

Кальципотриол — современные возможности длительного контроля над псориазом в течение года

Л.С. КРУГЛОВА¹, С.Н. ТУРБОВСКАЯ

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, 121359

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению псориаза большинство больных с ограниченным процессом (около 80% пациентов) нуждаются только в наружном лечении. Также в соответствии с рекомендациями и с учетом доказательной базы при псориазе рекомендованы к применению: кортикостероидные препараты, кальципотриол, комбинация кальципотриола с бетаметазоном. В то же время многие вопросы относительно поддерживающей терапии в межрецидивный период остаются открытыми. **Материал и методы.** В течение 52 нед наблюдали 104 больных псориазом, достигших полного или почти полного регресса высыпаний (47 пациентов с PASI 90—100 баллов, 57 — 75 баллов) на фоне предшествующей наружной терапии. С этой целью 44,2% больных применяли комбинированный препарат кальципотриола с бетаметазоном (гель *Ксамиол* или мазь *Дайвобет*), 36,5% — топические стероиды, 19,2% — фототерапию (UVB 311 нм). Для увеличения межрецидивного периода все больные наносили на остаточные проявления бляшек кальципотриол (мазь *Дайвонекс*) в разных режимах в соответствии с ответом на терапию обострения заболевания. Пациенты с PASI 90 и 100 баллов ($n=47$) применяли кальципотриол наружно 2—3 раза в неделю в течение 52 нед. Пациенты с PASI 75 баллов ($n=57$) наносили препарат кальципотриола в течение 6—8 нед с целью достижения PASI 90—100 баллов, а затем продолжали применять препарат 2—3 раза в неделю до общей продолжительности курса 52 нед. **Результаты.** Состояние без рецидивов (PASI менее 5 баллов) в течение 52 нед удалось поддерживать у 78,7% больных в 1-й группе и 77,2% — во 2-й. В обеих группах больных отмечено первоначальное значительное улучшение качества жизни в течение первых 9 мес наблюдения. Переносимость длительного применения кальципотриола была хорошей, только 2,9% больных были вынуждены прекратить лечение из-за нежелательных реакций. **Заключение.** Результаты исследования позволяют рекомендовать длительное интермиттирующее применение кальципотриола (мазь *Дайвонекс*) для осуществления контроля над псориазом в течение года.

Ключевые слова: псориаз, качество жизни, кальципотриол, Дайвонекс, поддерживающая терапия, ремиссия, длительный контроль над псориазом.

Calcipotriol: modern possibilities of long-term psoriasis control in the course of a year

L.S. KRUGLOVA, S.N. TURBOVSKAYA

Central State Medical Academy, Russian Presidential Executive Office, Moscow, Russia, 121359

According to clinical guidelines on psoriasis treatment, most patients with localized process (which is about 80% of patients) need only topical treatment. Furthermore, in accordance with the guidelines and taking into account the evidentiary base, the following medications are recommended for the use in patients with psoriasis: corticosteroids, calcipotriol, and combination of calcipotriol with betamethasone. At the same time, many issues regarding maintenance therapy during the interrecurrent period are still open. **Material and methods.** A total of 104 psoriasis patients, who achieved complete or nearly complete regression of rash during previous topical therapy (47 patients with PASI score 90—100 points, 57 patients — 75 points) were followed-up for 52 weeks. To this end, 44.2% of the patients applied the coformulated drug, comprising calcipotriol and betamethasone (*Xamiol gel* or *Daivobet ointment*), 36.5% — topical steroids, 19.2% — phototherapy (UVB 311 nm). To increase interrecurrent period, all patients applied calcipotriol on the residual plaques (*Daivonex ointment*) using various regimens according to the response to treatment during disease exacerbation. Patients having PASI score of 100 and 90 ($n=47$) applied calcipotriol topically 2—3 times per week for 52 weeks. Patients having PASI score of 75 ($n=57$) applied calcipotriol for 6—8 weeks to achieve PASI score 90—100 points and then continued to apply medication 2—3 times a week up to a total course duration of 52 weeks. **Results.** Relapse-free (PASI less than 5 points) period of 52 weeks was maintained in 78.7% of group 1 patients and 77.2% of group 2 patients. In both groups of patients, there was initial significant improvement in the life quality within the first 9 months of follow-up period. Tolerability of prolonged administration of calcipotriol was good, only 2.9% of patients had to discontinue treatment due to adverse reactions. **Conclusion.** The results suggest that long-term intermittent application of calcipotriol (*Daivonex ointment*) can be recommended to control psoriasis in the course of a year.

Keywords: psoriasis, quality of life, calcipotriol, Daivonex, maintenance treatment, remission, long-term control of psoriasis.

