

СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ Скорочений виклад

A. Khachemoune, T. J. Phillips
Current Treatment Options in Psoriasis
Hospital Practice 2000 (15): 93-107

Псоріаз, який колись вважали захворюванням із домінуванням гіперпроліферації, тепер розглядають як аутоімунний феномен, при якому відбувається активація Т-клітин. Унаслідок цього до переліку традиційних засобів лікування додано нові імунодепресанти. Це відкрило нову сторінку в імуномодуляторній терапії, що ґрунтується на досягненнях біотехнології. Для 1—3% населення світу, що страждає від цього хронічного захворювання шкіри, перспективи для успішного і стійкого полегшення ще ніколи не були такими сприятливими.

Патофізіологія

Протягом останнього десятиліття дослідники засвідчили, що імунна система (особливо активовані Т-клітини) відіграють інтегральну роль у патогенезі псоріазу. Дерма і епідерміс псоріатичних уражень містять підвищену кількість антиген-презентуючих клітин (таких як макрофаги, клітини Лангерганса і дендритичні клітини), які є сильними стимуляторами Т-клітин. Повна активація Т-клітин, особливо клітин CD4, індукує вивільнення інтерлейкіну-2 та альфа-інтерферону, які, своєю чергою, індукують гіперпроліферацію кератиноцитів і подальшу стимуляцію Т-клітин.

Хоча ще не встановлено чіткого типу успадкування, пацієнти з псоріазом часто мають сімейний анамнез цього захворювання. Як і багато аутоімунних хвороб, псоріаз асоціюється з численними локусами на різних хромосомах.

Екзогенні фактори також можуть відігравати роль. Нещодавно виявлено геном вірусу 5 людської папіломи у псоріатичних кератиноцитах. Стрептококи можуть провокувати псоріатичну реакцію, можливо, вони діють як суперантиген, який запускає імунний каскад і призводить до формування псоріатичних уражень. Тригерами початку псоріазу можуть стати численні медикаменти, зокрема бета-блокатори, літій, нестероїдні протизапальні препарати і прогестероновмісні пероральні контрацептиви.

Місцеве лікування

Місцеве лікування, як звичайно, показане, коли псоріаз уражує не більше 20% поверхні тіла. Застосовують такі засоби: пом'якшуючі, кератолітики, кортикостероїдні мазі і креми, вугільний дьоготь, антралін, мазь кальципотрієну і тазаротен.

Пом'якшуючі засоби сприяють гідратації, зм'якшенню і відшаруванню псоріатичних бляшок. Зволожувачі на водній основі менш жирні, як засоби на олії, однак їх треба частіше накладати. Сильніші пом'якшуючі засоби, такі як вазелін або аквафорова мазь, ефективніші, але косметично менш привабливі для пацієнтів.

Мазь саліцилової кислоти традиційно застосовували завдяки її кератолітичній дії. Як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з вугільним дьогтем чи місцевими формами кортикостероїдів, саліцилова кислота (2—10%) допомагає пом'якшити і видалити псоріатичну луску. Вона також підвищує ефективність місцевих кортикостероїдів або вугільного дьогтю шляхом посилення їхньої абсорбції. Саліцилову кислоту не можна застосовувати навколо очей через її подразнюючий ефект.

Вугільний дьоготь і ультрафіолетове опромінення. Хоча вугільний дьоготь десятиліттями застосовували для лікування псоріазу, його механізм дії все ще остаточно не з'ясовано. Деякі дослідження засвідчили, що вугільний дьоготь пригнічує синтез ДНК, діючи, таким чином, як цитостатик.

Засоби, що містять вугільний дьоготь, можуть усувати псоріатичні бляшки, однак їх застосування обмежене через неприємний запах, забруднення і подразнення нормальної шкіри. Вугільний дьоготь часто додають до шампуню для запобігання псоріатичному ураженню волосистої частини голови.

