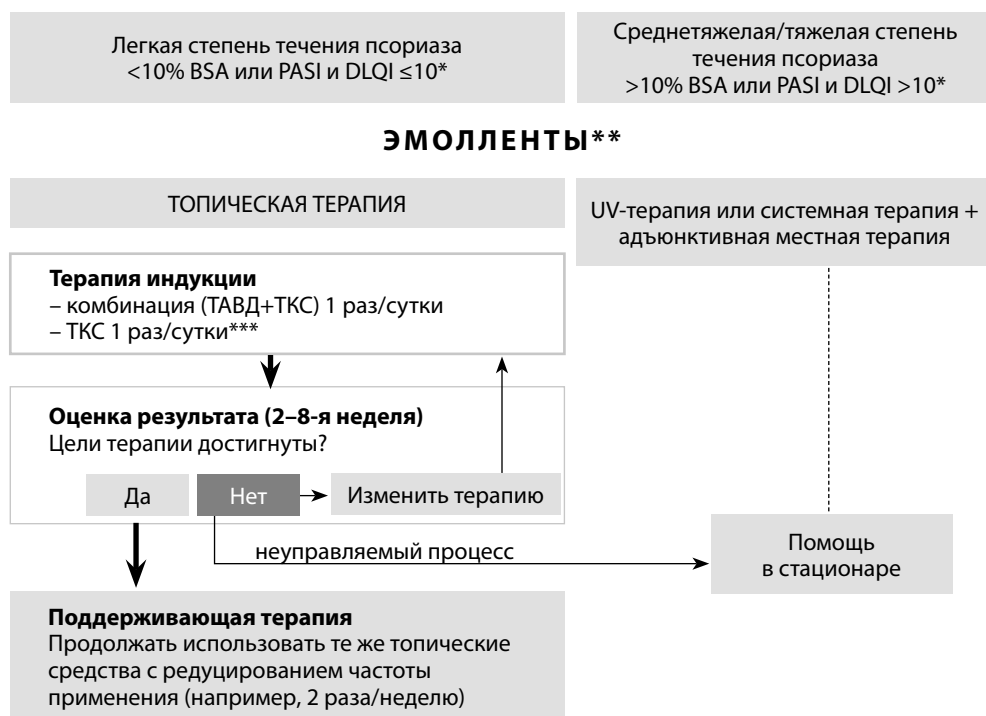
Тазаротен является пролекарством, которое метаболизируется в более водорастворимую тазаротеновую кислоту. Тазаротеновая кислота представляет собой рецептор-селективный ацетиленовый ретиноид, который связывается с рецептором ретиноевой кислоты α и рецептором ретиноевой кислоты β и слабо с рецептором ретиноевой кислоты γ . Существует 2 семейства ретиноидных рецепторов: рецепторы ретиноидной кислоты и ретиноидные X-рецепторы. В каждом семействе имеется 3 подтипа (α , β и γ). Рецептор ретиноевой кислоты γ является преобладающим подтипом в эпидермисе человека [265, 266]. Встречающиеся в природе ретиноиды и их синтетические аналоги играют ключевую роль в дифференцировке, пролиферации и апоптозе. Их потенциал в онкологии, дерматологии хорошо известен. Оллтранс-ретиноевая кислота (Alltransretinoic acid – ATRA) является основным эндогенным метаболитом витамина А (ретинола). Оллтрансретиноевая кислота успешно применялась при остром промиелоцитарном лейкозе, раке кожи, саркоме Капоши и кожных Т-клеточных лимфомах, а также при лечении акне и Ps; однако его полезность ограничена быстрым появлением приобретенной устойчивости к ATRA с участием многофакторных механизмов. Ключевой механизм резистентности включает ATRA-индуцированный катаболизм ATRA. Таким образом, новая стратегия преодоления ограничений, связанных с экзогенной терапией ATRA, заключается в модуляции и/или увеличении уровней эндогенной ATRA путем ингибирования ферментов цитохрома P450-зависимой ATRA-4-гидроксилазы (в частности CYP26), которые ответственны за метаболизм ATRA. Эти ингибиторы также называют агентами, блокирующими метаболизм ретиноевой кислоты. Лиарозол – наиболее изученный и единственный в клинической практике блокатор метаболизма ретиноевой кислоты.