В настоящее время псориаз рассматривают как хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, реализующееся кожными проявлениями, по-

ражением суставов, а при сочетании с коморбидной патологией — системностью процесса. Наиболее часто в популяции встречается псориаз гладкой кожи,

которым страдают 2—4% населения планеты [1, 2]. Классическая концепция псориаза подразумевает нарушение главной функции кожи — кератинизации, обусловленное увеличением скорости пролиферации и значительным нарушением нормальной дифференцировки кератиноцитов. Этот процесс происходит на фоне инфильтрации эпидермиса преимущественно нейтрофильными лейкоцитами, а дермы — активированными Т-лимфоцитами. При псориазе вследствие гиперпролиферации объем эпидермиса увеличивается в 4—6 раз, число слоев гермативных клеток — в 3 раза. При этом резко уменьшается скорость клеточного цикла: время превращения базальных кератиноцитов в роговые чешуйки составляет 3—5 сут против 28—32 сут в норме [3].

Достижения медицинской науки последних лет в значительной степени расширили наше понимание механизмов развития этого заболевания: доказана генетическая предрасположенность с наличием определенной врожденной иммунности и особенностями реагирования адаптивного иммунитета, которые реализуются под действием триггерных факторов в виде воспалительного процесса, сопровождающегося нарушением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. При псориазе выявлены нарушения практически всех звеньев иммунной регуляции кожи, что приводит к выделению активированными кератиноцитами, лимфоцитами, макрофагами и резидентными клетками дермы различных медиаторов иммунного ответа и воспаления: полиаминов, протеаз и т.п., которые усиливают пролиферацию неполноценных кератиноцитов и стимулируют развитие воспалительных изменений в коже. В формировании псориазических высыпаний участвуют пулы принципиально разных типов клеток: эпидермальные кератиноциты, мононуклеарные лейкоциты, клетки Лангерганса, дендритные клетки и т.д. Экспрессию генов в этих типах клеток кодируют различные гены восприимчивости, при этом нарушение пролиферации кератиноцитов происходит не только в условиях активации иммунной системы, но и в связи с неполноценностью функционирования регуляторного звена Т-лимфоцитов. В свою очередь кератиноциты стимулируют хемотаксис иммунокомпетентных клеток и продукцию ими медиаторов воспаления [4].

Таким образом, в модели патогенеза псориаза можно выделить как минимум два пути:

— «нисходящий», когда происходит активация T_1 -хелперов с линейной зависимостью повышения экспрессии интерлейкинов (IL-23, IL-12), синтез интерферона-гамма (IFN- γ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), преобразование сигнала и транскрипция генов (в частности *STAT1*) [5];

— «восходящий» — активация ядерного фактора (NF- κ B), выработка IFN (мишень *STAT1*) и TNF (мишень IL-1), помимо этого отмечается повыше-

ние синтеза IL-20 и IL-22, которые в свою очередь способны оказывать стимулирующее действие на гены транскрипции (*STAT1*) и сигнальные пути [6].

Кератиноциты синтезируют цитокины, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), которые оказывают влияние на функциональную активность стромальных клеток и способствуют выработке фактора роста кератиноцитов (KGF) с последующей их повышенной пролиферацией. Помимо этого, такие цитокины, как IL-1, 6, 19, 20, 22, TNF и IFN, также могут регулировать пролиферацию и морфологическую дифференциацию кератиноцитов [7].

Таким образом, патогенез псориаза представляет собой сложный многостадийный процесс, который протекает при участии различных типов клеток, имеет множество внешних проявлений и подразумевает участие большой группы сигнальных механизмов. Это в свою очередь подразумевает генетическую гетерогенность псориаза: дефекты в функционировании одного из многих возможных генов, в принципе, ведут к проявлению у больных сравнительно небольшого числа клинических синдромов.

Основные методы терапии при псориазе направлены на подавление воспаления (иммуносупрессия) и нормализацию морфологической дифференцировки кератиноцитов. В последние годы медицинская наука основывается на новых концептуальных подходах в лечении различных заболеваний. При псориазе их можно сформулировать следующим образом:

— **строгое соблюдение профессиональных стандартов** (клинических рекомендаций), т.е. применение методов или препаратов с доказанной степенью эффективности данного назначения (убедительные и удовлетворительные доказательства пользы применения);

— **постоянный контроль** (мониторинг) эффективности проводимого лечения, что подразумевает определенное количество посещений пациентом врача для отслеживания эффективности, проводимого лечения и при необходимости **изменение тактики ведения пациента**, т.е. своевременная коррекция лечебных мероприятий при отсутствии должного терапевтического ответа;

— **длительный контроль над заболеванием**, который может осуществляться с помощью поддерживающей терапии или терапии по «мере необходимости» с целью увеличения периода ремиссии (полной/частичной ремиссии), когда качество жизни (КЖ) пациентов находится на соответствующем уровне, оказывая минимальное влияние на повседневное функционирование пациентов.