Комбіноване лікування вугільним дьогтем і опроміненням, уперше описане Гекерманом у 1925 році, все ще широко застосовують у Сполучених Штатах. У поєднанні з ультрафіолетовим опроміненням В (УФО-В) 1% сирий вугільний дьоготь у складі гідрофільної мазі накладають на шкіру перед початком щоденної фототерапії із застосуванням мінімально еритемогенних доз УФО-В. Ремісії досягають у принаймні 80% пацієнтів, часто її можна підтримувати сеансами переміжної фототерапії УФО-В. Недоліками методу є тривалий час процедур, неприємний запах дьогтевмісних препаратів і необхідність проведення щонайменше 30 сеансів лікування для досягнення відчутного результату. Таке поєднання зменшує загальну дозу ультрафіолетового опромінення, необхідну для очищення псоріатично-зміненої шкіри. Втім, лікувальна ефективність методу суттєво не вища, ніж при проведенні лише ультрафіолетового опромінення чи монотерапії дьогтем.

Антралін є найпопулярнішим методом місцевого лікування в багатьох європейських країнах і деяких американських центрах. Найчастіше його призначають за схемою Інграма, що включає щоденні ванни з вугільним дьогтем, фототерапію УФО-В і аплікацію на 24 години антралінової пасту, яка містить саліцилову кислоту (для запобігання окисленню антраліну до неактивних сполук). Антралін окислюється до кольорових складників, які забарвлюють шкіру й одяг у коричневий колір. Він також подразнює ділянки шкіри, що прилягають до зони ураження. Ці побічні ефекти можна зменшити шляхом включення в лікування антиоксидантів та засобів, що зв'язують вільні радикали.

Антралін у поєднанні з парафіном застосовують для короткотривалої контактної терапії з метою зменшення подразнення здорової шкіри. Цей метод полягає в застосуванні щораз вищих концентрацій препарату (від 0,05% до 0,5%). Дозування збільшують відповідно до реакції пацієнта. Препарат накладають один або два рази на день на 10–20 хвилин. Його усувають бавовняною салфеткою, змоченою в олії чи м'якому детергенті, а після цього пацієнт приймає душ або ванну. Лікування антраліном може усунути прояви псоріазу протягом трьох тижнів, однак воно залишає темно-коричневі плями.

МІСЦЕВІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ є найпоширенішим методом лікування у Сполучених Штатах завдяки короткотривалій ефективності, доброму сприйнятті пацієнтами і відносно низькій вартості. Пацієнти ліпше дотримуються призначеного режиму лікування, ніж при застосуванні інших препаратів місцевої дії, оскільки стероїди не подразнюють і не забарвлюють шкіру.

Місцеві стероїди класифікують у сім класів (I–VII), відповідно до зниження їхньої потужності. Для лікування псоріазу, як звичайно, застосовують перший клас препаратів (найпотужніші), хоча для міжскладкових зон (пахвова і пахвинна ділянки) показані препарати слабшої дії. Ефективність місцевих стероїдів можна поліпшити шляхом накладання пластикової оклюзуючої плівки поверх мазі. Віднедавна для лікування псоріазу волосистої частини голови схвалено застосування 0,12% бетаметазону валерату. Препарат має пінисту основу, яка стає рідкою при контакті зі шкірою, сприяючи відкладанню стероїда на шкірі голови.

Тривала терапія місцевими формами кортикостероїдів може зумовити потоншення шкіри, появу стрій, телеангіектазій, пурпури, маскування місцевих інфекцій, гіпопігментації і виникнення толерантності (тахіфілаксії). Пролонговане застосування місцевих кортикостероїдів I-го класу може викликати виникнення гіпоталамічно-гіпофізарно-наднирникової супресії, особливо в дітей.

КАЛЬЦИПОТРИЄН, відомий також як кальципотріол, є місцевим аналогом вітаміну D. Кальципотрієнова мазь безбарвна, не плямить одягу, однак викликає незначне подразнення (особливо на обличчі). Є повідомлення про виникнення гіперкальціємії при застосуванні вдвічі більшої тижневої дози, ніж максимально рекомендована (100 г). Необхідна обережність при застосуванні кальципотріолу в осіб похилого віку і пацієнтів з порушенням ниркової функції.

Нещодавно до лікувального арсеналу псоріазу увійшов ретиноїд місцевої дії **ТАЗАРОТЕН**, у формі 0,05% і 0,1% гелю. Тазаротен не належить до кортикостероїдів, що є його перевагою, однак він може викликати подразнення нормальної шкіри (еритему, свербіння). Порівняння тазаротену із кортикостероїдом фтороцинонідом засвідчило, що тазаротен зумовлює триваліші ремісії. Серед пацієнтів із добрим початковим результатом лікування (очищення 50% і більше площі псоріатичних уражень) рецидиви після припинення лікування виникали протягом трьох місяців у 55% тих, кому призначали фтороцинонід, у 37% осіб, які застосовували 0,05% тазаротеновий гель, і в 18% пацієнтів, які користувались 0,1% гелем тазаротену.