Семейство эволюционно законсервированных рецепторов, известных как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLRs), играет решающую роль в ранней защите хозяина от проникновения патогенов. При стимуляции TLR консервативными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами активация ядерного фактора- κ B и путь интерферон-регуляторного фактора 3 инициируют продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF α , и продукцию IFN типа I (интерферон α и интерферон β) соответственно. Таким образом, врожденный иммунный ответ инициируется взаимодействием между клетками-хозяевами и триггерами окружающей среды. TLR привлекли внимание как возможные мишени для новых методов лечения.

Агонист TLR7/8 – имиквимод – используется в качестве усилителя иммунного ответа при вирусных, предраковых и злокачественных кожных заболеваниях [267]. Однако стимуляция врожденного иммунитета при Ps не будет особенно полезной. Есть несколько сообщений о случаях обострения псориаза во время терапии имиквимодом [268]. Интересным новым подходом к (местной) терапии псориаза может быть поиск ингибиторов TLR. Эта область только начинает развиваться, и еще слишком

рано предсказывать, будут ли антагонисты TLR использоваться в терапии псориаза [269].

Помимо ингибирования TNF α антисмысловыми олигонуклеотидами описан другой подход, заключающийся во вмешательстве во внутриклеточные пути, которые при активации приводят к увеличению продукции провоспалительных цитокинов. В этом механизме играют роль митоген-активируемые протеинкиназы p38; сейчас ингибиторы находятся на разных стадиях разработки. Некоторые из них дошли до клинических исследований [271]. Однако есть опасения по поводу нецелевых эффектов. Например, VX-745, АТФ-конкурентный ингибитор p38, прошел клинические испытания, но был отозван из-за проблем с токсичностью для центральной нервной системы. BIRB-796, аллостерический ингибитор p38 с низкой скоростью диссоциации, также прошел клинические испытания, в последний раз о нем сообщалось в фазе III [271]. Недавней разработкой является введение триаминотриазинилинамидов в качестве высокоселективных ингибиторов p38-киназы [272].



Общие подходы к топической терапии бляшечного псориаза General approaches to topical therapy of plaque psoriasis

Примечания: BSA – Body Surface Area (индекс площади поражения тела); PASI – Psoriasis Area and Severity Index (индекс площади и тяжести псориаза); DLQI – Dermatological Life Quality Index (дерматологический индекс качества жизни); * BSA, PASI, DLQI должны рассматриваться в динамике, не только для первоначального определения тяжести течения псориаза, но и в качестве оценочного инструмента эффективности проведенной терапии; ** эмолленты рассматриваются как базисные средства ухода вне зависимости от степени тяжести и наличия рецидива заболевания; *** ТКС не должны назначаться в ежедневном режиме сроком более 8 недель, идеальный вариант курса ежедневного нанесения ТКС – 2–4 недели (ультрасильные и сильные ТКС) с последующим редуцированием частоты нанесения до 2–3 раз в неделю.

Таблица 4

Особенности топической терапии псориаза (легкое и среднетяжелое течение) в зависимости от локализации патологического процесса

Table 4

Features of topical therapy of psoriasis (mild to moderate course) depending on the localisation of the pathological process

