

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ПСОРІАЗ, ВКЛЮЧАЮЧИ ПСОРИАТИЧНІ АРТРОПАТІЇ
Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2015

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Літус Олександр Іванович	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к), заступник голови робочої групи з клінічних питань до 29.05.2014;
Степаненко Віктор Іванович	завідувач кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, Президент Української асоціації лікарів-дерматовенерологів та косметологів, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за напрямком «Дерматовенерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к), заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н., ст.н.с., заступник голови робочої групи з методології;
Андрашко Юрій Володимирович	завідувач кафедрою шкірних та венеричних хвороб з курсами ВІЛ-інфекції, патоморфології та фтизіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету;
Барна Ольга Миколаївна,	завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Болотна Людмила Анатоліївна	завідувач кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Борткевич Олег Петрович	професор кафедри терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія» (згідно з наказом МОЗ України від 04.07.2011 № 135-О);

Возіанова Світлана Віталіївна	доцент кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н.;
Денисенко Ольга Іванівна	завідувач кафедри дерматовенерології та фтизіатрії Вищого державного навчального закладу «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор;
Калюжна Лідія Денисівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча дерматовенерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к) до 29.05.2014;
Корольова Жаннета Валентинівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за напрямком «Дитяча дерматовенерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к);
Кутасевич Яніна Францівна	Директор Державної установи «Інститут дерматології та венерології» Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор;
Литинська Тетяна Олександрівна	доцент кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н., доцент;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Маштакова Ірина Олексіївна	старший науковий співробітник відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», к.м.н.;

Назаркевич О.Я.	представник громадської організації «Українська асоціація псоріазу», пацієнт;
Охотнікова Олена Миколаївна	завідувач кафедри педіатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Сизон Оріся Орестівна	доцент кафедри сімейної медицини, поліклінічної справи та дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к.м.н., доцент;
Свирид Сергій Григорович	професор кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н., професор;
Степаненко Роман Леонідович	асистент кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;
Турик Ніна Василівна	головний лікар Київської міської шкірно-венерологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації за напрямком «Дерматовенерологія дитяча»;
Франкенберг Аркадій Артурович	головний лікар комунального закладу «Дніпропетровський обласний шкірно-венерологічний диспансер», к.м.н., доцент;
Хара Олександр Іванович	головний лікар комунальної установи Тернопільської обласної ради «Тернопільський обласний шкірно-венерологічний диспансер», головний позаштатний спеціаліст Головного управління охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації за спеціальністю «дерматовенерологія», к.м.н., доцент;
Хобзей Кузьма Миколайович	лікар-дерматовенеролог клініки «Інститут псоріазу та хронічних дерматозів»;
Шупенько Микола Михайлович	доцент кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н., доцент.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.тех.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»:
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Бондар Сергій Анатолійович	завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.м.н., доцент;
Дашук Андрій Михайлович	завідувач кафедри дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету, д.м.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2018 рік

ЗМІСТ

Список скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

Шкали доказів і градації рекомендацій

1. Вступ

1.1. Потреба в настанові

1.2. Компетенції настанови

1.3. Термінологія

1.4. Заява про наміри

2. Ключові рекомендації

3. Алгоритм лікування

4. Основні положення

4.1. Визначення псоріазу

4.2. Генетика та етіопатогенез псоріазу

4.3. Класифікація псоріазу

4.4. Клінічні прояви

4.5. Позашкірні форми псоріазу та їх клінічні прояви

5. Діагностика, оцінка та моніторинг

5.1. Діагностика псоріазу

5.2. Діагностика та диференційний діагноз псоріатичного артриту

5.3. Супутні захворювання

5.4. Моніторинг активності захворювання та відповіді на лікування

6. Лікування псоріазу

6.1. Терапевтичні цілі лікування пацієнта з псоріазом

6.2. Лікування в закладах первинної медичної допомоги

6.3. Лікування псоріазу в умовах закладу спеціалізованої медичної допомоги

7. Лікування псоріатичного артриту

7.1. Лікування псоріатичного артриту в умовах закладу спеціалізованої медичної допомоги

7.2. Організація надання медичної допомоги

7.3. Фармакотерапія

8. Надання інформації

8.1. Інформування та навчання пацієнта

8.2. Перелік документів для надання інформації

8.3. Джерела додаткової інформації

9. Впровадження настанови

9.1. Ресурси для впровадження ключових рекомендацій

9.2. Аудит теперішньої практики

9.3. Стратегія впровадження

9.4. Додаткові рекомендації для медичних працівників Шотландії (NHS Шотландія) від Проекту «Підвищення якості медичної допомоги» (NHS Quality Improvement) Шотландії і Медичного Консорціуму Шотландії

10. Наукова доказова база

10.1. Систематичний огляд літератури

10.3. Огляд і оновлення

11. Розробка настанови

11.1. Вступ

11.2. Група з розробки настанови

11.3. Подяки

11.4. Консультації та експертна оцінка

Список літератури

Додатки

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АКН	–	адаптована клінічна настанова
АнС	–	анкілозуючий спондиліт
АПФ	–	ангіотензин-перетворюючий фермент
БНФ	–	Британський національний формуляр
ВР	–	відносний ризик
всУФ-Б	–	середньохвильові ультрафіолетові промені вузького спектру
ГКС	–	глюкокортикостероїди
ДІ	–	довірчий інтервал
ЗЗК	–	запальні захворювання кишечника
ІІ	–	інтерлейкін
ІМ	–	інфаркт міокарда
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
МКХ	–	Міжнародна класифікація хвороб
МФД	–	мінімальна фототоксична доза
МЕД	–	мінімальна еритемна доза
ПсА	–	псоріатичний артрит
ПУФА	–	фототерапія довгохвильовими ультрафіолетовими променями та псораленом
РА	–	ревматоїдний артрит
РКВ	–	рандомізоване контрольоване випробування
РФ	–	ревматоїдний фактор
СРБ	–	С-реактивний білок
УФА	–	довгохвильові ультрафіолетові промені
УФ-В	–	середньохвильові ультрафіолетові промені
ФНП	–	фактор некрозу пухлини
шсУФ-В	–	середньохвильові ультрафіолетові промені широкого спектру
ЦД	–	цукровий діабет
ЯЖ	–	якість життя
ACR	–	American College of Rheumatology, Американський коледж ревматології
ASAS	–	Assessment of SpondyloArthritis international Society, Міжнародне товариство з оцінки спондилоартритів
BASDAI	–	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, інтегральний індекс активності хвороби Бехтерева

BASFI	– Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, інтегральний функціональний індекс хвороби Бехтерева
BSA	– body surface area, площа поверхні тіла
CASPAR	– Classification criteria for Psoriatic Arthritis, критерії класифікації для захворювання на псоріатичний артрит
CPDAI	– Composite Psoriatic Disease Activity Index, індекс комплексної оцінки активності псоріатичної хвороби
DAS	– disease activity score, оцінка активності хвороби
DIDS	– Dermatology Index of Disease Severity, дерматологічний індекс тяжкості захворювання
DLQI	– Dermatology Life Quality Index, дерматологічний індекс якості життя
DMARD	– disease-modifying anti-rheumatic drug, хворобо-модифікуючі протиревматичні лікарські засоби
PASE	– Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Tool, інструмент скринінгу та оцінки псоріатичного артрити
PASI	– Psoriasis Area and Severity Index, індекс площі та тяжкості псоріазу
PEST	– Psoriasis Epidemiology Screening Tool, псоріатичний епідеміологічний скринінговий інструмент
PGA	– physician's global assessment, загальна оцінка лікаря
PsARC	– Psoriatic Arthritis Response Criteria, критерії відповіді псоріатичного артрити
SMC	– Scottish Medicines Consortium, Шотландський консорціум лікарських засобів

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Клінічна настанова має рекомендаційний характер і є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)**.

Даний документ містить рекомендації, засновані на доказах щодо діагностики та лікування псоріазу та псоріатичного артриту у дорослих. Вона включає положення стосовно ранньої діагностики, обстеження на супутні захворювання, оцінку тяжкості захворювання, проведення немедикаментозної терапії, психотерапії, загальних оздоровчих заходів, місцевого лікування, світлолікування, лікування системними засобами, біологічної терапії, а також направлення пацієнтів на консультацію, лікування та надання інформації для пацієнтів.

Окремі положення цієї настанови доповнені інформацією з наступних джерел:

- 1. German evidence-based guidelines. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)**
- 2. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. (2008)**
- 3. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics (2008)**
- 4. American Academy of Dermatology. 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 (2009)**
- 5. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents (2009)**
- 6. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy (2009)**
- 7. Treatment recommendations for psoriatic arthritis for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis - GRAPPA (2009)**

Запропонована адаптована клінічна настанова (АКН) не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень АКН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і

лікування у медичному закладі. Адаптована клінічна настанова «Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, лікарських засобів та організаційних засад медичної допомоги.

На основі адаптованої клінічної настанови «Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії», у якому використані доказові положення АКН щодо ефективності медичних втручань, які також слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам з псоріазом.

Представлена АКН має бути переглянута мультидисциплінарною робочою групою за участю головних позаштатних спеціалістів МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників та інших організацій, зацікавлених у підвищенні якості медичної допомоги не пізніше 2018 року.

ШКАЛИ ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Рівні доведеності первинних даних та градація сили рекомендацій (настанова SIGN)

Рівні доведеності первинних даних	
1++	Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Належним чином проведений мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки
1-	Мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісний систематичний огляд досліджень «випадок-контроль» або когортних досліджень Високоякісні дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2+	Належним чином проведені дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і допустимою вірогідністю причинного зв'язку
2-	Дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Думка експерта
Градація сили рекомендацій*	
А	Як мінімум один мета-аналіз, систематичний огляд або РКВ, оцінені як 1++ і застосований для цільової популяції; або систематичний огляд РКВ або сукупність відомостей в основному з досліджень 1+, прямо застосованих для цільової популяції і які мають узгоджувані результати
В	Сукупність доказів включає 2++ дослідження, прямо застосовані до цільової популяції, мають узгоджувані результати; або мають результати досліджень з 1++ або 1+, що екстраполюються на цільову популяцію
С	Сукупність доказів включає 2+ дослідження, застосовані для цільової популяції, мають узгоджувані результати; або екстрапольовані докази з 2++ дослідженнями
D	Докази 3 або 4; або екстрапольовані дані з 2+ досліджень
Експертна думка щодо правильної практики	
✓	Рекомендована краща практика з клінічного досвіду розробників КН

**Рівні доказів рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендацій.*

Рівні доведеності первинних даних (настанови American Academy of Dermatology)*

Рівні доведеності первинних даних	
I	Докази, отримані на основі добре контрольованих досліджень
II	Обмежені докази, отримані на основі контрольованих досліджень
III	Інші докази, отримані на основі консенсусу, думок експертів або серії випадків
Сила рекомендацій	
A	Рекомендації, що базуються на переконливих доказах, отриманих в ході добре контрольованих досліджень
B	Рекомендації, що базуються на непереконливих доказах, отриманих в ході недостатньо контрольованих досліджень
C	Рекомендації, що базуються на інших доказах, що були отримані шляхом консенсусу, окремих думок експертів або на основі серії випадків

**Провідним принципом градації є методологічна якість досліджень, що був запропонований Goodman et al. (1998).*

Рівні доведеності первинних даних, градація сили настанов та стандартизація практичних рекомендацій (German evidence-based guidelines)

Рівні достовірності первинних даних		
A ₁	Мета-аналіз, який містить принаймні одне рандомізоване дослідження рівня A ₂ . Результати різних досліджень, включених до аналізу повинні бути узгоджені.	
A ₂	Рандомізоване, подвійне сліпе, високоякісне, клінічне, порівняльне, дослідження (наприклад, є розрахунок розміру вибірки, схема дослідження, ITT аналізу достатнього обсягу вибірки)	
B	Рандомізоване, клінічне дослідження більш низької якості або інші порівняльні дослідження (нерандомізовані, когортні дослідження або дослідження «випадок-контроль»)	
C	Непорівняльні дослідження	
Градація доказовості		
1	Захід підтримується дослідженнями рівня A ₁ або відповідає постійним результатам досліджень рівня A ₂	
2	Захід підтримується дослідженнями рівня A ₂ або дослідженнями рівня B з більшістю відповідних результатів	
3	Захід підтримується дослідженнями рівня B або класу дослідженнями рівня C з більшістю відповідних результатів	
4	Малі або не системні емпіричні дані	
Стандартизація практичних рекомендацій		
P1	Рекомендовано	Дуже рекомендовано
P2	Може бути рекомендовано	Рекомендовано
P3	Може бути розглянуто	Нейтральна рекомендація

P4	Не може бути рекомендовано	Не рекомендовано
P5	Слід уникати	Протипоказано

Класифікація джерел доказів і рекомендацій (Настанови GRAPPA)

Рівень	Докази та рекомендації
Джерело доказів відповідно до рекомендації агентства з дослідження політики охорони здоров'я (АНСРР):	
1a	Мета-аналіз рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ)
1b	Одне або більше РКВ
2a	Одне або більше контрольоване випробування (без рандомізації)
2b	Інші добре сплановані дослідження (квазі-експеримент)
3	Неекспериментальні дослідження (описові дослідження, такі як порівняльні або кореляційні дослідження, або дослідження «випадок-контроль»)
4	Думка експертів, клінічний досвід
Попередні рекомендації з лікування псоріатичного артриту (з використанням кращих наявних доказів, взятий з опублікованої літератури):	
A	Докази 1 категорії
B	Докази 2 категорії, або екстраполяція з 1 категорії доказів
C	Докази 3 категорії, або екстраполяція з 1 або 2 категорії доказів
D	Докази 4 категорії або екстраполяція з 2 або 3 категорії доказів

1. ВСТУП

SIGN 121. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

1.1. ПОТРЕБА В НАСТАНОВІ

Псоріаз є поширеним хронічним запальним імуні-опосередкованим захворюванням, що переважно вражає шкіру і суглоби.¹ Враховуючи опубліковані оцінки, поширеність в популяції псоріазу складає від 1,5 до 3 %, в Шотландії на це захворювання страждають більше 100 000 осіб.¹ Приблизно 20 % пацієнтів, що страждають на псоріаз, можуть також мати псоріатичний артрит (ПсА), тобто близько 20 000 чоловік в Шотландії.² Початок захворювання може мати місце в будь-якому віці, але пік початку захворювання в середньому припадає на друге і третє десятиліття життя. Перебіг хвороби характеризується наявністю рецидивів і ремісій, ця умова має тенденцію зберігатися протягом усього життя. За останні 20 років з'явилося багато інновацій в розумінні генетичних, молекулярних і клітинних механізмів, що лежать в основі вказаних запальних процесів, і було розроблено багато нових та ефективних методів лікування.³

Коментар робочої групи:

В Україні статистичні дані щодо захворюваності на псоріаз суттєво відрізняються від середніх показників в Європі і світі. Так, в 2013 році поширеність псоріазу в абсолютних числах становила 101 048 пацієнтів, серед яких було понад 6 000 дітей, а захворюваність склала 222,5 на 100 тис. в загальній популяції. В 2011 році поширеність псоріазу в абсолютних числах становила 102 100 пацієнтів, серед яких було 6 698 дітей, а захворюваність склала 223,9 на 100 тис. в загальній популяції, в тому числі 83,7 на 100 тис. серед дітей. Це може бути обумовлено як недосконалістю медико-статистичних систем, так і гіподіагностикою псоріазу внаслідок низького рівня звернень пацієнтів.

Негативний вплив вказаних захворювань на пов'язану зі здоров'ям якість життя (ЯЖ) є порівняним із впливом ішемічної хвороби серця, діабету, депресії та онкологічних захворювань.⁴ У багатьох випадках прояви дисфункції (що ведуть до інвалідності) можуть бути зменшені шляхом ефективного лікування. Крім того, важкі захворювання на псоріаз і псоріатичний артрит пов'язані із збільшенням стандартизованого коефіцієнта смертності. У порівняльному дослідженні пацієнтів за наявності та без псоріазу у Великобританії на основі бази даних «General Practice Research Database», чоловіки з важкими формами псоріазу помирають в середньому на 3,5 років раніше (95 % ДІ, від 1,2 до 5,8 років, $p < 0,001$), ніж у контрольній групі, а жінки з важкими формами псоріазу помирають в середньому на 4,4 роки раніше (95 % ДІ від 2,2 до 6,6 років,

$p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.⁵ Візуально видимий характер ураження на псоріаз може створити відчуття стигматизації серед хворих.⁶ Набряклі та деформовані суглоби, а також прояви інвалідності у хворих з ПсА можуть призвести до відчуття стигматизації.⁷

Захворювання на псоріаз і ПсА сильно розрізняються за ступенем їх тяжкості. При легкому псоріазі може бути ефективним місцеве лікування, призначене у первинному медичному закладі, якщо дана терапія використовується належним чином. Для важких форм потрібне швидке та інтенсивне лікування, як правило, в умовах спеціалізованої медичної допомоги, із застосуванням фототерапії, системних лікарських засобів, біологічної терапії або відповідного лікування в умовах стаціонару. Різноманітні прояви ПсА може бути важко виявити, зокрема, за відсутності відповіді на лікування у гострій фазі. Лікарі загальної практики можуть не знати, коли направляти пацієнтів до фахівця спеціалізованої медичної допомоги і у рамках локальної практики можуть не знати про можливості лікування, які доступні для пацієнтів.⁸ У закладах як первинної, так і вторинної медичної допомоги тяжкість захворювання, і як наслідок – настання інвалідності, не завжди повністю вивчаються і документуються.⁹ Лікування пацієнтів з поєднанням важких форм псоріазу та ПсА може бути особливо складним і вимагати тісної співпраці між фахівцями кількох спеціальностей. Незважаючи на наявність різноманітних методів терапії, не завжди легко досягти ефективного і безпечного контролю активності захворювання, крім того, практично відсутній стандартний терапевтичний підхід. З цих та інших причин існує значна незадоволеність серед пацієнтів щодо псоріазу та його лікування.¹⁰

1.2. КОМПЕТЕНЦІЇ НАСТАНОВИ

1.2.1. ЗАГАЛЬНІ ЦІЛІ

Ця настанова дає рекомендації, засновані на наявних даних щодо найкращої практики з діагностики та лікування псоріазу, а також ПсА у дорослих. Вона охоплює ранню діагностику ПсА, обстеження на супутні захворювання, оцінку тяжкості захворювання, проведення немедикаментозної терапії, психотерапії, загальних оздоровчих заходів, місцевого лікування, фототерапії, лікування системними засобами, застосування біологічної терапії, а також направлення пацієнтів на консультацію і лікування, забезпечення пацієнтів інформацією. Ця настанова не розглядає питання псоріазу та ПсА у дітей. Також не розглядаються питання вагітності і необхідних заходів до зачаття (наприклад, для пацієнтів, що отримують системну терапію). Інші запальні стани, які іноді пов'язані з псоріазом, такі як пустульозний акродерматит – також не розглядаються. Лікування хронічного болю, пов'язаного з ПсА, виходить за рамки даної настанови. У незначній частини пацієнтів з ПсА виникає розвиток запальних захворювань суглобів до розвитку шкірного захворювання. У

більшості випадків такі пацієнти будуть належним чином лікуватись як такі, що мають недиференційований запальний артрит і до них буде застосовано алгоритм лікування та догляду відповідний в таких умовах.

Коментар робочої групи:

Оскільки останніми роками спостерігається тенденція до збільшення кількості дітей і підлітків з уперше зареєстрованим діагнозом псоріазу, а також враховуючи те, що псоріаз за частотою серед дерматологічних у дітей і підлітків захворювань посідає друге місце після алергодерматозів, робоча група вирішила Розділи 6.2 та 6.3 доповнити фрагментами з настанов American Academy of Dermatology: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, що присвячені особливостям терапії псоріазу в дитячому віці.

1.2.2. ЦІЛЬОВІ КОРИСТУВАЧІ НАСТАНОВИ

Ця настанова буде становити особливий інтерес для професійних працівників, які працюють у суміжних з медициною напрямках, для клінічних психологів, дерматологів, лікарів загальної практики, психологів системи охорони здоров'я, медичних фізиків, медичних сестер, фахівців у галузі профілактики захворювань та гігієни праці, пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд, фармацевтів, а також ревматологів.

1.3. ТЕРМІНОЛОГІЯ

1.3.1. ВИЗНАЧЕННЯ ТА ПОВ'ЯЗАНІ ТЕРМІНИ

«Дотримання» може бути визначене як ступінь відповідності поведінки пацієнта до призначених лікарем рекомендацій. Термін має на увазі відсутність участі пацієнтів. «Прихильність» можна визначити як ступінь, в якій поведінка пацієнта відповідає узгодженим призначеним рекомендаціям. Цей термін розвиває визначення дотримання, підкреслюючи необхідність згоди.¹¹ «Недотримання» може бути навмисним або ненавмисним через практичні проблеми, такі як фізичні труднощі у застосуванні місцевого лікування.

«Узгодження» є більш широким поняттям, яке включає в себе ряд напрямків, від зв'язку з лікарем, що здійснює призначення лікування, до підтримки пацієнтів у застосуванні ліків, які мають бути в курсі лікування. «Узгодження» являє собою угоду між пацієнтом і практикуючим лікарем, який поважає переконання пацієнта, який буде приймати рекомендоване лікування.¹²

1.3.2. ТЯЖКІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ

Поняття тяжкості відноситься до ряду різних аспектів захворювання і відповіді

на лікування. Варіюється ступінь захворювання, ступінь запалення, чутливість до лікування і вплив на пацієнта. «Тяжкість» є безперервним поняттям без дискретних категорій. Відсутні міжнародні стандарти або затверджені категорії для визначення. У цій настанові «легкий» та «тяжкий» псоріаз були визначені для цілей направлення на консультацію до фахівця і підбору лікування.

Легкий псоріаз, як правило, лікується в закладі первинної ланки охорони здоров'я, визначається за допомогою Дерматологічного індексу якості життя (DLQI), що становить ≤ 5 (див. Додаток 1).

Тяжкий псоріаз, для лікування якого може бути доцільне застосування системної або біологічної терапії, визначається за шкалою «Площа псоріазу та індекс тяжкості» (PASI) ≥ 10 (див. Додаток 2) і DLQI ≥ 10 .

У Настанові не наводиться встановлення різниці тяжкості для псоріатичного артриту (ПсА).

Коментар робочої групи:

Приймаючи до уваги низьку обізнаність дерматовенерологів щодо діагностики, клінічної оцінки та лікування псоріатичного артриту, члени робочої групи прийшли до згоди про необхідність висвітлення цього питання в даній АКН. Іншим аргументом в цьому рішенні є той факт, що частота ураження суглобів корелює з важкістю захворювання і часто потребує комплексного підходу до терапії з урахуванням шкірних та системних проявів псоріазу. Крім того, досвід досліджень, проведених в Європі, показує, що навчання дерматологів щодо питань діагностики псоріатичного артриту дозволяє суттєво скоротити строки встановлення діагнозу, підвищити частоту виявлення цієї патології серед хворих на псоріаз, а відповідно, і ефективно лікувати псоріатичні артропатії, запобігаючи прогресуванню захворювання і обмеженню фізичної активності у пацієнтів. Це питання більш детально розглянуто в Розділі 5.2, за основу було взято рекомендації GRAPPA та AAD.

1.3.3. ПОТЕНЦІАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Настанова використовує термінологію Британського національного формуляра (БНФ) з метою описати можливу силу дії кортикостероїдів. Сила дії залежить від складу та лікарської форми, а також від того, який кортикостероїд входить до складу лікарського засобу. Для додаткових даних та прикладів слід розглянути розділ «Кортикостероїди» БНФ.¹³

1.4. ЗАЯВА ПРО НАМІРИ

Дану настанову не слід розглядати як довідник або в якості стандарту лікування. Стандарти надання допомоги визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для конкретної історії хвороби пацієнта і можуть бути змінені

- за появи нових наукових даних, розвитку технологій і засобів лікування. Дотримання рекомендацій настанови не гарантує успішного результату лікування в кожному окремому випадку, і вказані дані не повинні бути витлумачені як такі, що включають всі патентовані методи лікування і догляду, або як такі, що не включають інші прийнятні методи лікування та догляду, спрямовані на досягнення тих же результатів. Остаточне рішення має бути прийняте відповідним лікуючим лікарем (лікарями), відповідальним(-и) за клінічні рішення, що стосуються застосування конкретних клінічних процедур або плану лікування. Це узгоджене рішення має бути прийняте тільки при наступному обговоренні варіантів лікування з пацієнтом, що охоплює весь доступний арсенал діагностичних і лікувальних засобів. Однак, повідомляємо, що значні відхилення від національної настанови або будь-яких місцевих керівних принципів (стандартів), для конкретного пацієнта повинні бути повністю задокументовані в історії хвороби пацієнта, із зазначенням, які релевантні рішення приймаються.

1.4.1. ВЕРСІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Версія даної настанови для пацієнта буде доступна на веб-сайті SIGN, www.sign.ac.uk, після офіційної публікації повного тексту настанови.

1.4.2. ПРИЗНАЧЕННЯ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПОЗА ПОКАЗАННЯМИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Рекомендації, наведені в даній настанові, засновані на кращих клінічних даних. Деякі рекомендації для призначення лікарських засобів можуть бути за межами показань, зазначених в документах власника торгової ліцензії. Це відомо як призначення «за межами офіційних показань, вказаних на маркуванні та листку-вкладишу на препарат». Це не є незвичайним для ліків, які будуть призначені за межами їх ліцензованих показань, і це може бути необхідно з цілого ряду причин.

Взагалі, позаліцензійне використання лікарських засобів стає необхідним, якщо клінічна потреба не може бути задоволена зареєстрованими лікарськими засобами і таке використання має бути підтверджено відповідними доказами та досвідом.¹⁴

Ліки можуть бути приписані з використанням «показань за межами» їх ліцензії на продукт наступним чином:

- за показаннями, не зазначеними у торговій ліцензії;
- для введення іншим шляхом;
- для введення в іншій дозі.

«Призначення ліків поза рекомендаціями, які вказані в дозволі на продаж,

змінює (і, ймовірно, збільшує) професійні вимоги до фахівця та збільшує потенційну відповідальність лікаря. Лікар, що призначає лікування, повинен бути в змозі обґрунтувати призначену терапію і відчувати себе компетентними у використанні таких ліків». ¹⁴

Будь-який практикуючий лікар, що діє відповідно до рекомендації SIGN про призначення зареєстрованих ліків за межами зареєстрованих показань для препарату, повинен бути в курсі, що він несе відповідальність за це рішення, і в разі небажаних результатів - може знадобитися виправдання для дій, які були вчинені. До призначення повинен бути перевірений статус ліцензування ліків згідно з поточною версією БНФ (Британського Національного формуляру).

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної клінічної настанови (вересень 2015) в Україні призначення лікарських засобів (ЛЗ) здійснюється згідно Закону України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР від 04.04.1996, в якому прописано, що лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації. До кожного ЛЗ додається інструкція про застосування лікарського засобу, яка містить: назву лікарського засобу; загальну характеристику; відомості про фармакологічні властивості; показання для застосування; протипоказання; взаємодію з іншими лікарськими засобами; способи застосування та дози; побічну дію; запобіжні заходи; форми випуску; умови та строки зберігання; умови відпуску. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу є основним документом для лікаря і пацієнта щодо призначення ЛЗ.

1.4.3. ДОДАТКОВІ ПОРАДИ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ШОТЛАНДІЇ ВІД ПРОЕКТУ «NHS QUALITY IMPROVEMENT» ШОТЛАНДІЇ ТА МЕДИЧНОГО ШОТЛАНДСЬКОГО КОНСОРЦІУМУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Проект покращення якості медичної допомоги (NHS Quality Improvement) Шотландії (NHS QIS) адаптує множинні оцінки технологій (MTAs) для медичних працівників Шотландії, які були підготовлені Національним інститутом охорони здоров'я та клінічного вдосконалення (NICE) в Англії та Уельсі.

Шотландський консорціум лікарських засобів (SMC) консультує «Ради медичних працівників» та їх «Регіональні комітети по лікарським засобам та терапії» про актуальний стан для всіх нових ліцензованих лікарських засобів і всіх серйозних нових показань для зареєстрованих препаратів.

Поради SMC та валідовані NHS QIS множинні оцінки технологій NICE, що відносяться до цієї настанови, наведені в розділі 9.4.

2. КЛЮЧОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Були систематизовані на групи в індивідуальному порядку наступні рекомендації - в якості ключових клінічних рекомендацій, які повинні бути пріоритетними для реалізації. Ступінь рекомендації ранжована по силі доказів підтверджуючих документів, на яких ґрунтується рекомендація. Цей показник не відображає клінічну важливість рекомендації.

Слід звернути увагу на алгоритм лікування та догляду (Розділ 3) - як важливий інструмент для сприяння здійсненню цих рекомендацій.