Одним из актуальных вопросов псориаза в аспекте как эффективности терапии, так и комплаентности пациентов является КЖ, чему посвящено достаточно большое количество исследований. Не-

оспоримым фактом является то, что псориаз может оказывать значительное влияние на КЖ пациентов, зачастую глубоко изменяя их повседневную жизнь, общественные и межличностные отношения, психологический и эмоциональный статус [8]. Характерными являются снижение чувства собственного достоинства и самооценки, плохая психологическая адаптация, стыд и смущение по поводу своей внешности, которые испытывают около 75% больных [9]. Данные нарушения в свою очередь усугубляются неприязненным отношением к пациентам в обществе, в том числе, обусловленным низким уровнем знаний о псориазе среди населения [9, 10]. Актуальной проблемой является взаимосвязь псориаза и коморбидности в виде депрессивного (тревожного) состояния, вплоть до суицидальных мыслей (попытки), которые отмечают до 20% больных, прежде всего с тяжелым течением дерматоза [11–13].

Следует отметить, что многие пациенты отмечают недооценку степени тяжести их психосоциального дискомфорта не только со стороны окружающих людей, но даже со стороны лечащего врача [14]. Таким образом, создается порочный круг, когда вызванный заболеванием дистресс усугубляется недооценкой негативного влияния псориаза на КЖ пациентов. При проведении опросов было выявлено, что большинство методов терапии не повышают КЖ в той степени, чтобы полностью снижался социальный дискомфорт и пациенты могли бы ощущать себя не ущемленными в повседневной жизни [15].

К основным причинам низкого КЖ пациентов при псориазе можно отнести:

- частые обострения процесса и связанное с ними лечение (материальные и временные затраты), недостаточная эффективность методов терапии, ограничение в повседневной деятельности;

- хроническое, постоянно рецидивирующее течение, когда само ожидание рецидива вызывает чувство безысходности и зачастую делает затруднительным планирование значимых жизненных мероприятий;

- невозможность контролировать процесс.

Эти данные обуславливают необходимость учитывать психосоциальную составляющую в общей стратегии ведения пациентов. При этом КЖ все чаще признается в качестве основного критерия эффективности терапевтических мероприятий, однако следует отметить, что не всегда наблюдается прямая корреляция между клиническими индексами тяжести кожного процесса (PASI, BSA, GSS) и индексами КЖ — дерматологическим индексом КЖ (ДИКЖ), QES, EQ—5D [16]. Таким образом, характер заболевания предполагает определение степени тяжести, которое должно включать, помимо клинических симптомов, физические, психологические и социальные компоненты.

Современное понятие КЖ при псориазе было разработано ВОЗ с учетом информации о физиче-

ском, социальном и психологическом благополучии и рекомендовано к использованию в широкой клинической практике для оценки не только эффективности терапии, но и способности вести полноценную жизнь в межрецидивный период.

В соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями по лечению псориаза пациенты с ограниченным процессом (легкое и среднетяжелое течение псориаза), а это около 80% пациентов, в большинстве случаев нуждаются только в наружном лечении. В соответствии с этими рекомендациями, с учетом доказательной базы, при псориазе предписано применение кортикостероидных препаратов, кальципотриола, комбинация кальципотриола с бетаметазоном [17, 18]. В то же время многие вопросы поддерживающей терапии в межрецидивный период остаются открытыми, однако уже имеются единичные работы по оценке эффективности применения различных схем, преимущественно с использованием препаратов кальципотриола [19–22].

Материал и методы

Цель исследования — разработать схемы поддерживающей терапии и изучить профилактическую эффективность применения топического препарата кальципотриола (мазь *Дайвонекс*) у пациентов с ограниченным псориазом после основного курса терапии (различные методы).

Под наблюдением находились 104 пациента, среди них 62 (59,6%) женщины и 42 (40,4%) мужчины, в возрасте от 14 до 68 лет (в среднем $32,8 \pm 3,7$ года). У всех пациентов была констатирована стадия полной клинической ремиссии (PASI 0 баллов) или неполной ремиссии (PASI не более 5 баллов). При последнем обострении 46 (44,2%) пациентов применяли комбинированный препарат кальципотриола с бетаметазоном (гель *Ксамиол* или мазь *Дайвобет*), 38 (36,5%) пациентов — топические кортикостероиды, 20 (19,2%) получали комбинированное лечение, включающее фототерапию (UVB 311 нм).