Сайт	Первая линия / индукция	Вторая линия / комбинация с первой линией или поддерживающей терапией	Поддерживающая терапия
Туловище/конечности (колени, локти)	– ультрасильные, сильные ТКС – 1 раз/сутки (max 2–4 недели) – официальная комбинация ТКС + ТАВД – 1 раз/сутки (max 2–8 недели)	– ТАВД – 1 раз/сутки – салициловая кислота (2–6%) – 1 раз/сутки – ТР – 1 раз/сутки	ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ – вторая линия терапии, СБ-ВС – сильные ТКС или ПН-СР-ПТ/ВТ-ЧТ-СБ – сильные ТКС с чередованием со второй линией
Экссудативный псориаз	– сильные / умеренно сильные ТКС – 2 раза/сутки (max 4 недели)	– сильные/умеренно сильные ТКС – 1 раз/сутки – официальная комбинация ТКС + ТАВД – 1 раз/сутки	– сильные/умеренно сильные ТКС – 2 раза/неделю – официальная комбинация ТКС + ТАВД / ТАВД – 2–3 раза/неделю
Лицо ¹	– сильные / умеренно сильные ТКС – 1 раз/сутки (max 1 недели), с последующим тейпингом в течение 1–2 недель – 2–3 раза/неделю	– ТИК** – 1 раз/сутки (max 2 недели)	– ТИК** – методика «выходного дня» (СБ-ВС) – ТАВД (избегая попадания в глаза, рот, уши)
Интертригинозный / генитальный псориаз* ¹	– слабые/ умеренно сильные ТКС – 1 раз/сутки (max 2–3 недели) – +/- противогрибковые, антибактериальные – ТИК** – 1 раз/сутки (max 2 недели)	– ТИК** в режиме тейпинга (ПН-СР-ПТ) – ТАВД² – 1 раз/сутки	– ТИК** – 1–2 раза/неделю и/или – слабые / умеренно сильные ТКС – СБ-ВС
Кожа скальпа*	– ультрасильные, сильные ТКС^{3,4} (шампуни, растворы) – 3–4–5 раз/неделю (max 8–12 недель) – официальная комбинация ТКС + ТАВД (шампуни, пенки, растворы) – 1 раз/сутки (max 16 недель)	– сильные ТКС – ТКС + ТАВД/ТАВД⁵ – ТКС + салициловая кислота / салициловая кислота – деготь	– комбинированные формы (ТКС + ТАВД)⁵ 2 раза/неделю – деготь – в зависимости от предпочтений пациента

Окончание таблицы 4

Ладони/ подолы ⁶	– ультрасильные ТКС⁸ – 1 раз/сутки, старт с окклюзивной повязки (2–3 раза) (max 4–6 недель) – салициловая кислота (5–10%)⁷ – 1 раз/сутки (max 7 суток) – мочевины (10–30%) – 1 раз/сутки (max 7 суток)	– официальная комбинация ТКС + ТАВД, старт с 1 раза/сутки с переходом на тейпирование (2–3 раза/неделю) – ТР – салициловая кислота⁷ – деготь	– эмоленты – постоянно – сильные / умеренно сильные ТКС в комбинации с ТАВД или ТР (официальная комбинация или СБ-ВС – ТКС, ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ – другие линии терапии)
Ногти ⁹	– ультрасильные ТКС – ТАВД – ТР	Комбинация двух линий терапии	СБ-ВС – ТКС / ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ – ТАВД
Псориаз во время беременности	– эмоленты – слабые / умеренно сильные ТКС, 1 раз/сутки – короткие курсы на ограниченные участки – сильные ТКС (<30% БСА в 1-м триместре) или – ТИК** – на участки, в которых не могут быть использованы ТКС, во избежание формирования стрий	Эмоленты – постоянно	Эмоленты – постоянно
Псориаз во время лактации	– слабые / умеренно сильные ТКС, 1 раз/сутки – короткие курсы на ограниченные участки, не наносить на области, прилегающие к ареоле соска	Эмоленты – постоянно	Эмоленты – постоянно