D	Пацієнти з еритродермічним або генералізованим пустульозним псоріазом повинні отримати екстрене направлення у дерматологічне відділення лікарні.
(√)	Пацієнти з псоріазом або псоріатичним артритом повинні пройти щорічний огляд за участю їх лікаря загальної практики, який включає наступне: <ul style="list-style-type: none"> - документування тяжкості захворювання за допомогою шкали DLQI; - скринінг на наявність депресії; - оцінка судинного ризику (у хворих з тяжким перебігом хвороби); - оцінка суглобових симптомів; - оптимізація місцевої терапії; - оцінка необхідності для направлення у заклади вторинної медичної допомоги.
B	Всіх пацієнтів з підозрою на псоріатичний артрит слід обстежити у ревматолога, при цьому може бути виконана рання діагностика і ймовірність пошкодження суглобів може бути знижена.
D	Оцінка пацієнтів з псоріазом або псоріатичним артритом повинна включати психосоціальні аспекти, при необхідності – направлення до служби охорони психічного здоров'я, в залежності від обставин.
D	Необхідно підтримувати активну участь пацієнтів в їх ефективному лікуванні і догляді.
D	Не рекомендується для регулярного використання протягом тривалого часу потужні і дуже потужні місцеві кортикостероїди - через стурбованість з приводу довгострокових побічних ефектів.
A	Для тривалого місцевого лікування псоріазу рекомендується аналог вітаміну D.
D	Пацієнтам закладу первинної медичної допомоги, які не відповідають на місцеву терапію, та які набирають 6 або більше балів за шкалою DLQI - повинно бути запропоноване направлення у дерматологічне відділення лікарні.
B	Пацієнтам з псоріазом, які не відповідають на місцеву терапію, повинно бути запропоноване лікування із застосуванням NBUVB-фототерапії.
B	У хворих з тяжкою формою або резистентним псоріазом необхідно

	розглянути проведення системної терапії із застосуванням циклоспорину, метотрексату або ацитретину, після обговорення переваг і ризиків.
A	Пацієнтам з тяжкими формами псоріазу, які не відповідають на лікування, або у яких наявні протипоказання чи непереносимість до фототерапії та системної терапії (включаючи циклоспорин і метотрексат), має бути запропоновано проведення біологічної терапії, якщо вони не мають протипоказань та не перебувають у групі підвищеного ризику щодо небезпек вказаних методів лікування.
D	Для пацієнтів з тяжкими формами псоріазу повинно бути доступне лікування в стаціонарі (відділення дерматології)
A	Адалімумаб, етанерцепт або інфліксимаб рекомендуються для лікування активного псоріатичного артрити у пацієнтів, які не відповіли на лікування або мали непереносимість чи протипоказання до, щонайменше, двох видів системної терапії захворювання.
(√)	У пацієнтів з псоріазом і псоріатичним артритом засоби монотерапії, що націлені на лікування як шкіри, так і захворювання суглобів, повинні використовуватися як такі, що мають перевагу над мультитерапією.
(√)	Пацієнти з псоріазом і псоріатичним артритом повинні мати доступ до відповідної багатопрофільної медичної допомоги, в тому числі: <ul style="list-style-type: none"> ■ гігієни праці; ■ фізіотерапії; ■ лікування захворювань стоп; ■ психологічної допомоги; ■ фахівця по догляду (у тому числі престарілих).

3. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ

Для більшості пацієнтів з псоріазом допомога надається в закладах первинної медичної допомоги. Пацієнти зі значною площею ураження або за наявності резистентного до терапії захворювання шкіри, а також пацієнти з ПсА мають бути направлені у відділення дерматології та ревматології лікарні в різний час для діагностики та лікування. Наявний алгоритм надання допомоги, що містить аспекти направлення та руху пацієнта між закладами медичної допомоги первинної і вторинної ланки для оцінки і лікування, що проводяться на кожному етапі (див. Рис. 1). Детальний опис діагностичних процедур, лікування та направлень, які складають цей алгоритм, наведено в наступних розділах з поясненнями клінічної доказової бази.

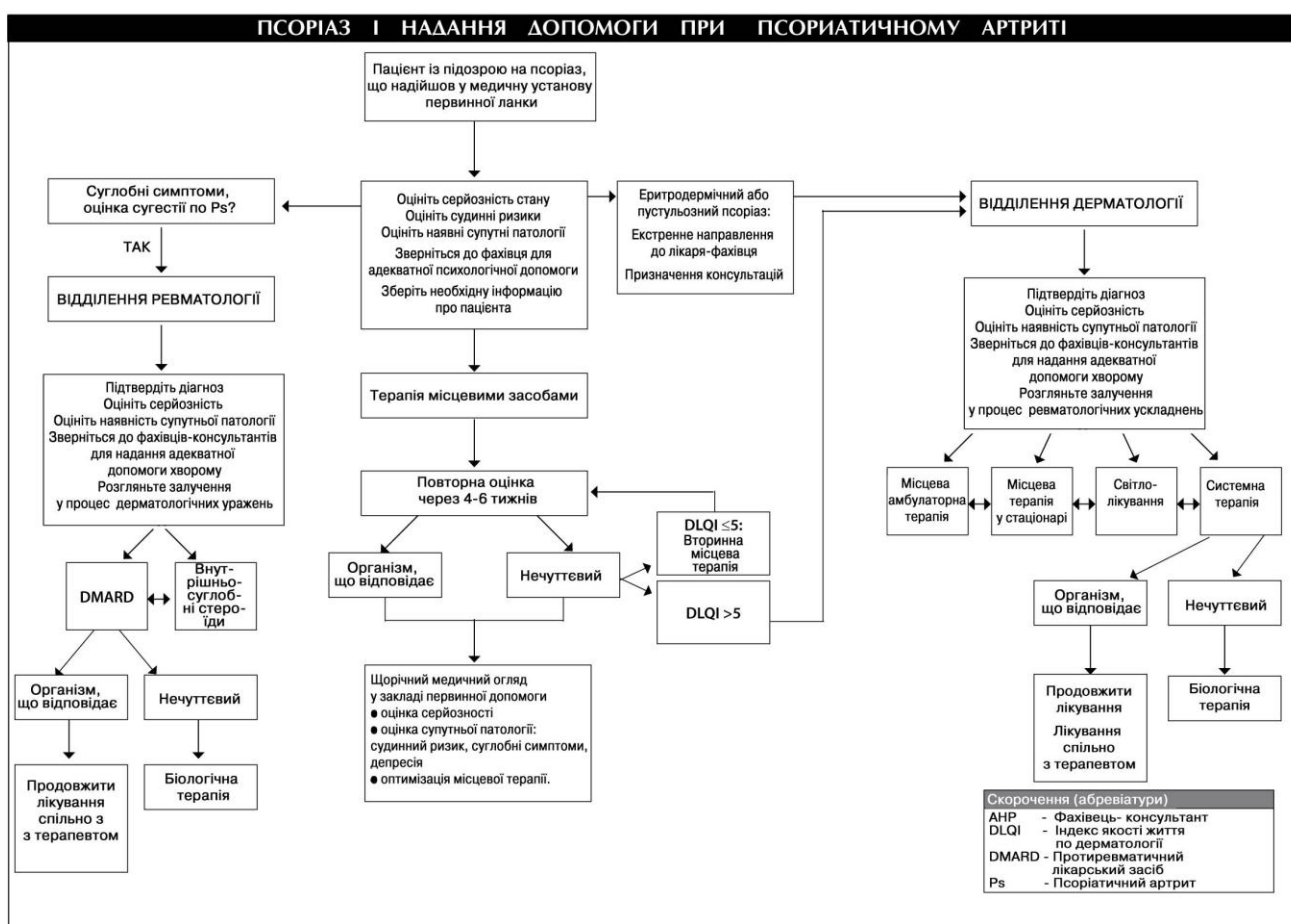


Рис. 1. Алгоритм лікування та догляду за пацієнтами з псоріазом та псоріатичним артритом в закладах первинної та вторинної медичної допомоги

4. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

4.1. ВИЗНАЧЕННЯ ПСОРИАЗУ

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics (2008)

Псоріаз є мультисистемним захворюванням з переважним ураженням шкіри і суглобів, що вражає приблизно 2 % населення. Псоріатичний артрит є різновидом серонегативних спондилоартропатій. До інших станів, що можуть бути пов'язані з псоріазом та/або ПсА, відносяться аутоімунні захворювання, такі як запальні захворювання кишечника, метаболічний синдром, діабет, серцево-судинні захворювання та лімфома. Як лікарі, які піклуються про переважну більшість пацієнтів з псоріазом, дерматологи відіграють важливу роль у визначенні рівня захворюваності у всіх аспектах псоріатичного захворювання.

Основним проявом псоріазу є хронічне запалення шкіри. Воно характеризується спотворенням, лущенням шкіри і появою еритематозних бляшок, які можуть супроводжуватись болем або сильним свербіжем, що може призвести до значного зниження ЯЖ. Псоріаз є хронічним захворюванням, що супроводжується посиленням та послабленням симптомів, часто модифікується на початку лікування і після припинення, а також може мати декілька спонтанних ремісій.

4.2. ГЕНЕТИКА ТА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗУ

Коментар робочої групи:

Члени робочої групи вирішили детально викласти цей підрозділ у зв'язку з доведеною спадковою природою псоріазу та появою у останні роки достатньо великого масиву даних щодо генетичної зумовленості імунного запалення та порушень серед генів системи гістосумісності.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

Псоріаз має багатофакторну етіологію. Генетичні чинники і вплив навколишнього середовища (інфекція, куріння, прийом певних лікарських засобів) мають спільний вплив на патогенез хвороби. В дослідженнях близнят та родин з псоріазом було виявлено, що генетичний компонент ризику розвитку псоріазу складає 60 % - 70 %. Взаємодія між різними генетичними факторами, імовірно, складна і їх вплив сумується. Аналіз груп зчеплення продемонстрував наявність локусів різної сприйнятливості (PSORS). З них PSORS1 на хромосомі

бр21 у всіх дослідженнях був пов'язаний з хворобою. HLA-CW*0602 алель, що знаходиться в цій ділянці, має сильний зв'язок з хворобою. Гетерозиготні носії цього алеля мають 9-кратне збільшення ризику розвитку псоріазу, гомозиготні носії - 23-кратне збільшення ризику захворювання [33]. Інші дослідження показали зв'язок з генетичними варіаціями, що впливають на цитокіновий ланцюжок, який відіграє важливу роль в розвитку псоріазу, у тому числі ФНП- α [34] та ІЛ-23 [35, 36].

Патологічний процес при псоріазі включає в себе комплекс імунологічних реакцій шкіри з розвитком важкого запального процесу, епідермальної гіперпроліферації з формуванням аномальної диференціації кератиноцитів. Після активації імунокомпетентних елементів на кератиноцитах і дендритних клітинах відбувається активація Т-лімфоцитів, які мігрують в шкіру. Хомінг-рецептори, залучені в процес запалення, експресуються на поверхні клітин (cutaneous lymphocyte associated antigen, CLA). Під впливом цитокінів (ІЛ-12, ІЛ-23) зростають субпопуляції деяких функціональних Т-клітин. До них відносяться Т1 і Т17 клітини, які в свою чергу, виробляють прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-17 та ІЛ-22).

Ці процеси обумовлюють запальну реакцію при псоріазі, яка відбувається за участю імунокомпетентних клітин на місцевому рівні, а саме ендотелію, фібробластів та кератиноцитів, що підсилюють імунну реакцію шкіри через експресію молекул адгезії та інших імунологічних месенджерів. В результаті цього каскаду імунопатологічних реакцій виникає міграція нейтрофільних гранулоцитів, що є причиною утворення типових для псоріатичного ураження стерильних епідермальних мікроабсцесів. Збільшена проліферативна активність та аномальне дозрівання кератиноцитів є чинником гіперкератозу, який є характерною патогенетичною рисою псоріазу. При пустульозному варіанті клінічного перебігу псоріазу спостерігається сильна запальна реакція шкіри з більш вираженою міграцією нейтрофілів [37].

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics (2008)

При псоріатичному артриті, як у шкірі, так і у суглобах спостерігаються виражені лімфоцитарні інфільтрати, обмежені сосочками дерми у шкірі та шаром строми у суглобах, а також запалення ентезису. Ключовими клітинами запалення у шкірі та суглобах є Т-лімфоцити, зокрема, субпопуляція CD41 клітин. При цьому у синовіальній рідині спостерігається співвідношення CD41/CD81 на рівні 2:1, що відповідає аналогічному співвідношенню, характерному для периферійної крові. У ділянці ентезису більш поширеною є CD81 субпопуляція Т-клітин. Для синовіальної тканини при ПсА характерними є наявність Т-клітинних інфільтратів, посилена васкуляризація та зниження

кількості макрофагів порівняно зі змінами у синовіальній тканині, характерними для ревматоїдного артриту (РА). На відміну від шкіри, популяція лімфоцитів синовіальної тканини не виявляє ознак стимуляції шкірним лімфоцитарним антигеном, що свідчить про міграцію до шкіри та синовіальної тканини різних популяцій лімфоцитів. Підвищення рівнів сироваткового білка p40 (загальна субодинаця, присутня у структурі як ІЛ-12 так і ІЛ-23), виявлене у пацієнтів з ПсА порівняно зі здоровими особами з групи контролю, свідчить про гіпотетично важливу роль інтерлейкінів (ІЛ)-12/23 у патогенезі ПсА. Крім того, найвищу дискримінантну активність в порівнянні з групою контролю мали рівень P40, епідермальний фактор росту, інтерферон- α , фактор росту ендотелію судин та макрофагальний інгібуючий білок 1- α , у пацієнтів з тяжким ПсА (> 4 проти < 4 залучених суглобів) було збільшення рівнів p40 разом з ІЛ-2, ІЛ-15, інтерферон- α та макрофагальним інгібуючим білком 1- α . [6]

Виявлене підвищення інтенсивності міграції нейтрофілів при ПсА збігається з добре описаним явищем нейтрофільної інфільтрації, яке спостерігається в уражених псоріазом ділянках шкіри, та з наявністю нейтрофілів в ураженій ПсА синовіальній мембрані, які позитивні за рецепторами до фактора росту ендотелію судин. Ангіогенез є характерним проявом ранніх етапів розвитку псоріазу та ПсА. Наявність у шкірі та суглобах подовжених та звивистих судин свідчить про утворення незрілих судин внаслідок порушення регуляції ангіогенезу. У суглобовій рідині пацієнтів з раннім ПсА наявні у великих концентраціях фактор некрозу пухлин ФНП- α , ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-10 та матриксні металопротеїнази. На ранніх етапах захворювання починається розпад колагену хрящової тканини під дією колагеназ; цей процес може розвиватись внаслідок обумовленого впливом цитокінів утворення протеаз. Лікування препаратами-антагоністами ФНП- α пов'язують зі змінами чисельності субпопуляцій макрофагів у синовіальній мембрані, зниженням кількості Т-клітин та нейтрофілів, а також зниженням експресії металопротеїнази-3.

Ряд спостережень свідчить про те, що в патогенезі ПсА відіграють важливу роль клітини-попередники остеокластів. Кількість клітин-попередників остеокластів збільшується у периферичній крові пацієнтів з ПсА та під час лікування препаратами-антагоністами ФНП, а через 2 тижні після початку лікування частота виявлення попередників остеокластів значно знижується. Була запропонована модель, згідно з якою підвищення рівнів ФНП у сироватці крові призводить до збільшення частоти виявлення попередників остеокластів у кровотоці. Далі попередники остеокластів мігрують у суглоби, де має місце посилена експресія активаторів рецепторів до ліганда ядерного фактора каппа-В, який сприяє диференціації та активації остеокластів. Після формування остеокласти у вражених ПсА суглобах зазнають впливу різноманітних активуючих молекул, включаючи ФНП та ІЛ-1. Ці активуючі молекули

провокують активацію остеокластів, що за відсутності зовнішнього контролю може призвести до остеолізу [7].

4.3. КЛАСИФІКАЦІЯ ПСОРИАЗУ

Коментар робочої групи:

На сьогодні відсутня уніфікована міжнародна класифікація псоріазу. Враховуючи цей факт, та розуміючи суто статистичну спрямованість Міжнародної Класифікації Хвороб десятого перегляду (МКХ-10), члени робочої групи вирішили взяти цю класифікацію за основу при викладенні АКН, оскільки вона термінологічно визначає перелік клінічних форм та варіантів перебігу псоріазу. Поділ на зазначені форми та варіанти перебігу захворювання наразі широко використовуються українськими спеціалістами, і є загальнозрозумілим.

L40 Псоріаз (МКХ-10)

L40.0 Псоріаз звичайний (вulьгарний):

Монетоподібний псоріаз.

Бляшкоподібний псоріаз.

L40.1 Генералізований пустульозний псоріаз:

Імпетиго герпетиформне.

Хвороба Цумбуша.

L40.2 Акродерматит стійкий (Аллопо).

L40.3 Псоріаз долоней і підощов.

L40.4 Псоріаз краплеподібний.

L40.5 Псоріаз артропатичний (M07.0 – M07.3, M09.0*).*

L40.8 Інший псоріаз:

Згинальний інверсний псоріаз.

L40.9 Псоріаз невизначений.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

4.4. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

4.4.1. ВУЛЬГАРНИЙ ПСОРИАЗ/ХРОНІЧНИЙ СТАБІЛЬНИЙ БЛЯШКОВИЙ ПСОРИАЗ

Найбільш поширеною клінічною формою псоріазу є вульгарний або бляшковий псоріаз. Бляшковий псоріаз спричиняє поодинокі, а пізніше зливні, еритематозно-сквамозні бляшки, переважно в певних, схильних до висипу, місцях. Ураження можуть існувати декілька років або можуть поширюватись, як правило повільно, але інколи дуже швидко, вражаючи всю поверхню шкіри.

Звичайно, це є наслідком впливу екзогенних факторів, таких як інфекції, стреси, або може провокуватися прийомом деяких медикаментів.

4.4.2. КРАПЛЕПОДІБНИЙ ПСОРИАЗ

При краплеподібному псоріазі спостерігається гострий екзантематозний висип з чечевице-подібними елементами (0,5-1,5 см), які можуть покрити всю поверхню шкіри. Це є часто першим проявом захворювання, яке спостерігається в дитинстві або юності. Звичайно з'являється після перенесених інфекцій, особливо стрептококових. Захворювання може перейти в вульгарний псоріаз.

4.4.3. ІНТЕРТРИГІНОЗНИЙ ПСОРИАЗ

При інтертригінозному псоріазі залучаються переважно ділянки шкіри, де є згини, наприклад пахові западини, складки на животі, ділянки під молочними залозами, пахові і анальні ділянки. Цей тип псоріазу є досить рідким.

4.4.4. ІНВЕРСНИЙ ПСОРИАЗ

Інший дуже рідкий тип псоріазу вражає згинальні поверхні великих суглобів без залучення схильних до висипу місць на розгинальних сторонах суглобів. Цей тип псоріазу називається інверсним.,

4.4.5. ПУСТУЛЬОЗНИЙ ПСОРИАЗ

Пустульозний псоріаз включає в себе декілька клінічних варіантів. Генералізоване розповсюдження поодиноких пустул, які пізніше з'єднуються, в поєднанні з гарячкою, сильним відчуттям нездужання та дермопатичною лімфаденопатією, ще називають генералізованим пустульозним псоріазом (хворобою Цумбуша). Як результат різкого загострення вульгарного псоріазу може спостерігатись еруптивний початок на місці наявних уражень. Це називається псоріазом з пустулами.

4.4.6. ДОЛОННО-ПІДОШОВНИЙ ПУСТУЛЬОЗ

Долонно-підшовний пустульоз – це самостійне захворювання. Сьогодні він включений в групу акропустульозних форм псоріазу. При цій хворобі пустули розвиваються на долонях та/або підшвах, іноді зливаються з утворенням «озера гною». Ця клінічна картина іноді спостерігається у хворих з хворобою Рейтера. Існують також форми, які очевидно збігаються одна з одною, коли у пацієнтів з псоріазом розвивається долонно-підшовний пустульоз. Ураження, схожі з долонно-підшовним пустульозом, можуть також розвиватися у пацієнтів, які приймають інгібітори ФНП.

4.4.7. АКРОДЕРМАТИТ СТІЙКИЙ ГНІЙНИЙ АЛЛОПО

Це дуже рідкісне захворювання, яке викликає скупчення пустул на акральних ділянках. Спостерігається серйозне запалення, може відбуватись швидка втрата нігтів і нігтьового матрикса. Може мати місце деструкція дистальних фаланг.

4.5. ПОЗАШКІРНІ ФОРМИ ПСОРІАЗУ ТА ЇХ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics (2008)

4.5.1. ПСОРІАТИЧНА ОНІХОДИСТРОФІЯ

Псоріаз нігтів (псоріатична оніходистрофія) може спостерігатись при всіх клінічних варіантах псоріазу. Ураження нігтів пальців рук спостерігається у 50 % всіх пацієнтів з псоріазом, а ураження нігтів пальців ніг визначається у 35 % пацієнтів. Ураження нігтів при псоріазі включають: симптом точкового заглиблення, виразки, оніхолізіс, піднігтьовий гіперкератоз, симптом масляної краплини і дистрофія нігтьової пластинки. До 90 % пацієнтів з псоріатичним артритом можуть мати зміни нігтів. Псоріаз нігтів розцінюється як тяжкий прояв захворювання, що має обов'язково враховуватись спеціалістом.

4.5.2. ПСОРІАТИЧНИЙ АРТРИТ

ПсА є запальною серонегативною артропатією, пов'язаною з псоріазом. ПсА проявляється артритом периферичних суглобів з або без запального болю в спині, і часто з проявами ентезитів, дактилітів, тендинітів та іншими позасуглобовими проявами характерними для спондилоартропатій.

5. ДІАГНОСТИКА, ОЦІНКА ТА МОНІТОРИНГ

SIGN 121. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

5.1. ДІАГНОСТИКА ПСОРИАЗУ

Діагноз на основі клінічної картини псоріазу шкіри зазвичай не викликає труднощів (див. www.dermnetnz.org для одержання репрезентативних зображень). Найбільш частим проявом є хронічний бляшковий псоріаз (*psoriasis vulgaris*), який характеризується наявністю добре розмежованих яскраво-червоних бляшок, які охоплюються прикріпленими сріблясто-білими лусочками. Це ураження може виникнути на будь-якій ділянці тіла, часто ураження буває симетричним, особливо на шкірі голови і розгинальних поверхонь кінцівок. Диференційний діагноз слід проводити з екземою, оперізуючим лишаєм, червоним пласким лишаєм і червоним вовчаком. Бляшки можуть бути проліковані із застосуванням пом'якшуючих місцевих лікарських засобів, які забезпечують легке видалення кірки. При лікуванні масштаб ураження зменшується на ділянках згинів, на шкірі зовнішніх статевих органів і на шкірі долонь і підшов.

Для плямистого псоріазу описаний швидкий розвиток множинних дрібних папул псоріазу при широкому охопленні різних ділянок тіла. Диференційний діагноз проводять з висівкоподібною рожею, вірусною екзантемою і проявами побічної дії лікарських засобів.

Генералізований пустульозний псоріаз зустрічається рідко і характеризується розвитком множинних стерильних нефолікулярних пустул всередині бляшок псоріазу або на ділянках червоної ніжної шкіри. Це може проявитися у формі гострого нападу і бути пов'язаним з лихоманкою. Диференційний діагноз передбачає виключення піогенної інфекції, васкуліту і побічної дії лікарських засобів.

5.1.1. ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ПСОРИАЗУ

Коментар робочої групи:

У зв'язку з відсутністю єдиної загальноприйнятої системи оцінки ступеня тяжкості псоріазу члени робочої групи вирішили викласти найбільш поширені та надійні з огляду на доказовість системи об'єктивної та суб'єктивної оцінки, що наразі застосовуються у всьому світі – BSA, PASI, PGA, та опитувальники щодо якості життя пацієнтів.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

Простий метод оцінки тяжкості клінічного перебігу псоріазу, який заснований на оцінці площі ураження – площі поверхні тіла (body surface area – BSA). В багатьох клінічних дослідженнях використовують індекс PASI (Psoriasis Area Severity Index) – індекс площі ураження та тяжкості псоріазу. Індекс PASI оцінює як тяжкість симптомів: еритеми (почервоніння), інфільтрації, лущення, так і ступінь залучення шкіри голови, рук, тулуба та ніг.

При легких формах псоріазу, якщо показник BSA < 5-10 %, індекс PASI може бути неінформативним. Тому у пацієнтів з легким перебігом псоріазу, наприклад, у випадках локалізованих уражень, можливо використовувати локальний індекс PASI (LPASI), який дозволяє оцінити тяжкість окремих симптомів.

Зміни індексу PASI під час лікування є показником результатів терапії. Параметри зниження активності захворювання при лікуванні визначають як відсоток зменшення індексу PASI по відношенню до вихідного рівня (50 %, 75 %, 90 %). На сьогодні в більшості клінічних досліджень щодо оцінки ефективності препаратів зменшенні індексу PASI на 75 % (PASI 75) вважається клінічно значимим для пацієнта.

В клінічних дослідженнях нерідко використовують стандартизовану глобальну оцінку лікаря (physician's global assessment – PGA). Показник PGA може бути визначений в певний час при огляді пацієнта (тобто статичний PGA; sPGA) або ретроспективно, з метою оцінки відповіді на лікування (динамічний, dPGA).

5.1.2. ОЦІНКА ВПЛИВУ ПСОРИАЗУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

В багатьох клінічних дослідженнях регулярно оцінюють якість життя пацієнтів поряд з клінічними параметрами, такими як оцінка PASI та інші. Якість життя пацієнтів – важливий критерій для вимірювання успіху лікування. Існують численні дослідження останніх років щодо впливу псоріазу на якість життя пацієнтів. Вони демонструють значний вплив псоріазу на соціальну і фізичну складові якості життя пацієнтів з псоріазом, що призводить до змін психологічної складової і суттєвих порушень якості життя в загальному розумінні.

В одному дослідженні порівнювали рівень зниження якості життя у пацієнтів з псоріазом та іншими соматичними захворюваннями. Результати цього дослідження показали, що у пацієнтів з псоріазом має місце більш суттєве зниження якості життя, ніж у пацієнтів з цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця або онкологічним захворюванням. Згідно з цим дослідженням,

депресія у пацієнтів з псоріазом спричиняла більш значне зниження якості життя.

Коментар робочої групи:

В зазначених дослідженнях використовували низку показників, які дозволяли оцінити вплив захворювання на життя пацієнта та оцінити ефективність лікування. Більшість з цих досліджень були проведені за допомогою перевірених анкет-опитувальників, а саме анкети для дослідження загальної якості життя (SF-36), анкети для оцінки показника якості життя, пов'язаного з хворобою (Dermatology Life Quality Index – DLQI, Skindex), або анкети для визначення індексів непрацездатності, що обумовлена псоріазом (PsoQoL, Psoriasis Disability Index – PDI).

5.1.3. ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ПСОРІАЗУ (НА ОСНОВІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО КОНСЕНСУСУ) [38]

Наведені вище системи об'єктивної та суб'єктивної оцінки на основі існуючого рішення Європейського Консенсусу 2009 року дозволяють визначити ступінь тяжкості псоріазу шляхом співставлення одержаних у конкретного пацієнта індексів/показників BSA, PASI, і DLQI [40] (2++, B):

- легкий перебіг псоріазу: $BSA \leq 10$ балів і $PASI \leq 10$ і $DLQI \leq 10$;
- перебіг середньої тяжкості та тяжкий перебіг псоріазу – $BSA > 10$ або $PASI > 10$ і $DLQI > 10$.

Клінічно легкий псоріаз може бути розглянуто як середньої тяжкості або тяжкий, якщо $BSA \leq 10$ та $PASI \leq 10$, але $DLQI > 10$ – має місце значне зниження якості життя. У цих випадках системна терапія може бути розпочата у випадку неефективності топічних засобів і наявності наступних симптомів:

- залучення естетично значущих (відкритих) ділянок шкіри;
- залучення значних ділянок шкіри голови;
- залучення зовнішніх статевих органів;
- залучення долоней і підшов;
- оніхолізіс або оніходистрофія як мінімум 2 нігтьових пластинок;
- свербіж, що може стати причиною утворення рубців;
- наявність одиничної бляшки, що не піддається терапії.

Клінічно псоріаз середньої тяжкості або тяжкий псоріаз може бути розглянуто як легкий, якщо $BSA > 10$ або $PASI > 10$, але $DLQI \leq 10$ – тобто має місце незначний вплив псоріазу на якість життя.

5.2. ДІАГНОЗ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

SIGN 121. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

5.2.1. ДІАГНОСТИКА ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

Було ідентифіковано кілька клінічних моделей ураження суглобів, пов'язаних з псоріатичним артритом (ПсА), у тому числі дистальний артрит, асиметричний олігоартрит (менше п'яти суглобів), симетричний поліартрит, множинні артрити (*arthritis mutilans*) і спондилоартрити (сакроілеїт і спондиліт). У пацієнта часто присутні суміш підтипів, тому картини захворювання можуть відрізнятися. Найбільш частим типом є поліартрит, потім олігоартрит. Інші загальні риси ПсА включають ентези (запалення на межі сухожилка / кістки), тендосиновіїти і дактиліти (ураження пальців).¹⁵ Запальні болі в спині є важливим клінічним симптомом у пацієнтів з аксіальним захворюванням і до таких пацієнтів можуть бути застосовані критерії оцінки Міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS).

Критерії ASAS для запального болю в спині наступні:

- вік < 40
- наявність поступового початку захворювання
- настання поліпшення за допомогою вправ
- відсутність поліпшення після відпочинку
- біль у нічний час (з поліпшенням при вставанні).

Критерій вважається виконаним, якщо у пацієнтів наявні позитивні відповіді для чотирьох з п'яти запитань, при цьому у них були хронічні болі в спині протягом більше трьох місяців. Даний критерій показав чутливість близько 77 % і специфічність на рівні 91,7 %¹⁶.

