

Зарубежный взгляд на топическую терапию псориаза

А.В.Новоселов¹, С.Б.Ткаченко¹,
В.С.Новоселов²

¹Лаборатория по изучению репаративных
процессов в коже, ПМГМУ им. И.М.Сеченова

²Кафедра кожных и венерических болезней
имени В.А.Рахманова
ПМГМУ им. И.М.Сеченова

В статье описана местная терапия псориаза, а также рекомендации по лечению псориаза, по данным Кокрановского обзора. Обзор показал наибольшую эффективность фиксированной комбинации аналога витамина D (кальцитриола) и ГКС (бетаметазона дипропионата). Клинические исследования продемонстрировали более высокую эффективность двухкомпонентной мази (кальцитриола/бетаметазона дипропионата) перед каждым из ее компонентов по отдельности. Результаты Кокрановского обзора отражены в текущих версиях руководств по лечению легких форм псориаза и псориаза средней степени тяжести, принятых в США и Германии.

Ключевые слова: Кокрановский обзор, псориаз, кальцитриол, бетаметазон.

Foreign view on the topical treatments for psoriasis

A.V.Novosyolov¹, S.B.Tkachenko¹,
V.S.Novosyolov²

¹Skin Repair Lab., I.M.Sechenov FMSMU

²V.A.Rakhmanov Skin and Venereal Disease
Dep., I.M.Sechenov FMSMU

The article describes topical therapy of psoriasis, as well as approaches to the treatment of psoriasis based on new Cochrane review. This review revealed the preferred efficacy of Vitamin D (calcipotriol) and corticosteroid (betamethasone dipropionate) combination. Clinical studies have demonstrated higher efficiency of two-component ointment (calcipotriol plus betamethasone dipropionate) than efficiency of each component separately. Results of Cochrane review were included into current guidelines for the treatment of mild and moderate psoriasis in the USA and Germany.

Keywords: Cochrane review, psoriasis, calcipotriol, betamethasone.

Введение

Псориаз является клинически гетерогенным заболеванием, характеризующимся разной степенью тя-

жести и широким спектром проявлений. Клиническая классификация делит псориаз на легкий, при котором кожные бляшки поражают менее 3% площади поверхности тела, средней степени тяжести, при котором кожное поражение захватывает 3–10% площади поверхности тела, и тяжелый, когда пораженными оказываются более 10% площади поверхности тела [1]. Степень воздействия заболевания на пациента также зависит от того, какие области тела наиболее поражены, а также от того, как оно влияет на повседневную жизнь пациентов. Когда эффузесценции поражают видимые участки тела, например, лицо, волосистую часть головы и кисти, болезнь оказывает более выраженное влияние на качество жизни, также как и в случаях, когда псориаз ухудшает функциональное состояние пациента (при поражении ладоней, стоп и области половых органов) [2].

Существует широкий спектр средств лечения псориаза как местных, так и системных. Несмотря на то что по поводу достижений в области биологической терапии велось множество дискуссий, в данной статье в основном описываются пациенты, у которых имеет место псориаз легкой или средней степени тяжести, и которым, в целом, достаточно только топической терапии. В местной терапии псориаза используется ряд топических препаратов, применение каждого из которых характеризуется определенными преимуществами и недостатками, причем выбор осуществляется на основе предпочтений пациента и врача, а также эффективности лечения.

Средства местной терапии псориаза:

- эмоленты;
- окклюзионная терапия;
- деготь;
- дитранол;
- ретиноиды для местного применения;
- топические ГКС;
- аналоги витамина D для местного применения;
- фиксированная комбинация аналога витамина D/ГКС;
- ингибиторы кальциневрина.

Вариабельность клинической картины псориаза требует различных подходов к лечению, и принятая в настоящий момент концепция выступает за использование терапии в соответствии со степенью тяжести заболевания. Препараты с меньшим количеством побочных эффектов применяются при лечении псориаза легкой или средней степени тяжести, а более интенсивная терапия применяется при неэффективности вышеперечисленных подходов.