Примечания: ¹ салициловая кислота и ТР противопоказаны при тяжелой ирритации; ² ТАВД или деготь могут комбинироваться с ТКС, например с гидрокортизоном, для снижения риска ирритации [213, 217]; ³ в тяжелых случаях, например pityriasis amantacea, можно использовать комбинированную формулу, позволяющую добиваться быстрого результата, наносимую на ночь и смываемую утром шампунем (бетаметазона дипропионат 0,05% / салициловая кислота 3% [30 г], 6% салициловая кислота, 6% сера, эмульгирующий воск 12% и до 100% вазелина); формулу сначала можно использовать ежедневно, затем через день, затем 1–2 раза/неделю, в тяжелых случаях можно увеличить содержание салициловой кислоты до 10–15%; шампуни с салициловой кислотой и/или дегтем обладают аддитивным действием; ⁴ ультрасильные ТКС можно использовать дольше, чем при локализации на туловище; при себорическом и резистентном псориазе волосистой части головы полезно подключать противогрибковые препараты; ⁵ ТАВД наименее эффективны в качестве монотерапии, поэтому рекомендовано использовать их в спаринге с ультрасильными/сильными ТКС [214, 215, 217]; ⁶ комбинированная терапия дает лучшие результаты; на начальных этапах терапии предпочтительно использовать окклюзивные повязки; ⁷ выраженный гиперкератоз требует увеличения концентрации (до 15%) в комбинированной формуле (30 г 0,05% клобетазола пропионата, 10% салициловой кислоты, 30 г мочевины 0,1% и до 100% вазелина); ⁸ ультрасильные ТКС могут быть использованы на более длительные сроки по сравнению с применением на коже туловища; при плантарной локализации следует рассмотреть местные противогрибковые препараты для защиты от суперинфекции, особенно в случаях окклюзии; ⁹ ногти при Ps могут поражаться по «проксимальному» (точечные изменения, лейкоинихия и потеря прозрачности, беловатая шероховатая поверхность) или «дистальному» типу («масляная капля», подногтевой гиперкератоз, дистальный онихолизис, геморагии по типу занозы); при проксимальном типе чаще используют ультрасильные ТКС под окклюзию, внутриочаговое введение кортикостероидов или системную терапию, при дистальном типе – ТАВД под окклюзию или ТР (тазаротен 0,1%); также предложен лак для ногтей с 8%-м содержанием клобетазола. Был разработан лак для ногтей с содержанием клобетазола 8% [215–217]; * выбор формы лекарственного препарата (короткие формы – шампуни, растворы, пенки) на всех этапах терапии зависит от предпочтений пациента; ** ТИК используются при псориазе по off-label показаниям.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подавляющего большинства пациентов псориаз протекает в легкой и среднетяжелой формах, при которых лечение обычно сводится к назначению местной терапии и UV-терапии. Топические средства демонстрируют хорошие показатели с точки зрения эффективности и приверженности терапии пациентами. Следует отметить, что даже легкое и среднетяжелое течение заболевания может приводить к серьезным психосоциальным проблемам, особенно при расположении процесса на волосистой части головы, лица или половых органов. К препаратам топической терапии первой линии в настоящее время принято относить два класса – ТКС и ТАВД, которые могут быть назначены как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных лекарственных средств (ТКС + ТАВД). ТИК, салициловая кислота, препараты дегтя обычно используются либо как вторая линия, либо как адъюванты. Любой топический агент при краткосрочном и длительном использовании способен вызывать побочные реакции. Так, для ТАВД, ТИК, салициловой кислоты и препаратов дегтя основной проблемой использования является местное раздражающее действие, для ТКС – атрофия кожи, телеангиэктатические реакции и тахифилаксия (при долгосрочном лечении). В этой связи комбинация умеренно сильных и сильных ТКС с ТАВД, салициловой кислотой, дегтем представляет собой современный подход, который позволяет усилить синергизм двух составляющих при снижении потенциальных рисков ТКС. Стандартная местная терапия (ТКС и ТАВД) позволяет добиться 60% ремиссии у 60% пациентов, сочетание ТКС с ТАВД способно увеличить эти показатели до 70% и 70% соответственно [273, 274]. Однако этого бывает не всегда достаточно для многих пациентов. Общие подходы к терапии псориаза отображены на рисунке.

Местные антипсориазные средства различаются по активным ингредиентам и носителю. Выбор носителя важен, поскольку влияет на эффективность терапии, глубину проникновения лекарственных веществ, а также на соблюдение пациентом режима лечения и его удовлетворенность. Чтобы повысить приверженность пациента к лечению, его эффективность в конечном итоге, косметическая стремится улучшить лекарственные формы, создавая более приятные, эстетически привлекательные (цвет, запах), косметически простые в использовании (гель, спрей, пена) и короткие по времени аппликации композиции.