В качестве поддерживающей терапии всем пациентам был назначен препарат кальципотриола (*Дайвонекс*) по разным схемам. Исследование микроциркуляции кровотока и лимфотока в коже век методом лазерной доплеровской флоуметрии. Кальципотриол оказывает прямое действие на пролиферацию и дифференцировку псориазических кератиноцитов, о чем свидетельствует повышение экспрессии филларгина, инволюкрина и трансаминаз, стабилизация обмена ДНК. Под влиянием кальципотриола при псориазе в эпидермисе уменьшается количество кератинов 6, 16 и 18, что свидетельствует о снижении уровня пролиферации этих клеток; увеличивается количество кератинов 1, 2, 5 и 10, что сигнализирует о нормализации дифференцировки кератиноцитов. Уровень кератина 17, который обнаруживается толь-

ко в псориазических чешуйках, под влиянием кальципотриола резко снижается; нормализуется ультраструктура псориазических кератиноцитов. Эффект кальципотриола в отношении гиперпролиферации и дифференцировки кератиноцитов зависит от модулирующего действия кальципотриола на циклический гуазинмонофосфат или обусловлен блокадой ядерных рецепторов. Наиболее важное значение в этих процессах, по-видимому, имеет геномный эффект кальципотриола. Кальципотриол обладает выраженным иммуномодулирующим свойством за счет снижения выработки основных медиаторов воспаления. Он угнетает пролиферацию активных Т-лимфоцитов, образование иммуноглобулинов за счет взаимодействия с Т-хелперами, существенно снижает уровень цитотоксических клеток и естественных киллеров, выработку интерлейкинов-1, -2, -6, -8. Кальципотриол модулирует функциональное состояние моноцитов-макрофагов, угнетает способность нейтрофилов к хемотаксису, нормализует многие другие факторы иммунного ответа в коже (систему плазминогена, факторы роста эпидермиса и т.д.). Кальципотриол уменьшает воспалительную реакцию в псориазических бляшках, что выражается существенным уменьшением дермального околосоудистого инфильтрата, из которого в первую очередь исчезают полиморфноядерные лейкоциты [23]. Многие механизмы действия кальципотриола обосновывают его применение для профилактики обострений процесса.

В зависимости от схемы поддерживающего лечения все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 47 пациентов с PASI 90–100 баллов, которые применяли препарат кальципотриола (*Дайвонекс*) с кратностью 2–3 раза в неделю на протяжении 52 нед. Во 2-ю группу — 57 пациентов с PASI 75 баллов, использующие препарат кальципотриола (*Дайвонекс*) 1–2 раза в день на протяжении 6–8 нед с целью достижения PASI 90–100 баллов, после чего переходили на схему применения 2–3 раза в неделю до достижения общей продолжительности терапии 52 нед.

В работе были изучены эффективность и безопасность длительного применения препарата кальципотриола, учтены побочные эффекты, оценены КЖ пациентов (по ДИКЖ) и эффективность поддерживающей терапии.

Результаты и обсуждение

Применение поддерживающей терапии по схеме 2–3 раза в неделю (1-я группа, $n=47$) позволило контролировать процесс на протяжении одного года у 78,7% пациентов, при этом индекс PASI не превышал 5 баллов. Применение поддерживающей терапии после курса кальципотриола и дальнейшего его использования по мере необходимости (2-я группа, $n=57$) позволило контролировать процесс на протя-

жении одного года у 77,2% пациентов, при этом индекс PASI также не превышал 5 баллов (рис. 1, 2).

После основного курса терапии, несмотря на то что у пациентов отмечалась клиническая ремиссия или значительное улучшение (в группах больных с PASI 75, 90, 100 баллов), показатели КЖ были значительно снижены. Пациенты отмечали не только некоторые трудности в повседневной жизни, но и определенную тревожность, ожидая очередной рецидив, который, по их мнению, может наступить в ближайшее время, что, безусловно, отражалось на показателях КЖ.

Так, у пациентов с PASI 100 баллов ДИКЖ после основного курса терапии составлял 6,1 [Q1=5,5; Q3=6,7] балла ($p<0,001$). Динамика ДИКЖ у большинства пациентов 1-й группы (PASI 100 баллов) на фоне поддерживающей терапии в течение 3–6 мес была положительной, в течение 9 мес отмечалось относительное ухудшение, что объясняется рецидивом у части пациентов (рис. 3).