Эффективность классических методов лечения

В ранних исследованиях было показано, что нанесение вазелина замедляло обновление эпителия, и это вспомогательное вещество, применявшееся в качестве средства монотерапии, позволяло достичь улучшения индекса PASI (индекс площади поражения и тяжести псориаза) при сравнении с плацебо, однако эти исследования проводились до наступления эры адекватно контролируемых рандомизированных испытаний. Окклюзионная терапия одиночных бляшек также клинически весьма эффективна: в исследовании длительное ношение окклюзионных повязок (в течение 3 нед) позволяло достичь значимого улучшения ($p < 0,01$), сохранявшегося через 4 нед после окончания лечения [3].

Сведения об авторе:

Новоселов А.В. – к.м.н., проректор по работе с иностранными студентами в МГМУ им. И.М.Сеченова

Таблица 1. Оценка местных методов лечения псориаза в соответствии с немецким и американским руководствами [16, 17]		
Показатели	Немецкое руководство	Американское руководство
Аналоги витамина D		
Уровень доказательности	1	1
Рекомендации	Настоятельно рекомендованы	A
Комментарий	Поддерживающая терапия, фиксированные комбинации с бетаметазоном для индукции, возможность применения различных комбинаций (с эфирами фумаровой кислоты, фототерапией, циклоспорином A)	Использование в комбинации с ГКС с целью достижения более высокого эффекта
ГКС		
Уровень доказательности	1	1
Рекомендации	Настоятельно рекомендованы	A
Комментарий	По крайней мере, умеренной активности; фиксированные комбинации с ацетилсалициловой кислотой; возможен широкий спектр комбинаций; необходимо следить за развитием побочных эффектов	Использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами для местного лечения, УФ-излучением или лекарственными средствами для местного применения.
Комбинация ГКС и аналога витамина D		
Уровень доказательности	Отдельно не упомянута	1
Рекомендации	Отдельно не упомянута	A
Комментарий	В немецком руководстве данная комбинация отдельно не упомянута, однако указано, что эффективность этой комбинации очень высока (табл. 2)	Данные, представленные в американском руководстве, касаются конкретной комбинации – кальцитриола с бетаметазоном. Аналоги витамина D могут оказывать кортикостероид-сберегающее действие. Серьезных нежелательных явлений, обусловленных применением лекарственных средств, включая стрии и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при применении комбинации в течение 52 нед, не наблюдалось
Дитранол		
Уровень доказательности	2	III
Рекомендации	Рекомендован	C
Комментарий	Индукционная терапия в стационаре; комбинации с аналогами витамина D, фототерапия	Часто используется в качестве краткосрочной терапии. Стартовая концентрация – 1%, затем она повышается с течением времени.
Ингибиторы кальциневрина		
Уровень доказательности	4	II
Рекомендации	Нейтральные	B
Комментарий	Использование вне утвержденных показаний, только на отдельных участках тела (лицо, гениталии, кожные складки)	Использование вне утвержденных показаний, только в области лица и кожных складок
Каменноугольный деготь		
Уровень доказательности	4	II
Рекомендации	Крайне не рекомендуется	B
Комментарий	Метод лечения устарел. Только после тщательной оценки терапевтической пользы и после неэффективного применения альтернативных терапевтических средств низкого риска; каменноугольный деготь в комбинации с УФВ следует использовать только в случаях исключительно резистентного к лечению псориаза.	
Примечание. Рекомендации Американского руководства градируются следующим образом: A – основаны на последовательных, ориентированных на пациента доказательных данных надлежащего качества; B – основаны на непоследовательных, ориентированных на пациента доказательных данных ограниченного качества; C – основаны на консенсусе, мнении или клиническом наблюдении		