В областях с выраженным волосным покровом (кожа скальпа, крупные складки) предпочтение должно отдаваться пенам, растворам и гелям. Мази, как правило, более эффективны, чем кремы, в достижении быстрого эффекта, снятия субъективной симптоматики (зуд, болевой синдром), например при пальмо-плантарном псориазе. Вместе с тем некоторые пациенты не могут по объективным обстоятельствам использовать мази в повседневной жизни, поэтому кремы представляют собой приемлемую альтернативу.

В некоторых случаях («застарелые», сильно инфильтрированные бляшки, места с выраженным гиперкератозом, псориаз ногтевых пластин) иногда применяют методику окклюзивных повязок (пластик, гидроколлоидная повязка) для ускорения проникновения активного лекарственного компонента, а следовательно, и более быстрого ответа. Важно отметить, что методика может быть использована лишь в ограниченный период времени.

Местная терапия, как уже отмечалось, должна применяться при любой степени тяжести псориаза, поэтому ее использование необходимо адаптировать в соответствии с потребностями пациента – краткосрочный, долгосрочный с перерывами или постоянный вариант использования топических средств. Правильной считается тактика применения сильнодействующих противовоспалительных препаратов на краткосрочной основе для индукции ремиссии с последующим переходом к прерывистому применению. Если рассматривается долговременное/непрерывное лечение – следует использовать наименее сильнодействующее эффективное лекарственное средство. Различные варианты подходов к выбору первой, второй линий терапии, поддерживающего лечения при Ps обобщены в табл. 4.

Ультрасильные ТКС считаются наиболее эффективными топическими терапевтическими средствами, за которыми следуют сильные ТКС и ТАВД (имеют равную эффективность, за исключением локализации псориаза на коже головы, где сильные ТКС превосходят ТАВД).

ТКС рассматриваются в настоящее время как лекарственные средства первой линии терапии Ps (ультрасильные > сильные), обеспечивающие очень быстрый ответ (в течение 2 недель). Их можно комбинировать со всеми другими видами местного лечения. Допускается нанесение ТКС на старте терапии (первые 2–3 дня) 2 раза в сутки с последующим переходом на 1 раз, после получения терапевтического ответа (через 2 недели от старта) обычно переходят на поддерживающие режимы (2–3 суток в неделю – либо через день, либо по методике «выходного дня»). Пациент должен быть проинформирован об оптимальном расходе ТКС по методике «концевой фаланги пальца» (FTU – fingertip unit) в зависимости от сайта нанесения средства.

Из имеющихся в настоящее время в арсенале ТАВД представителей кальципотриол/кальцитриен рассматривается как самый эффективный по сравнению с кальцитриолом и такальцитолом. Кальципотриол более эффективен по сравнению с классическими средствами (антралин, деготь), с меньшим количеством побочных эффектов. ТАВД сравнимы по эффективности с сильными ТКС, но ответ на проводимое лечение у них более медленный (2–4 недели).

Эффективность топических ингибиторов кальциневрина (такролимус, пимекролимус) в терапии псориаза уступает ТКС и ТАВД. Однако при псориазе особых локализаций (лицо, аногенитальная область, крупные складки) они могут быть рассмотрены в качестве альтернативы и поддерживающей терапии.

Комбинация двух топических модальностей всегда дает максимальный результат при минимуме рисков, связанных с развитием побочных эффектов от монотерапии. Ультрасильные/сильные ТКС можно комбинировать с любым из перечисленных препаратов: кальципотриол, тазаротен, салициловая кислота, антралин, деготь. Кальципотриол одновременно не следует сочетать с молочной или салициловой кислотами, которые способны сильно менять pH его основания. Салициловую кислоту можно комбинировать либо с антралином, либо с дегтем, что дает результаты, сравнимые с комбинацией бетаметазон + кальципотриол. ТИКи можно комбинировать с ТАВД или салициловой кислотой. Комбинация препаратов может выглядеть как применение двух продуктов по отдельности (например, ТАВД/ТКС = утро/вечер) или комбинированного состава. Официальная комбинация предпочтительна, поскольку повышает комплаентность пациента. Местные противогрибковые средства могут быть

добавлены в качестве адъювантов при псориазе волосистой части головы, крупных складок, а также при ладонно-подошвенном псориазе.