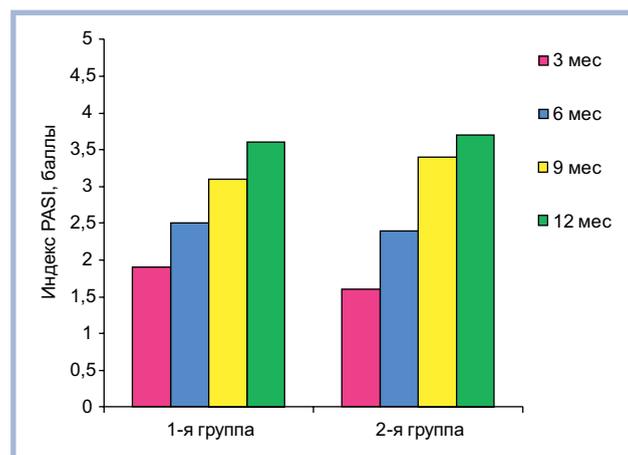


Рис. 1. Отдаленные результаты поддерживающей терапии по различным схемам ($p<0,001$).

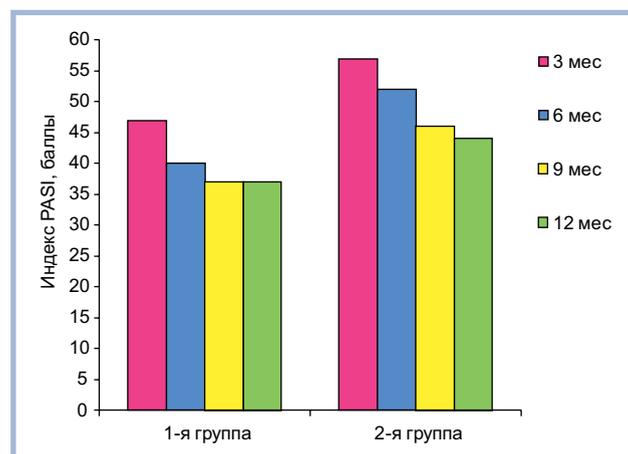


Рис. 2. Число пациентов с сохраненным эффектом после основного курса терапии и на фоне применения поддерживающей терапии по различным методикам (по данным динамики индекса PASI).

Контроль над псориазом в течение года!¹

Этап №1: терапия обострения псориаза

Ксамиол® гель или Дайвобет® мазь

Единственные в России комбинированные препараты аналога витамина D₃ – кальцитриола и бетаметазона для быстрого устранения проявлений псориаза^{2,3,4}

Ксамиол® гель рекомендован:

- Сочетание псориаза тела и волосистой части головы
- Новые высыпания (на теле и конечностях)

1 раз в день до 4-8 недель*

Дайвобет® мазь рекомендована:

- Псориаз на участках с толстой кожей (ладони, подошвы, локти)
- Псориаз с толстыми застарелыми бляшками

1 раз в день до 4 недель*

Этап №2: долгосрочный контроль псориаза

Дайвонекс® мазь

Негормональный препарат на основе аналога витамина D₃ – кальцитриола для поддерживающей терапии псориаза после курса любого топического стероида^{5,6}

1-2 раза в день – до 8 недель*



Для медицинских и фармацевтических работников.
Краткие инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения

Ксамиол®
Регистрационный номер: ЛП-001095. МНН: бетаметазон, 0,5 мг + кальцитриол, 0,05 мг. Форма выпуска: гель, 15 г, 30 г, 60 г. Показания к применению: псориаз волосистой части головы, псориаз легкой и средней степени других частей тела. Способ применения: 1 раз в день, курс до 8 недель при псориазе тела, до 4 недель при псориазе волосистой части головы. Возрастные ограничения: разрешен с 18 лет. Противопоказания: заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная почечная и печеночная недостаточность. Общие противопоказания к применению топических глюкокортикостероидов. Псориаз эритродермия, калевидный, экфолиативный, пустулезный псориаз. При беременности Ксамиол® применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости использования препарата в период лактации рекомендуется отказаться от грудного вскармливания. Побочное действие: очень редко: гиперкальциемия или гиперкальциурия. Нечасто: раздражение глаз, сыпь, ощущение жжения, боль, раздражение, дерматит, обострение псориаза, фолликулит, сухость кожи, анне, пустулезный псориаз. Часто: зуд. Условия отпуска: без рецепта врача. Полная информация – см. инструкцию по применению препарата.

Дайвобет®
Регистрационный номер: П N015586/01. МНН: бетаметазон, 0,5 мг + кальцитриол, 0,05 мг. Форма выпуска: мазь, 15 г и 30 г. Показания к применению: хронический вульгарный бляшечный псориаз. Способ применения: 1 раз в день до 4 недель. Возрастные ограничения: разрешен с 18 лет. Противопоказания: заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, выраженная почечная и печеночная недостаточность. Общие противопоказания к применению топических глюкокортикостероидов, псориаз эритродермия, калевидный, экфолиативный, пустулезный псориаз. Опыт применения препарата Дайвобет® у детей младше 18 лет отсутствует. Побочное действие: часто: зуд, сыпь, ощущение жжения. Нечасто: боль, раздражение, дерматит, эритема, обострение псориаза, нарушение пигментации на месте аппликации мази, фолликулит. Редко: пустулезный псориаз. Системные реакции: гиперкальциемия или гиперкальциурия. Условия отпуска: без рецепта врача. Полная информация – см. инструкцию по применению препарата.