КОМБІНОВАНЕ МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ

З'ясувалося, що суміш 10% саліцилової кислоти і клобетазолової мазі дуже ефективна. Саліцилова кислота посилює проникнення стероїду. Комбінація кальципотрієну і стероїду I класу галобетазолу, яку призначали один раз на день, була ефективнішою, ніж окреме застосування кожного з препаратів по 2 рази на день. Послідовне застосування місцевих кортикостероїдів і тазаротену може знизити подразнення шкіри, яке часто спостерігають при використанні самого лише тазаротену, і може запобігти виникненню індукованої стероїдом атрофії шкіри.

Деякі препарати не слід поєднувати. Змішування саліцилової кислоти з кальципотрієном призводить до повної інактивації кальципотрієну. Поєднання кальципотрієну з гідрокортизону валератом зумовлює суттєве зменшення ефективності кальципотрієну протягом кількох днів.

Крім вугільного дьогтю, з фототерапією можна поєднувати й інші препарати місцевої дії. Коли кальципотрієн накладають місцево після лікування псораленом метоксалену і ультрафіолетовим опроміненням А чи В, псоріатичні ураження швидше очищуються і можна зменшити загальну дозу опромінення. Ефект тазаротену також посилюється при поєднанні із УФО-А чи УФО-В. Для підтримання ремісії після досягнення ефекту лікування можна застосовувати пульс-терапію кальципотрієном двічі на день у суботу — неділю в поєднанні з галобетазолу пропіонатом двічі на день у суботу — неділю.

ФОТОТЕРАПІЯ І СИСТЕМНЕ ЛІКУВАННЯ

Системне лікування треба резервувати для пацієнтів, у яких залишаються фізично, соціально чи економічно інвалідизуючі прояви псоріазу, що не зреагували на місцеве лікування. Потреба в такому лікуванні виникає у приблизно 20% хворих на псоріаз (табл. 1). Агресивніше лікування може бути потрібним, якщо хвороба уражує понад 20% поверхні тіла. Співвідношення ризику і користі при системному лікуванні треба визначати індивідуально для кожного пацієнта.

ФОТОТЕРАПІЯ УФО-В. Фототерапія УФО-В в широкому діапазоні довжин хвиль від 290 до 320 нм тривалий час відігравала основну роль у лікуванні середньої вираженості і важких форм псоріазу. Опромінення УФО-В можна застосовувати як самостійний метод або в поєднанні з вугільним дьогтем. Монотерапія УФО-В ефективна при помірно виражених формах псоріазу (з ураженням менш

Таблиця 1.
Системні препарати для лікування псоріазу

| | Терапевтичний клас | Основні побічні ефекти |
|-------------------------------------|---|---|
| Препарати, схвалені офіційно | | |
| Ацитретин | Ретиноїд | Сухість шкіри і слизових, відшарування шкіри на долонях і підшвах, алопеція, ламкість шкіри, потоншення нігтів, гіперліпідемія, підвищення рівня печінкових ферментів, тератогенність |
| Циклоспорин | Інгібітор кальциневрину | Нефротоксичність, гіпертензія, гірсутизм, гіперплазія ясен |
| Метотрексат | Антиметаболіт (антагоніст фолієвої кислоти) | Шлунково-кишкові розлади, пригнічення кісткового мозку, гепатотоксичність |
| Експериментальні препарати | | |
| Гідроксисечовина | Антиметаболіт (аналог пуринів) | Пригнічення кісткового мозку |
| Мікофенолату мофетил | Антиметаболіт | Шлунково-кишкові розлади, анемія, лейкопенія, інфекції |
| Такролімус | Інгібітор кальциневрину | Нефропатія, парестезія, діарея |
| 6-Тіогуанін | Антиметаболіт (аналог пуринів) | Пригнічення кісткового мозку |

ніж 10% поверхні тіла), які добре не відреагували на місцеве лікування. Фототерапія усуває 60–80% уражень.