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics (2008)

Класифікація ПсА залишається предметом міжнародної дискусії, яка триває і на сьогодні. Великого міжнародного поширення набула класифікація, запропонована Moll та Wright у 1973 році, відповідно до якої визначається 5 основних підгруп типових уражень при ПсА, але наразі визнаним фактом є наявність комбінацій між цими підгрупами [9]. Такими підгрупами виступають:

1. Симетричний поліартикулярний артрит, схожий на ревматоїдний артрит, але ревматоїдний фактор в крові не визначається.

2. Асиметричний моно-, олігоартрит з залученням дрібних суглобів кистей та стоп (< 5 суглобів).
3. Переважно артрит дистальних міжфалангових суглобів кистей та стоп.
4. Переважно спондилоартрит, який супроводжується або не супроводжується периферичним артритом.
5. Мутилюючий артрит.

У відповідності до існуючих підгруп типових уражень суглобів при ПсА, запропонованих Moll та Wright, може бути визначено 5 клінічних варіантів ПсА, які мають бути діагностовані перед призначенням лікування. Дані критерії мають специфічність 98 % та чутливість 91 %.

Нещодавно розроблені діагностичні критерії ПсА CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006) передбачають діагностику запального артрити, який визначають як наявність набряку та болю в суглобах та тривалі ранкової скутості або скутості, зумовленої перебуванням у нерухомому положенні (Додаток 3). Відповідно до цих критеріїв для підтвердження наявності запального захворювання суглобів у пацієнта (периферичних суглобів, хребта, ентезиту) потрібна наявність трьох пунктів з п'яти [10]:

1. Наявність псоріазу на момент оцінки, персональний або сімейний анамнез псоріазу. Наявність псоріазу визначається за фактом шкірних уражень, в тому числі уражень волосистої частини голови, на момент обстеження пацієнта. Персональний анамнез псоріазу визначається за умови наявності у пацієнта підтвердження діагнозу в минулому, сімейний анамнез – на основі підтвердження пацієнтом захворювання у близьких родичів.
2. Псоріатичне ураження нігтів, наявне на момент обстеження пацієнта.
3. Негативні результати реакції на ревматоїдний фактор (РФ). На основі аналізу крові на РФ або на основі негативного результату імуноферментного аналізу.
4. Наявність дактиліту («сосископодібний» палець) на момент обстеження або в анамнезі
5. Рентгенологічне підтвердження формування нової кісткової тканини (за виключенням утворення остеофітів) в суглобах верхніх та нижніх кінцівок.

Слід мати на увазі, що у випадку наявності псоріатичних уражень шкіри на момент обстеження перший критерій оцінюється у 2 бали, всім іншим критеріям присвоюється по 1 балу. Критерії CASPAR мають специфічність 98,7 % та чутливість 91,4 %.

SIGN 121. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

5.2.2. РАННЯ ДІАГНОСТИКА

За відсутності постановки правильного діагнозу хворі з псоріазом і ПсА можуть не отримувати лікування і недуга може прогресувати, потенційно погіршуючи якість життя пацієнта і майбутній прогноз.

Не були визначені дослідження, результатом яких мало бути показано, наскільки рання діагностика в порівнянні з пізньою діагностикою та лікуванням псоріазу або ПсА може змінити довгостроковий результат з точки зору супутніх захворювань, ураження суглобів та інвалідазації.

В одному з досліджень було показано, що за два роки у 47 % пацієнтів з ПсА мало місце ураження суглобів, що зареєстровано за допомогою рентгенівських досліджень.¹⁷ У двох рандомізованих контрольованих випробуваннях (РКВ) за участю в цілому 520 пацієнтів показано, що застосування терапії анти-фактором некрозу пухлини (ФНП) дозволяє значно затримати рентгенографічне прогресування захворювання, порівняно з плацебо ($p < 0,001$ для адалімумабу і $p = 0,0001$ для етанерцепту).^{18, 19}

В	Всі пацієнти з підозрою на псоріатичний артрит мають бути обстежені у ревматолога з метою проведення ранньої діагностики ураження суглобів.
(√)	У пацієнтів з псоріазом має бути здійснена щорічна переоцінка даних щодо наявності симптомів артрити

Відсутність узгоджених діагностичних критеріїв ПсА перешкоджає розробці інструментів для раннього виявлення захворювання. Були затверджені офіційні критерії класифікації псоріатичного артрити (критерії CASPAR) для класифікації ПсА серед пацієнтів із запальним захворюванням суглобів (див. Додаток 4).²⁰

В	Пацієнтів із запальним захворюванням суглобів слід класифікувати як таких, що мають псоріатичний артрит на основі критеріїв CASPAR.
---	---

В даний час існує визнаний зв'язок супутніх захворювань з псоріазом і ПсА (див. Розділ 5.3). Раннє розпізнавання супутніх захворювань з подальшою реалізацією стратегій щодо зміни способу життя (зокрема, серцево-судинні фактори ризику) може вплинути на довгостроковий результат.^{21,22}

5.2.3. СКРИНІНГ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

Захворювання на ПсА часто не виявляється. Недавно у європейському

дослідженні з залученням 1511 пацієнтів з бляшковим типом псоріазу, які відвідують дерматолога, було виявлено, що 20,6 % (95 % ДІ від 18,6 до 22,7 %) пацієнтів мали ПсА. При цьому тільки 3 % пацієнтів мали діагноз «ПсА», встановлений перед дослідженням.²

D	Медичні працівники, які лікують пацієнтів з псоріазом, повинні бути поінформовані про зв'язок між псоріазом і псоріатичним артритом.
---	--

Впровадження «Короткої анкети пацієнта» дозволяє підвищити обізнаність про захворювання і допомогти в ранньому виявленні ПсА. Були розроблені інструменти скринінгу у формі трьох анкет, які можуть допомогти в діагностиці ПсА у пацієнтів із псоріазом.

У дослідженні «Псоріатичний епідеміологічний скринінговий інструмент (PEST)» оцінювалися 114 англійських пацієнтів з псоріазом в клініці первинної медичної допомоги та клініці ревматології вторинної медичної допомоги; 33 пацієнти з цієї популяції мали підтверджений діагноз ПсА (див. Додаток 4). Анкета, що була використана (5 пунктів), показала чутливість 92 %, специфічність 78 % і коефіцієнт співвідношення правдоподібності позитивного результату тесту на рівні 4,1.²³ Методика PEST вимагає перевірки в умовах клініки дерматології.

У скринінговому дослідженні «Інструмент скринінгу та оцінки псоріатичного артриту» (PASE) оцінювалася популяція 69 американських пацієнтів з псоріазом, які відвідують спеціалізований центр клініки, де надається комбінована дерматологічна та ревматологічна допомога в умовах стаціонару; 17 пацієнтів з цієї популяції мали підтверджений діагноз ПсА (Додаток 8). Ця анкета містить 15 пунктів (сім пунктів стосуються діагностики та вісім стосуються тяжкості захворювання), показала чутливість 82 %, специфічність 73 % і коефіцієнт співвідношення правдоподібності позитивного результату тесту на рівні 3,0.²⁴

У дослідженні «Скринінг на псоріатичний артрит в Торонто» (ToPAS) як інструмент скринінгу використали опитувальник, розроблений з метою допомоги в діагностиці ПсА в осіб, які можуть мати або не мати псоріаз. У популяції 688 канадських пацієнтів зареєстровані групи пацієнтів, які відвідують клініку ПсА (134), клініку псоріазу (123), дерматологічну загальну клініку (118), ревматологічну загальну клініку (135) або клініку сімейної медицини (178); у 169 з вищевказаних пацієнтів підтверджено діагноз ПсА. Вказаний опитувальник з 14 пунктів мав загальну чутливість 86 %, специфічність 93 % і коефіцієнт співвідношення правдоподібності позитивного результату тесту на рівні 12,6. Цей інструмент дослідження був розроблений для виявлення ПсА в будь-якій популяції, а не тільки в тих, хто вже підтверджено має псоріаз, і багато питань відносяться радше до діагностування

псоріазу, а не артритів.²⁵

С	Використання для анкетування пацієнтів скринінгових анкет, таких як PEST, повинно бути розглянуте для раннього виявлення псоріатичного артрити в умовах первинної медичної допомоги та клініки дерматології.
---	--

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics (2008)

5.2.4. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПСОРИАТИЧНОГО ТА РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТІВ

Як показано у Таблиці 1, прояви периферичного полісуглобового ПсА можуть мати спільні риси з ревматоїдним артритом (РА). Клінічні особливості грають важливу роль у диференціації серонегативного (за ревматоїдним фактором) РА з супутнім псоріазом та периферичного ПсА. Наявність псоріатичних бляшок або псоріатичного ураження нігтів допомагає встановити діагноз ПсА. У пацієнтів з такими характерними ознаками РА, як, наприклад, ревматоїдні вузлики, залучення позасуглобових тканин та високий титр ревматоїдного фактора, діагноз ПсА є сумнівним. Залучення суглобів у патологічний процес при ПсА зазвичай менш симетричне, а уражені суглоби менш болючі та їх набряк менше виражений порівняно з РА. Водночас, у 20 % пацієнтів з ПсА (особливо у жінок) має місце симетричний полісуглобовий запальний артрит, подібний до РА. Диференціацію проводять за наявністю шкірних уражень або уражень нігтів. Характерні для ПсА дактиліт, ентезит та залучення дистальних міжфалангових суглобів нечасто зустрічаються при РА.

Таблиця 1

Порівняння псоріатичного артрити, ревматоїдного артрити, остеоартрити та анкілозуючого спондиліту

Ознака/ симптоми	ПсА	РА	ОА	АнС
Периферичні ураження	Асиметричні	Симетричні	Асиметричні	Немає
Сакроілеїт	Асиметричний	Немає	Немає	Симетричний
Скутість	Вранці та/або після періоду нерухомості	Вранці та/або після періоду нерухомості	Під час рухів	Наявна

Співвідношення Ж:Ч	1:1	3:1	Рівномірне поширення в обох популяціях	1:3
Ентезит	Наявний	Немає	Немає	Немає
Високий титр ревматоїдного фактора	Немає	Наявний	Немає	Немає
Задіяні лейкоцитарні антигени людини (система HLA)	CW6, B27	DR4	Немає	B27
Ураження нігтів	Наявні	Немає	Немає	Немає
Псоріаз	Наявний	Нечасто	Нечасто	Нечасто

АнС - анкілозуючий спондиліт; ОА - остеоартрит; ПсА - псоріатичний артрит; РА - ревматоїдний артрит.

5.2.5. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ ТА ОСТЕОАРТРИТУ

Остеоартрит є іншим важливим захворюванням, яке спеціалісти повинні враховувати під час диференційної діагностики ураження суглобів у пацієнтів з псоріазом. На руках пацієнтів можуть бути ураженими дистальні міжфалангові суглоби внаслідок як ПсА, так і остеоартриту. Але класичні вузлики Гебердена, пов'язані з дистальними міжфаланговими ураженнями, при остеоартриті мають вигляд кісткових шпор, а при ПсА дистальні міжфалангові ураження проявляється у вигляді запалення суглоба. В той час як для ПсА характерними є ранкова скутість суглобів або скутість після тривалого перебування у стані нерухомості (наприклад, під час авіаперельоту або подорожі на автомобілі), у пацієнтів з остеоартритом існує тенденція до розвитку скутості суглобів під час активних рухів, при нарощуванні фізичних навантажень. ПсА у чоловіків та жінок виникає з однаковою частотою, а остеоартрит кистей рук та стоп є більш поширеним серед жінок. У пацієнтів з остеоартритом зазвичай відсутні ентезит, дактиліт та сакроілеїт.

5.2.6. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АКСИЛЯРНОГО ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ ТА АНКІЛОЗУЮЧОГО СПОНДИЛІТУ

Як видно з Таблиці 1, у пацієнтів з ПсА аксилярної локалізації (псоріатичний спондиліт) можуть виникати клінічні прояви, подібні до таких у хворих на анкілозуючий спондиліт (АнС). У пацієнтів з ПсА зазвичай спостерігається менш виражена клінічна симптоматика, а також асиметрична локалізація

патологічного процесу та менш тяжкий перебіг захворювання. У пацієнтів з АнС відсутні псоріатичні бляшки або зміни нігтів, які мають місце у пацієнтів з псоріатичним спондилітом. Хоча ураження осьового скелету у більшості пацієнтів з ПсА є вторинною рисою на фоні переважно периферичного артрити, ПсА осьового скелету може проявлятися або у вигляді сакроілеїту (нерідко асиметричного та безсимптомного), або спондиліту, вражаючи ділянки хребта на будь-якому рівні та у «пунктирний» спосіб. Порівняно з пацієнтами, які страждають на АнС, у пацієнтів з ПсА рідко порушується здатність рухатись та захворювання рідко прогресує до анкілозу (повне закриття суглобової щілини).

5.3. СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

SIGN 121. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

Пацієнти з псоріазом або ПсА були визначені як групи підвищеного ризику для цілого ряду супутніх захворювань, включаючи цукровий діабет (ЦД), артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС), запальні захворювання кишечника (ЗЗК), лімфоми та депресії.²⁸⁻³¹ 2+

Високий індекс маси тіла (ІМТ), куріння і алкоголь можуть вплинути на початок хвороби і, в разі ожиріння, показники розповсюдженості проявів.³²⁻³⁷ 3
Крім того, куріння, надмірне вживання алкоголю і ожиріння можуть мати негативний вплив на ряд супутніх захворювань, таких як серцево-судинні хвороби і діабет.

Будь-яке обговорення супутніх захворювань працівниками охорони здоров'я необхідно здійснювати делікатно, щоб уникнути подальшої стигматизації хворих на псоріаз. Повинні оцінюватися потенційні вигоди від інформування пацієнтів у порівнянні з ризиком викликати суттєве занепокоєння.

Підвищений ризик розвитку вказаних ускладнень не може відноситись до всіх пацієнтів з псоріазом, оскільки у більшості досліджень були виявлені найбільш підвищені ризики у пацієнтів із найбільш тяжкими формами хвороби. Таким чином, наступні поради про спосіб життя і терапевтичні втручання є важливими для пацієнтів з тяжким захворюванням, але також являють розумну пораду для пацієнтів з легкою формою захворювання, для яких зв'язок не настільки добре досліджений.

D	Медичні працівники повинні бути поінформовані про необхідність розгляду супутніх захворювань у пацієнтів з псоріазом і псоріатичним артритом. У разі необхідності, повинна проводитися детальна оцінка з метою точно ідентифікувати і контролювати супутні стани.
(√)	Професіонали охорони здоров'я при виборі відповідного лікування

повинні взяти до уваги супутні захворювання

5.2.1. РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В популяційному дослідженні з оцінки поширеності серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з псоріазом були вищі показники по діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, ожирінню і курінню, ніж в групі контролю.³¹

Псоріаз може бути незалежним чинником ризику для інфаркту міокарда (ІМ) з найбільшим відносним ризиком (ВР) для підлітків з тяжкою формою хвороби.²⁹ Дослідження аналізу частоти виникнення кумулятивних факторів ризику для ІМ з плином часу показали, що коефіцієнти ризику були збільшені для випадків, пов'язаних з діабетом, гіпертензією, ожирінням і гіперліпідемією у пацієнтів із псоріазом в порівнянні із загальною популяцією.³⁰ Не вдалося встановити, чи наявні чи ні вказані асоціації, які пов'язані з псоріазом самим по собі або з методами його лікування.

D	Оцінка пацієнтів з тяжкими формами псоріазу або псоріатичного артрити повинна включати щорічний скринінг на індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет, вимірювання артеріального тиску і дослідження ліпідного профілю.
D	Розгляньте інформування пацієнтів з тяжкими формами псоріазу або псоріатичного артрити, що вони можуть піддаватися підвищеному ризику серцево-судинних захворювань і діабету.

5.2.2. ОЖИРІННЯ

Кілька досліджень показали зв'язок між тяжкістю псоріазу та наявністю ожиріння. Залишається неясним, чи є ожиріння причиною або наслідком псоріазу.³⁸

5.2.3. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Пацієнти з псоріазом мають підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому та окремих його компонентів. У пацієнтів з псоріазом спостерігається підвищена частота тютюнопаління - в середньому 2,96 (95 % ДІ від 2,27 до 3,84), а також споживання алкоголю, - в середньому 3,61 (95 % ДІ від 1,85 до 7,07); ці фактори не вважаються такими, що впливають на збільшення ризиків.³⁹

5.2.4. КУРІННЯ

Збільшена розповсюдженість куріння була відзначена у когорті пацієнтів з псоріазом з Великобританії.^{31,40} В американському дослідженні здоров'я медперсоналу (Nurses' Health Study II), наявність поточного і минулого куріння

визначені як фактор ризику для розвитку псоріазу у жінок.³⁶

5.2.5. ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ

Більшість досліджень показують зв'язок між споживанням алкоголю і псоріазом, але не демонструють причинності.⁴¹ Зловживання алкоголем може вплинути на тяжкість захворювання, вибір методики терапії і відповідь на лікування.^{34,35,37}

Всіх пацієнтів з псоріазом або псоріатичним артритом слід заохочувати до ведення здорового способу життя, що включає в себе, у тому числі:

- регулярні фізичні вправи;
- контроль ваги, прагнення до ІМТ в діапазоні 18,5-24,9;
- помірне споживання алкоголю;
- відмова від куріння.

5.2.6. ВПЛИВ НА ПСИХОЛОГІЧНИЙ ДОБРОБУТ

Псоріаз і ПсА впливають на всі аспекти якості життя з потенційним ризиком розвитку глибоких психосоціальних наслідків.⁴² Вплив псоріазу на психічний і фізичний добробут можна порівняти з іншими хронічними захворюваннями, такими як рак і діабет.⁴ При цьому прояви психосоціальних супутніх патологій у хворих не завжди пропорційні або витікають з серйозності захворювання.^{10,43} Довгостроковий психологічний дистрес може призвести до депресії і тривоги.

У систематичному огляді психічних розладів при псоріазі виявили, що псоріаз може мати негативний вплив на відчуття свого образу, почуття власної гідності та емоційну стабільність. Аспекти якості життя у пацієнтів, які страждають від псоріазу, включають фізичні, психологічні, сексуальні, соціальні та професійні аспекти добробуту.⁴² Депресивна симптоматика частіше зустрічається у пацієнтів, що страждають на псоріаз, ніж в контрольних групах.²² У пацієнтів повідомляли наявність психічних розладів, таких як тривога і депресія, та присутність широкого діапазону емоційних реакцій, таких як сором, збентеження, гнів і відчуття нещастя.^{44,45} Найважчим аспектом є видимість проявів псоріазу.^{46,47}

Інститут NICE випустив настанову зі скринінгу депресії, яка рекомендує задавати два питання:

Протягом останнього місяця Вас часто турбують:

- відчуття пригніченості, депресії або безнадійності?
- відсутність інтересу або задоволення робити певні речі?

Відповідь «так» на будь-яке питання повинно привести до подальшої оцінки або направлення для одержання допомоги. Інститут NICE рекомендує задавати

три додаткові питання, з метою підвищити точність оцінки у пацієнтів з хронічними фізичними проблемами зі здоров'ям:

Протягом останнього місяця Вас часто турбує:

- Почуття нікчемності?

- Погана концентрація?

- Думки про смерть? ⁴⁸

Дев'ятиелементна «Анкета здоров'я пацієнта» (PHQ-9) для діагностики депресії була валідована у Великобританії для первинної медико-санітарної допомоги, за наявності показників чутливості 91,7 % (95 % ДІ 77,5 до 98,3 %) і специфічності 78,3 % (95 % ДІ 65,8 до 87,9 %), з використанням критерію відсічі (cut off) ≥ 10 . У тому ж дослідженні була підтверджена шкала (34-пункти) «Поточна оцінка клінічних наслідків - міра результату» (CORE-OM), з чутливістю 91,7 % (95 % ДІ від 77,5 до 98,2 %) і специфічністю 76,7 % (95 % ДІ від 64,0 до 86,6 %) з показником критерію відсічі ≥ 13 . Обидва документи знаходяться у вільному доступі. Проведення тесту CORE-OM займає більше часу, але вимірює більш широке коло спільних проблем психічного здоров'я (у тому числі депресії), а також дозволяє оцінити функціональну здатність і ризик. ⁴⁹

Тест «Госпітальна шкала тривоги і депресії» (HADS) зазвичай використовується в первинній ланці і був протестований у вимірі психосоціальної інвалідності у хворих з псоріазом. ⁵⁰

Багато досліджень вказують на необхідність психологічної підтримки для пацієнтів з псоріазом. ^{43-45, 47, 51-55} Психологічна підтримка часто буває недостатньою. ⁵⁶

D	Оцінка пацієнтів з псоріазом або псоріатичним артритом повинна включати психосоціальні заходи, з направленням пацієнта на консультацію до служб охорони психічного здоров'я, коли це необхідно.
---	---

Існує брак даних хорошої якості про стрес, пов'язаний з ризиком рецидиву або зниження ефективності лікування псоріазу. В одному дослідженні наслідків психологічного стресу під час одужання у хворих на псоріаз, які отримували псорален і ультрафіолетову фототерапію (ПУФА) (n = 112), було виявлено, що група з патологічними рівнями занепокоєння, які визначаються по анкеті «Penn State Worry» (PSVWQ) > 60 , досягала покращення в 1,8 рази повільніше, ніж при низькому рівні тривоги. ⁵⁷ При вивченні впливу щоденних стресових факторів (вимірюється за Контрольним списком повсякденних проблем) на пацієнтів з псоріазом (n = 76) виявлена значима кореляція між повідомленим рівнем щоденних стресових факторів і збільшенням показників «свербіж» і «площа ураження на псоріаз» та індексом тяжкості (PASI) через чотири тижні. ⁵⁸ Наслідки для належного клінічного лікування залишаються неясними.

Відсутні дані досліджень належної якості з ефективності психологічної терапії, контролю стресу або взаємної підтримки в групі з псоріазом або ПсА.

5.2.7. ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ

Проспективні когортні дослідження пацієнтів з ПсА виявили, що захворюваність на злоякісні пухлини (всі типи карцином) не відрізнялася від такої ж у загальній популяції.⁵⁹ У Великобританії в порівняльному дослідженні пацієнтів (ретроспективні когорти з псоріазом в анамнезі і ті, хто не хворів на псоріаз) показано, що загальний рівень ризику злоякісних пухлин внутрішніх органів не підвищений.⁶⁰ У двох оглядах встановлені певні підвищені відносні показники виникнення раку печінки, товстої кишки, стравоходу, порожнини рота, гортані, легені, сечового міхура, молочної залози і підвищений ризик немеланомного раку шкіри у пацієнтів з псоріазом.^{22,38} Встановлений підвищений ризик захворювання на плоскоклітинний рак шкіри у хворих на псоріаз, які отримували ПУФА.^{61,62} Куріння, вживання алкоголю і певні види лікування, такі як імунодепресанти, можуть бути важливими факторами впливу.

Когортні дослідження у Великобританії мали на меті порівняння пацієнтів за наявності (n = 153 197) і відсутності (n = 765 950) псоріазу для ідентифікації зв'язку між псоріазом і підвищеним ризиком розвитку лімфоми. Був встановлений суттєвий зв'язок для шкірної Т-клітинної лімфоми та лімфоми Ходжкіна.⁶³ Лімфома є рідкісним захворюванням, показники величини асоціації захворювань є посередніми, а абсолютний ризик зв'язку з псоріазом є низьким. Кілька інших досліджень не підтримують достовірний зв'язок між псоріазом та лімфоною.^{61,64,65}

5.2.8. ІНШІ СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Хвороба Крона зустрічається частіше у пацієнтів з псоріазом, ніж в контрольній групі.^{66,67}

У дослідженні з контролем випадків з використанням ізраїльської бази даних клініки - постачальника медичних послуг, скоригований показник відносного зв'язку для хронічного обструктивного захворювання легень після контролю на інші фактори (включаючи куріння і ожиріння) склав 1,27 (95% ДІ 1,13 до 1,42)⁶⁸

Систематичний огляд показав, що середня поширеність захворювання на увейт в 10 дослідженнях у хворих з ПсА (n = 1341) склала 25,1%.⁶⁹

5.3. МОНІТОРИНГ АКТИВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВІДПОВІДЬ НА ЛІКУВАННЯ

5.3.1. ІНСТРУМЕНТИ ДЛЯ ОЦІНКИ ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ

У минулому показники оцінки тяжкості псоріазу залежали від здатності спостерігача оцінити видимі ознаки захворювання (в тому числі - ступеня захворювання), разом з оцінкою еритеми, товщини і масштабності уражень, а також оцінки суб'єктивного впливу псоріазу, і були індивідуальними. Пізніше було введено ряд інструментів для оцінки як клінічної тяжкості псоріазу, так і впливу псоріазу на якість життя пацієнта. Вони були в основному використані в контексті клінічних випробувань, але зараз все ширше використовуються в клінічній практиці.

Клінічні інструменти оцінки включають тест PASI, «Тест по площі поверхні тіла» (BSA), «Дерматологічний показник тяжкості захворювання» (DIDS) і «Глобальну оцінку лікаря» (PGA). Методики, які найбільш часто використовуються в клінічній практиці для контролю активності захворювання на шкірі (наприклад PASI, PGA, Індекс Псоріазу «Салфорд»), не були підтверджені як такі, що мають належні клінічні характеристики для впровадження в повсякденну практику. Тест PASI є найбільш широко використовуваним клінічним інструментом оцінки в Великобританії.⁷⁰

Методи оцінки пацієнтів (в основному, анкети-опитувальники) розроблені з використанням універсальних дерматологічних підходів або інструментів оцінки конкретних захворювань та станів. Основні інструменти, використовувані в дослідженнях, включають загальний тест SF-36 «Survey ® Health», такі інструменти, як «Індекс дерматологічної якості життя» (DLQI) та «Індекс інвалідності через псоріаз» (PDI)⁷¹. Інші інструменти оцінки включають такі інструменти: шкала EuroQoL, «Шкала оцінки симптомів псоріазу» (PSA) та «Шкала оцінки дерматологічної якості життя» (DQOLS). У Великобританії тест DLQI є універсальним методом оцінки, який найбільш часто використовується у клінічній практиці. Це простий, надійний тест, який чутливий до змін якості життя, пов'язаного з лікуванням.^{71,72} Він може бути використаний фахівцями без спеціальної підготовки і добре підходить для використання в первинній ланці охорони здоров'я.

Введені в основному в контексті клінічних випробувань біологічних засобів, тести DLQI (див. Додаток 1) і PASI (див. Додаток 2) є найбільш часто використовуваними інструментами. Оскільки вони вимірюють різні аспекти тяжкості захворювання, в одного індивідуума результати по PASI і DLQI безпосередньо не корелюють один з одним.

Рекомендації NICE по застосуванню біологічної терапії при псоріазі залежать від виконання умов по критеріям тяжкості хвороби на основі тестів PASI і | 4

DLQI.^{73,75}

D	Медичні працівники повинні знати, що тести PASI і DLQI є частиною критеріїв відбору для біологічної терапії при псоріазі і повинні бути використані для оцінки ефективності цих препаратів протягом тривалого часу.
D	Показник DLQI слід вимірювати в рамках глобальної оцінки пацієнтів з псоріазом
(√)	В закладах вторинної медичної допомоги тести PASI і DLQI повинні бути виконані на початку досліджень, а потім послідовно повторені, з метою допомоги в оцінці ефективності системних і біологічних втручань.
(√)	Професіонали охорони здоров'я повинні мати відповідну підготовку в галузі використання інструментів оцінки.

5.3.2. ІНСТРУМЕНТИ ДЛЯ ОЦІНКИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

Коментар робочої групи:

Приймаючи до уваги значну кількість систем для оцінки тяжкості перебігу та активності ПсА, члени робочої групи вважають за доцільне викласти найбільш поширені системи об'єктивних та суб'єктивних критеріїв, які використовуються в ході проведення клінічних досліджень для оцінки тяжкості ПсА та відповіді на застосування окремих медичних технологій. До них відносяться системи CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), HAQ (HAQ-Skin – Health Assessment Questionnaire), PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life), DAS 28 (disease activity score), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), Індекси Американського Коледжу Ревматології (ACR), Критерії відповіді псоріатичного артриту (PsARC). При ПсА в патологічний процесі зазвичай залучаються дистальні міжфалангові суглоби рук та ніг, які не враховуються при оцінці за системами для оцінки ураження суглобів при РА, наприклад, DAS 28. Як наслідок, оцінювання за цією та іншими системами може бути не точним.

Члени робочої групи визнають, що широке впровадження індексів DAS 28, ACR 20, BASDAI та інших в практиці дерматолога потребує проведення додаткового навчання лікарів в рамках існуючих освітніх заходів.