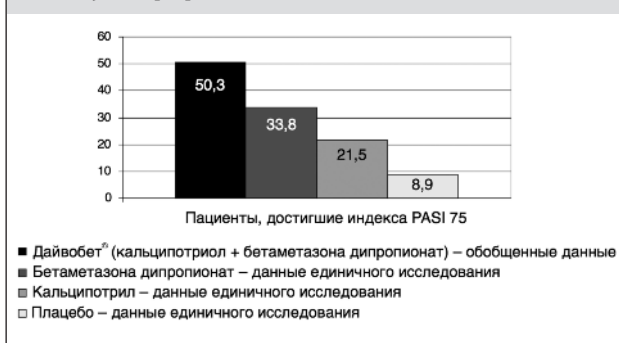
Исторически каменноугольный деготь и дитранол использовались для лечения псориаза легкой и средней степени тяжести. Хотя клинические данные, характеризующие применение этих средств терапии, ограничены, они применялись в течение многих лет. Клинические испытания схемы лечения Гокермана с использованием каменноугольного дегтя, проводившиеся в 1980-х годах, подтверждают эффективность данного метода терапии [4–6]. В рамках этих исследований было обнаружено, что увеличение дозы каменноугольного дегтя, наряду с ежедневным применением ультрафиолета В (УФВ), позволяло достичь очищения кожи от псориатических бляшек за 18–21 день. У 90% пациентов кожа оставалась чистой на протяжении более 12 мес [4]. Дитранол в составе схемы Инграма также по-прежнему используется в

клинической практике. При применении в возрастающих концентрациях 0,01–10% в комбинации с ежедневным облучением УФВ он позволял достичь клинически значимых результатов: у 80–100% пациентов исчезновение бляшек происходило за 18–21 день [7, 8]. Тем не менее, объем применения этих методов лечения уменьшается, поскольку они выглядят крайне не эстетично и обычно требуют стационарного лечения, что приводит к появлению чувства отвращения к терапии у пациента и повышению медицинских расходов.

Современные методы лечения и Кокрановский обзор

В последние годы для местного лечения псориаза стали доступны аналоги витамина D и ГКС. В Кокра-

Рис. 1. Процент пациентов, достигших индекса PASI 75 после лечения мазью Дайвобет® в сравнении с бетаметазона дипропионатом или кальципотриолом в качестве средств монотерапии [10]



новском обзоре сравнивалась эффективность различных средств местной терапии псориаза с плацебо [9].

В общей сложности, обзор затрагивал данные 131 рандомизированного клинического испытания, включавшего 21 488 участников, длительностью от 1 до 24 нед (типичная продолжительность составляла около 6 нед). Эффективность измерялась путем оценки глобальных улучшений, отрицательная разница свидетельствовала в пользу метода лечения. Результаты показали, что аналоги витамина D, ГКС, дитранол и тазаротен превосходили плацебо в лечении вульгарного псориаза [9].

Из нескольких средств терапии, рассмотренных в данном исследовании, аналоги витамина D и ГКС продемонстрировали наибольшую общую эффективность. Однако, несмотря на доказанную значительно большую эффективность по сравнению с плацебо, применение аналогов витамина D характеризовалось значительной вариабельностью выраженности эффекта, стандартизированное среднее различие находилось в диапазоне от -0,82 до -1,90 (95% доверительный интервал [ДИ]: от -1,34 до -0,29 и от -2,09 до -1,71 соответственно). Из препаратов класса ГКС лишь одному не удалось доказать большую эффективность по сравнению с плацебо. Эффективность других ГКС варьировалась в зависимости от их степени активности и превышала показатели плацебо (стандартизированное среднее различие: -1,42 по сравнению с -1,09). По результатам исследований ГКС оказались более эффективными в лечении псориаза кожи волосистой части головы). Кро-

ме того, двухкомпонентная мазь кальципотриола/бетаметазона дипропионата (мазь Дайвобет®, ЛЕО Фарма А/С (Баллеруп, Дания)), представляющая собой фиксированную комбинацию аналога витамина D (кальципотриола) и ГКС (бетаметазона дипропионата) продемонстрировала большую эффективность, чем любой из ГКС (стандартизированное среднее различие: -0,46, 95% ДИ, диапазон эффекта лечения: от -0,60 до -0,31) или аналоги витамина D в качестве средств монотерапии (стандартизированное среднее различие: -0,46, 95% ДИ, диапазон эффекта лечения: от -0,27 до -0,66).