Дайвонекс®
Регистрационный номер: П N016256/01. МНН: кальцитриол, 0,05 мг. Форма выпуска: мазь, 30 г. Показания к применению: псориаз вульгарный. Способ применения: 1-2 раза в день до 8 недель. Возрастные ограничения: разрешен с 6 лет. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; детский возраст до 6 лет. С осторожностью – гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипервитаминоз витамина D, нефролиз в анамнезе, возраст старше 65 лет, острая почечная и печеночная недостаточность. Безопасность применения во время беременности и кормления грудью не установлена. Побочное действие: очень редко: аллергические реакции, крапивница, ангионевротический отек, гиперкальциемия, гиперкальциурия; обратная гиперпигментация, депигментация, фотосенсибилизация, периферический отек или отек лица. Нечасто: обострение течения псориаза, экзема. Часто: раздражение кожи, сыпь, чувство жжения, сухость и шелушение кожи, зуд, эритема, контактный дерматит. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Дайвонекс® нельзя использовать вместе с препаратами для местного применения, содержащими салициловую кислоту. Условия отпуска: без рецепта врача. Полная информация – см. инструкцию по применению препарата.

Источники информации: 1. Круглова Л.С. и соавт. Эффективность фиксированной комбинации кальцитриола и бетаметазона в лечении пациентов с вульгарным псориазом. Клиническая дерматология и венерология. (4) 2016, 45-50, с учетом данных по сопоставимой эффективности комбинации кальцитриол + бетаметазон в лекарственных формах гель и мазь Queille-Roussel et al, Clin Drug Investig. 2012; 32:613-9. 2. Согласно данным официального портала государственного реестра лекарственных средств gfs.rosminzdrav.ru от 12.12.2016. 3. Инструкция по медицинскому применению препаратов Ксамиол® и Дайвобет®, 4. Stichefing et al. Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel and improvement of quality of life in patients with psoriasis. JDDG. 2013. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Дайвонекс®, 6 Круглова Л.С. Комбинация кальцитриола и бетаметазона в лечении псориаза. Клиническая дерматология и венерология. (6) 2014, 49-57.

* Согласно информации, представленной в инструкции по медицинскому применению препарата с учетом свойств лекарственной формы.