ПсА є гетерогенною хворобою, яка вражає периферійні й аксіальні суглоби, а також може супроводжуватись іншими можливими ураженнями, такими як дактиліти та ентезіти. Поширеними інструментами для оцінки периферійних захворювань суглобів є тест інтегральної оцінки ураження суглобів Американського коледжу ревматології (ACR) та Індекс Річі. Заходи оцінки клінічної відповіді при лікуванні ПсА включають критерії оцінки реагування на лікування захворювання на псоріатичний артрит (PsARC); тести ACR 20, 50 і 70 «поліпшення і реагування» та критерії реагування Європейської ліги проти

ревматизму (EULAR).^{76,77} Тест PsARC був спеціально призначений для ПсА (див. Додаток 6). Поліпшення записується як щонайменше два з чотирьох критеріїв: 20 % або більше поліпшення в глобальній оцінці лікаря захворювання, 20 % або більше поліпшення оцінки пацієнта активності захворювання, 30 % або більше покращення кількості суглобів з больовим синдромом і 30 % або більше покращення кількості суглобів з набряком. Поліпшення в оцінці болю та набряку є обов'язковими і не повинно бути ніякого погіршення в будь-якому компоненті. Тест PsARC дозволяє провести чітке розмежування між ефективним лікуванням і плацебо, але зосереджується лише на проявах периферійних уражень.⁷⁷

Оцінки функцій та інвалідизації включають «Анкету оцінки здоров'я» (HAQ), SF-36 і тест «Індекс якості життя при псоріатичній артропатії» (PsAQoL). З критеріїв оцінки якості життя лише тест PsAQoL був валідований для ПсА.⁷⁸

BASDAI TA BASFI

Інструменти оцінки, використовувані при оцінці анкілозуючого спондиліту (АнС, хвороби Бехтерева), можуть бути використані при оцінці пацієнтів з псоріатичною спондилоартропатією. Шкала BASDAI (Груповий індекс активності хвороби Бехтерева) складається з візуальної аналогової шкали 10 см, яка використовується у відповідях на питання, що стосуються п'яти основних симптомів, таких, як: втома, спинний біль, біль у суглобах і набряк, області локалізованої хворобливості і ранкової скутості (див. Додаток 6).⁷⁹ Тест BASFI (Груповий Функціональний Індекс Бехтерева) вимірює функціональні здібності в 10 напрямках повсякденного життя із застосуванням візуальної аналогової шкали 10 см (див. Додаток 7).⁸⁰

Адекватна реакція на лікування біологічними засобами при ПсА була визначена як поліпшення принаймні у двох з чотирьох критеріїв PsARC, одною з яких повинна бути хворобливість суглобів або оцінка набряку, без погіршення для будь-якого з чотирьох критеріїв.⁸¹ Адекватна відповідь на біологічні процедури була визначена по об'єктивним критеріям для анкілозуючого спондиліту (АнС):

- зниження по BASDAI до 50 % від значення до лікування або падіння ≥ 2 одиниці
- і зменшення спинного болю згідно з візуальною аналоговою шкалою (на попередньому тижні) на ≥ 2 см.⁸²

D	Тест PsARC повинен бути використаний для моніторингу відповіді на терапію з використанням біологічних засобів у хворих з периферичним псоріатичним артритом.
D	Тест BASDAI і візуальна аналогова оцінка болю у спині повинні бути використані для моніторингу відповіді на терапію з використанням

біологічних засобів у пацієнтів з аксіальним захворюванням (хребта).
--

Пацієнти за наявності як периферичних, так і аксіальних проявів хвороби повинні бути оцінені на прийнятність біологічної терапії і відповідь на лікування з використанням як тесту PsARC, так і по критеріям настанови для анкілозуючого спондиліту BSR. Деякі пацієнти можуть не реагувати на лікування змінами в показниках проявів периферійного захворювання суглобів, але реагувати на терапію по аксіальному захворюванню хребта, і навпаки.

Treatment recommendations for psoriatic arthritis of the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

СИСТЕМА CPDAI

Групою GRAPPA запропонована система CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) – Індекс комплексної оцінки активності псоріатичної хвороби. Критерії CPDAI – це комплексний аналіз активності проявів у п'яти анатомічних структурах/локалізаціях, які уражаються при ПсА: периферичний артрит, шкірні прояви, ентезит, дактиліт та ураження хребта за шкалою: легкий ступінь (1 бал), помірний ступінь (2 бали) або тяжкий ступінь (3 бали) (Таблиця 2).

Таблиця 2

Композитний індекс оцінки активності псоріатичного артриту (CPDAI) (загальна сума 0-15 балів)

Види уражень	Прояви відсутні (0 балів)	Ступінь вираженості проявів псоріатичного артриту		
		Легкий ступінь (1 бал)	Середній ступінь (2 бали)	Тяжкий ступінь (3 бали)
Периферичний артрит		≤ 4 суглобів (набряк або біль), нормальна функція (HAQ < 0,5) ¹	≤ 4 суглобів з порушенням функції або > 4 суглобів без порушення функції	> 4 суглобів з порушенням функції
Ураження шкіри		PASI ≤ 10 та DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10, але DLQI > 10, або PASI > 10, але DLQI ≤ 10	PASI, DLQI > 10
Ентезит		≤ 3 суглобів, нормальна функція (HAQ < 0,5) ¹	≤ 3 ділянок з порушенням функції, або > 3 ділянок з нормальною функцією	> 3 ділянок з порушенням функції
Дактилїт		≤ 3 пальців, нормальна функція (HAQ < 0,5) ¹	≤ 3 пальців з порушенням функції, або > 3 пальців з нормальною функцією	> 3 пальців з порушенням функції
Аксилярні ураження хребта		BASDAI ≤ 4, нормальна функція ASQoL < 6	BASDAI > 4 але з нормальною функцією, або BASDAI ≤ 4 але з порушенням функції	BASDAI > 4 порушенням функції

HAQ Health Assessment Questionnaire – визначається тільки в тих випадках, коли у пацієнта наявні клінічні прояви ПсА (артриту, дактиліту або ентезиту); ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DLQI – Dermatology Life Quality Questionnaire; PASI – Psoriasis Area Severity Index.

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics (2008)

ІНДЕКС АСР

Спеціалістами Американського Коледжу Ревматології (ACR) був розроблений та запропонований для оцінки індекс АСР, який початково був розроблений для клінічної оцінки лікування при РА [16].

Критерії АСР 20 :

1. ≥ 20 % зниження числа болісних суглобів;
2. ≥ 20 % зниження числа суглобів, що набрякають;
3. ≥ 20 % зниження трьох з п'яти додаткових показників, серед яких:
 - а. оцінка пацієнтом інтенсивності болю
 - б. глобальна оцінка пацієнтом активності захворювання
 - в. глобальна оцінка лікарем активності захворювання
 - г. індекс непрацездатності за анкетною для оцінки стану здоров'я (HAQ)
 - д. показники гострої фази, наприклад, швидкість осідання еритроцитів та рівень С-реактивного протеїну.

Критерії АСР 50 та АСР 70 включають ті ж дані, що й АСР 20, але при цьому використовуються більш високі відсоткові значення покращення стану пацієнтів (50 % та 70 %).

Критерії відповіді АСР 20 використовуються у якості первинної кінцевої точки у більшості клінічних досліджень з вивчення ПсА. Індeksi АСР 50/70 використовували у якості вторинних кінцевих точок. Оскільки картини ураження периферичних суглобів при ПсА та РА відрізняються, важливо проводити оцінювати ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей, а також проксимальних та дистальних міжфалангових суглобів стоп (тобто, загалом 68/66 суглобів), оцінювати наявність болісності/набряків цих суглобів. Недоліком методики визначення індексів АСР є відстрочка у часі, необхідна для визначення рівнів С-реактивного протеїну або ШОЕ.

КРИТЕРІЇ ВІДПОВІДІ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ (PsARC)

Критерії відповіді псоріатичного артрити (PsARC) були розроблені специфічно для ПсА і на початку використовувались в великому дослідженні ефективності від застосування сульфасалазину серед пацієнтів з ПсА (Додаток 5).

PsARC визначають покращення за щонайменше 2 з 4 наступних критеріїв:

1. 20 % або більш виражене покращення результатів глобальної оцінки лікарем активності захворювання;
2. 20 % або більш виражене покращення результатів глобальної оцінки пацієнтом активності захворювання;
3. 30 % або більш виражене зменшення числа болісних суглобів;
4. 30 % або більш виражене зменшення числа набряклих суглобів.

При використанні PsARC обов'язковим критерієм є покращення за показником кількості болісних та набряклих суглобів. Крім того, не повинно мати місце погіршення за жодним з інших критеріїв PsARC.

Метод оцінки за критеріями PsARC дозволяє добре розрізняти ефективне лікування та плацебо, але цей метод має значні обмеження. До них належать приділення основної уваги периферійним проявам ПсА та неврахування таких унікальних проявів ПсА, як дактиліт та ентезит.

РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ОЦІНКА ПЕРЕБІГУ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

Структурні ураження при ПсА можна оцінювати за допомогою звичайних рентгенограм. Цей метод є важливим інструментом оцінки результатів при визначенні ефективності лікування. Найбільш часто уражаються суглоби кистей та зап'ястків, далі у порядку зниження частоти йдуть ступні, гомілковоступеневі суглоби, колінні та плечові суглоби. Залучення дистальних міжфалангових суглобів разом з асиметричним характером уражень є характерними рисами ПсА.

Можливі рентгенологічні зміни:

- деструктивні зміни кінцевих фаланг, іноді до повного руйнування;
- білясуглобовий остеопороз;
- звуження суглобових щілин;
- остефіти;
- кістозні просвітлення кісткової тканини;
- ерозії кісток.

Рентгенологічні особливості ПсА можна розділити на дві групи: деструктивні та проліферативні зміни. Типовими деструктивними змінами є ерозії, які часто починають утворюватися по краях суглобів, поширюючись у напрямку до центру. Ерозії з посиленням утворенням кісткової тканини є типовими для ПсА. Ці процеси можуть бути достатньо масштабними, щоб призводити до утворення «розширеного» суглоба замість звуження суглобової щілини. Поширені ерозивні зміни можуть призводити до характерних деформацій за типом «олівця у стакані», коли затуплена поверхня проксимальної кістки суглоба видається у напрямку розширеної поверхні дистальної кістки суглоба. У суглобах, що зазнали тяжких пошкоджень, можна спостерігати виражений

остеоліз (наприклад, повна деструкція фаланги). Також можна спостерігати анкілоз суглобів [13].

Було запропоновано декілька методів оцінки структурних пошкоджень периферичних суглобів при ПсА. Ці методи були розроблені на основі існуючих систем оцінювання пацієнтів з РА. Для оцінки порушень структури та функцій хребта та крижово-клубових суглобів при ПсА були успішно впроваджені методи оцінки, розроблені для використання у пацієнтів з АнС [18]. Таким методом є оцінка структурних пошкоджень у пацієнтів з ПсА по методиці Sharp для ревматоїдного артриту, при якому враховуються ерозії, звуження суглобових щілин та рентгенографічні зміни (Таблиця 3):

Таблиця 3

Оцінка за індексом Sharp

<p>А. Ерозії</p> <p>Кисті II-V дистальні міжфалангові суглоби Усі п'ять п'ястково-фалангових суглобів Міжфаланговий суглоб великого пальця Кістки зап'ястка, у тому числі основа першої п'ясткової кістки, багатокутні кістки, човноподібна, півмісяцева, трикутна та горохоподібна кістки, а також ліктьова та променева кістки.</p> <p>Ступні Усі п'ять передплюсневих суглобів Міжфаланговий суглоб великого пальця стопи</p>
<p>В. Звуження суглобової щілини</p> <p>Кисті II-V дистальні міжфалангові суглоби Усі п'ять п'ястково-фалангових суглобів Кістки зап'ястка, включаючи третій, четвертий та п'ятий зап'ястково-п'ясткові суглоби, а також суглоби між багатокутною та човноподібною, головчастою та човноподібною кістками, головчастою та півмісяцевою кістками, а також променево-зап'ястковий суглоб</p> <p>Ступні Усі п'ять передплюсневих суглобів</p>
<p>С. Рентгенографічні зміни Діафізарний періостит Білясуглобовий періостит Періостит зап'ястка Резорбція синовіальних ворсинок</p>

ІНДЕКС DAS 28

Шкала оцінки активності хвороби (DAS 28 – disease activity score) включає в себе оцінку 28 суглобів та була спочатку розроблена для пацієнтів з РА [17].

DAS 28 включає в себе наступні критерії:

- кількість болючих суглобів;
- кількість набряклих суглобів;
- оцінка болю пацієнтом;
- загальна оцінка активності захворювання лікарем та пацієнтом (1-10);
- оцінка фізичних функцій пацієнтом;
- лабораторна оцінка білків гострої фази запалення.

Слід зазначити, що суглоби, які зазвичай уражуються при ПсА, наприклад, дистальні міжфалангові суглоби кистей, не включені до оцінки за DAS 28. Як наслідок, активність захворювання може бути недооцінена за цими критеріями. Крім того, застосування квадратного кореня у формулі DAS 28 потребує використання калькулятора у клініці. У той час як більшість ревматологів мають доступ до ручних засобів, за допомогою яких легко обчислюється сума балів за DAS 28, дерматологи наразі не мають доступу до використання подібних засобів.

Підхід Європейської ліги протидії ревматизму (EULAR), який заснований на підрахунку індексів DAS або DAS 28, дозволяє оцінювати зміну активності захворювання у відповідь на лікування ПсА. Така відповідь визначається як поліпшення за індексом DAS (DAS 28) більше ніж на 1,2 та досягнення цільових значень індексу $DAS \leq 2,4$ або $DAS 28 \leq 3,2$.

В залежності від системи підрахування DAS 28 з використанням лабораторних показників ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) або СРБ (С-реактивний білок) відрізняють DAS 28-ESR і DAS 28-CRP.

6. ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ

6.1. ТЕРАПЕВТИЧНІ ЦІЛІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТА З ПСОРИАЗОМ

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

Дослідження якості лікування псоріазу в Німеччині показали, що частота середньої тяжкості захворювання залишається високою і що, навіть для хворих на псоріаз з постійним дерматологічним доглядом, може бути значне погіршення якості життя. Це говорить про те, що занадто довго пацієнти отримували неефективні ліки та інші методи лікування.

Визначення цілей лікування, а також їх застосування, спрямоване на запобігання недостатньо оптимального лікування. Разом з даними КН, це допоможе створити основу для покращення лікування псоріазу.

В даний час оцінка PASI і площі залученої поверхні тіла (BSA) найбільш часто використовуювані параметри в Європі для оцінки клінічної тяжкості псоріазу. HRQoL є ще одним важливим інструментом для вимірювання ступеня тяжкості захворювання. HRQoL в першу чергу визначається за допомогою Дерматологічного індексу якості життя (DLQI). Тому ці критерії дозволяють оцінити ефективність лікування.

Основною метою будь-якої терапії псоріазу є досягнення повного очищення шкіри від елементів висипу, тобто відсутність шкірних симптомів псоріазу. Наразі цю мету неможливо досягти у всіх пацієнтів, тому в останні роки, в клінічних дослідженнях використовують критерій 75 % зниження PASI від початкового (PASI 75). У більшості пацієнтів з досягненням індексу PASI 75 також спостерігається відповідне поліпшення якості життя (вимірюється як поліпшення показника DLQI). У більшості клінічних досліджень первинною кінцевою точкою для досягнення цільових PASI 75 є період 10-16 тижнів терапії. Результати таких досліджень є основою для розробки рекомендації щодо лікування пацієнтів з псоріазом, які представлені в КН різного рівня. Досягнення PASI 75 є метою терапії наприкінці індукційної фази лікування, і цей показник необхідно перевіряти протягом всього курсу лікування.

Успішне створення терапевтичних цілей вимагає, щоб мінімальна мета визначається, як така, що повинна бути досягнута терапією. Якщо мінімальні критерії ефективності лікування не досягнуті протягом певного періоду часу, терапевтична тактика має бути змінена. Підходи до такої зміни можуть бути різноманітними, включаючи збільшення дозування, призначення комбінованого лікування, призначення інших режимів лікування тощо. В Європейських клінічних настановах щодо лікування псоріазу показник PASI 50 прийнятий як

мінімальний рівень клінічної відповіді на терапію. Відносно якості життя цілі лікування можуть бути визначені за допомогою DLQI. Метою терапії є досягнення рівня DLQI 0 або 1 балів, якщо це можливо. Це означає, що пацієнт більше не відчуває ніякого погіршення якості життя через шкірні симптоми псоріазу. Рівень показника DLQI менше 5 балів можна розглядати як мінімальний критерій для оцінки ефективності лікування. Для швидкодіючих препаратів (наприклад, інфліксимаб), терапевтичні цілі повинні бути встановлені на 10 тижнів для індукційної терапії. Для більш препаратів повільної дії (наприклад, складні ефіри фумарової кислоти, метотрексат) кінцева точка повинна складати 16 тижнів. Під час підтримуючої терапії, оцінка при тих же інтервалах, як для лікування, тобто кожні вісім тижнів.

Дані щодо лікування ревматоїдного артриту і попередні звіти щодо псоріазу підкреслюють важливість терапевтичних цілей. Дані демонструють, що довгостроковий адекватний моніторинг активності захворювання також допомагає знизити серцево-судинні ускладнення, що виникають в результаті супутніх захворювань обміну речовин.

Згідно Європейського консенсусу, терапевтичні цілі щодо системного лікування від помірної до важкої форми псоріазу викладені на рис. 2 [38].

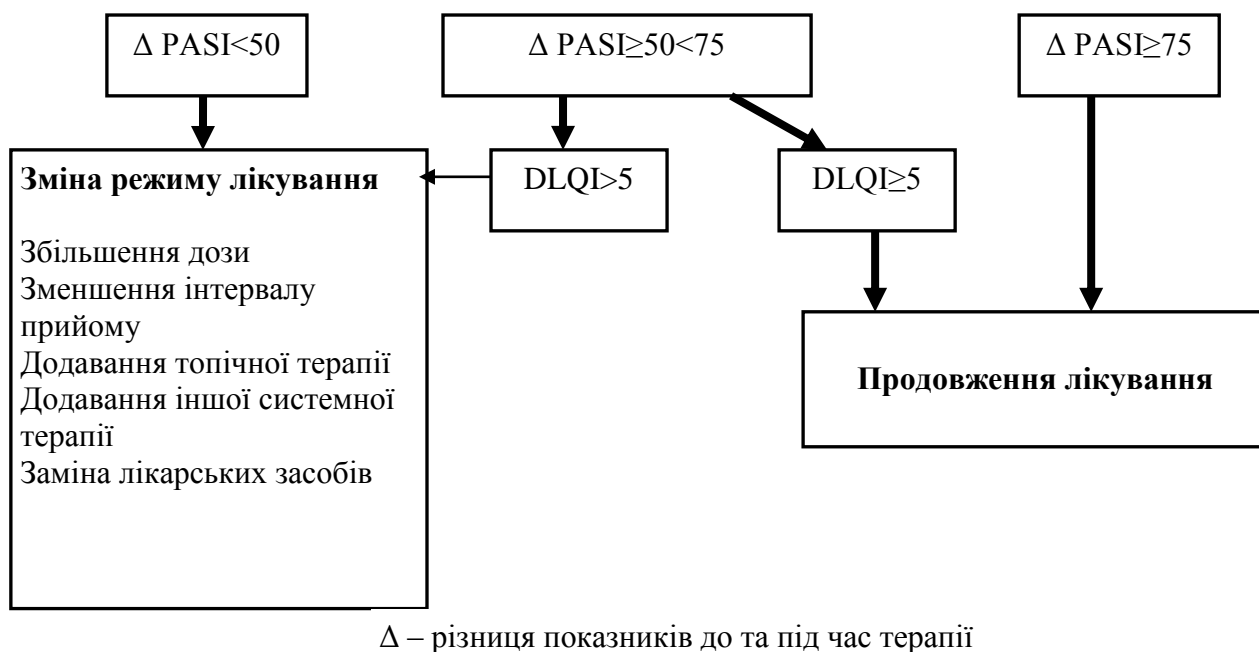


Рис. 2. Терапевтичні цілі в лікуванні псоріазу [38].

6.2. ЛІКУВАННЯ В ЗАКЛАДАХ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

6.2.1. МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ

Місцеві методи лікування залишаються основою лікування для легкої форми псоріазу. Пацієнти з тяжкими формами псоріазу часто використовують місцеві методи лікування (принаймні, для окремих ділянок тіла). Основні групи місцевих методів лікування псоріазу - пом'якшувальні, вітамін D і його аналоги (скорочено «аналоги вітаміну D»), місцеві кортикостероїди (у тому числі комбіновані препарати), препарати дьогтю, дитранол і тазаротен (місцеві ретиноїди). Через наявність відмінностей в ефективності і профілі побічних ефектів (найбільш часто місцеве подразнення) деякі з цих препаратів є більш простішими у використанні, ніж інші, при застосуванні для терапії різних форм псоріазу. Широкий вибір терапії є корисним.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.06.2015 лікарські засоби дитранол та тазаротен не зареєстровані в Україні.

В огляді належної якості «Cochrane» показано, що потужні місцеві кортикостероїди (самостійно і в складі комбінованих препаратів із саліциловою кислотою або з кальципотріолом) при короткому терміні використання є більш ефективні, ніж плацебо, і однаково ефективні відносно кальципотріолу та інших аналогів вітаміну D. Препарат, що містить потужний місцевий кортикостероїд плюс кальципотріол, був помірно ефективнішим, ніж той самий сильнодіючий місцевий кортикостероїд без кальципотріола (при рівних умовах по лікарській формі). Схеми лікування за участю потужних і дуже потужних місцевих кортикостероїдів (чи то в поєднанні з кальципотріолом, чи ні) з наступним застосуванням кальципотріолу були більш ефективними, ніж схеми лікування, які не включали використання потужних чи дуже потужних місцевих кортикостероїдів у короткий термін.⁸³

1++

Коментар робочої групи:

Станом на 01.09.2015 року в Україні лікарський засіб кальципотріол зареєстрований у формі для зовнішнього застосування у комбінації з глюкокортикостероїдом.

А	Короткострокове переривчасте застосування сильнодіючих місцевих кортикостероїдів або комбінованої терапії, що включала мазь, яка містить потужний кортикостероїд плюс кальципотріол, рекомендується для
---	---

	отримання швидких результатів у поліпшенні стану при бляшковому псоріазі.
--	---

При аналізі літератури був ідентифікований один систематичний огляд по оцінці небажаних наслідків місцевого лікування псоріазу.⁸⁴ Ці небажані побічні ефекти включають розвиток смужок, крихкість шкіри і легке виникнення синців; повторюваний, постійний або нестабільний псоріаз, а також системні побічні ефекти. Ці несприятливі наслідки були рідкістю в опублікованих результатах клінічних досліджень, але більшість проаналізованих досліджень були короткостроковими (ніхто з пацієнтів не лікувався із застосуванням місцевих кортикостероїдів більше одного року). Оскільки моніторинг в дослідженнях закритий, учасники менш імовірно розвинули більш серйозні побічні ефекти, ніж при стандартній терапії дослідження. Необхідно враховувати ймовірність рідкісних, але серйозних (іноді з летальними результатами) побічних ефектів, таких як системне пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної осі та виникнення генералізованої форми пустульозного псоріазу.

1+

D	Потужні і дуже потужні місцеві кортикостероїди не рекомендуються для регулярного використання протягом тривалого часу через стурбованість з приводу ймовірності довгострокових побічних ефектів.
---	--

В огляді належної якості «Cochrane» встановлено, що місцеве застосування аналогів вітаміну D (кальципотріол, такальцитол і кальцитріол) є більш ефективним, ніж плацебо, й ефективнішим, ніж дьоготь.⁸³

1++

Коментар робочої групи:

Станом на 01.06.2015 лікарський засіб такальцитол не зареєстрований в Україні.

A	Для довгострокового місцевого лікування псоріазу рекомендується аналог вітаміну D.
---	--

В огляді належної якості «Cochrane» показано, що дитранол і тазаротен більш ефективні, ніж плацебо.⁸³

1++

В одному рандомізованому дослідженні було з'ясовано, що лосьйон 1 % дьогтю виявився помірно ефективнішим, ніж лосьйон 5 % дьогтю; можливо, це пов'язано з відмінностями у допоміжних речовинах (що виступають «носіями» активного інгредієнту лосьйонів).⁸⁵

1+

Дитранол викликає подразнення ушкоджень шкіри, тому більше підходить для 30-хвилинного впливу («короткий контакт») у пацієнтів з незначною кількістю відносно великих бляшок псоріазу, ніж для поширених невеликих уражень.

Рафіновані препарати дьогтю добре переносяться пацієнтами і підходять для амбулаторного застосування. «Сирий» дьоготь, як правило, використовується для контрольованого амбулаторного лікування у закладі спеціалізованої або стаціонарної медичної допомоги через його запах і косметичний ефект.

В	Якщо аналоги вітаміну Д неефективні або не переносяться, у відповідних пацієнтів рекомендується розглядати застосування дитранолу (короткий контакт), розчинів дьогтю, а також тазаротену (у формі крему, лосьйону або гелю).
---	---

Більшість доступних даних доводять короткострокову ефективність. В систематичні огляди не включено жодне дослідження, що оцінює результати в довгостроковій перспективі (> 52 тижнів) лікування або спостереження. Час, в який був визначений результат по ефективності, різноманітний у різних дослідженнях. Більшість досліджень місцевих кортикостероїдів описує лікування терміном від двох до восьми тижнів, часто з головною оцінкою результату по ефективності на четвертому тижні. У кількох дослідженнях визначались показники безпеки і прийнятності для пацієнта. Було проведено мало досліджень на основі закладів первинної медичної допомоги.

Не було виявлено досліджень ефективності пом'якшуючих засобів.

(√)	Регулярне використання пом'якшувальних засобів може розглядатися для зменшення масштабів розповсюдження захворювання і допомоги в полегшенні інших симптомів, таких як свербіж.
-----	---

При систематичному огляді процедур лікування краплевидного псоріазу, в тому числі застосування місцевої терапії, не було виявлено ніяких відповідних опублікованих досліджень.⁸⁶ 1++

(√)	Для краплевидного псоріазу слід розглянути питання про якнайшвидше направлення пацієнтів на консультацію з метою розгляду застосування фототерапії у тих хворих, які не відповідають на місцеву терапію.
-----	--

Таблиця 4 представляє порівняльний огляд ефективності та переносимості звичайно використовуваних місцевих методів лікування псоріазу.

Таблиця 4

Порівняння місцевих методів лікування псоріазу

Терапія	Ефективність	Придатність для стимулювання ремісії	Придатність у якості підтримуючої терапії	Прийнятність у пацієнтів

Дьоготь	√	√	-	-
Кортикостероїди ¹	√√√√	√√√	√	√√
Дитранол	√√	√√	-	- ²
Тазаротен	√√	√√	√√	√√
Аналоги вітаміну D	√√√	√√√	√√√	√√

¹ Потужні або дуже потужні кортикостероїди. Також відноситься до фіксованих комбінацій з аналогами вітаміну D

² Більше підходить для умов стаціонару

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

Базисна терапія псоріазу складається з місцевого застосування топічних засобів, які чинять кератолітичний та певною мірою кератопластичний ефекти. Засоби базисної терапії містять сечовину або саліцилову кислоту у концентраціях від 3 до 10%. Базисна терапія псоріазу є стандартом в багатьох міжнародних рекомендаціях щодо допомоги пацієнтам, які страждають на гострий псоріаз різного ступеня тяжкості [49-63]. В той же час, лише декілька контрольованих, порівняльних клінічних досліджень представлено у науковій літературі, де доведена ефективність даного лікування [64-67].

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics (2008)

Використання саліцилової кислоти в педіатрії

Через велику небезпеку системної абсорбції і токсичності слід уникати у дітей застосування саліцилової кислоти.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

ТОПІЧНІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ (ТГКС)

У 1952 році була схвалена топічна терапія на основі кортизону для лікування різних захворювань шкіри. Сучасні препарати розробляються з метою досягнення метаболізму препарату в органі-мішені і уникнення системних ефектів, а також високої ефективності і незначних побічних ефектів. Найчастіше стероїди використовуються при загальних запальних, алергічних симптомах або свербіжі, а не для специфічного лікування окремих шкірних захворювань.

Загалом 36 досліджень відповідали критеріям включення до КН. 10 досліджень монотерапії стероїдами відповідали рівню достовірності A₂ [116-125], 17 –

рівню В [104, 126-141] і 2 – рівню С [142, 143]. 7 із 35 досліджень фокусувались на комбінованій терапії. Кокранівський огляд Mason et al. (рівень достовірності A₁) також був включений [19]. На основі наявних досліджень загальний рівень ефективності монотерапії топічними стероїдами відповідає рівню доказовості 1. У зв'язку з великою кількістю топічних стероїдів включено інформацію по найбільш широко вживані препарати.

ТГКС III класу активності

Монотерапія з використанням бетаметазону дипропіонату. У восьми з десяти досліджень із використанням бетаметазону дипропіонату вивчалась клінічна ефективність препарату в монотерапії протягом двох-чотирьох тижнів. В одному дослідженні пацієнти отримували препарат протягом шести тижнів [116]. Найкоротша тривалість лікування складала один тиждень. Ефект від лікування з використанням мазі бетаметазону дипропіонату (0,05 мг/г, 2 рази на день) спостерігався після двох-трьох тижнів. Ефективність бетаметазону дипропіонату підтверджується в усіх представлених дослідженнях, згідно з результатами значне клінічне покращення або повне зникнення симптомів псоріазу спостерігається після двох-чотирьох тижнів у 25-77,8 % пацієнтів [126, 141]. Комплексні дослідження за участю більше ніж 300 пацієнтів з псоріазом показали значне покращення або повне зникнення симптомів захворювання у 46,6 % і 55,8 % пацієнтів, які використовували бетаметазону дипропіонат 2 рази на добу протягом чотирьох тижнів (рівень достовірності A₂) [118, 124]. На відміну від досліджень із використанням ТГКС IV класу активності, в дослідженнях із використанням III класу стероїдів рідко вивчалися клінічні аспекти в залежності від способу введення препарату. Бетаметазону дипропіонат та бетаметазону валерат часто використовуються у вигляді фіксованих комбінацій (ФК) з іншими топічними засобами (див. нижче).