Доказательства эффективности фиксированной комбинации (двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата)

Результаты нескольких клинических испытаний показали, что двухкомпонентная мазь кальципотриола/бетаметазона, наносимая один раз в сутки, более эффективна в лечении псориаза, чем бетаметазона дипропионат или кальципотриол в качестве монотерапии, с более быстрым началом действия [10–12]. В одном двойном слепом, рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность 4-недельного лечения двухкомпонентным препаратом кальципотриола/бетаметазона дипропионата, местными формами бетаметазона дипропионата или кальципотриола, наносившимися один раз в день. В конце 4-недельного лечения двухкомпонентным препаратом кальципотриола/бетаметазона дипропионата среднее изменение индекса PASI составило -74,4, а при применении бетаметазона и кальципотриола – -61,3 и -55,3, соответственно [11]. Объединенный анализ четырех исследований также установил, что большая часть пациентов в группе комбинированного препарата после 4 нед достигла индекса PASI величиной 75, по сравнению с пациентами из групп бетаметазона дипропионата или кальципотриола (рис. 1) [10].

Безопасность местной терапии

Когда речь заходит о ГКС, наиболее высокие опасения возникают в связи с возможностью развития атрофии кожи в местах длительного использования топических стероидов [9, 13]. Существует риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при длительном применении ГКС в чрезмерных дозах; тем не менее, оно развивается гораздо реже, чем нежелательные явления со стороны кожи [13].

Информация о препарате

ФАРМАКОДИНАМИКА

Кальципотриол – синтетический аналог активного метаболита витамина D. Вызывает торможение пролиферации кератиноцитов и ускоряет их морфологическую дифференциацию.

Бетаметазон – глюкокортикостероид (ГКС) для наружного применения; оказывает местное противовоспалительное, противозудное, вазоконстрикторное и иммуносупрессивное действие, однако, точные механизмы противовоспалительного действия топических стероидов до конца не ясны.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При наружном нанесении препарата Дайвобет® всасывание кальципотриола и бетаметазона через неповрежденную кожу составляет менее 1%. При нанесении препарата на псориазные бляшки и под окклюзионные повязки повышается абсорбция бетаметазона. Поскольку в коже создается депо препарата, то его элиминация из кожи происходит в

ДАЙВОБЕТ® (ЛЕО Фармасьютикал Продактс Лтд. А/С)*
Бетаметазон + Кальципотриол
Мазь для наружного применения

течение нескольких дней. Бетаметазон метаболизируется в печени и в почках с образованием глюкоронидов и сульфозифиров, экскреция осуществляется через кишечник и почки.

ПОКАЗАНИЯ

Хронический вульгарный бляшечный псориаз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Наружно. У взрослых мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки. Максимальная дневная доза не более 15 г; максимальная доза не должна превышать 100 г. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 нед. Затем Дайвобет® можно применять повторно под наблюдением врача. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела.

*Более подробную информацию Вы можете получить в инструкции по медицинскому применению препарата Дайвобет®.

Таблица 2. Некоторые характеристики средств местной терапии псориаза, согласно основанному на доказательных данных руководству Дерматологического общества [17]			
Средство терапии	Эффективность	Безопасность переносимость в составе индукционной терапии	Безопасность переносимость в составе поддерживающей терапии
Каменноугольный деготь	±	+	Не показан
ГКС	++++*	+++	+
Дитранол	++	++	Не показан
Тазаротен	++	++	++
Аналоги витамина D	+++	+++	+++
Ингибиторы кальциневрина	Оценка не проводилась	++	Не показаны
Примечание. * Рейтинговая оценка касается активных ГКС, включая комбинации (аналоги витамина D + ГКС).			
Шкала пользы: Плохо ← → Хорошо - ± + ++ +++ +++++			

Еще одной серьезной проблемой, сопряженной с долгосрочным использованием местных форм ГКС, является тахифилаксия, при которой эффективность лечения уменьшается вследствие его длительности [13]. Во избежание вышеперечисленных побочных эффектов были разработаны определенные схемы терапии: ГКС высокой степени активности наносились 2 раза в день в течение 2 нед, а далее – только по выходным дням [13]. Тем не менее, ввиду наличия вышеперечисленных рисков, проведение длительных курсов ГКС не целесообразно.

Авторы Кокрановского обзора обнаружили, что вероятность развития местных нежелательных реакций при использовании аналогов витамина D выше, чем при применении активных ГКС; в долгосрочных исследованиях до 40% пациентов, получавших аналоги витамина D, испытали развитие побочных эффектов со стороны кожи, в основном, в виде воспалительных реакций. Известно, что традиционные лечебные средства, каменноугольный деготь и дитранол также вызывают дозозависимое местное раздражение.