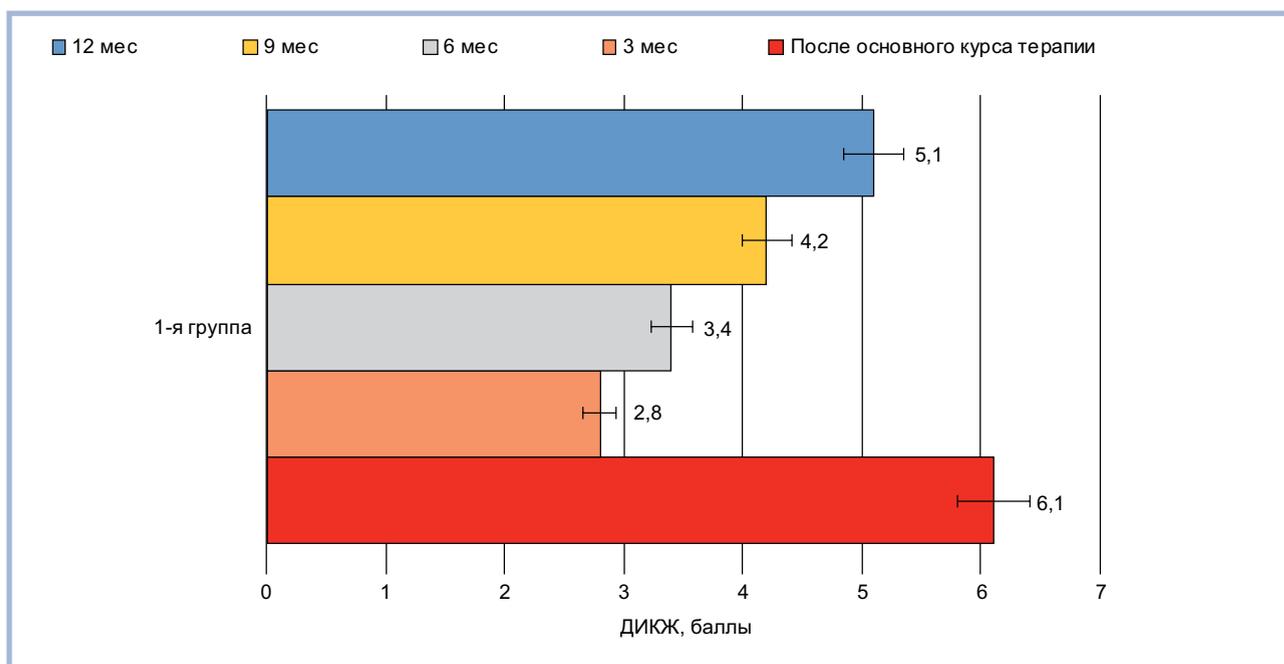


Рис. 3. ДИКЖ у пациентов с PASI 100 баллов на фоне применения поддерживающей терапии кальципотриолом ($p < 0,001$).

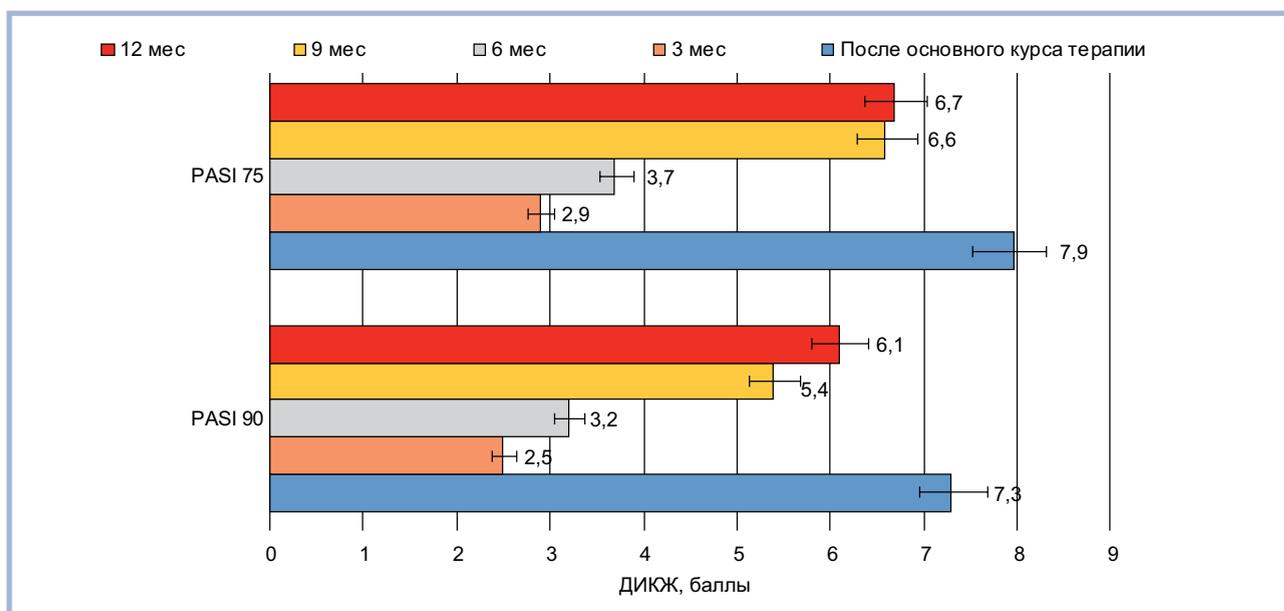


Рис. 4. ДИКЖ у пациентов с PASI 75 и 90 баллов на фоне применения поддерживающей терапии кальципотриолом ($p < 0,001$).

У пациентов с PASI 90 баллов ДИКЖ после основного курса терапии составлял 7,3 [Q1=6,8; Q3=7,8] балла ($p < 0,001$). У пациентов с PASI 75 баллов ДИКЖ после основного курса терапии составлял 7,9 [Q1=7,5; Q3=8,3] балла ($p < 0,001$). Динамика ДИКЖ у большинства пациентов 2-й группы на фоне поддерживающей терапии в течение 3–6 мес также была положительной, в течение 9–12 мес отмечалось относительное ухудшение, что объясняется наступлением обострения у части пациентов (рис. 4).

В работе изучена безопасность длительного применения препарата кальципотриола. Результаты показали отсутствие характерных для длительного применения кортикостероидных препаратов побочных эффектов, таких как атрофия кожи и синдром отмены. Следует отметить, что имеется и меньшая вероятность развития привыкания. В целом была отмечена хорошая переносимость обоих режимов поддерживающего лечения. Побочные реакции наблюдались со следующей частотой: ощущение жжения — в 5,8% случаев; покраснение — в 3,8%; зуд — в

10,6%; раздражение кожи — в 6,7%. Данные симптомы носили преимущественно слабовыраженный характер, и лишь в 2,9% случаев потребовалась отмена препарата.