Монотерапія з використанням мометазону фууроату Чотири дослідження з використанням мометазону фууроату відповідають критеріям для включення до КН. В дослідженні Peharda et al., у 64 % пацієнтів з псоріазом було досягнуто 75 % зменшення площі ураження шкіри після чотирьох тижнів застосування мометазону фууроату 1 раз на добу (рівень достовірності В). В дослідженні ефективності з застосуванням мометазону фууроату 2 рази на добу у 36,3 % пацієнтів з псоріазом було відмічено зменшення площі уражень на 75 %, а 68,4 % пацієнтів мали ≥ 50 % покращення після трьох тижнів лікування [122]. В іншому дослідженні було доведено, що при застосуванні мометазону фууроату 2 рази на день протягом трьох тижнів лікування 50 % поліпшення стану пацієнтів мало місце у 77 % випадків [120].

Наразі немає досліджень (або вони не відповідають критеріям включення в КН) порівняльної ефективності застосування мометазону фууроату з іншими препаратами для місцевого застосування при псоріазі.

ТГКС IV класу активності

Монотерапія з використанням клобетазолу пропіонату. Одинадцять досліджень із використанням топічних форм клобетазолу пропіонату відповідають критеріям для включення до КН. Помітний клінічний ефект мав місце вже через тиждень лікування, а максимальний рівень ефективності лікування з використанням 0,05 % крему клобетазолу пропіонату досягався при використанні 2 рази на добу [128, 131]. Більшість досліджень з використанням 0,05 % крему та 0,05 % мазі клобетазолу пропіонату в схемі 2 рази на добу, які увійшли до Кокранівського огляду, продемонстрували досягнення PASI 75 у 68-89 % пацієнтів з псоріазом, а також достовірно вищу ефективність у порівнянні з іншими ТГКС та плацебо (рівень достовірності A₂) [123, 128].

Порівняння ефективності ТГКС III і IV класів активності

Одне дослідження із безпосереднім порівнянням ефективності ТГКС III та IV класів активності було включено до КН [102]. Після двох тижнів аплікацій клобетазолу пропіонату 2 рази на добу у 89,4 % пацієнтів визначалось зменшення індексу PASI на 75 % та більше (PASI 75) у порівнянні з 77,8 % пацієнтів, які отримували бетаметазону дипропіонат 2 рази на добу [141]. Пряме порівняння всіх досліджень із застосуванням ТГКС III та IV класів активності показує, що результати застосування ТГКС IV класу явно перевищують 95% довірчий інтервал в середньому від -1,76 до -1,25 і -1,51 (рівень достовірності A₁) [19]. Menter et al. повідомляють, що щоденне використання спрею клобетазолу пропіонату двічі на добу протягом чотирьох тижнів було ефективнішим за використання ФК бетаметазону дипропіонату та кальципотріолу, коли відповідно 75 % і 45 % пацієнтів досягли майже повного або повного очищення шкіри (рівень достовірності B) [133].

Побічні реакції

Частота небажаних реакцій залежить від місця нанесення ТГКС, їх активності, лікарської форми і тривалості лікування. Високочутливою є шкіра обличчя, шиї, пахової області і природніх складок (інтертригінозних ділянок). На цих ділянках шкіри частіше розвивається атрофія. В області шкірних складок можливий розвиток вторинних інфекцій. При нанесенні ТГКС на шкіру обличчя є ризик розвитку розацеа та стероїдних акне.

Інші ділянки шкіри помірно чутливі до ТГКС, за виключенням долонь, стоп та волосистої частини голови. Тривале застосування сильних стероїдів може викликати атрофію шкіри. Помірної сили та слабкі ТГКС добре переносяться при тривалому лікуванні.

Більша сила препарату також асоційована з більшими ризиком побічних ефектів.

Дуже сильні: клобетазолу 17-пропіонат.

Сильні: бетаметазону 17-валерат, бетаметазону дипропіонат. Помірно сильні: триамцинолону ацетонід, преднікарбат, гідрокортизону ацепонат.
Слабкі: гідрокортизон, преднізолон, гідрокортизону ацетат.

Потенційні небажані побічні явища включають в себе: печіння, свербіння, почервоніння, утворення пухирів, фолікуліт, вторинні інфекції, гіпертрихоз, періоральний дерматит, втрату пігментації, утворення стрій, атрофію шкіри, порушення загоєння ран. При тривалому застосуванні на великих поверхнях шкіри є потенційний ризик системної абсорбції та пригнічення функції надниркових залоз.

Вагітність / вроджені дефекти

ТГКС не мають тератогенної дії. Високоактивні препарати цієї групи можуть викликати затримку внутрішньоутробного розвитку плода, якщо їх наносять на великі за площею ділянки шкіри протягом тривалого терміну. На пізніх термінах вагітності існує також загроза атрофії кори надниркових залоз плоду. ТГКС виводяться з грудним молоком.

Профілактика побічних реакцій

Небажані довгострокові наслідки, такі як атрофія шкіри і телеангіектазії, є необоротними і взагалі важко піддаються лікуванню. Таким чином, стратегія лікування повинна бути орієнтована на запобігання побічним реакціям. При лікуванні стероїдами слід дотримуватися рекомендацій виробника. Слід обрати терапію відповідної сили і не перевищувати рекомендовану тривалість лікування.

Основні протипоказання та обмеження застосування

Абсолютних протипоказань до застосування ТГКС немає. Існують відносні протипоказання:

- Розацеа, періоральний дерматит.
- Інфекції шкіри (бактеріальні, грибкові, вірусні).
- Реакції на шкірі після вакцинації.

Резюме

Згідно з матеріалами 36 досліджень, використаних для цих КН, значне покращення або повне очищення шкіри спостерігалось у 25-77,8 % пацієнтів, які використовували бетаметазона діпропіонат (рівень доказовості 1). Серед пацієнтів, які отримували терапію мометазоном, 75 % покращення спостерігалось у 36,3-64 % (рівень доказовості 1). В більшості досліджень стероїдів IV класу PASI75 досягало 68-89 % пацієнтів (рівень доказовості 1). Ефективність топічних стероїдів може бути підсилена з допомогою саліцилової кислоти (рівень доказовості 1). Комбінація з іншими системними або місцевими засобами також приводить до покращення рівнів ремісії. Загальні комбінації включають похідні вітаміну Д₃ (рівень доказовості 1). Протягом періоду

індукції не було відрепортовано серйозних побічних явищ. Довготривале використання стероїдів може призвести до різноманітних побічних явищ, таких як атрофія шкіри та телеангієктазії.

American Academy of Dermatology. 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 (2009)

Застосування ТГКС в педіатрії

Немовлята і діти молодшого віку піддаються підвищеному ризику розвитку місцевих та системних побічних ефектів, в тому числі затримки зростання внаслідок значної площі шкіри відносно маси тіла.

Рекомендовано: Оцінка зростання у дітей, які застосовують ТГКС тривалий час.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

ТОПІЧНІ ІНГІБІТОРИ КАЛЬЦИНЕВРИНУ

Коментар робочої групи: В Україні наразі зареєстровано два топічних інгібітори кальциневрину (ТІК) – пімекролімус і такролімус, які показані для лікування атопічного дерматиту (екземи). З огляду на інноваційність зазначеної групи лікарських засобів і практику їх застосування для терапії псоріатичного ураження шкіри в країнах Європи та США, члени робочої групи вважають за доцільне висвітлити в інформаційному плані результати основних клінічних досліджень із використанням моно- і комбінованих режимів аплікацій ТІК. З восьми досліджень із застосуванням ТІК у пацієнтів з псоріазом, чотири відповідали критеріям включення до КН.

Рекомендації щодо застосування цієї групи лікарських засобів базуються на результатах клінічних досліджень, які були проведені серед пацієнтів з псоріазом. Перевага топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК) над ТГКС полягає в тому, що ТІК не мають атрофогенного потенціалу і тому можуть бути використані на особливо чутливих ділянках таких як обличчя, та інтритригінозні ділянки.

Існує чотири дослідження ефективності ТІК як засобів для монотерапії псоріазу, які відповідають критеріям доказовості для включення до КН. В одному дослідженні рівень доказовості А₂ [81], в інших двох – рівень В [82, 83] і одне дослідження з рівнем доказовості С [84]. Це відповідає доказам рівня В. Кокранівський огляд (Cochrane Review) існуючих результатів досліджень топічних та системних засобів при псоріазі був також включений до КН [19].

У порівняльному дослідженні ефективності такролімусу та кальципотріолу серед 50 пацієнтів з хронічним псоріазом, які мали ураження обличчя та аногенітальної ділянки, було встановлено, що у 60 % пацієнтів групи такролімусу мало місце повне очищення шкіри за показниками PGA у порівнянні з 33 % групи кальцитріолу (рівень доказовості A₂) [81]. В іншому порівняльному дослідженні двох форм такролімусу з кальципотріолом було показано, що клінічна відповідь на лікування була співставною у всіх досліджуваних групах за індексом PGA – «майже повне зникнення» (0,3 % гель такролімусу – 44 %; 0,5 % крем такролімусу – 45,2 %; мазь з кальципотріолом – 48,6 %) (рівень доказовості B) [83].

В порівняльному дослідженні ефективності лікування серед пацієнтів з бляшковим псоріазом, одна група з яких отримувала комбіновані аплікації 0,1% мазі такролімусу і 0,6 % гелю саліцилової кислоти, а інша тільки гель, - було продемонстровано покращення індексу PASI 75 у 56 % пацієнтів в групі комбінованої терапії, проти 17 % в групі монотерапії гелем (рівень доказовості B) [82].

В рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ефективності 1 % крему пімекролімусу серед пацієнтів, які страждають на інверсний псоріаз, було показано, що після восьми тижнів лікування у 71,4 % пацієнтів був досягнутий результат «майже повне очищення шкіри/повне очищення» (за даними PGA), в той час як в групі плацебо такий результат вдалося досягти тільки у 20,7 % пацієнтів [73].

Комбінована терапія ТІК з іншими засобами

Наразі відсутні дослідження комбінованої терапії ТІК з засобами системної терапії при псоріазі. Слід уникати одночасного призначення фототерапії при застосуванні ТІК. Дослідження, проведені на тваринах, які передбачали одночасне застосування ТІК та УФ-фототерапії, встановили збільшення частоти розвитку епітеліальних пухлин. Хоча подібний ефект наразі не був встановлений у людей, використання препаратів ТІК у поєднанні з фототерапією (УФВ або ПУФА) слід уникати. Рекомендується захист від сонячного світла при використанні ТІК (екрани).

- Не можна комбінувати лікування ТІК з фототерапією у пацієнтів, які страждають на псоріаз.

Побічні реакції ТІК та аспекти безпеки застосування

Найбільш поширеним небажаним побічним ефектом ТІК є відчуття печіння або жаління шкіри одразу після аплікацій. Цей ефект більш виражений після аплікацій такролімусу у порівнянні з пімекролімусом. У деяких пацієнтів навіть можливе виникнення опіків в місцях аплікацій, які зникають при продовженні лікування. У разі збереження симптоматики застосування слід припинити, а для

швидкої редукції симптоматики може бути рекомендоване короткочасне застосування ТГКС.

Приймаючи до уваги факт, що препарати ТІК пригнічують активність Т-лімфоцитів, це впливає на імунітет шкіри, й може привести до підвищеного ризику бактеріальних (фолікуліт) та вірусних інфекцій шкіри (в тому числі ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій, таких як вірусні бородавки та герпетична інфекція). Застосування такролімусу на обличчі іноді обумовлює несприятливий косметичний ефект у зв'язку з масляною основою медикаменту.

Вагітність / тератогенний ефект

Немає жодних повідомлень про появу вроджених вад розвитку у немовлят, пов'язаних з використанням ТІК серед вагітних. Враховуючи відсутність досвіду використання пімекролімусу та такролімусу у цієї категорії пацієнтів, не рекомендується застосовувати ТІК для лікування вагітних та жінок, які годують груддю.

Основні протипоказання та обмеження застосування

Абсолютних протипоказань до застосування ТІК немає. Існують відносні протипоказання:

- Інфекційні ураження шкіри (наприклад, вірус простого герпесу, бактеріальний фолікуліт);
- Імуносупресія, імунодефіцит;
- Вагітність і годування груддю.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

ВІТАМІН D₃ ТА ЙОГО АНАЛОГИ

Коментар робочої групи: В Україні наразі зареєстровано топічні форми двох препаратів вітаміну D₃ та його аналогів – кальципотріол та кальцитріол, щодо застосування яких викладені рекомендації нижче. Інформація щодо застосування такальцитолу (не зареєстрований) подається у реферативному вигляді – за результатами основних досліджень у порівняльному аспекті.

Критеріям для включення до КН відповідають 27 досліджень (із 68 опублікованих досліджень, що були проаналізовані), вісім з яких мають рівні доказовості А₂ [81, 116, 118, 121, 124, 163-165] та дев'ять – рівні В [83, 100, 106, 107, 136, 166-169], в яких представлені результати монотерапії вітаміном D₃ та його аналогами. До аналізу також були включені результати Кокранівського огляду (рівень доказовості А₁) [19]. Також включені 10 досліджень, в яких була призначена комбінована терапія.

Кальципотріол в монотерапії

Існує 13 досліджень, де представлені результати вивчення ефективності кальципотріолу в монотерапії [83, 106, 107, 118, 121, 124, 136, 163, 164, 166-169]. Кальципотріол призначався 2 рази на добу протягом 12 тижнів (рівень доказовості В) [169, 164, 107]. Значне поліпшення стану пацієнтів спостерігалось вже після 1-2 тижнів лікування [164, 166, 170]. Ефективність кальципотріолу була доведена у всіх дослідженнях: у 33,4-50,7 % пацієнтів за оцінкою (PGA) було досягнуто значного покращення або повного очищення шкіри при застосуванні кальципотріолу 2 рази на день [118, 124, 163], що було підтверджено результатами Кокранівського огляду (рівень доказовості А₁) [74]. Ефективність терапії зростає до 40,7 % після 8-ми тижнів лікування (рівень доказовості А₂) [164], та 58 % (рівень доказовості В) [166] після 12 тижня лікування [107, 164, 169].

При порівнянні ефективності кальципотріолу при призначенні 1 раз на добу та 2 рази на добу, в Кокранівському огляді було показано, що призначення 2 рази на добу є більш ефективним, ніж 1 раз на добу (рівень доказовості А₁) [19].

За результатами порівняльного дослідження кальципотріол та кальцитріол демонструють співставну ефективність (рівень доказовості В) [74, 169]. Кальципотріол є значно ефективнішим ніж такальцитол за результатами дослідження за участю 287 пацієнтів (рівень доказовості А₁) [74].

Аналіз клінічної ефективності лікування псоріазу кальципотріолом та бетаметазону дипропіонатом не показав статистично достовірної переваги додаткового застосування ТГКС [74]. Разом з тим, пряме порівняння кальципотріолу та бетаметазону дипропіонату показало, що після чотирьох тижнів терапії ТГКС III класу активності у 14,7 % пацієнтів з псоріазом спостерігався кращий клінічний ефект ніж в групі кальципотріолу (рівень доказовості А₁) [121]. Таким чином, огляд досліджень ТГКС III класу активності показав кращі результати лікування із застосуванням ТГКС у порівнянні з кальципотріолом (рівень доказовості А₁) [118], різниця склала 22,4 % [124].

Монотерапія топічним кальципотріолом 2 рази на добу дозволяє істотно (до 50 %) покращити стан пацієнтів, які страждають на легкий або середньої тяжкий псоріаз.

Монотерапія кальципотріолом за ефективністю співставна з монотерапією кальцитріолом, більш ефективна за терапію такальцитолом, але поступається ТГКС III класу активності.

Кальцитріол в монотерапії

П'ять досліджень, в яких оцінювалась клінічна ефективність кальцитріолу, відповідають критеріям для включення в КН [81, 100, 116, 167, 169]. В дослідженні Samarasa et al., було доведено значне покращення або повне зникнення проявів на шкірі у 52 % пацієнтів з псоріазом після шести тижнів лікування (рівень доказовості A₂) [116]. Hutchinson et al. встановили, що у 32 % пацієнтів спостерігається аналогічний результат при схемі застосування 2 рази на добу протягом восьми тижнів (рівень доказовості B) [100]. Результати п'яти досліджень, представлених в Кокранівському огляді щодо порівняння кальцитріолу з плацебо, не показали переваги кальцитріолу перед плацебо [74, 171].

Враховуючи, що кальципотріол і кальцитріол є співставними за клінічною ефективністю, можна припустити, що терапія кальцитріолом буде більш ефективна, ніж такальцитолом. Монотерапія топічним кальцитріолом 2 рази на добу дозволяє покращити стан пацієнтів, які страждають на псоріаз.

Такальцитол в монотерапії

Тільки в одному дослідженні, яке відповідає критеріям для включення в КН, представлені результати монотерапії псоріазу такальцитолом. Ortonne et al. показали, що значне поліпшення або повне зникнення уражень мало місце у 18 % пацієнтів через чотири тижні і близько у 25 % пацієнтів після шести тижнів лікування (рівень доказовості A₂) [165]. В Кокранівський огляд [74], включено три дослідження, які показали, що застосування такальцитолу є значно ефективнішим, ніж призначення плацебо (95 % ДІ -1,34 до - 0,29, середня -0,82).

Побічні реакції та аспекти безпеки застосування

Клінічні дослідження показали, що побічні ефекти спостерігалися у 25 % пацієнтів з псоріазом, які одержували аплікації препаратів вітаміну D₃ та його аналогів. Більшість з цих ефектів пов'язані з незначним дискомфортом в місцях аплікацій. Побічні ефекти частіше виникають при тривалому застосуванні препаратів на шкірі обличчя та інтритригінозних ділянок, хоча наявність цих небажаних явищ не виключає використання цих препаратів на зазначених ділянках. Більшість місцевих побічних ефектів є мінущими і, як правило, можуть бути швидко усунені при зниженні дози препарату. Подразнення шкіри при застосуванні кальципотріолу спостерігається рідше у порівнянні з такальцитолом.

При правильному використанні препаратів вітаміну D₃ та аналогів, порушень кальцієвого обміну не відбувається. Якщо максимальна добова доза препаратів вітаміну D₃ та його аналогів перевищується, або тривалий час використовуються високі дози, можливий розвиток серйозних системних побічних ефектів, а саме збільшення абсорбції кальцію в кишечнику,

остеопенія та резорбція кісткової тканини, а також формування каменів у нирках і розвиток ниркової недостатності. Гіперкальціємія зустрічається дуже рідко і завжди пов'язана з передозуванням. При дозуванні нижче максимальної дози у 100 г кальципотріолу на тиждень істотного впливу на рівень кальцію в сироватці крові не спостерігалось, навіть після 52 тижнів використання препарату. У разі гіперкальціємії лікування псоріазу з використанням препаратів вітаміну D₃ слід негайно припинити. Рівень кальцію в сироватці слід перевіряти один раз на тиждень, до його нормалізації. При комбінованій терапії з ТГКС, необхідно враховувати також потенційні побічні ефекти цих засобів.

Вагітність/вроджені дефекти

В дослідженнях на тваринах було показано, що похідні вітаміну D₃ не мали токсичної дії на ембріон і їх застосування не супроводжувалось вродженими вадами розвитку. Через відсутність належного досвіду застосування вони не повинні використовуватись під час вагітності, а також під час годування грудьми.

Профілактика побічних реакцій

Препарати не слід наносити на здорові ділянки шкіри. Якщо подразнення шкіри виникає, нанесення препарату має проводитись з більшими інтервалами аж до повного припинення аплікацій на короткий час – до усунення побічної дії. Для контролю сильного подразнення шкіри можуть бути призначені ТГКС як в якості комбінованої терапії псоріазу, так і для запобігання виникненню побічних ефектів від препаратів вітаміну D₃ та його аналогів [74]. Ефективність та переносимість похідних вітаміну D₃ може бути підвищена при поєднанні їх з ТГКС.

Основні протипоказання та обмеження застосування

Абсолютних протипоказань для застосування препаратів вітаміну D₃ та його аналогів немає.

Відносними протипоказанням є:

- Пустульозний псоріаз;
- Захворювання, що супроводжуються порушеннями метаболізму кальцію;
- Прийом ліків, які сприяють гіперкальціємії;
- Тяжкі захворювання нирок або печінки;
- Вагітність або годування грудьми (недостатньо інформації щодо впливу препаратів).

Використання похідних вітаміну D₃ в значній мірі не викликають проблем у пацієнтів та лікарів. Певні обмеження на можливість використання цих препаратів накладає відносно висока частота місцевих побічних ефектів, які можуть з'явитися через деякий час після початку лікування. Аплікації препаратів також обмежуються граничним відсотком площі поверхні тіла, на яку вони можуть наноситися, а також загальною тижневою дозою.

- Місцева терапія препаратами похідних вітаміну D₃, як правило, добре переноситься пацієнтами і не викликає труднощів у лікарів. Використання може бути обмежене тимчасовим подразненням шкіри, особливо при аплікаціях на шкіру обличчя або інтєртригінозні зони.

Загальні рекомендації

Топічні препарати вітаміну D₃ та його похідних рекомендуються для використання в якості засобів індукційної терапії для легкого та псоріазу середньої тяжкості.

American Academy of Dermatology. 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 (2009)

Застосування вітаміну D₃ та його аналогів у педіатрії

Використання кальципотріолу у дітей з середнім ураженням шкіри (у дослідженні брали участь діти віком від 2 до 14 років) є ефективним і добре переноситься і не має метаболічного ефекту в дозі до 50 г/тиждень.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

ТОПІЧНІ РЕТИНОЇДИ

Коментар робочої групи: Серед топічних ретиноїдів для лікування псоріазу у різних країнах активно застосовується тазаротен – молекула синтетичного походження, що демонструє ефективність при різних дерматозах. Хоча на момент розробки АКН тазаротен в Україні не зареєстрований, робоча група вважає необхідним викласти матеріал щодо цієї медичної технології в скороченому вигляді для належного інформування спеціалістів.

Серед 9 досліджень, які було проаналізовано для оцінки монотерапії тазаротеном лише 7 відповідали критеріям для включення в настанову. Два з них були рівня А₂ [154, 155], чотири дослідження рівня В [156-159], і одне рівня С [160]. Загальний рівень доведеності 2.

Лікування тазаротеном може бути рекомендоване тільки пацієнтам з легким або псоріазом середньої тяжкості. Аплікації доцільно починати з 0,01 % гелю 1 раз ввечері протягом 1-2 тижнів. У разі відсутності або слабкої вираженості побічних ефектів курс лікування продовжують. Очікуваний початок клінічного ефекту тазаротену – після 1-2 тижнів щоденних аплікацій. Як правило, середній курс лікування топічними ретиноїдами при псоріазі становить 12-16 тижнів і більше.

Після щоденного застосування 0,1 % тазаротену протягом 12 тижнів у 80 % пацієнтів мало місце клінічне покращення/зменшення симптомів на 50 % і більше (рівень доказовості A₂) [154, 156]. Типовими місцевими побічними ефектами тазаротену на ділянках аплікацій є подразнення, печіння/жаління, еритема та свербіння. Оптимізація терапевтичного ефекту і зменшення вірогідності подразнення шкіри може бути досягнуто за допомогою комбінації тазаротену з ТГКС. Подібний комбінований режим передбачає аплікації тазаротену ввечері, а ТГКС – вранці. Слід уникати контакту зі здоровою шкірою, щоб запобігти її подразнення.

Вагітність є абсолютним протипоказанням для призначення тазаротену. Тому перед призначенням необхідно виключити можливість вагітності у пацієнток репродуктивного віку шляхом дворазового проведення тесту на вагітність.

Під час курсу аплікацій тазаротену слід уникати одночасного застосування препаратів з подразнювальними і підсушувальними властивостями.

American Academy of Dermatology. 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 (2009)

Застосування в педіатрії топічних ретиноїдів

Відсутні дані щодо використання тазаротену у пацієнтів з псоріазом у віці до 18 років, хоча в лікуванні акне тазаротен схвалений для дітей віком 12 років і старше.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

ФІКСОВАНІ КОМБІНАЦІЇ ТОПІЧНИХ ЗАСОБІВ ТА КОМБІНОВАНІ РЕЖИМИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

Фіксовані комбінації топічних засобів або їх комбіноване застосування у пацієнтів з псоріазом забезпечують поєднаний вплив лікарських засобів, які належать до різних фармакологічних класів, за рахунок чого досягається більш швидкий та потужний ефект по відношенню до вогнищ псоріатичного ураження. У багатьох випадках комбіновані режими дозволяють покращити терапевтичний комплайенс та зменшити вірогідність розвитку місцевих побічних ефектів (подразнення, еритема, свербіння), які притаманні монокомпонентним засобам (наприклад, похідним вітаміну D₃, топічним ретиноїдам та іншим засобам).

Нижче викладено матеріал щодо комбінованих режимів застосування:

- топічних препаратів похідних вітаміну D₃ та ТГКС;

- топічних препаратів похідних вітаміну D₃ та інших топічних засобів
- ТГКС та інших топічних засобів.

З огляду на високу гетерогенність та несистемність науково-доказової інформації щодо комбінованого застосування топічних та системних засобів, в цьому підрозділі цей матеріал не розглядається.

Комбінована терапія з використанням топічних препаратів похідних вітаміну D₃ і ТГКС

Було проаналізовано вісім досліджень рівня доказовості A₂ [116, 118, 121, 124, 163-165, 172], дев'ять робіт рівня B [130, 133, 136, 166, 168, 173-176], а також дослідження рівнів C [177-179], в яких представлено результати комбінованої терапії з використанням препаратів похідних вітаміну D₃ та інших топічних для лікування псоріазу.

Комбінована терапія кальципотріолом та бетаметазону дипропіонатом

Комбіновану терапію з використанням кальципотріолу і бетаметазону пропіонату в схемах 1 раз або 2 рази на добу оцінювали в 12 дослідженнях [118, 121, 124, 133, 136, 163-165, 168, 172, 175, 178]. При застосуванні 1 раз на добу значне покращення або повне зникнення висипань спостерігалось у 45 % пацієнтів (рівень доказовості B) [133], в іншому дослідженні – у 63,3 % пацієнтів (рівень доказовості A₂) [163] після чотирьох тижнів лікування [121,165]. У дослідженні, проведеному Kragballe et al., 55,3 % пацієнтів з псоріазом досягли того ж результату після восьми тижнів лікування (рівень доказовості A₂) [164].

В трьох дослідженнях представлені дані, які свідчать, що значне покращення або зникнення елементів висипу мало місце через чотири тижні лікування у 68,0 - 76,0% пацієнтів, які отримували терапію два рази на добу (рівні доказовості A₂) [124,118, 163].

В іншому дослідженні встановили клінічну перевагу від застосування бетаметазону в поєднанні з кальципотріолом при порівнянні з результатами монотерапії кальципотріолом (рівень доказовості B) [168,175]. Аналогічні результати були отримані в інших дослідженнях біль високого рівня доказовості (рівень доказовості A₂) [118,121,163,164,124]. В Кокранівському огляді ці висновки були підтвержені (рівень доказовості A₁) [74]. У двох включених дослідженнях, які представлені в огляді, клінічні результати комбінованої терапії були достовірно вищими ніж при монотерапії кальципотріолом при лікуванні протягом чотирьох тижнів.

Застосування ФК топічних засобів, до складу яких входить кальципотріол та бетаметазону дипропіонат, може бути рекомендоване в якості індукційної терапії легкого та псоріазу середньої тяжкості.

Комбінована терапія клобетазолу пропіонатом і кальципотріолом

Терапія псоріазу із застосуванням ФК ТГКС IV класу активності (клобетазолу пропіонат) і кальципотріолу за клінічними результатами має перевагу над монотерапією кальципотріолом (рівень доказовості B) [130]. Це було підтверджено у Кокранівському огляді (рівень доказовості A₁) [74].

Комбіноване лікування з використанням похідних вітаміну D₃ і ТГКС рекомендується протягом перших чотирьох тижнів як індукційна терапія для випадків легкого та середньо-важкого псоріазу.

Похідні вітаміну D₃ і ТГКС у комбінації за ефективністю застосування мають перевагу над монокомпонентними препаратами цих сполук. ТГКС можуть зменшувати вираженість подразнення та інших місцевих побічних ефектів від застосування похідних вітаміну D₃, якщо застосовуються з ними у комбінації.

Комбінована терапія з використанням топічних препаратів похідних вітаміну D₃ та інших препаратів для топічного застосування

Наразі існує обмежена кількість доказових джерел, де висвітлюється Комбінована терапія з використанням топічних препаратів похідних вітаміну D₃ та інших препаратів для топічного застосування і які можуть бути включені до КН.

Кальципотріол призначають в комплексі з іншими засобами топічної терапії псоріазу, а саме топічними ретиноїдами (тазаротеном), гідроксиантронами, саліциловою кислотою, тощо. Використання препаратів саліцилової кислоти або препаратів дитранолу може знизити ефективність лікування. Місцевий подразнювальний ефект може бути посилений, якщо кальципотріол використовується разом з похідними вітаміну A (тазаротен).

- Комбінуючи між собою різні засоби топічної терапії, слід пам'ятати про можливість хімічної, фармацевтичної або фармакологічної взаємодії цих засобів, що може погіршити їх переносимість та знизити ефективність.