Опубликованы данные о безопасности двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата, используемого с перерывами по необходимости в течение срока, достигавшего 52 нед в сравнении со схемой поочередного 4-недельного использования двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата и кальципотриола в течение 52 нед или 4-недельного использования двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата с последующим применением кальципотриола в течение 48 нед [14, 15]. Двухкомпонентная мазь кальципотриола/бетаметазона дипропионата хорошо переносилась; частота развития нежелательных явлений, характерных для длительного применения местных ГКС, была низкой во всех трех группах [15]. Кроме того, лечение двухкомпонентным препаратом кальципотриола/бетаметазона дипропионата сохраняло эффективность при применении в данном режиме на протяжении всего годового курса терапии [14].

Большинство побочных реакций, которые могут возникать при применении топических средств, не носят системного характера; соотношение «польза/риск» при применении средств местной терапии более благоприятно, чем при применении биологических препаратов. Разницы между плацебо и любым из средств местной терапии при оценке системных нежелательных реакций выявлено не было.

Актуальные рекомендации по лечению псориаза

Два национальных руководства (Германии и США) обобщают имеющиеся доказательные данные, полученные в отношении различных средств местной терапии [16, 17]. Американское руковод-

ство классифицирует имеющиеся доказательные данные с учетом качества методологии следующим образом [16]:

1. Ориентированные на пациента доказательные данные высокого качества.
2. Ориентированные на пациента доказательные данные ограниченного качества.
3. Другие доказательные данные, включая консенсусные руководства.

Немецкие руководства градируют вмешательства в диапазоне от 1 (убедительные доказательства) до 4 (слабые доказательства) – в отношении эффективности в соответствии с доказательными данными, свидетельствующими в пользу вмешательств [17]:

1. Исследования с доказательными данными степени A1 или A2, результаты которых преимущественно соответствуют друг другу.
2. Исследования с доказательными данными степени A1 или B, результаты которых преимущественно соответствуют друг другу.
3. Исследования с доказательными данными степени B или C, результаты которых преимущественно соответствуют друг другу.
4. Малое количество или отсутствие систематических эмпирических данных.

Уровень доказательности данных подразумевает следующее: (A1): метаанализ, который включает, по крайней мере, одно рандомизированное исследование со степенью доказательности A2; (A2): высококачественное, рандомизированное, двойное слепое сравнительное клиническое исследование; (B): рандомизированное клиническое исследование более низкого качества или другое сравнительное исследование; (C): несравнительное исследование и (D): мнение экспертов.

Оба руководства приведены в табл. 1. Кроме того, немецкое руководство включает рейтинговую таблицу средств терапии (классифицированных по различным характеристикам: эффективность, безопасность/переносимость индукционной терапии, безопасность/переносимость поддерживающей терапии и простота использования) (табл. 2).

Общие выводы одинаковы в обоих руководствах: наивысший уровень доказательности получен для аналогов витамина D и ГКС. В американском руководстве комбинированной мази кальципотриола/комбинации бетаметазона присвоен уровень доказательности 1, степень рекомендации А. Хотя в немецкое руководство не внесены отдельные пункты, касающиеся местной комбинированной терапии, описывающее их краткое резюме утверждает, что эффективность комбинированных препаратов витамина D и активного ГКС очень высока.

Результаты группового обсуждения в ходе 19 Конгресса Европейской академии дерматологии и венерологии (2010 г.)

В ходе сессии после презентаций участникам симпозиума были заданы некоторые вопросы, в частности, касающиеся мнения относительно того, когда следует переводить пациента на системную терапию, данных об эффективности комбинированного лечения, стоимости биологической терапии.

В процессе обсуждения выделены следующие тезисы:

Важным аспектом лечения псориаза является управление ожиданиями пациента, а также объяснение ему, что цель лечения заключается в очищении кожи от псориаза, но поскольку полное излечение недостижимо, это не всегда возможно. Существуют специальные руководства для помощи в принятии решения о том, когда переводить пациентов с местной на системную терапию, однако выбор может варьировать в зависимости от отдельных факторов, таких как, например, наличие у пациента псориатического артрита.