УФО-В у вузькому діапазоні 311 нм набуває чимраз більшого застосування у Сполучених Штатах. Дослідження засвідчили, що вузькодіапазона фототерапія УФО-В ефективніша, ніж фототерапія в широкому діапазоні. Однак вузькодіапазона фототерапія вимагає тривалішого часу експозиції. Вона менш ефективна, ніж ПУФО-А-терапія. Для оцінки віддалених наслідків застосування вузькодіапазона УФО-В терапії потрібні проспективні дослідження.

ПУФО-А-терапія поєднує фототерапію УФО-А (довжина хвиль 320–400 нм) із застосуванням псоралену метоксалену. Метоксален, який зумовлює фотосенсибілізацію, приймають перорально за 2 години до сеансу фототерапії УФО-А. Запропоновані пояснення механізму дії ПУФО-А-терапії включають: 1) проникнення метоксалену в ДНК із формуванням перехресних зв'язків між нитками ДНК, що впливає на синтез ДНК і блокує проліферацію клітин; 2) пригнічення клітинно-опосередкованої імунної відповіді в уражених ділянках шкіри.

Кандидатами для проведення ПУФО-А-терапії є пацієнти, які адекватно не відреагували на місцеве лікування або на терапію УФО-В, а також особи з ураженням не менше 20% поверхні тіла. ПУФО-А-терапія є високоефективним методом, індукуючи ремісію приблизно річної тривалості, порівняно з 6-місячною — під дією терапії широкодіапазона УФО-В. У понад 85% пацієнтів ураження шкіри зникають після 20–30 сеансів фотохіміотерапії.

ПУФО-А-терапію призначають, як звичайно, два-три рази на тиждень. Підтримуюча терапія є менш інтенсивною, часто вона полягає тільки в одному сеансі лікування раз на два-чотири тижні і, врешті-решт, його припиненні.

До короткотермінових побічних ефектів ПУФО-А-терапії належить нудота (у 15% пацієнтів). Можуть також траплятися пекучі відчуття або важкий свербіж. Злоякісні ураження, особливо плоскоклітинний рак, є загальновідомими віддаленими ускладненнями терапії, які залежать від кумулятивної дози УФО-А. В одному з досліджень один чи кілька випадків плоскоклітинного раку виникли у 8% пацієнтів, які отримали 2000—4000 джоулів, і в 15% тих, хто отримав 4000 джоулів. Немає даних про ту кількість сеансів ПУФО-А-терапії, при якій починає суттєво зростати ризик виникнення меланоми. Для зменшення ризику раку шкіри геніталій у чоловіків важливо закривати неуразені частини геніталій під час лікування й обмежити експозицію УФО-А лише ураженими ділянками. Після 150 сеансів ПУФО-А-терапії пацієнтів слід переводити на пероральне лікування.

Емульсійну ПУФО-А терапію запропонували як потенційно безпечнішу альтернативу до традиційної ПУФО-А терапії. При цьому методі за 5 хвилин — 2 години перед проведенням УФО-А на шкіру накладають лосьйон або емульсію, що містить триметилпсорален або 8-метоксипсорален. В інших моментах протокол лікування нагадує загальноприйнятту ПУФО-А терапію. Емульсійна ПУФО-А терапія дає змогу уникнути нудоти, характерної для системної дії псоралену. Вона більш показана при локалізованих формах псоріазу, особливо ураженні долонь і підшов. Вадами методу є ризик важких місцевих фототоксичних реакцій і плямиста пігментація.

РЕТИНОЇДИ З'ясувалося, що метаболіти вітаміну А ефективні в лікуванні псоріазу. Ретиноїдом вибору став ацитретин. Цей препарат має сприятливі фармакокінетичні властивості, зокрема значно коротший період напіввиведення, ніж його попередник етретинат. Оптимальна доза при монотерапії коливається від 25 до 50 мг на день, починають з 10—25 мг на день і за необхідності її поступово збільшують для підвищення ефективності. Загальна частота повної ремісії, як звичайно, не перевищує 50%. Вищі дози (50—75 мг на день) зумовлюють швидшу та, імовірно, повнішу відповідь, але вони пов'язані із значно частішим виникненням побічних ефектів.