ПРЕПАРАТИ ДЬОГТЮ

Кам'яновугільна смола, (кам'яновугільний дьоготь) – це продукт перегонки вугілля з утворенням великої кількості додаткових інгредієнтів, з яких наразі ідентифіковано тільки 400. Серед них є продукти насичених та ненасичених вуглеводнів, а також бензолів, нафталіну та фенолів [144]. Механізми дії препаратів дьогтю при топічному лікуванні пацієнтів з псоріазом досі залишаються невизначеними. Існують певні докази, що кам'яновугільний

дьюготь обумовлює протизапальну та антисептичну дію, а також знижує свербіж шкіри.

Препарати дьюгтю схвалені для використання при різних захворюваннях шкіри. Кам'яновугільний дьюготь може бути використаний в клінічній практиці тільки після ретельного зважування терапевтичного ефекту та ризику розвитку раку, інших новоутворень і загальної токсичності.

В цілому шість досліджень відповідали критеріям включення до КН, чотири з яких мали рівні доказовості В, два – С. В шести дослідженнях наводяться результати комбінованої терапії [145-150]. Лише одне дослідження (рівень доказовості С) досліджувало монотерапію препарату дьюгтю. Також враховувались матеріали Кокранівського огляду J. Mason et al. [19].

Монотерапія

Дослідження клінічної ефективності гелю кам'яновугільної смоли у пацієнтів з псоріазом в режимі монотерапії показали найнижчий результат [145]. Кокранівський огляд демонструє результати дослідження з застосуванням 5 % карбонатного детергента. Помірне покращення спостерігалось приблизно у 48 % пацієнтів у порівнянні з базисною терапією (35 %) після чотирьох тижнів лікування, але різниця не була статистично достовірною (95 % ДІ - 1,15 до 0,18, середня - 0,48) [19]. Аналіз клінічної ефективності монотерапії кальципотріолом і препаратом кам'яновугільного дьюгтю показав, що пацієнти, які отримували кальципотріол, мали кращі результати. При наявності більш ефективних і безпечних альтернативних методів лікування бляшкового псоріазу, використання препаратів дьюгтю в монотерапії є недоцільним.

Комбінована терапія

Знайдено шість досліджень та Кокранівський огляд, в яких вивчалось комбіноване застосування УФ-фототерапії з препаратами дьюгтю [19]. УФ-фототерапія в поєднанні з топічним застосуванням препаратів дьюгтю дає синергічний ефект. Слід зазначити, що УФВ та кам'яновугільні смоли відповідно вважаються фізичними та хімічними факторами канцерогенезу. одному з досліджень проводилось порівняння клінічного ефекту у 12 пацієнтів, які страждали на псоріаз і були госпіталізовані до лікарні. Вони одержували 5% вазелінову мазь з дьюгтем, яку наносили на ураженні ділянки шкіри з експозицією в одну годину, після чого проводилась фототерапія. Зазначені процедури проводились 6 разів на тиждень. Групою порівняння були 13 пацієнтів, які одержували гель з дьюгтем та фототерапію амбулаторно 3 рази на тиждень (3) [148]. У десяти з 13 амбулаторних пацієнтів вдалося досягнути повного очищення шкіри, у 12 з 13 пацієнтів спостерігалось 75% покращення після 26 ($\pm 5,6$) сеансів. Серед стаціонарних пацієнтів, у 6 з 12 було повне очищення, у 7 з 12 було досягнуто 75% покращення після 21 ($\pm 4,4$) сеансів. В

обох групах додатково після УФВ опромінення призначали УФА опромінювання до появи еритеми [149].

В іншому дослідженні, проведеному серед 25 пацієнтів з псоріазом, вивчалась клінічна ефективність 5% вазелінової мазі з дьогтем та мазі з флуоцинолоном (ТГКС II класу активності) 5 разів на тиждень. В обох групах проводилась УФВ фототерапія в суберитемних дозах (3) [150]. Повне очищення шкіри було досягнуто після 18-20 сеансів лікування. Флуоцинолон в комбінації з дьогтем або вазеліном дає більш швидку редукцію уражень протягом перших 5 та 10 сеансів.

В іншому подвійному порівняльному дослідженні вивчався клінічний ефект УФВ та гелю з кам'яновугільною смолою в трьох невеликих групах. У першій групі пацієнти одержували високі дози УФВ в комбінації з гелем, який містив дьоготь. Другу групу лікували гелем та низькими дозами УФВ, а в третій групі пацієнти одержували тільки гель (2-) [145]. Низькі дози УФВ в поєднанні з гелем приводили до покращення симптомів в середньому у 81% пацієнтів (72-92%). У другій групі УФВ терапія в поєднанні з препаратами дьогтю приводила до покращення симптомів в середньому у 70% пацієнтів (53-81%). В той же час гель зменшив клінічну симптоматику в середньому у 48% пацієнтів (43-59%) [145].

В дослідженні, що представлено в Кокранівському огляді, наведені результати порівняння клінічної ефективності топічних лікарських засобів, що містять 5% дьогтю, 2% алантоїну і 0,5% гідрокортизону – з препаратом 0,05% кальципотріолу. Схема застосування полягала в аплікаціях двічі на день. З 63 пацієнтів, які отримали ФК з дьогтем, у 49,1% пацієнтів відмічалось значне покращення або повне зникнення симптомів. Такий же результат мав місце у 72,3% пацієнтів, які лікувались кальципотріолом [19].

Таким чином, клінічні дослідження з використання кам'яновугільного дьогтю в комбінації з фототерапією показали різні результати. Встановлено, що після 15-20 процедур фототерапії у 45-80% пацієнтів був досягнутий рівень PASI 75 [109, 114], той час як докази підсилювального ефекту кам'яновугільного дьогтю на клінічну дію УФ-терапії не є переконливими.

За виняткових обставин, використання препаратів кам'яновугільного дьогтю в комбінації з УФ-терапією можуть розглядатися у окремих пацієнтів для лікування псоріазу.

Небажані побічні ефекти та застереження

Навіть при застосуванні стандартизованих аптечних препаратів дьогтю пацієнти скаржаться на постійні темні (коричневі або чорні) плями на одязі і неприємний запах цих препаратів.

Дослідження на тваринах показали, що кам'яновугільні смоли можуть мати канцерогенний ефект. У людей спостерігалися випадки плоскоклітинного раку калитки, які не були пов'язані з нашкодним застосуванням препаратів [151, 152].

Продукти кам'яновугільної смоли протипоказані вагітним і жінкам, які годують грудьми. У поєднанні з фототерапією препарати дьогтю можуть викликати фотодерматит. Препарати кам'яновугільної смоли можуть потенціювати дію інших фотосенсибілізаторів.

Абсолютні та відносні протипоказання та обмеження застосування:

- Вагітність і годування грудьми, пігментна ксеродерма, синдром диспластичних невусів (абсолютні протипоказання);
- Високий рівень ультрафіолетового опромінення, онкологічні захворювання в анамнезі (відносні протипоказання).

Вказівки щодо використання

Необхідно інформувати пацієнта про можливість канцерогенних ефектів препаратів кам'яновугільного дьогтю, а також про можливу фотосенсибілізацію при їх призначенні.

Заходи під час лікування

Уникати надмірного впливу УФ та одночасного застосування фотосенсибілізаторів.

- В залежності від тривалості застосування, методу і площі обробки шкіри під час лікування пацієнтів з псоріазом, необхідно здійснювати довгострокове спостереження за станом шкіри. Використання дьогтю обмежено з причин можливого канцерогенного ефекту, а також незадовільних органолептичних характеристик, а саме кольору та запаху, можливого забруднення одягу.

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

6.2.2. ПСОРИАЗ ШКІРИ ГОЛОВИ, НІГТІВ, ОБЛИЧЧЯ І ЗГИНІВ

Ураження шкіри голови і нігтів є розповсюдженим, але терапевтично складним аспектом ефективного лікування псоріазу. Якщо присутні відповідні симптоми, важко лікувати псоріаз шкіри обличчя, вигинів або складок шкіри. У разі важкого перебігу хвороби можна розглядати необхідність терапії системними засобами або біологічну терапію (див. Розділ 6.3.3).

ШКІРА ГОЛОВИ

Було розглянуто результати восьми РКВ, в яких порівнювалися місцеві

кортикостероїди, кальципотріол і комбіновані лікарські засоби для лікування при захворюванні на псоріаз шкіри голови.⁸⁷⁻⁹⁴ Встановлено, що сильнодіючі місцеві кортикостероїди мають більш високу ефективність порівняно з кальципотріолом, а поєднання кальципотріолу і сильнодіючих місцевих кортикостероїдів є більш ефективним, ніж будь-який вказаний засіб як монотерапія ($p = 0,011$ для порівняння з монотерапією з використанням засобу бетаметазон дипропіонат, $p < 0,0001$ - для одного кальципотріолу).⁹¹ Вибір системи фармацевтичного «носія», який використовується для «доставки» місцевих кортикостероїдів до вогнища ураження, практично не вплинув на результат. Уподобання пацієнтів може вплинути на вибір лікарського засобу певної фармацевтичної форми.

Шампунь на основі дьогтю мав зменшену ефективність в порівнянні з розчином кальципотріолу. Ніякі докази не були ідентифіковані з метою рекомендувати будь-яку лікарську форму дьогтю у порівнянні зі схожими засобами.

(√)	Для пацієнтів з ураженням волосистої частини голови за наявності кірок певної товщини рекомендується початкова обробка на ніч із застосуванням мазі, що містить саліцилову кислоту, або препаратом дьогтю чи препаратами на жировій основі (наприклад, оливкове масло, кокосове масло), щоб сприяти видаленню кірки.
В	Для лікування псоріазу волосистої частини голови рекомендується короткостроковий переривчастий прийом сильнодіючих місцевих кортикостероїдів або комбінації потужного кортикостероїду і аналогу вітаміну Д
(√)	У випадках резистентності рекомендується курс лікування дуже потужним місцевим кортикостероїдом.

НІГТИ

Псоріаз, що уражає шкіру в області нігтів, як правило, резистентний до місцевої терапії. В одному систематичному огляді дослідники дійшли висновку, що не було встановлено ніяких доказів, які дозволяють рекомендувати одну місцеву обробку як більш ефективну, ніж інші.⁹⁵ Опубліковані результати випробувань місцевого лікування для псоріазу шкіри в області нігтів - як правило, низької статистичної якості через мале число учасників дослідження, відсутності адекватної контрольної групи і/або відсутності стандартних критеріїв результату.

(√)	У випадках псоріазу, що уражає шкіру в області нігтів, можуть бути розглянуті лікування із застосуванням місцевих кортикостероїдів, препаратів саліцилової кислоти, кальципотріолу або тазаротену, що
-----	---

використовується окремо або в комбінації.

ОБЛИЧЧЯ І ЗГИНИ

Ці ділянки шкіри легше піддаються роздратуванню при застосуванні місцевих методів лікування і більш схильні до атрофії шкіри при застосуванні потужних місцевих кортикостероїдів. В літературі наявний один систематичний огляд методів лікування вигинів шкіри (пахви, пахові, пупкові, шкіра в ділянці статевих органів) визначені в 21 дослідженні.⁹⁶ Огляд показав, що місцеві кортикостероїди помірної сили дії мають вищу ефективність у порівнянні з кальципотріолом і пімекролімусом, а також, що такролімус і пімекролімус мають перевагу над плацебо. Огляд показав наявність неофіційних даних (народної медицини) по використанню дьогтю з кам'яновугільної смоли.

В	Для лікування псоріазу шкіри обличчя і вигинів рекомендується використання місцевих кортикостероїдів помірної сили дії на короткий термін.
В	Якщо місцеві кортикостероїди помірної сили дії неефективні для псоріазу шкіри обличчя і вигинів, то для періодичного використання рекомендується аналог вітаміну D чи такролімус (мазь).
(√)	Дьоготь на основі кам'яновугільної смоли може бути розглянутим для переривчастого використання при лікуванні псоріазу вигинів.
(√)	Засоби, що можуть викликати роздратування шкіри (дитранол, місцеві ретиноїди), взагалі не повинні використовуватися для шкіри обличчя або вигинів.

6.2.3. ПРОБЛЕМИ ПРИЙНЯТНОСТІ ЛІКУВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ

Досвід показує, що відсутність прихильності практично еквівалентно призводить до відсутності ефекту лікування, як і ефективність препаратів.⁹⁷

В обсерваційному дослідженні (n = 30) показник дотримання режиму місцевої терапії знизився з 84,6 % до 51 % (p < 0,001) протягом періоду у вісім тижнів.⁹⁸ В іншому дослідженні (n = 38) прихильність додержання режиму терапії ацитретином знизилася з 93,6 % до 54,4 % за 12 тижнів, хоча увага до дотримання режиму домашньої фототерапії залишилася без змін.⁹⁹ При вивченні даних 17 обстежених амбулаторних хворих у відділенні дерматології виявлено, що тільки один пацієнт використовував місцеву терапію у режимі дозування, який приписав лікар.¹⁰⁰

В аналізі набору даних у відрізках часу (n = 29), зареєстроване збільшення показника дотримання режиму дозування протягом двох днів до і після повторного відвідування (p = 0,45), а показник застосування відповідно до рекомендацій збільшився з 0,72 на добу (за 10 днів до візиту) до 1,4 на добу

(наступного дня після візиту) ¹⁰¹

Недостатні косметичні характеристики лікування є причиною для несприйняття.⁵³

D	Пацієнтам слід запропонувати наступну консультацію протягом шести тижнів після початку курсу лікування або заміни місцевої терапії для оцінки ефективності лікування та ступеня прийнятності.
---	---

В одному дослідженні було показано підвищену середню прихильність до лікування один раз на добу в порівнянні з режимом лікування два рази на добу (p < 0,001).¹⁰²

D	Щоб поліпшити дотримання режиму дозування, кількість процедур на добу має бути зведена до мінімуму.
---	---

СПІЛКУВАННЯ З ПАЦІЄНТАМИ

Для досягнення узгодження (з лікарем і стратегією лікування), пацієнти повинні мати позитивне сприйняття лікування і догляду, мати впевненість у знаннях практичного лікаря з приводу псоріазу та лікування, а також з оптимізмом дивитися на процес(и) лікування.^{103,104} Найбільш важливим аспектом спілкування «пацієнт-лікар» є сприйняття пацієнтом навичок міжособистісного спілкування лікаря та вираження останнім співчуття до труднощів, з якими стикається пацієнт, який в результаті живе з псоріазом.¹⁰³

Коли пацієнти беруть активну участь у прийнятті рішень, пов'язаних з ефективним лікуванням їх хвороби на псоріаз, показники дотримання збільшуються. У дослідженнях рядів даних, прив'язаних до часових відліків (n = 330), на базовому рівні 74% хворих вважали себе такими, що дотримуються режиму лікування, порівняно з оцінкою працівників охорони здоров'я 49%. Після проведення курсу освіти, ці показники змінилися – до 98% (у пацієнтів) та 90% (НСР), p < 0.001.¹⁰⁵ Для забезпечення тривалого лікування, відповідні заходи повинні включати в себе більш зручний догляд (процедури), інформацію, нагадування, самостійний моніторинг, посилення (психологічне), консультування, сімейну терапію, психологічну терапію, кризове втручання, телефон довіри, і заходи на підтримку.⁹⁷

D	Медичні працівники повинні висловити пацієнтові співчуття, визнати наявність повсякденних труднощів, а також розпізнати і контролювати психологічні потреби, пов'язані з псоріазом.
---	---

D	Варіанти лікування, ризики і вигоди повинні бути обговорені з пацієнтом, що дозволяє їм брати участь у прийнятті рішень.
---	--

6.2.4. ІНШІ ЛІКУВАЛЬНІ ЗАХОДИ

АКТИВНЕ АНТИ-СТРЕПТОКОКОВЕ ЛІКУВАННЯ, ВКЛЮЧАЮЧИ ТОНЗИЛЕКТОМІЮ

В огляді «Cochrane» при аналізі даних стосовно антистрептококових втручань і тонзилектомії для лікування краплевидного псоріазу не було виявлено ніяких опублікованих даних клінічних досліджень для тонзилектомії і було зареєстроване тільки одне випробування (n=20), пов'язане з антистрептококовою терапією.¹⁰⁶

Ще у двох дослідженнях не були виявлені переваги застосування антибіотиків при краплевидному псоріазі.^{107,108}

Накопичено недостатньо доказів, щоб підтримати рекомендацію щодо антистрептококового втручання для лікування краплевидного псоріазу.

ДОДАТКОВІ ТА АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Не було зареєстровано ніяких високоякісних систематичних оглядів ефективності додаткових методів лікування. Були проаналізовані численні індивідуальні випробування ефективності різних додаткових методів лікування, в першу чергу - для лікування псоріазу.^{109 -157} В цілому, дослідження були низької методологічної якості. Більшість мали недостатні розміри вибірки, зареєстровані високі показники вибуття з дослідження (особливо в контрольних групах), і, як правило, не використовувався аналіз за критерієм «намір до лікування». Неадекватне статистичне осліплення методу лікування у учасників у багатьох випадках було очевидним, а тип і якість підсумкових досліджень і висновків був варіабельним.

Докази для бальнеотерапії були непослідовні. У деяких дослідженнях показана вигода від солоної води плюс ультрафіолетове опромінення діапазону В (УФ-В) в порівнянні із застосуванням тільки експозиції УФ-В, але інші дослідження не виявляють ніякої суттєвої користі. Наявні деякі дослідження, які показали перевагу розкриття коду лікування пацієнтами. Існують певні докази, що свідчать про вигоду від обробки розчином будь-якої солі або навіть водопровідною водою до опромінення УФ-В, проте це були висновки дослідження з високим ступенем відсіву. Нерегульований вплив ультрафіолетового випромінювання не рекомендується.

Існує недостатньо клінічних доказів на підтримку рекомендацій, що стосуються будь-якої додаткової терапії для лікування псоріазу або ПсА.

ЗМІНА ПОВЕДІНКИ І СПОСОБУ ЖИТТЯ

Відсутні дослідження належної якості, специфічні для псоріазу/псоріатичного артриту, в яких були визначені ефекти зміни поведінки або зміни способу життя в таких напрямках, як куріння, споживання алкоголю, контроль маси тіла, дієти, фізичні вправи або аспекти зайнятості. Необхідні дослідження належної якості для визначення переваг і можливих шкідливих наслідків вказаних заходів.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

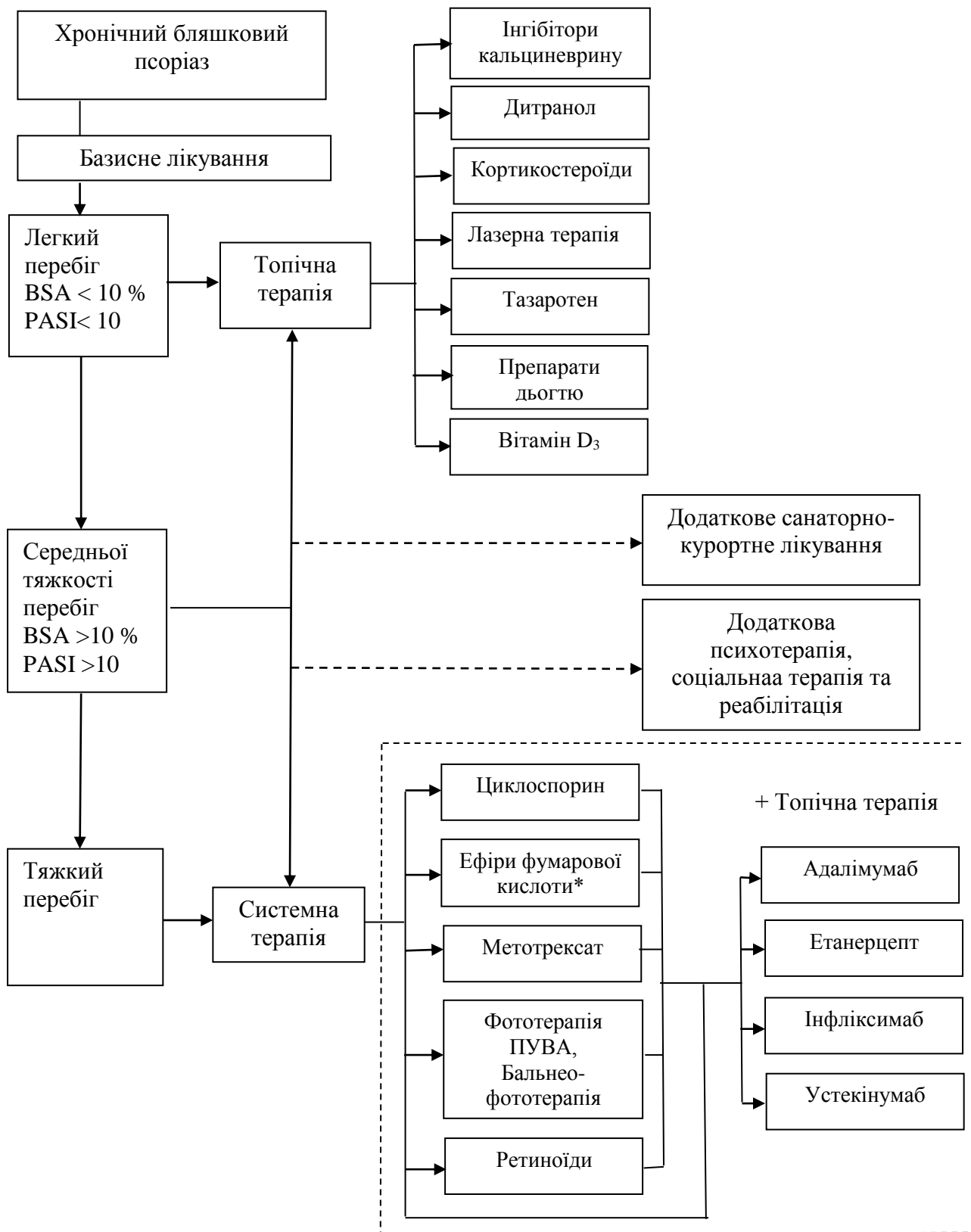


Рис. 3. Загальний алгоритм лікування хронічного бляшкового псоріазу (типової форми)

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

6.2.5. НАПРАВЛЕННЯ ДО ЗАКЛАДІВ ВТОРИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

НАПРАВЛЕННЯ ДО ВІДДІЛЕННЯ ДЕРМАТОЛОГІЇ

Псоріаз є одним з найбільш простих шкірних захворювань для діагностики у первинній ланці, але направлення у відділення дерматології може бути необхідним у випадках, коли є діагностична невизначеність. Для пацієнтів з численними ураженнями або резистентним до лікування шкірним захворюванням, направлення у відділення дерматології буде необхідним. Центр змін та інновацій для працівників охорони здоров'я Шотландії (CCI) сформулював критерії для направлення до консультанта з дерматології і критерії для негайного звернення.¹⁵⁸

D	<p>Направлення до консультанта-дерматолога слід розглядати, якщо має місце будь-що з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ діагностична невизначеність; ■ поширене ураження; ■ втрата професійної працездатності або надмірна втрата часу для роботи чи навчання; ■ ураження ділянок, які важко піддаються лікуванню, наприклад, обличчя, долоні або зовнішні статеві органи; ■ невдача відповідного місцевого лікування після двох або трьох місяців терапії; ■ несприятливі реакції на місцеве лікування; ■ серйозна або резистентна хвороба.
D	<p>Пацієнти з еритродермічним або генералізованим пустульозним псоріазом повинні отримати екстрене направлення у відділення дерматології.</p>

Вплив псоріазу на якість життя не корелює в повній мірі зі ступенем ураження або візуальними оцінками ураження на псоріаз.¹⁵⁹ Показники ЯЖ, таких як дані шкали DLQI (див. Розділ 5) можуть допомогти відібрати відповідних пацієнтів для направлення на клініку вторинної ланки медичної допомоги.

D	<p>Пацієнтам первинної ланки медико-санітарної допомоги, які не відповідають на місцеву терапію, а також хворим, які набирають 6 або вище по шкалі DLQI, повинно бути запропоноване направлення у відділення дерматології.</p>
---	--

У документі ССІ також визначені критерії для направлення до фахівця по догляду з дерматології або у спеціалізовані клініки, де здійснюється догляд (якщо вони є).¹⁵⁸

D	<p>Направлення до фахівця по догляду з дерматології (медсестри) або у спеціалізовані клініки, де здійснюється догляд, слід розглядати у пацієнтів, в яких діагноз псоріаз раніше встановлений в спеціалізованій установі медичної допомоги, якщо має місце будь-яка з наступних подій:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ рецидив, що виник за курсом місцевої терапії; ■ резистентний псоріаз шкіри голови; ■ запит для подальшого консультування та/або навчання пацієнта, в тому числі навчання методикам місцевого лікування; ■ необхідність місцевої терапії/фототерапії відповідно до протоколів, компетенції медсестри та місцевих нормативів.
---	---

Коментар робочої групи:

В Україні відсутні такі установи, як клініки орієнтовані на догляд, а також відсутні фахівці по догляду з дерматології.

НАПРАВЛЕННЯ ДО ВІДДІЛЕННЯ РЕВМАТОЛОГІЇ

Направлення у відділення ревматології необхідне як для діагностики (див. Розділ 5), так і для лікування (див. Розділ 7) пацієнтів з ПсА. Не було виявлено офіційних критеріїв направлення для використання в закладах первинної ланки медичної допомоги.

(√)	<p>Направлення для консультацію по ревматології доречно при псоріазі, якщо є припухлість суглобів, або коли наявний біль у спині зі значною ранковою скутістю.</p>
-----	--

НАПРАВЛЕННЯ ДО СЛУЖБИ ГІГІЄНИ ПРАЦІ

Фізичні, психологічні та соціальні наслідки псоріазу та ПсА також відчутні у сфері зайнятості. Пацієнти, у яких страждають руки, можуть відчувати труднощі в певних професіях, таких як перукар та прибиральник, тому що деякі хімічні речовини, розчинники та миючі засоби можуть сприяти виникненню рецидиву. Пацієнти, чий псоріаз впливає на ноги, не зможе носити захисне взуття. Загострення хвороби може бути пов'язано зі стресом. ПсА може вплинути на мобільність пацієнта. Біль і страждання можуть збільшити кількість пов'язаних із хворобою пропусків роботи.¹⁶⁰

Пацієнти, можливо, забажають проконсультуватися зі своїм практикуючим лікарем і/або фахівцем служби гігієни праці про здатність до роботи, коли плануватимуть почати курс підготовки або зробити певну кар'єру. Слід мати на

увазі і настійно рекомендувати пацієнтам, що деяких професій слід уникати, причому це залежить від тяжкості псоріазу індивіда, точної характеристики роботи та доцільності яких-небудь змін, що можуть бути внесені в роботу. Коли пацієнти вже знаходяться «на посту» та відчувають труднощі у своїй роботі, пов'язаній з їх станом, такі випадки мають бути розглянуті фахівцем з гігієни праці (виробничої медицини) і лікуючого дерматолога.

(✓)	Рішення або рекомендації, що стосуються роботи, повинні включати рекомендації фахівця з гігієни праці (виробничої медицини) і лікуючого лікаря.
-----	---

6.2.6. ЩОРІЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ОГЛЯД

Псоріаз і ПсА, як правило, тривають все життя з ускладненнями, які розрізняються за ступенем тяжкості з плином часу. Вплив неоптимального лікування може бути значним і психологічна захворюваність в цьому контексті є досить поширеним явищем. Пацієнти перебувають у групі підвищеного ризику розвитку супутніх захворювань, які вимагають якнайшвидшого і активного втручання. Ступінь психологічного дистресу і ймовірність псоріатичної артропатії не обов'язково пов'язані з тяжкістю первинного захворювання шкіри.^{10,43,161} Документування тяжкості захворювання корисно для направлення на консультацію і для ідентифікації неоптимального лікування.

Оцінка серцево-судинного ризику повинна здійснюватися принаймні кожні п'ять років у пацієнтів у віці старше 40 років з використанням сучасних інструментів оцінки ризику. В даний час настанови Великобританії, що деталізують застосування тестування та шкал оцінки, ймовірно, нададуть найбільш точні прогностичні оцінки ризиків серцево-судинної патології.¹⁶²

Для використання в Шотландії був розроблений Інструмент оцінки серцево-судинного ризику ASSIGN (<http://assign-score.com>). У пацієнтів з тяжкими формами псоріазу застосування тесту QRISK2 (www.qrisk.org) може мати кращі результати. Хронічні тяжкі форми псоріазу, ймовірно, індукують ризик виникнення хронічних запальних процесів, що проявляється у формі симптомів ревматоїдного артриту, який може бути визначений по шкалі оцінки QRISK2. Див розділ 5.2.1 для оцінки серцево-судинного ризиків, розділ 5.2.6 для скринінгу депресії і розділ 5.3.1 для документування ступеня тяжкості захворювання.

(✓)	Пацієнт із псоріазом або псоріатичним артритом повинен проходити щорічний медичний огляд за участю його лікуючого дерматолога з виконанням наступних умов: ■ документування тяжкості за допомогою шкали DLQI;
-----	--

	<ul style="list-style-type: none"> ■ скринінг на депресію; ■ оцінка судинного ризику (у хворих з тяжкою формою хвороби); ■ оцінка симптомів суглобів; ■ оптимізація місцевої терапії; ■ розгляд необхідності направлення на консультацію до закладу медичної допомоги вторинної ланки.
--	---

6.3. ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ В УМОВАХ ЗАКЛАДУ ВТОРИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Лікування псоріазу в умовах закладу вторинної медичної допомоги вимагає залучення міждисциплінарної команди, яка включає лікарів-дерматологів, медсестр з дерматології, фармацевтів і фахівців-консультантів (АНПС). Для пацієнта мають бути доступні послуги встановлення діагнозу (у тому числі оцінки супутніх захворювань), забезпечення своєчасної оцінки стану пацієнтів з важким або нестабільним псоріазом, оптимізація місцевої терапії, а також – забезпечення проведення та контролю світлотерапії і лікування системними засобами імуномодельючої дії.