Группа описала начало лечения пациента двухкомпонентным препаратом кальцитриола/бетаметазона дипропионата или местными препаратами в течение 1 мес, затем в случае отсутствия изменений (и приверженности пациента лечению) подключение фототерапии. Мнения о том, когда начинать системную терапию при отсутствии очищения кожи пациентов на фоне фототерапии, варьировались среди участников группы.

В отношении комбинации кальцитриол/бетаметазон имеются впечатляющие данные рандомизированных клинических испытаний, указывающие на то, что данное сочетание превосходит любой из компонентов при применении в качестве монотерапии. Других запатентованных комбинированных лекарственных препаратов, с которыми можно было бы проводить сравнение, крайне мало. Иные методы лечения использовались в течение десятилетий, но данные клинических испытаний менее однозначные. Тем не менее, есть некоторые данные, касающиеся комбинации бетаметазона и салициловой кислоты, которые свидетельствуют об улучшенной эффективности относительно монотерапии бетаметазоном, возможно, вследствие того, что салициловая кислота улучшает его всасывание.

Стоимость биологических препаратов в странах, представляющих группу, сопоставима (в среднем 20 000 евро на год лечения) и труднодостижима для пациентов.

Заключение

Для местного лечения псориаза легкой и средней степени тяжести доступен ряд терапевтических подходов. Среди лекарственных средств, рассматривавшихся в недавнем Кокрановском обзоре, двумя средствами с наивысшим уровнем доказанности пользы применения, а также обладающими наи-

большей эффективностью по сравнению с плацебо были ГКС и аналоги витамина D [9]. Кроме того, еще более выраженная эффективность по сравнению с ГКС либо аналогами витамина D в качестве средств монотерапии была свойственна их фиксированной комбинации (двухкомпонентная мазь кальцитриола/бетаметазона дипропионата). Это наблюдение, наряду с настоящими рекомендациями относительно использования комбинации аналогов витамина D/ГКС немецкого и американского руководств, поддерживает применение двухкомпонентных препаратов кальцитриола/бетаметазона дипропионата для местной терапии псориаза легкой и средней степени тяжести.

Литература

1. National Psoriasis Foundation [WWW document] 2010. URL http://www.psoriasis.org/netcommunity/sublearn03_mild (last accessed 22 March 2011).
2. Weiss S.C., Kimball A.B., Liewehr D.J., Blauvelt A., Turner M.L., Emanuel E.J. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 512–518.
3. Griffiths C.E., Tranfaglia M.G., Kang S. Prolonged occlusion in the treatment of psoriasis: a clinical and immunohistologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 618–622.
4. Menter A, Cram DL. The Goeckerman regimen in two psoriasis day care centers. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9: 59–65.
5. Jordan W.P. Jr, Clarke A.M., Hale R.K. Long-term modified Goeckerman regimen for psoriasis using an ultraviolet B light source in the home. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 4: 584–591.
6. Harber L.C., Armstrong R.B., Leach E.E., Walther R.R., Fleiss J.L. Preliminary report: modified Goeckerman therapy for hospitalized patients: ambulatory day care center and improved quantitative dosimetry. *J Invest Dermatol.* 1981; 77: 162–166.
7. Weigand D.A., Everett M.A. Clearing of resistant psoriasis with anthralin. *Arch Dermatol.* 1967; 95: 554–559.
8. Ingram J.T. The approach to psoriasis. *Br J Med.* 1953; 2: 591–594.
9. Mason A.R., Mason J., Cork M., Dooley G., Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis (Review). *The Cochrane Library.* 2009.
10. Anstey A.V., Bibby A.J. A pooled analysis of studies with a new calcipotriol/betamethasone two-compound product shows effective and rapid response in psoriasis vulgaris. Presented at the 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD) 2004. Poster P1.
11. Douglas W.S., Poulin Y., Decroix J. et al. A new calcipotriol β -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.
12. Kragballe K., van de Kerkhof P.C. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 39–44.
13. Lebwohl M., Ting P.T., Koo J.Y.M. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: Suppl. 2: ii83–ii86.