Топические ретиноиды, составы на основе дегтя рассматриваются как вторая линия терапии и обычно используются в комбинации с ТКС.

Эмоленты в настоящее время рассматриваются как неотъемлемая часть любого плана лечения (топические противовоспалительные лекарственные средства, UV-терапия, системная терапия), они рекомендованы к широкому использованию как во время активного лечения, так и в межрецидивный период.

Топические средства, которые потенциально могут быть предложены в ближайшем будущем в терапии псориаза, – тофацитиниб 2% и роксулитиниб 1,5%. Оба препарата проходят II фазу клинических испытаний.

Повышение эффективности топической терапии в контроле над заболеванием представляет собой важнейшую задачу, поскольку способно отсрочить или предотвратить использование системных методов лечения при псориазе; это имеет первостепенное значение для здоровья пациента и фармакоэкономики общественного здравоохранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

211. Lukyanau AM. Topical therapy for psoriasis. Part I. Dermatovenereology *Cosmetology*. 2020; 6(1–2): 35–54.
212. Lukyanau AM. Topical therapy for psoriasis. Part II. Dermatovenereology *Cosmetology*. 2020; 6(4): 279–293.
213. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Horn EJ, Van Voorhees AS. Treatment of intertriginous psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60(1): 120–124.
214. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: A systematic review. *The British Journal of Dermatology*. 2013; 169(3): 519–527.
215. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology: 2-Volume Set, 4th Edition*. 2018, 2880 p.
216. Regaña SM, Ezquerro MG, Millet UP, Mateos LF. Treatment of nail psoriasis with 8% clobetasol nail lacquer: Positive experience in 10 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005; 19(5): 573–577.
217. Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. practical compendium for psoriasis management. *Dermatologic Therapy*. 2020; 33: e13243. Available at: <https://doi.org/10.1111/dth.13243>
218. Morimoto S, Kumahara Y: A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D₃. *Med J Osaka Univ*. 1985; 35: 51–54.
219. Lu I, Gilleadeau P, McLane JA, Heftler N, Kamber M, Gottlieb S, Krueger JG, Gottlieb AB: Modulation of epidermal differentiation, tissue inflammation, and T-lymphocyte infiltration in psoriatic plaques by topical calcitriol. *J Cutan Pathol*. 1996; 23: 419–430.
220. Available at: <https://www.drugs.com/mtm/calcitriol-topical.html>. Access: 23.01.2022.
221. Available at: <https://www.rxlist.com/vectical-drug.htm>. Access: 23.01.2022.
222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526025/>. Access: 23.01.2022.
223. Available at: <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/tacalcitol?mtype=generico>. Access: 23.01.2022.
224. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6389/smpc#gref>. Access: 23.01.2022.
225. Goeckerman WH: Treatment of psoriasis. *Northwest Med*. 1925; 24: 229–231.
226. Goodfield M, Kownacki S, Berth-Jones J. Double-blind randomized, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (*Exorex*) with a 5% coal tar preparation (*Alphosyl*) in chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2004; 15: 14–22.
227. Gawkrödger DJ. Therapy Guidelines and Audit Subcommittee of the British Association of Dermatologists: Current management of psoriasis. *J Dermatol Treat*. 1997; 8: 27–55.
228. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch- Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2005; 19: 1012–1014.
229. Ingram JT. The approach to psoriasis. *BMJ*. 1953; 2: 591–594.
230. Schaefer H, Farber EM, Goldberg L, Schalla W. Limited application period for dithranol in psoriasis: preliminary report on penetration and clinical efficacy. *Br J Dermatol*. 1989; 102: 571–573.
231. Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PCM. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 1998; 11: 133–139.
232. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 85–92.
233. Weinstein GD: Tazarotene gel: efficacy and safety in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: S33–S38.
234. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003; 361: 1197–1204.
235. Koo JYM, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 210–212.
236. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, Grossman JR, Ling MR, Milbauer J, Pincus SH, Sibbald RG, Swinyer LJ, Weinstein D, Lew-Kaya DA, Lue JC, Gibson JR, Sefton J. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 590–596.