6.3.1. ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Враховуючи рецидивуючий характер псоріазу і що деякі види лікування придатні тільки для переривчастого застосування (у формі курсів терапії), слід передбачити для пацієнтів повторний доступ до вторинної медичної допомоги з дерматології, коли потрібно.

Хворі з тяжким або резистентним до терапії захворюванням як шкіри, так і суглобів, являють собою особливу проблему. Ця проблема посилюється за наявності селективності деяких методів лікування шкірного або суглобового компоненту захворювання.

(√)	Пацієнти повинні мати доступ до відповідної багатопрофільної медичної допомоги, в тому числі: <ul style="list-style-type: none"> ■ фахівця-дерматолога з догляду; ■ гігієни праці; ■ психологічної допомоги.
(√)	Відділення дерматології та ревматології повинні тісно співпрацювати для ведення хворих з тяжкою формою захворювання, що включає ураження шкіри та суглобів.
(√)	Слід віддати перевагу монотерапії, яка охоплює як захворювання шкіри, так і суглобів (замість кількох видів терапії).

Для лікування серйозного рецидиву («спалаху») псоріазу чи еритродермічного або генералізованого пустульозного псоріазу може знадобитися належне | 4

лікування генералізованої дисфункції шкіри та її ускладнень (дисбаланс рідини, гіпотермія і сепсис). У цих умовах є пріоритетним невідкладний доступ до відділення або клініки дерматології.¹⁵⁸

D	Пацієнти з еритродермічним або генералізованим пустульозним псоріазом повинні отримати екстрене направлення у відділення дерматології.
---	--

СТАЦІОНАРНЕ ЛІКУВАННЯ

Існують обмежені докази ефективності стаціонарного лікування псоріазу. Огляд медичних послуг чотирьох центрів дерматології Великобританії, проведених за дев'ять місяців і за участю 183 пацієнтів з псоріазом дозволив зробити висновки, що стаціонарне лікування було ефективним у поліпшенні показників PASI і DLQI для більшості пацієнтів.¹⁷⁷ Проспективне дослідження 22 хворих на псоріаз в умовах стаціонару лікарні показало, що якість життя та тяжкість захворювання пацієнтів практично не покращилось.¹⁷⁸ Існують, однак, неопубліковані докази, які можуть виступати в якості обґрунтування керівних настанов.

D	Стаціонарне лікування у відділенні дерматології повинно бути доступним для пацієнтів з важкими формами псоріазу.
---	--

КЛІНІКИ, ОРІЄНТОВАНІ НА ДОГЛЯД

Дерматологічна клініка, орієнтована на догляд, є частиною міждисциплінарного підходу до охорони здоров'я в Шотландії. У РКВ в дерматологічних клініках, орієнтованих на догляд, (n = 66) менша кількість пацієнтів у групі лікування відвідала лікаря загальної практики протягом шести тижнів після консультації (p < 0,01).¹⁷⁹

Клініки, орієнтовані на догляд, мають високий рейтинг по задоволеності пацієнтів. Клініки, орієнтовані на догляд, здійснюють підвищення рівня знань пацієнтів про їх стан, вирішення повсякденних проблем, забезпечення процесу лікування, введення терапевтичних засобів та здійснення лікувальних процедур, а також здійснення профілактичних заходів, з метою зменшити тяжкість загострень рецидивів.¹⁸⁰

C	При лікуванні псоріазу слід розглядати клініки, орієнтовані на догляд, як перспективні для надання послуг, таких як довготривале лікування, повторний доступ для пацієнтів з рецидивом захворювання, а також моніторинг системної терапії.
---	--

ХІРУРГІЯ СУГЛОБІВ

Існує брак надійних даних щодо ризику протезування за наявності інфекції суглобів у пацієнтів з шкірним псоріазом при хірургічній заміні суглобів. Як відомо, псоріатичні бляшки сприяють експресії високих рівнів антибактеріальних пептидів.¹⁸¹ Однак, на низьких рівнях в псоріатичних бляшках можуть бути присутні золотистий стафілокок і синантропні мікроорганізми шкіри, особливо за відсутності ефективного лікування.¹⁸² Дані ретроспективних звітів показують, що псоріаз може бути фактором ризику для розвитку інфекції після хірургічної заміни тазостегнового суглоба.¹⁸³ Отже, більшість хірургів-ортопедів не виконують планові операції при наявності активного псоріатичного ураження шкіри пацієнта, так як існує підвищений ризик інфекції та проблеми загоєння ран. І навпаки, деякі дерматологи вважають, що при правильній передопераційній дерматологічній терапії операція може бути безпечно виконана за наявності активних псоріатичних процесів на шкірі.¹⁸⁴

(√)	Дерматологи, ревматологи і хірурги-ортопеди мають тісно співпрацювати з метою підготувати до операції пацієнтів, які потребують хірургічної заміни суглобів.
-----	--

6.3.2. ФОТОТЕРАПІЯ І ФОТОХІМІОТЕРАПІЯ

Систематичний огляд проводився в рамках «Програми з оцінки медичних технологій» Національної системи охорони здоров'я на основі аналізу результатів 51 клінічного дослідження фототерапії (контрольованого впливу УФ-випромінювання) і фотохіміотерапії (фототерапії з додаванням фоточутливих хімічних засобів, таких як засоби групи псораленів) для лікування тяжких форм захворювання на псоріаз.¹⁸⁵ В рамках огляду не вдалося належним чином об'єднати дані, оскільки наявна неоднорідність досліджень. В огляді зроблено висновок, що методики ПУФА при введенні перорально псоралену, ПУФА з використанням місцевого застосування псоралену («ванна ПУФА»), вузькосмугова УФВ фототерапія (всУФ-В) і широкосмугова УФ-В фототерапія (шсУФ-В) були ефективні в очищенні шкіри від псоріазу. Застосування як монотерапії УФА не забезпечує очищення від псоріазу.

1++

У систематичному огляді досліджень, проведених до 1994 року, були проаналізовані ефективність п'яти методик лікування системними засобами (УФ-В, ПУФА, метотрексат, ретиноїди, а також циклоспорин А), по критерію індукування ремісії у хворих з тяжкими формами псоріазу. Тільки 33% досліджень включали контрольовані клінічні випробування. Єдиним результатом, який повідомляли, була частка популяції лікування, яка досягає одужання. Методика ПУФА було пов'язана з високою часткою очищення

2++

(70 %), за нею слідувала методика УФ-В (44 %). Частота побічних ефектів була найвищою у групі ретиноїдної терапії і найнижча у групах фототерапії.¹⁸⁶

Більш короткі довжини хвиль, які застосовуються в методиці шсУФ-В, індукували більшу кількість ймовірних опіків, ніж всУФ-В. У систематичному огляді розглядалося питання і проводився відповідний мета-аналіз по ефективності всУФ-В проти шсУФ-В при застосуванні для лікування псоріазу. У десяти з одинадцяти досліджень показана явна перевага всУФ-В у порівнянні з шсУФВ. В огляді робиться висновок, що використання шсУФ-В для псоріазу більше не є прийнятним (відповідним).¹⁸⁷

А	Фототерапія шсУФ-В не рекомендується.
(√)	Всі заклади практичної охорони здоров'я, які використовують шсУФ-В, якомога швидше повинні прагнути змінити методику на всУФ-В

У п'яти клінічних дослідженнях порівнювалися методики всУФ-В і ПУФА.¹⁸⁸⁻¹⁹² Дослідження мали низьку статистичну якість і результати були суперечливі. В одному виявили, що обидві процедури дали порівняні результати, в той час як два дослідження показали кращий результат для ПУФА і два - для всУФ-В. На даний час не ясно, що один вид лікування є більш ефективним, ніж інший.

всУФ-В і ПУФА розрізняються за ризиком нанесення шкоди, пов'язаної з кожним видом лікування. Вплив УФ-опромінювання є фактором ризику для плоско-клітинного раку (ПКР), базально-клітинної карциноми (БКК) і злоякісної меланоми (ЗМ). Довгострокове проспективне дослідження, проведене в США (Дослідження віддалених наслідків фотохіміотерапії) (n = 1380), показало, що тривалий вплив на ПУФА підвищує ризик ПКР, зі стандартним співвідношенням захворюваності 83 (95 % ДІ від 72 до 96) порівняно з очікуваною захворюваністю в загальній популяції.¹⁹³ Мета-аналіз восьми когортних досліджень оцінив у подальших дослідженнях, крім фотохіміотерапії, виникнення немеланомного раку шкіри в пацієнтів, що одержували ПУФА. Відношення ПКР до БКК було використано як критерій оцінки ризику раку. В цілому, частота захворювання серед пацієнтів, що піддаються дії високої дози ПУФА, була у 14 разів вище, ніж серед пацієнтів з малими дозами. Висновок - ПУФА є фактором ризику для ПКР.¹⁹⁴

Канцерогенний ризик всУФ-В вивчалася у групі з 3867 пацієнтів в Шотландії, які перенесли терапію всУФ-В. До кінця дослідження віддалені наслідки спостерігалися до 22 років. Не було знайдено ніякого зв'язку між впливом тільки всУФ-В (без ПУФА) та онкологічними захворюваннями (ПКР, БКК, або ЗМ). Для всіх пацієнтів всУФ-В, в тому числі тих, хто також отримав

лікування ПУФА, відбулося об'єднання даних з БКК, по 27 випадкам БКК здійсненого порівняння з 14 очікуваними випадками в узгодженій популяції. Не було виявлено ніякого значущого зв'язку між лікуванням всУФВ і випадками ПКР або ЗМ.¹⁹⁵

Систематичний огляд клінічних досліджень фототерапії УФ-В та ризику раку шкіри виявив, що жодне з включених в огляд одинадцяти досліджень не показало підвищеного ризику, пов'язаного з лікуванням, крім одного когортного дослідження, в якому були виявлені підвищений ризик пухлин шкіри зовнішніх статевих органів. Було рекомендовано екранування геніталій.¹⁹⁶

В	Пацієнтам з псоріазом, які не відповідають на місцеву терапію, повинна бути запропонована фототерапія всУФ-В
В	Для тих пацієнтів, які не реагують на всУФ-В, повинна бути розглянута фотохіміотерапія ПУФА

Хоча немає ніяких доказів підвищення ризику раку шкіри при лікуванні УФВ, асоціація «Фотонет» (Photonet) (Національна клінічна мережа для дерматологічної фототерапії в Шотландії) рекомендує огляд пацієнтів при довгостроковій світлотерапії.¹⁹⁷

D	Всі пацієнти, що отримали > 200 сеансів лікування ПУФА для всього тіла та/або > 500 процедур лікування УФ-В для всього тіла, повинні бути запрошені для щорічного огляду на предмет скринінгу раку шкіри.
---	---

У сліпому обсерваційному дослідженні (n = 113 хворих), проведеного в медичному центрі «Тайсайд», було виявлено, що застосування всУФ-В три рази на тиждень очищає шкіру від псоріазу значно швидше, ніж два рази на тиждень (p < 0,0001) і цьому режиму лікування було віддано перевагу більшістю (70 %) пацієнтів.¹⁹⁸

В	Там, де це можливо, рекомендується фототерапія всУФВ три рази на тиждень
---	--

УФ-терапія, як правило, здійснюється в лікарні або клініці, яку пацієнти відвідують для лікування в амбулаторних умовах. В одному клінічному дослідженні порівнювалось лікування вдома проти амбулаторної фототерапії УФ-В. Не було встановлено ніякого істотного розходження по критерію PASI, загальній накопиченій дозі випромінювання УФ-В або по шкалі оцінки якості життя (QoL). Застосування домашньої фототерапії призвело до зниження навантаження на пацієнта при зверненні за лікуванням.¹⁹⁹

В	Домашню фототерапію всУФ-В при контрольованому нагляді слід
---	---

	розглядати, де це практично можливо, для призначення для пацієнтів, які не можуть відвідувати лікарню.
--	--

Система «Фотонет» забезпечує скоординовану систему для надання послуг стандартизованої якості для пацієнтів за допомогою одного шотландського провайдера для послуг фототерапії, які надаються на багатьох ділянках.

(√)	Всі центри, які надають послуги фототерапії в Шотландії, мають вступити в «Фотонет», клінічна мережу визначення системи забезпечення якості для фототерапії.
-----	--

Наявні ризики, пов'язані з обладнанням для засмаги при використанні як засобів для лікування псоріазу, так як доза не контролюється і немає засобів дерматологічної оцінки пацієнта.

(√)	Для лікування псоріазу слід уникати використання обладнання для засмаги, що використовується як джерело УФ.
-----	---

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

Проведення фототерапії вимагає достатнього клінічного досвіду від лікаря. Враховуючи значні варіації в призначенні фототерапії, існує широкий спектр протоколів лікування. В таблицях 5-10 наведені відповідні режими фототерапії.

Для КН було відібрано 87 досліджень, які відповідали критеріям для включення. Дослідження сильно розрізняються за дозами опромінення, кількістю процедур, тривалістю спостереження, що обумовлює суттєву гетерогенність і відповідно складність оцінки технологій фототерапії для лікування псоріазу. Для того щоб порівняти результати цих досліджень необхідно брати до уваги кількість сеансів до досягнення клінічної ремісії та частоту досягнення PASI 75 у пацієнтів з псоріазом.

УФ-В ФОТОТЕРАПІЯ ПСОРИАЗУ

Результати дослідження клінічної ефективності від застосування УФ-фототерапії в якості монотерапії у пацієнтів з псоріазом представлено в 35 дослідженнях, які відповідають критеріям для включення до КН. Існує три дослідження рівня доказовості A₂, 26 наукових робіт рівня B і 6 досліджень рівня C, в яких представлені результати монотерапії.

Широкосмугова УФ-В фототерапія

Результати дослідження клінічної ефективності від застосування широкосмугового УФ-В випромінювання для лікування псоріазу представлені

у різних схемах застосування (2 рази на тиждень [181], 3 рази на тиждень [182-186], 5 разів на тиждень [187,188], 7 разів на тиждень [189]). Питома вага пацієнтів, які досягли PASI 75 в зазначених дослідженнях, є різною. В більшості досліджень 50-75% пацієнтів досягли рівня PASI 75 протягом різних часових проміжків в залежності від частоти сеансів фототерапії. Кількість часу, яка необхідна для досягнення PASI 75 у пацієнтів з псоріазом, зменшується зі збільшенням частоти сеансів лікування із застосуванням широкосмугової УФ-В фототерапії (рівень доказовості 2).

Фототерапія УФ-В з довжиною хвиль 311 нм

Ефективність фототерапії (λ -311 нм) представлена в ряді публікацій з різними режимами застосування – один раз на тиждень [191], два рази на тиждень [192-194], три рази на тиждень [147, 184, 195, 196], або чотири рази на тиждень [193, 197]. За результатами трьох досліджень, очищення шкіри від елементів висипання спостерігалось відповідно у 51%, 63% і 75% пацієнтів через 20 тижнів при режимі застосування 2 рази на тиждень [192-194]. Результати досліджень інших режимів лікування (3 рази на тиждень та 4 рази на тиждень) показали суперечливі дані, очищення шкіри досягалось в середньому протягом семи тижнів [197]. В іншій публікації представлені дані, які свідчать, що через 10 тижнів лікування у 60 % пацієнтів спостерігався клінічно значимий результат [193]. Застосування фототерапії УФ-В з довжиною хвиль 311 нм в режимі 2-4 рази на тиждень дозволяє досягнути клінічної відповіді у 38-100% пацієнтів (рівень доказовості 2).

Фототерапія УФ-В з довжиною хвиль 308 нм (ексимерний лазер)

Дев'ять досліджень лазерної фототерапії у пацієнтів з псоріазом були включені до КН. Шість досліджень відповідали рівню доказовості В і три публікації – рівню С. З технічних причин, ексимерний лазер може бути використаний для лікування поодиноких псоріатичних бляшок і тому призначається для лікування окремих елементів висипання.

Дані декількох досліджень [195, 199-201, 202] показали, що в середньому після восьми тижнів визначалась послідовна динаміка стану шкіри до повного очищення, в той час як результати іншого неконтрольованого дослідження свідчили про досягнення тільки часткової ремісії у п'яти з семи пацієнтів [200]. Для очищення від елементів висипання у більшості пацієнтів з псоріазом може знадобитися в середньому вісім тижнів УФ-В фототерапії із застосуванням ексимерного лазера з довжиною хвиль 308 нм [201] (рівень доказовості 3).

УФ-А

Тільки в одному дослідженні розглянуто звичайну УФ-А фототерапію з довжиною хвилі 275 - 380 нм [198]. Всі 16 пацієнтів мали повне очищення шкіри протягом чотирьох тижнів (рівень доказовості 4).

Бальнео-фототерапія

Brockow et al. показали, що рівень досягнення PASI 75 серед пацієнтів з псоріазом можна збільшити за умов призначення фототерапії 3 рази на тиждень та одночасного застосування мінеральної води або солі для ванни. При призначенні фототерапії протягом шести тижнів клінічна відповідь PASI 75 спостерігалася у 50% пацієнтів. Відсоток пацієнтів, які отримували ванни з мінеральною водою, або з ропою і досягли PASI 75 збільшився до 73-83 % (ступінь доказовості B) [182, 183].

У порівняльному дослідженні клінічної ефективності лікування пацієнтів з псоріазом за допомогою бальнео-ПУФА (УФ-В, 311 нм) проти бальнео-фототерапії (УФ-В, 311 нм) в поєднанні з сольовими ваннами, було продемонстровано повне зникнення елементів висипу у 38 % та 50 % пацієнтів відповідно, після восьми тижнів терапії [203]. Schiener et al., порівнювали ефективність бальнео-ПУФА у комбінації з УФ-В проти бальнео-фототерапії (УФ-В) в поєднанні з водопровідною водою та бальнео-фототерапії (УФ-В) з додаванням 25% мінеральної води. Процедури проводились 4 рази на тиждень. Досягнення PASI 50 спостерігалася у 78% пацієнтів, які отримували бальнео-ПУФА, та 75 % в групі пацієнтів з мінеральною бальнеофототерапією. При застосуванні водопровідної води при бальнео-фототерапії клінічна відповідь спостерігалась у 61 % пацієнтів (рівень доказовості 2) [204].

Режими UVB фототерапії

Таблиця 5

УФ-В фототерапія: приклад початкової дози [180]

Фототип шкіри	УФ-В широкий спектр (мДж/см ²)	Вузькосмуговий УФ-В λ – 311нм (мДж/см ²)
I	20	200
II	30	300
III	50	500
IV	60	600

Таблиця 6

УФ-В фототерапія: приклад дозування [180]

Крок 1	Визначення мінімальної еритемної дози (МЕД). Оцінка результатів через 24 години		
Крок 2	Терапія починається з початкової дози залежно від типу шкіри або 70 % від МЕД		
Крок 3	Терапія 3-5 разів на тиждень	Немає еритеми	Збільшити до 30 %
		Мінімальна еритема	Збільшити до 20 %
		Персистуюча асимптоматична еритема	Не підвищувати дозу
		Болюча еритема	Припинити лікування до повного відновлення

Крок 4	Якщо виникає болюча еритема, показане топічне лікування. Лікування може бути знову розпочато після зникнення симптоматики еритеми. Доза – приблизно на 50 % менша, ніж остання доза УФ, з послідовним збільшенням по 10 % від початкової дози.
--------	--

Побічні реакції та аспекти безпеки застосування УФ-В фототерапії

Публікації щодо УФ-В фототерапії (широкий спектр, 311 нм, 308 нм) містять лише обмежені дані про небажані побічні ефекти. Еритема є найбільш поширеним небажаним побічним ефектом для всіх варіантів УФ-В фототерапії, за винятком ексимерного лазера (308 нм). Частота її виникнення іноді зазначається в дослідженнях і знаходиться на рівні 33% для широкого спектру УФ-В в режимі 2 рази на тиждень [181], і 73% - для вузькосмугової УФ-В фототерапії (λ - 311 нм)[192]. Симптоматика тяжкого фотодерматиту частіше пов'язана з застосуванням ексимерного лазера.

Типовими небажаними ефектами під час лікування є формування пухирів, відчуття печіння, а також різноманітні пігментації [199-201].

Основні протипоказання та обмеження для застосування фототерапії

Абсолютні протипоказання: вроджені дефекти, які обумовлюють підвищену чутливість до світла або підвищений ризик раку шкіри.

Важливі відносні протипоказання: епілепсія, необхідність використання фотосенсибілізуючих засобів, шкіра I фототипу, диспластичний клітиний невус, рак шкіри в анамнезі, відсутність можливості дотримання режиму лікування, серцева недостатність (New York Heart Association [NYHA III-IV стадії], клаустрофобія, фотодерматит [180].

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Використання препаратів, які можуть привести до фототоксичних або фотоалергійних реакцій (таблиця 7), під час фототерапії може призвести до несприятливих наслідків. Перед початком лікування, слід встановити факт прийому пацієнтом препаратів із фотосенсибілізуючою дією та припинити їх прийом, якщо це можливо.

Таблиця 7

Лікарські засоби, які можуть сприяти розвитку фототоксичних або фотоалергійних реакцій

Препарати фототоксичної дії	Препарати фотоалергічної дії
-----------------------------	------------------------------

Тетрациклін	Тіопрофенова кислота
Фенотіазин	Прометазин
Грізеофульвін	Хлорпромазин
Налідіксова кислота	Гідрохлортіазид
Фуросемід	Клонідин
Аміодарон	Пара-амінобензойна кислота (ПАБК)
Піроксикам	Дезінфектанти/ антисептики
Тіопрофенова кислота	(гексахлорофен)
Диметилтріазено-імідазол карбамід	
Препарати звіробою звичайного (<i>Hypericum perforatum L.</i>)	

УФ-В (і ПУФА-терапія) рекомендується для індукційної терапії псоріазу середньої тяжкості та тяжкого псоріазу, особливо у випадку значної площі ураження).

При призначенні УФ-В фототерапії 50-75% пацієнтів досягають рівня PASI 75 після чотирьох або шести тижнів лікування.

Незважаючи на високу ефективність монотерапії ПУФА у порівнянні з УФ-В, УФ-В терапія може бути розглянута як перший метод фототерапії в лікуванні пацієнтів з псоріазом.

ПУФА-ТЕРАПІЯ

В загальній кількості 40 клінічних досліджень, присвячених застосуванню ПУФА-терапії у пацієнтів з псоріазом відповідають критеріям включення до КН. Чотири публікації відповідали рівню доказовості А₂, 33 дослідження – рівням доказовості В, і три - рівню доказовості С.

Існує 20 публікацій результатів клінічних досліджень ефективності пероральної ПУФА терапії. В одній публікації представлені дані порівняльного дослідження клінічної ефективності застосування 5-МОП (5-метоксипсорилен) 1,2 мг/кг та 8-МОП (8-метоксипсорилен) 0,6 мг/кг при режимі лікування 2-4 рази на тиждень. Доза підвищувалась в залежності від мінімальної фототоксичної дози (МФД) або типу шкіри. У більшості досліджень показано, що у 75-100 % пацієнтів досягається PASI 75 навіть при режимі 2 рази на тиждень [205].

В двох публікаціях безпосередньо порівнювати ефективність збільшення дози опромінення залежно від типу шкіри та МФД. Так, в одному дослідженні, доза УФ-опромінення, визначена на основі рівня МФД, була дещо вищою [206]. В той же час в іншому дослідженні, корекція дози залежно від типу шкіри є більш ефективною [205].

Тільки в одному дослідженні проводилося порівняння клінічної ефективності застосування 5-МОП і 8-МОП, в якому було доведено що 8-МОП є більш ефективним фотосенсибілізуючим засобом (рівень доказовості 2) [207].

В п'яти дослідженнях вивчалася клінічна ефективність застосування бальнео-ПУФА у різних режимах (2 рази на тиждень, 3 рази на тиждень 4 рази на тиждень) [204, 208-211]. В трьох порівняльних дослідженнях вивчалась ефективність бальнео-ПУФА і пероральної ПУФА. Показано, що бальнео-ПУФА є більш ефективною.

В одному порівняльному дослідженні представлені дані клінічної ефективності застосування фотосенсибілізуючого крему при ПУФА та УФ-В фототерапії в схемі чотири рази на тиждень. Всі пацієнти мали повне очищення протягом п'яти-семи тижнів. Ефективність лікування пацієнтів з псоріазом із застосуванням топічної ПУФА була співставна з ефективністю УФ-В фототерапії (довжина хвилі λ -311 нм) (рівень доказовості 2).

Таблиця 8

ПУФА: звичайні дози для фотосенсибілізатора та УФ [180]

Тип лікування	Фотосенсибілізатор*	Доза або концентрація
Пероральна ПУФА	8 - метоксипсорилен (8-МОП)	0,6 мг/кг маси тіла
	5 - метоксипсорилен (5-МОП)	1,2 мг/кг маси тіла
Бальнео-ПУФА	8 - МОП	0,5-1,0 мг/л
Крем ПУФА	8 - МОП	0,0006-0,005% в мазі з 30% води

Таблиця 9

ПУФА: зразок початкової дози [180]

Тип шкіри	Пероральна ПУФА		Бальнео-ПУФА (1,0мг/л 8-МОП) (Дж/см2)
	8-МОП (Дж/см2)	5-МОП (Дж/см2)	
I	0,3	0,4	0,2
II	0,5	1,0	0,3
III	0,8	1,5	0,4
IV	1,0	2,0	0,6

Таблиця 10

ПУФА: приклад дозування та схеми лікування [180]

Етап	Пероральна ПУФА	Бальнео-ПУФА
------	-----------------	--------------

1	Визначення мінімальної фототоксичної дози (МФД)	Облік після 72-96 год.	Облік після 96-120 год.
2	Терапію починають з початкової дози	Базується на типі шкіри або 75 % від МФД	Базується на типі шкіри або 30 % від МФД
3	Лікування 2-4 рази на тиждень	Немає еритеми, гарна відповідь	Збільшити до 30 % максимально 2 рази на тиждень
		Мінімальна еритема	Не підвищувати дозу
		Персистуюча асимптоматична еритема	Не підвищувати дозу
		Болюча еритема	Припинити лікування до повного відновлення
4	Повторне призначення після зникнення клініки еритеми	Доза – приблизно на 50 % менша ніж остання доза УФ, з покроковим збільшенням по 10 %	

УФ-В і ПУФА-терапія рекомендується для індукційної терапії псоріазу середньої тяжкості та важкого псоріазу, особливо у випадку значної площі ураження .

При застосуванні ПУФА-терапії приблизно 75-100 % пацієнтів досягли PASI 75 після 4-6 тижнів лікування .

Побічні реакції та аспекти безпеки застосування ПУФА фототерапії

Найбільш поширеними побічними ефектами пероральної фотохіміотерапії ПУФА є еритема, свербіння і нудота. У двох дослідженнях повідомлялося, що еритема виникла у 9 % [219], та 80 % [225] пацієнтів. В обох дослідженнях використовували режим лікування 3 рази на тиждень. В більшості досліджень повідомляють про виникнення еритеми приблизно у 50% пацієнтів.

Тільки в одній публікації [224] повідомили, що свербіння було найбільш поширеним побічним ефектом, що спостерігався у 83 % пацієнтів, в той час, як в більшості інших досліджень повідомлялося про його частоту у 25 % [225] або у 46 % випадків [226]. Нудота є третім найбільш поширеним побічним ефектом, який відмічається приблизно у 35 % пацієнтів [224, 225].

Часто повідомлялося про появу запаморочення під час або після сеансів ПУФА, але тільки одне дослідження дає точну частоту (60 %) цього небажаного ефекту

фототерапії [207]. Немає кореляційного зв'язку між частотою небажаних побічних ефектів і режимом лікування.

При проведенні бальнео-ПУФА терапії найбільш поширеним побічним ефектом є почервоніння шкіри і свербіння [208-210]. Еритема є найбільш поширеним побічним ефектом при застосуванні топічної ПУФА терапії [197, 212], але це відбувається тільки в 5 % випадків [197]. Розвиток пухирів був також відзначений в ряді досліджень [197, 212].

Довгострокове використання УФ-В фототерапії, як і тривала експозиція на сонячному світлі, призводить до передчасного старіння шкіри (фотостаріння шкіри). Протириччя серед спеціалістів існують в питанні щодо потенційного канцерогенного ефекту УФ-фототерапії. Експерименти на тваринах довели канцерогенний ефект УФ-В фототерапії. Досвід довгострокової безпеки при застосуванні УФ фототерапії у людей є недостатнім [180].

В той же час, існують дані щодо канцерогенного впливу пероральної ПУФА, які базуються на повідомленнях про можливість розвитку спіноцелюлярної карциноми і базальноклітинного раку, частота розвитку якого, залежить від сумарної дози УФ-А. Також описані випадки меланому, пов'язані з довготривалим застосуванням фототерапії. Пероральна ПУФА також може призводити до формування пігментних плям на шкірі (ПУФА-лентиго), а також катаракти [704, 705].

Поєднання топічних засобів з фототерапією не призводить до збільшення частоти небажаних ефектів. При комбінованому використанні похідних вітаміну D₃ УФ-В або ПУФА у ¼ пацієнтів виникає еритема як побічний ефект [181, 185, 219], аналогічні дані наведені для комбінації флуоцинолону та UVB фототерапії [187].