Монотерапія ацитретином найефективніша при пустульозному і еритродермічному псоріазі. При псоріазі з бляшками переважно застосовують комбіновані схеми лікування з іншими системними препаратами чи УФО. У таких випадках ліпше починати з нижчих дозувань ацитретину (10—25 мг на день).

Пероральні ретиноїди мають виражену тератогенну дію. Для всіх жінок дітородного віку обов'язково треба призначити контрацепцію за місяць до початку, під час і протягом трьох років після закінчення лікування ацитретином. Також рекомендуйте пацієнтам уникати вживання алкоголю під час і протягом 2 місяців після припинення лікування. Іншими потенційними побічними ефектами ацитретину є облісіння, формування піогенних гранулом, потоншення нігтів, оніхомадез (*відшарування нігтів*), риніт, хейліт, реакції фотосенсибілізації, ксерофтальмія і гіперостоз (гіпертрофія кісток).

МЕТОТРЕКСАТ. Дерматологи застосовували метотрексат для лікування важких випадків вульгарного (бляшкового), еритродермічного і пустульозного псоріазу упродовж більш ніж 30 років. Препарат зменшує синтез ДНК і, таким чином, інгібує мітози і проліферацію тих клітин, які швидко діляться. Він впливає на імунну систему, зменшуючи активність лімфоцитів і моноцитів, продукцію цитокінів і функцію нейтрофілів.

Ретельний добір пацієнтів і уважне спостереження є передумовами оптимального лікування метотрексатом. Пацієнти з алкоголізмом, діабетом, ожирінням

або захворюваннями печінки не є відповідними кандидатами. Усі пацієнти мають ризик виникнення побічних ефектів (від нудоти до виникнення злоякісних пухлин — таблиця 2).

Таблиця 2.
Протипоказання до застосування і побічні ефекти метотрексату

| |
|---|
| АБСОЛЮТНІ ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ: |
| <i>Вагітність</i> |
| <i>Годування грудьми</i> |
| <i>Діти ясельного віку</i> |
| ВІДНОСНІ ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ: |
| <i>Активне інфекційне захворювання</i> |
| <i>Вживання алкоголю</i> |
| <i>Цироз</i> |
| <i>Гепатит</i> |
| <i>Імунодефіцитний стан</i> |
| <i>Лейкопенія</i> |
| <i>Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв)</i> |
| <i>Важка анемія</i> |
| <i>Відмова застосовувати контрацептиви</i> |
| ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ: |
| <i>Анорексія</i> |
| <i>Біль голови</i> |
| <i>Виникнення злоякісних уражень</i> |
| <i>Виразкування у ділянці хронічних псоріатичних уражень</i> |
| <i>Виразки слизових оболонок</i> |
| <i>Гепатотоксичність</i> |
| <i>Нездужання</i> |
| <i>Діарея</i> |
| <i>Лейкопенія</i> |
| <i>Нудота</i> |
| <i>Пневмоніт</i> |
| <i>Пригнічення кісткового мозку</i> |
| <i>Стоматити</i> |
| <i>Тератогенний ефект</i> |

Перед лікуванням рекомендують виконати такі лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, кількість тромбоцитів, показники печінкової функції, рівень креатиніну і залишкового азоту в сироватці. Деякі дослідники рекомендують визначити рівень фолієвої кислоти, особливо в пацієнтів похилого віку. Протягом кількох перших місяців лікування треба щотижня виконувати загальний аналіз крові. Після досягнення стабільної дози метотрексату можна збільшити інтервал між проведенням контрольних аналізів. У пацієнтів без факторів ризику захворювання печінки біопсію цього органа виконують після досягнення кумулятивної дози пре-

парату 1,5 г. Повторні біопсії печінки треба призначати після введення усіх наступних додаткових кумулятивних 1—1,5 г метотрексату.

Кожен пацієнт повинен отримувати пробну дозу метотрексату перед початком лікування для оцінки толерантності. Рекомендують починати з дози 7,5 мг раз на тиждень або цю дозу ділять на 3 рази для зменшення вираженості побічних шлунково-кишкових ефектів. Деякі автори рекомендують додаткове введення фолієвої кислоти (1 мг/день) для зменшення як шлунково-кишкових, так і гематологічних побічних ефектів.