Таким образом, топический препарат, содержащий кальципотриол (*Дайвонекс*), является препаратом выбора для поддерживающей терапии у больных псориазом с ограниченной формой после любого вида лечения обострения процесса (топические кортикостероиды, фототерапия, комбинация бетаметазона с кальципотриолом). Результаты наблюдений показали профилактическую направленность применения кальципотриола для контроля над псориазом в течение года. Препарат обладает хорошими органолептическими свойствами, что в совокупности с высокой эффективностью и безопасностью обеспечивает достаточную комплаентность пациентов.

Выводы

1. Пациентам с ограниченным псориазом вне зависимости от основного курса лечения (топические кортикостероиды, комбинированный препарат кальципотриол+бетаметазон, фототерапия) рекомендуется поддерживающая терапия кальципотриолом. Пациентам с PASI 100 баллов рекомендуется интермиттирующее использование препарата *Дайвонекс* с кратностью 2—3 раза в неделю на про-

тяжении 52 нед. Пациентам с PASI 90 и 75 баллов рекомендуется использование препарата кальципотриола 1—2 раза в день на протяжении 6—8 нед с целью достижения PASI 90—100 баллов с дальнейшей кратностью применения 2—3 раза в неделю до достижения общей продолжительности курса 52 нед.

2. Применение монопрепарата кальципотриола (*Дайвонекс*) обеспечивает стабильный длительный эффект на протяжении одного года и позволяет контролировать процесс у большинства пациентов (78,7 и 77,2% в 1-й и 2-й группах соответственно), при этом индекс PASI на протяжении года не превышает 5 баллов.

3. ДИКЖ у большинства пациентов на фоне поддерживающей терапии в сроки 3—6 мес имеет положительную динамику, в сроки 9—12 мес отмечается относительное ухудшение, что объясняется наступлением обострения у части пациентов.

4. В целом отмечается хорошая переносимость обоих режимов поддерживающего лечения. Побочные реакции наблюдаются со следующей частотой: ощущение жжения — в 5,8% случаев; покраснение — в 3,8%; зуд — в 10,6%; раздражение кожи — в 6,7%. Данные симптомы носили преимущественно слабовыраженный характер, и лишь в 2,9% случаев потребовалась отмена препарата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;21:370(9583):263-271.
2. Бакулев А.Л. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;1:112-117. [Bakulev AL. Primenenie gepatoprotektorov pri psoriaze: sravnitel'naya kliniko-laboratornaya i ul'trasonograficheskaya otsenka effektivnosti. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;1:112-117. (In Russ.)]
3. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(12):1999-2009.
4. Serbina NV, Salazar-Mather TP, Biron CA, Kuziel WA, Pamer EG. TNF/ iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection. *Immunity*. 2003;19:59-70.
5. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and Type 1 inflammatory gene expression. *Trends Immunol*. 2004;25:295-305.
6. Wolk K, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*. 2004;21:241-254.
7. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22(1):56-60.
8. Prins M, Krabbe PF, Swinkels QO, de Boo T, vande Kerkhof PC, van der Valk PG. The effect of treatment on quality of life in psoriasis patients. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:304-310.
9. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin*. 2005;23:681-694.
10. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:267-271.
11. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001;137:280-284.
12. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. 2006;212:123-127.
13. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1993;32:188-190.
14. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S57-S61.
15. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effects of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2002;4:512-518.
16. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориазная болезнь*. М. 2014. [Potekaev NN, Kruglova LS. *Psoriaticeskaya bolezni*. M. 2014. (In Russ.)]
17. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-659.
18. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом*. М. 2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriazom. M. 2013. (In Russ.)]
19. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006a;154:1155-1160.
20. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. Efficacy results of a 52-week randomized double-blind safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006b;213:319-326.
21. Круглова Л.С., Дворников С.К. Дайвобет — долгосрочный контроль над псориазом. *Con Med. «Дерматология»*. 2010;3:22-26. [Kruglova LS, Dvornikov SK. Daivobet — dolgosrochnyi kontrol' nad psoriazom. *Con Med. «Dermatologiya»*. 2010;3:22-26. (In Russ.)]
22. Круглова Л.С., Жукова О.В., Серов Д.Н. Эффективность фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона в лечении пациентов с вульгарным псориазом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;4:48-55. [Kruglova LS, Zhukova OV, Serov DN. Effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii kal'tsipotriola i betametazona v lechenii patsientov s vul'garnym psoriazom. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016;4:48-55. (In Russ.)]
23. Lea AP, Goa KL. Calcipotriol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of psoriasis. *Clin Immunother* 1996 Mar;5(3):230-248.