237. Behrens S, Grundmann-Kollmann M, Scheiner R, Peter RU, Kerscher M. Combination phototherapy of psoriasis with narrow-band UVB irradiation and topical tazarotene gel. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 493–495.
238. Hecker D, Worsely J, Yueh G, Kuroda K, Lebwohl M. Interactions between tazarotene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 927–930.
239. Magliocco MA, Pandya K, Dombrovskiy V, Christiansen L, Wong Y, Gottlieb AB. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, bilateral comparison trial of bexarotene gel 1% versus vehicle gel in combination with narrowband UVB phototherapy for moderate to severe psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54(1): 115–118.
240. Dubertret L, Wallach D, Souteyrand P, Perussel M, Kalis B, Meynadier J, Chevrant-Breton J, Beylot C, Bazex JA, Jurgensen HJ. Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, right/left comparative, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27: 983–988.
241. Gerritsen MJ, van de Kerkhof PCM, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 microg g(–1) ointment. *Br J Dermatol*. 2001; 144(58): 17–19.
242. Scarpa C. Tacalcitol ointment is an efficacious and well tolerated treatment for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996; 6: 142–146.
243. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatol Treat*. 2003; 14: 8–13.
244. Van de Kerkhof PC, Werfel T, Haustein UF, et al. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. *Br J Dermatol*. 2002; 135: 758–765.
245. Kragballe K, Austad J, Barnes L et al. A 52-week randomized safety study of calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 1150–1160.
246. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 447–450.
247. Lahfa M, Mrowietz U, Koenig M, Simon JC. Calcitriol ointment and clobetasol propionate cream: a new regimen for the treatment of plaque psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2003; 13: 261–265.
248. Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology*. 2000; 200: 17–24.
249. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 1536–1543.
250. Lebwohl M, Hecker D, Martinez J, Sapadin A, Patel B. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 93–95.
251. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou J, Thomas P et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 68–74.
252. Available at: <https://dermnetnz.org/topics/calcineurin-inhibitors>. Access: 28.01.2022.
253. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(5): 731–738.
254. Brune A, Miller DW, Lin P et al. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2007; 24: 76–80.
255. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 713–6.
256. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015; 135: 597–606.
257. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 992–1002.
258. Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin Epidemiol*. 2018; 10: 299–310.
259. White PJ, Atley LM, Wraight CJ. Antisense oligonucleotide treatments for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2004; 4: 75–81.
260. Raoof AA, Chiu P, Ramtoola Z, et al. Oral bioavailability and multiple dose tolerability of an antisense oligonucleotide tablet formulated with sodium caprate. *J Pharm Sci*. 2004; 93: 1431–9.
261. Schäcke H, Rehwinkel H, Asadullah K, Cato ACB. Insight into the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action promotes identification of novel ligands with an improved therapeutic address. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 565–73.
262. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet*. 2005; 365: 801–3.
263. Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 406–20.
264. Ma Y, Khalifa B, Yee YK, et al. Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, noncorticosteroid vitamin D receptor modulators. *J Clin Invest*. 2006; 116: 892–904.
265. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4: 197–202.
266. Njar VC, Gediya L, Purushottamachar P, et al. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases. *Bioorg Med Chem*. 2006; 14: 4323–40.
267. Schiller M, Metzke D, Luger TA, et al. Immune response modifiers – mode of action. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 331–41.
268. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by Toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 1490–5.
269. Cristofaro P, Opal SM. Role of Toll-like receptors in infection and immunity: clinical implications. *Drugs*. 2006; 66: 15–29.
270. Bos JD, Spuls PI. Topical treatment in psoriasis: today and tomorrow. *Clinics in Dermatology*. 2008; 26: 432–437.
271. Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: key signaling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2: 717–26.
272. Lin TH, Metzger A, Diller DJ, et al. Discovery and characterization of triaminotriazine aniline amides as highly selective p38 kinase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 318: 495–502.
273. Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D, et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet*. 1991; 337: 193–6.
274. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5: 463–78.
275. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: activation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1098–107.
276. Kamili QA, Menter A. Topical treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009; 38: 37–58.