ЦИКЛОСПОРИН лише недавно увійшов до арсеналу лікування псоріазу. Цей імунодепресант інгібує продукування інтерлейкіну-2, пригнічуючи таким чином імунітет, опосередкований через Т-клітини. Очищення уражень шкіри починається вже через 2 тижні після початку лікування в дозі 2,5—4 мг/кг/день (кожну дозу ділять на два прийоми). Суттєве поліпшення у більшості пацієнтів настає до 12 тижня лікування. Пацієнт повинен приймати по 2,5 мг/кг/день принаймні 4 тижні. Дозу можна збільшувати або зменшувати на 0,5 мг/кг/день через кожні 2 тижні залежно від клінічного ефекту й переносимості.

Дослідження перед початком лікування повинно включати ретельний збір анамнезу, клінічне обстеження (з дворазовим вимірюванням тиску), біохімічні тести, загальний аналіз крові і дворазове визначення рівня креатиніну сироватки. Контрольні обстеження повторюють кожних два тижні протягом перших 2—3 місяців лікування, а після цього — щомісяця. Дозування треба знизити, якщо рівень креатиніну підвищується на 30% від вихідних показників.

Основними побічними ефектами циклоспорину, крім нефротоксичності, є гіпертензія, гірсутизм і гіперплазія ясен. Також повідомляли про випадки лімфоми.

Пацієнтів не слід лікувати циклоспорином безперервно довше, ніж рік часу. Інтермітуючі короткі курси циклоспорину є безпечними й ефективними для очищення середньої важкості і важкого псоріазу, і в деяких пацієнтів можуть індукувати тривалі ремісії.

МІКОФЕНОЛАТУ МОФЕТИЛ. Цей імуносупресивний препарат призначають для запобігання відторгненню трансплантата. Тепер його вивчають щодо можливості лікування псоріазу та інших дерматологічних розладів. Рекомендована доза становить по 1 г 2 рази на день або по 500 мг 4 рази на день. Максимальна добова доза становить 3 г. Тривалість лікування сягає 12 тижнів.

Мікофенолату мофетил має добрий профіль безпечності і, як звичайно, його добре переносять. Основними побічними ефектами є шлунково-кишкові розлади, лейкопенія та інфекції (наприклад оперізуючий лишай). Протягом першого місяця лікування треба щотижня робити загальний аналіз крові, потім до 3-х місяців — кожні 2 тижні, а після цього — один раз на місяць.

Механізм дії **ТАКРОЛІМУСУ** (ФК-506) нагадує той, що має циклоспорин. У подвійносліпому, плацебо-контрольованому європейському багатоцентровому дослідженні пероральний такролімус був ефективним для лікування стійкого вульгарного (бляшкового) псоріазу в добовій дозі 0,1—0,15 мг/день. Найчастішими побічними ефектами були парестезії і діарея. Рекомендації моніторингу є аналогічними до тих, що застосовують при лікуванні циклоспорином. Місцеві форми такролімусу при псоріазі неефективні.

ГІДРОКСИСЕЧОВИНА. Гідроксисечовина, незважаючи на свою обмежену ефективність у вигляді монотерапії, може мати вищу ефективність у поєднанні з ретиноїдами чи фототерапією. Її застосування обмежується переважно пригніченням функції кісткового мозку.

ТІОГУАНІН. Антиметаболіт 6-тіогуанін, як повідомляють, ефективний для пацієнтів з важким псоріазом. Через ризик мієлосупресії треба виконувати кожні

два тижні загальний аналіз крові і визначення кількості тромбоцитів, а при збільшенні дози ці аналізи роблять щотижня. Препарат треба відмінити, якщо кількість тромбоцитів падає нижче 125 000/мкл або рівень лейкоцитів — нижче 4000/мм³.

КОМБІНОВАНЕ СИСТЕМНЕ ЛІКУВАННЯ

Для отримання адекватного ефекту деякі пацієнти потребують комбінованого лікування. Свою ефективність у таких випадках довели декілька комбінацій (табл. 3).

Обираючи засоби для комбінованої терапії, важливо добирати такі препарати, що взаємно не посилюватимуть токсичності. Поєднання циклоспорину в невеликих дозах (2—3 мг/кг/день) із метотрексатом у низьких дозах (5—7,5 мг/кг/день) апробовано для лікування ревматоїдного артриту і може забезпечити чудові результати лікування важкого псоріазу. Поєднання вузькодіапазонного УФО-В з кальципотріолом, імовірно, є багатобічною схемою, хоча поки що немає даних про віддалені результати її застосування.

Таблиця 3.
Комбіноване системне лікування псоріазу

| | | |
|------------------|---|--|
| Метотрексат | + | фототерапія (ПУФО-А чи УФО-А) |
| Метотрексат | + | місцеві кортикостероїди |
| Метотрексат | + | ацитретин |
| Ацитретин | + | фототерапія (ПУФО-А чи УФО-А) |
| Метотрексат | + | ацитретин + фототерапія (ПУФО-А або УФО-В) |
| Гідроксисечовина | + | фототерапія (ПУФО-А чи УФО-В) |
| Гідроксисечовина | + | ацитретин |
| Циклоспорин | + | метотрексат |
| Кальципотріол | + | фототерапія (УФО-В) |

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ

Послідовна терапія може максимально стабілізувати короткотривале поліпшення стану при псоріазі і забезпечити адекватний довготерміновий контроль з мінімальними побічними ефектами (табл. 4).

Найпопулярнішим засобом місцевої послідовної терапії псоріазу є кортикостероїдні мазі I класу і кальципотрієн. Для пацієнтів, що потребують системного лікування, ацитретин і циклоспорин є ідеальним поєднанням, оскільки побічні ефекти цих двох препаратів великою мірою не збігаються. Крім того, ретиноїд може зменшувати ризик індукованого циклоспорином раку шкіри.

Для отримання швидкого очищення шкіри циклоспорин призначають у дозі 4—5 мг/кг/день. У проміжній фазі додають ацитретин (25 мг/день) і згодом дозу поступово збільшують. Коли досягають суттєвого поліпшення, дозу циклоспорину повільно знижують до повної відміни. Пацієнт залишається тільки на ацитретині. Для підтримання адекватного ефекту можна розпочати ПУФО-А-терапію з ацитретином. Пацієнта також можна перевести на УФО-В для зменшення до мінімуму канцерогенного ризику ПУФО-А-терапії.

НОВІ ПІДХОДИ

Як уже було сказано, є докази, що стрептококові антигени можуть запустити імунний каскад, який призводить до виникнення псоріазу. Тому тепер триває про-

спективне контрольоване дослідження для визначення ефективності перорального кліндаміцину в лікуванні цього захворювання.

Посилена експресія факторів ангиогенезу у псоріатичних бляшках стала причиною вивчення терапії екстрактами з акул'ячих хрящів, які блокують ангиогенез. Це лікування засвідчило лише помірну ефективність.

Тепер тривають дослідження деяких нових біотехнологічних методів лікування псоріазу, що діють на імунну систему. До них належать зливні протеїни, моноклональні антитіла, цитокіни, вакцини проти Т-клітинних рецепторів, генна терапія.

Зливні протеїни. Зливний протеїн DAB39IL-2 складається з інтерлейкіну-2, який приєднаний до дифтерійного токсину. DAB39IL-2 специфічно зв'язується з високоафінними рецепторами на активованих Т-клітинах. Після зв'язування він проникає у клітину, токсин вивільняється, зумовлюючи загибель клітини.

МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА. Результати попередніх досліджень свідчать, що моноклональні антитіла, спрямовані проти Т-клітин, анти-CD11a, можуть бути корисними при псоріазі. Також тривають спроби синтезу моноклональних антитіл, які блокують активацію Т-клітин CD4.

ЦИТОКИНИ. Численні цитокіни, залучені до регуляції імунного процесу, підлягають вивченню як потенційні нові методи лікування псоріазу.

ВАКЦИНИ ПРОТИ РЕЦЕПТОРІВ Т-КЛІТИН. Розроблено кілька вакцин проти рецепторів Т-клітин, нині їх досліджують у пацієнтів із псоріазом.

ГЕННА ТЕРАПІЯ. Уже встановлено, які хромосоми залучені до процесу виникнення псоріазу. Також ідентифіковано багато генів, залучених до експресії хвороби. Вважають, що генна терапія стане однією з найважливіших ділянок лікування псоріазу в новому тисячолітті.

Підготував *Володимир Семенів*