Профілактика побічних реакцій

Клінічно значущі побічні ефекти майже завжди пов'язані з передозуванням та проявляються симптоматикою фотодерматиту. Є окремі повідомлення про летальні випадки, які пов'язані з використанням пероральної ПУФА. Необхідно організувати ретельне клінічне спостереження за пацієнтами під час фототерапії. Особлива увага повинна бути приділена рівню еритеми. Якщо у пацієнта з'явилися клінічні ознаки фотодерматиту, лікування повинно бути припинено. Необхідно враховувати запізнення у розвитку еритеми при ПУФА-терапії, яке може бути обумовлене призначенням деяких лікарських засобів, зокрема ТГКС. Слід дотримуватися обережності при призначенні ПУФА-терапії. Багато лікарів призначають ПУФА-терапію 4 рази на тиждень (по понеділках, вівторках, четвергах і п'ятницях так звані «ПУФА-дні»). Таким чином, існують перерви в терапії, які дозволяють відзначити появу еритеми, навіть із запізненням.

Враховуючи, що ризик розвитку раку шкіри корелює з кумулятивною дозою УФ-А, кумулятивна доза повинна бути задокументована. Записи мають бути зроблені з урахуванням всіх сеансів фототерапії.

Основні протипоказання та обмеження застосування ПУФА

Абсолютні протипоказання: такі ж, як і для УФ-В, а також: прийом пацієнтом циклоспорину [180], вагітність.

Важливі відносні протипоказання: такі ж, як і для УФ-В, а також висока кумулятивна доза УФ-А (більше 150-200 сеансів), призначення препаратів миш'яку або іонізуючого випромінювання, тяжкі ураження печінки [180].

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Аналогічно, як і у випадку з УФ-В терапією, при проведенні ПУФА слід пам'ятати про можливість фототоксичних або фотоалергічних реакцій. Перед початком лікування, слід встановити факт прийому пацієнтом препаратів із фотосенсибілізуючою дією та припинення їх прийому, якщо це можливо [180].

Фототерапія та топічне лікування

Два дослідження порівнювали ефективність УФ-В фототерапії з похідними вітаміну D₃. В одному дослідженні показаний клінічний результат поєднання кальцитріолу і УФ-В терапії в режимі три рази на тиждень. Згідно з результатами, комбінована терапія була в два рази ефективнішою за УФ-В монотерапію протягом восьми тижнів [185].

У другому дослідженні, комбінація кальцитріолу та УФ-В фототерапії 2 рази на тиждень дали клінічну відповідь у 72,5 % пацієнтів при лікуванні протягом 12 тижнів та не перевершувала за ефективністю фототерапію в монорежимі (рівень доказовості В) [181]. Поєднання кальцитріолу з пероральною ПУФА - терапією підвищує її ефективність (рівень доказовості А₂) [219].

Іншим варіантом комбінованої терапії є поєднання ТГКС з фототерапією. У двох дослідженнях доведена клінічна ефективність поєднання УФ-В фототерапії з флуоцинолоном, в яких вдалося досягнути повного очищення шкіри відповідно в 54 % (рівень доказовості А₂). та 42 % (рівень доказовості В) [220] і [187]. Результати цих досліджень були співставні з клінічною відповіддю при застосуванні монотерапії УФ-В.

Разом з тим, інше дослідження комбінованого застосування бетаметазону з пероральною ПУФА терапією показали синергійний клінічний ефект (рівень доказовості В). [221].

Шість досліджень представляють результати поєднання фототерапії і препаратів кам'яновугільного дьогтю [145-150]. Існують значні методологічні недоліки в цих публікаціях і жодне з досліджень не може переконливо продемонструвати додаткову користь від застосування кам'яновугільної смоли.

- Поєднання фототерапії з топічними засобами похідних вітаміну D₃ може бути рекомендовано для збільшення швидкості настання клінічного ефекту .
- Комбінація фототерапії з ТГКС може бути застосована на підставі найкращого клінічного досвіду, але не наявності науково-обґрунтованих даних результатів досліджень, оскільки їх результати є суперечливими.

Підготовчі заходи перед застосуванням терапії:

- перед початком фототерапії лікар повинен провести ретельний огляд всієї поверхні шкіри пацієнта, особливо на наявність ознак раку та передракових станів, диспластичних невусів та інших новоутворень;
- пацієнт повинен бути поінформований про хід лікування, можливі побічні ефекти і потенційні довгострокові ризики – зокрема, підвищений ризик розвитку раку в результаті терапії;
- Пацієнт повинен бути поінформований про синергічний ефект в результаті додаткового ультрафіолетового опромінення під час відпочинку або самостійного лікування;
- перед початком пероральної терапії ПУФА, пацієнт повинен бути оглянутий офтальмологом.

Заходи під час проведення лікування:

- Дози УФ-опромінювання повинні бути чітко зазначені в медичній документації (Дж/см² або мДж/см²);
- Перш ніж збільшувати дозу опромінювання, необхідно контролювати розвиток еритеми після попередніх сеансів лікування;
- Регулярний моніторинг лікування включає в себе документацію результатів терапії, побічних ефектів, а також фактів застосування інших засобів терапії;
- При проведенні сеансу лікування необхідно використовувати захисні окуляри;
- Необхідно захищати ділянки шкіри, які зазнають впливу постійної інсоляції (обличчя, шия і руки), а також інші чутливі місця (наприклад, шкіра статевих органів);
- Адекватний фотозахист від впливу сонячних променів є необхідним протягом всього періоду лікування.

Заходи після лікування:

- Після завершення циклу лікування, необхідно визначити кумулятивну дозу УФ випромінювання і кількість сеансів лікування. Ця інформація повинна бути представлена в медичній документації та видана пацієнту в довідці про лікування;
- Пацієнти з високою кумулятивною дозою УФ, надалі повинні регулярно проходити скринінг на рак шкіри.

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy (2009)

Застосування в педіатрії фототерапії**1. УФ-В ФОТОТЕРАПІЯ**

Література з приводу використання фототерапії в педіатричній популяції обмежена. В огляді 20 пацієнтів, які отримували шсУФ-В, 10 були з псоріазом, всі пацієнти добре реагували, і ніхто не мав будь-яких серйозних побічних ефектів.

У ретроспективному огляді 77 дітей, які отримували всУФ-В, 35 були з псоріазом, фототерапія виявилась ефективною і добре переносилась. Очищення спостерігалось в 63% пацієнтів з псоріазом. Найбільш поширеним побічним ефектом була еритема. Тривога спостерігалась приблизно у 5 пацієнтів, реактивація герпесу мала місце в двох пацієнтів, вітряна віспа розвинулася в одного пацієнта.

Були запропоновані засоби, щоб зробити фототерапевтичний пристрій більш пристосованим для дітей. Хоча нема жодних досліджень щодо довгострокової безпеки УФ-В фототерапії псоріазу серед дітей, розумне використання цієї терапії як другої лінії терапії у дітей, які не отримують ефекту від місцевої терапії є доцільним для окремих пацієнтів.

2. ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ

Дані, що стосуються використання 308-нм ексимерного лазера при псоріазі у дітей обмежені, але експертів сходяться на думці, що це є безпечним методом.

3. ПУФА-ТЕРАПІЯ

Пероральна ПУФА-терапія внаслідок фотокарценогенезу повинна використовуватись з великою обережністю для лікування дітей з псоріазом.

У США проводили оригінальне когортне дослідження ПУФА-терапії, в якому брало участь 26 1380 пацієнтів у віці 15 років або молодше на момент їх першого звернення, 5 з цих пацієнтів отримали більше 200 ПУФА процедур. Існує одне повідомлення, що серед цих пацієнтів у двох розвинулась базальна карцинома у віці 17 і 20 років. Хоча бальнео-ПУФА не схвалена FDA, може бути кращим вибором, враховуючи низьку системну абсорбцію ПУФА-терапії, а також задовільний ефект в невеликій кількості дітей з псоріазом.

Отже, рекомендовано бальнео-ПУФА для дітей з генералізованим псоріазом

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

6.3.3. ФАРМАКОТЕРАПІЯ

6.3.3.1. ТЕРАПІЯ СИСТЕМНИМИ ЗАСОБАМИ

Незважаючи на велику кількість клінічних досліджень в літературі, які присвячені системній терапії псоріазу, більшість мають низьку якість і короткі за тривалістю (до трьох місяців). Наявні декілька досліджень, які порівнюють різні клінічні підходи. Є декілька досліджень підтримуючої терапії, довгострокової безпеки, відносної безпеки або ефективності для лікування інших видів псоріазу, таких як гнійничковий або еритродермічний псоріаз.

Систематичний огляд методів лікування тяжких форм псоріазу дозволив визначити 18 РКВ циклоспорину та 33 РКВ етретінату та ацитретину. Циклоспорин у дозах 2,5-5 мг/кг перевершував плацебо в показнику індукування ремісії (інтегральна різниця ризиків - 0,38, 95 % ДІ від 0,32 до 0,44). У двох дослідженнях циклоспорину у дозуванні 3-3,5 мг/кг прийшли до висновку, що це лікування перевершувало плацебо. Дози понад 5 мг/кг були пов'язані з великою кількістю побічних ефектів. Періодичне лікування може бути більш безпечним, хоча рецидиви також ймовірні, а дослідження, які порівнюють з безперервну терапією з лікуванням з перервами, не виконувалися. Ацитретин був менш ефективний, ніж циклоспорин. Огляд виявив докази того, що ацитретин був ефективний для досягнення ремісії, але результати дослідження не можуть бути об'єднані через неоднорідність. У двох дослідженнях показали ефективність ефірів фумарової кислоти, але вони не були порівняні з іншими методами лікування та мали високу частоту побічних ефектів. Було ідентифіковане одне РКВ гідроксикарбаміду з низькою статистичною якістю (n=20). В одному РКВ (n=37) запропонований сульфасалазин помірно ефективний, але непереносимість була звичайним явищем. Не було ідентифіковано РКВ метотрексату або азатіоприну.¹⁸⁵

1++

Коментар робочої групи: Станом на 01.06.2015 р. лікарські засоби ацитретин та етретинат не зареєстровані в Україні, а також не зареєстровані лікарські засоби, що містять фумарову кислоту.

Більш пізній, але менш репрезентативний мета-аналіз підтвердив ефективність циклоспорину, але у нього включені дані тільки одного дослідження, що може підтримати ефективність ефірів фумарової кислоти при 56 % досягненні показника PASI 75.²⁰⁰

1+

У мета-аналізі 579 пацієнтів, які отримували циклоспорин, які не були охоплені систематичним оглядом, циклоспорин був більш ефективним, ніж

1+

етретінат, навіть при низьких дозах. Високі дози циклоспорину давали відповідь 69,8 % при 2,5 мг/кг і 71,5 % при 5 мг/кг у формі зниження по PASI за 12 тижнів.²⁰¹

Були проведені два порівняльних дослідження, в яких оцінювали метотрексат і циклоспорин. У першому порівнювали метотрексат у початковій дозі 15 мг/тиждень з циклоспорином 3 мг/кг у 44 пацієнтів у кожній групі. Це відкрите дослідження не виявило суттєвих відмінностей між двома методами лікування. Зниження середніх показників PASI було найбільшим для циклоспорину - на 1,2 пункти (PASI 75 у 71 % за 16 тижнів у порівнянні з PASI 75 у 60 % для метотрексату). Проте, більшість пацієнтів групи метотрексату досягли кращих показників по оцінці PASI 90 (40 %, проти циклоспорину 33 %).²⁰²

У другому РКВ (84 пацієнти) порівнювали циклоспорин 3 мг/кг при збільшенні до 5 мг/кг з метотрексатом (початкова доза 7,5 мг/тиждень, збільшення до 15 мг/тиждень, якщо це необхідно, протягом 12 тижнів). Це дослідження показало середнє поліпшення по PASI 72 % для циклоспорину в порівнянні з 58 % з метотрексатом ($p = 0,0028$). Більшість пацієнтів досягає PASI 75 (58 %) при застосуванні циклоспорину, у порівнянні з метотрексатом (24 %) і PASI 90 (29 % - група циклоспорину та 11 % - метотрексату).²⁰³

Доповнення фолієвої кислоти до метотрексату може призвести до скорочення проявів побічних ефектів і більш точного дотримання терапії.²⁰⁴

Вибір терапії буде залежати від індивідуальних чинників, супутніх захворювань (включає присутність ПсА), наявності переважних географічних чинників, що впливають на доступ до фототерапії, та проявів небажаних ефектів.²⁰⁵ З точки зору ефективності – мають переваги метотрексат і циклоспорин. Метотрексат має менше фактичних даних для підтримки використання, потенційно викликає гепатотоксичність і менш ефективний, ніж циклоспорин.¹⁸⁵ Однак, він кращий на більш тривалій термін використання і у випадках, де є супутнє захворювання на ПсА. Циклоспорин є потенційно нефротоксичним і викликає гіпертонію. Гідроксикарбамід є тератогенним і може викликати пригнічення кісткового мозку. Ацитретин є тератогенним.¹⁸⁵ Ефіри фумарової кислоти не ліцензовані в Великобританії, але мають реєстрацію в інших європейських країнах.

В	Хворі з тяжкою або резистентною формою псоріазу після обговорення переваг і ризиків повинні бути розглянуті для призначення системної терапії із застосуванням циклоспорину, метотрексату або ацитретину
В	Метотрексат рекомендується для довгострокового використання і у випадках, де є супутній псоріатичний артрит.
А	Циклоспорин рекомендується для періодичного короткотермінового

	використання.
В	Ацитретин можна розглядати в якості альтернативи.
В	Складні ефіри фумарової кислоти можуть розглядатися в якості альтернативної терапії для пацієнтів, які не підходять для інших видів системної терапії або мали невдачу при застосуванні інших видів терапії
С	Гідроксикарбамід можна розглядати як вид альтернативної терапії для пацієнтів, яким не підходять інші типи системної терапії або мали невдачу при застосуванні інших видів лікування
(√)	Жінки, які є вагітними чи можуть стати вагітними, не повинні розглядатися як пацієнти для лікування системними засобами.
(√)	У жінок дітородного потенціалу слід уникати застосування ацитретину.

В даний час оцінюється порівняльна довгострокова безпека системних і біологічних методів лікування тяжких форм псоріазу (за п'ять років), по даним Реєстру лікування активними біологічними методами Британської асоціації дерматологів (BADBIR) (www.badbir.org).

(√)	Пацієнтам, які почали лікування або були переведені на застосування системної терапії, повинна бути запропонована можливість приєднатися до Реєстру довгострокової безпеки BADBIR.
-----	--

Національне агентство з безпеки пацієнтів (NSA) розробило рекомендації, що стосуються безпечного призначення та моніторингу метотрексату.¹⁷¹

Таблиця 11 представляє порівняльний огляд ефективності, безпеки та переносимості часто використовуваних системних методів лікування псоріазу.

Таблиця 11

Порівняння фототерапії та системних засобів (при монотерапії)

Терапія	Ефективність	Придатність у стимулюванні ремісії	Придатність в якості підтримуючої терапії	Прийнятність пацієнтами	Ефективність при псоріатичному артриті
Ацитретин	√	√	√√	√	-
Циклоспорин	√√√	√√√	√	√√√	√
Ефіри фумарової кислоти	√	√	√√√	√	-
Гідроксикарбамід	√	√	√√	√	-
Метотрексат	√√	√√	√√	√√	√√
Фототерапія	√√√	√√√	-	√√	-

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

ЦИКЛОСПОРИН

Циклоспорин – це циклічний поліпептид, який складається з 11 амінокислот. Цей препарат є сильнодіючим імунодепресантом. Циклоспорин був ефективним у лікуванні різноманітних аутоімунних захворювань. У 1975 році пройшли численні дослідження селективної імуносупресивної дії цієї субстанції. Вперше циклоспорин застосовувався в трансплантології. З 1993 року циклоспорин використовується у в лікуванні бляшкового псоріазу.

Циклоспорин може призначатися для лікування пацієнтів з резистентними формами псоріазу, особливо бляшкового псоріазу, які не можуть адекватно контролюватися звичайними методами системної терапії. Таке показання для призначення циклоспорину створює обмеження в застосуванні препарату в групі пацієнтів, у яких інші, більш старі варіанти терапії, не були достатньо успішними [356].

Двадцять вісім досліджень відповідали критеріям включення до КН: два дослідження рівня А₂ [237, 250], 14 досліджень - В [243-245, 247, 251-260], 7 публікацій - рівня С) [249, 261-266]. В цих публікаціях представлені результати вивчення клінічної ефективності лікування циклоспорином хворих на псоріаз. Більшість досліджень монотерапії циклоспорином показали, що клінічна відповідь визначається після 4-6 тижнів після початку лікування. Ellis et al. (1-, В) повідомили, що у 65 % пацієнтів, які отримували циклоспорин в дозі 5 мг/кг і у 36 % пацієнтів, які отримували циклоспорин в дозі 3 мг/кг, визначалась повна ремісія після восьми тижнів лікування [237]. У дослідженні (доза циклоспорину 2,5 - 5 мг/кг) встановлено, що у 51,1 % хворих на псоріаз було досягнуто PASI 75 після 8 тижнів лікування, а після 16 тижнів терапії цей результат спостерігався у 87,3 % пацієнтів (рівень доказовості 2) [237].

У більшості досліджень (рівень В) клінічної ефективності циклоспорину (загальна кількість хворих n = 1377) початкова дозах препарату складала 2,5-3 мг/кг з можливістю збільшення до 5 мг/кг, або зниженням при розвитку ремісії. Результати оцінювалися протягом 12-24 тижнів [243-245, 247, 251-260]. Після 12 тижнів лікування циклоспорином в дозі 2,5 мг/кг 33 % - 48 % пацієнтів досягали ремісії. При призначенні дози 5 мг/кг у 50 %-88 % хворих визначався клінічний ефект. При застосуванні циклоспорину строком до 16 тижнів в 20 % - 88 % хворих визначалась повна ремісія, а у 30 - 97 % - часткова ремісія [рівень доведеності В].

У дослідженні Heydendael et al. (рівень В) проводилося порівняльне вивчення клінічної ефективності призначення метотрексату в дозі 15 - 22,5 мг/тиждень

проти циклоспорину в дозі 3-5 мг/кг у 88 хворих на псоріаз. Встановлено, що після 16 тижнів лікування у 33 % пацієнтів, які отримували циклоспорин, була досягнута повна ремісія (метотрексат – 40 %) і у 71% хворих досягнута часткова ремісія (метотрексат – 60 %) [256]. В іншому порівняльному дослідженні (рівень В) застосовували метотрексат (7,5-15 мг/тиждень) і циклоспорин (3-5 мг/кг). В групі циклоспорину PASI 75 досягли 58 % хворих, а PASI 90 – 29 % пацієнтів до 12-го тижня лікування [254]. У 2-річному проспективному дослідженні клінічної ефективності переривчастої терапії циклоспорином псоріазу було встановлено, що середній період розвитку рецидиву скорочувався, від 116 днів після першого курсу лікування до 40 днів після другого [150].

Циклоспорин є швидкодіючим засобом лікування псоріазу, який може бути рекомендованим для індукційної терапії у пацієнтів з бляшковим псоріазом середньої тяжкості та тяжким псоріазом. Залежно від дози циклоспорину (2,5-5 мг/кг) досягнення PASI 75 в середньому спостерігається у 50% - 70% пацієнтів, клінічна відповідь PASI 90 визначається у 30 % - 50 % хворих через 12 тижнів (рівень доказовості 1). Клінічне покращення стану зазвичай спостерігається приблизно через 4 тижні після початку лікування.

Серйозних ребаунд-ефектів в проаналізованих клінічних дослідженнях не було відрапортовано. Приблизно у однієї третини пацієнтів можна очікувати клінічне загострення в період від трьох до чотирьох тижнів після закінчення індукційної терапії, залежно від того, як було припинено лікування – раптово або повільно. В середньому через три місяці після закінчення терапії, близько 50% хворих залишаються з задовільними клінічними результатами.

Побічні ефекти

Найбільш частими побічними ефектами є:

- порушення функції нирок та зростання кров'яного тиску;
- порушення функції печінки та розлади шлунково-кишкового тракту;
- інші побічні ефекти: парестезії, біль в м'язах, біль голови, відчуття тремтіння землі, гіпертрихоз;
- в тривалих дослідженнях (до двох років) використання циклоспорину для лікування псоріазу повідомлялося, що приблизно один з п'яти пацієнтів достроково припинив лікування через розвиток серйозних побічних ефектів (збільшення рівня креатиніну, артеріальна гіпертензія, порушення функції печінки та ін.) (2-, D) [250].

Як і у випадку з іншими імунодепресантами, застосування циклоспорину пов'язано з підвищенням ризику розвитку лімфопроліферативних захворювань та інших злоякісних пухлин, особливо новоутворень шкіри. Частота розвитку пухлин залежить від ступеня та тривалості імуносупресії та додаткового поєднання з іншими засобами (наприклад, з метотрексатом).

У пацієнтів з псоріазом, які отримали численні процедури фототерапії (кумулятивна доза ПУФА $> 1,000$ Дж/см²), існує підвищений ризик розвитку раку шкіри, зокрема плоскоклітинного раку, особливо в тих випадках, коли циклоспорин застосовується в поєднанні з метотрексатом [274].

У деяких хворих на псоріаз, що отримували циклоспорин, спостерігалися доброякісні лімфопроліферативні зміни. Ці порушення зникали після відміни препарату.

У літературі є щонайменше 20 описаних випадків малігнізацій, пов'язаних із застосуванням циклоспорину у пацієнтів з псоріазом, які включають, сім випадків вузлової або шкірної лімфоми і кілька випадків ВПЛ-асоційованої карциноми [239].

Використання циклоспорину пов'язане з підвищеним ризиком розвитку різних бактеріальних, паразитарних, вірусних та грибкових інфекцій. Пацієнти, які отримують циклоспорин, мають підвищений ризик інфікування.

Даних про безпеку використання циклоспорину у вагітних жінок недостатньо, але існуючі спостереження не дають підстав для будь-якого зв'язку з вродженими вадами. Дослідження на тваринах не показали зв'язку між циклоспорином і вродженими вадами.

Попередній досвід використання циклоспорину у пацієнок з вагітністю, які перенесли трансплантацію, показує, що препарат підвищує ймовірність ускладнень, пов'язаних з вагітністю, таких як прееклампсія і передчасні пологи з низькою масою тіла немовля. Таким чином, рекомендується використовувати циклоспорин під час вагітності після ретельного зваження переваг та ризиків цієї терапії.

Дані про використання циклоспорину у літніх пацієнтів обмежені. При його використанні в пацієнтів похилого віку в рекомендованих дозах не викликало особливих проблем. Тим не менш, ризик ниркової дисфункції зростає у пацієнтів віком старше 50 років. Ретельний контроль відповідних лабораторних показників має важливе значення при лікуванні літніх пацієнтів.

Профілактика побічних реакцій

Побічні ефекти, пов'язані з терапією циклоспорином, як правило, дозо-залежні та відповідають на корекцію дози. У випадках збільшення рівня креатиніну у сироватці крові $\geq 30\%$ в порівнянні з вихідними показниками, необхідно забезпечити адекватне споживання рідини пацієнтом. При підвищенні креатиніну сироватки до $30\% - 50\%$ (навіть у межах норми), рекомендується зниження дози на 25% , і контроль показників протягом 30 днів. Якщо

збільшення показників креатиніну $\geq 30\%$ зберігається, лікування циклоспорином повинно бути припинено. Якщо збільшення сироваткового креатиніну складає $\geq 50\%$, дозування повинно бути зменшено як мінімум на 50% . Моніторинг проводиться протягом 30 днів, і якщо до цих пір збільшення креатиніну складає $\geq 30\%$ в порівнянні з вихідним, лікування циклоспорином повинно бути припинено.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією може збільшуватись артеріальний тиск (систоличний ≥ 160 мм рт.ст. або діастолічний ≥ 90 мм рт.ст.) при двох послідовних вимірюваннях, в такому разі необхідно призначення або збільшення дозування антигіпертензивних засобів. Можливе лікування включає антагоністи кальцію, такі як амлодипін (5-10 мг/добу), ніфедипін (важливе зауваження: гіперплазія ясен). Антагоністи кальцію, особливо дилтіазем, нікардипін і верапаміл, можуть призвести до збільшення рівня циклоспорину в крові. Бета-блокатори, як відомо, можуть викликати погіршення перебігу псоріазу.

Пацієнти, які використовують інгібітори АПФ, або антагоністи рецепторів ангіотензину-2, мають підвищений ризик розвитку гіперкаліємії. Якщо рівень артеріального тиску, як і раніше перевищує названі вище показники, незважаючи на лікування, доза циклоспорину повинна бути зменшена на 25% . Якщо артеріальний тиск не нормалізується, призначення циклоспорину повинно бути припинено. У випадках гіпомагніємії рекомендовано призначати препарати магнію. Початкова доза – 200 мг магнію/добу.

Пацієнтам з гіперкаліємією слід рекомендувати дієту зі зниженим споживанням калію і забезпечити достатнє споживання рідини (2 - 3 л/добу). Якщо немає покращення, доза циклоспорину повинна бути знижена приблизно на 25% . Повідомлялось про зміни сироваткових рівнів калію і магнію, особливо у пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією. При гіперурикемії рекомендується зниження споживання пуринів і достатнє споживання рідини (2 - 3 л/добу). Якщо гіперурикемія зберігається і існує загроза для здоров'я пацієнта, доза циклоспорину повинна бути знижена на 25% . Якщо немає покращення стану, прийом препарату потрібно припинити. Якщо є збільшення трансаміназ і загального білірубіну більше ніж в два рази від звичайного значення, доза повинна бути зменшена на 25% з наступним повторним дослідженням через 30 днів. Якщо в лабораторних аналізах продовжуються зміни від норми, прийом циклоспорину слід припинити.

Якщо спостерігається гіперліпідемія (ліпідний профіль натще: холестерин і / або тригліцериди), рекомендується призначення низькохолестеринової дієти. При недостатньому ефекті дієти, в залежності від рівня ліпідів та стану пацієнта рекомендується зниження дози або припинення лікування циклоспорином. У деяких пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів,

супутнє використання препаратів фібрів (безафібрат, фенофібрат) викликало значне, але зворотнє порушення функції нирок.

Основні протипоказання та обмеження застосування

Абсолютні протипоказання:

- Відповідні дисфункції нирок
- Недостатнє регулювання кров'яного тиску
- Серйозні інфекції в анамнезі або наявні злжкисності новоутворення

Важливі відносні протипоказання:

- Попереднє застосування потенційно канцерогенної терапії (препарати миш'яку, ПУФА > 1,000 Дж/см²)
- Псоріаз пов'язаний з інфекцією або медикаментозним впливом (бета-блокатори, літій, протималярійні препарати)
- Захворювання печінки
- Гіперурикемія
- Гіперкаліємія
- Одночасне лікування з нефротоксичними препаратами
- Супутня фототерапія (ПУФА)
- Взаємодія з іншими імунодепресантами (за винятком місцевої терапії)
- Супутнє використання ретиноїдів або терапія ретиноїдами за останні чотири тижні до планованого початку лікування циклоспорином
- Зловживання наркотиками або алкоголем
- Попередня довгострокова терапія метотрексатом
- Вагітність та годування груддю
- Вакцинація живими вакцинами
- Епілепсія
- Поточна терапія препаратами на основі касторової олії

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Концентрація циклоспорину в сироватці крові пацієнта в першу чергу залежить від активності двох молекул: печінкової ферментної системи цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), який бере участь у метаболізмі циклоспорину, і кишкового P-глікопротеїну, АТФ-залежного транспортного білку, який є транспортером різних субстанцій, в тому числі циклоспорину, з ентероцитів назад в просвіт кишечника. Активність цих молекул залежить від генетичних чинників і може змінюватись під впливом лікарських препаратів або рослинних інгредієнтів [236].

Інгібітори CYP3A призводять до передозування циклоспорину, до них відносяться: антагоністи кальцію (дилтіазем, нікардипін, ніфедипін, верапаміл, мібефраділ), аміодарон, макролідні антибіотики (еритроміцин, кларитроміцин, джозаміцин, позіміцин, прістинаміцин), доксициклін, гентаміцин, тобраміцин, тикарцилін, хінолонів (наприклад, цiproфлосацин), кетокконазол, і, у меншій мірі, флуконазол та ітраконазол, пероральні контрацептиви, стероїди

(норетистерон, левоноргестрел, метилтестостерон, етинілестрадіол), даназол, алопуринол, бромокриптин, метил-преднізолон (високі дози), ранітидин, циметидин, метоклопрамід, пропафенон, інгібітори протеази (наприклад, саквінавір), ацетазоламід, амікацин, статини (в основному аторвастатин і симвастатин), жовчні кислоти та їх похідні (наприклад, урсодезоксихолева кислота) і сік грейпфрута.

Звіробій, з іншого боку, активує СYP3A, а значить, збільшує ризик субтерапевтичних рівнів циклоспорину. Зниження рівня циклоспорину за рахунок індукції СYP3A виникає при супутньому застосуванні циклоспорину з іншими засобами: карбамазепін, фенітоїн, барбітурати, метамізол, рифампіцин, октреотид, тиклопідин, нафциллин, пробукол, троглітазон, сульфадімідін/триметоприм (в/в форми), препарати звіробою.

Взаємодії, які можуть посилювати побічні ефекти, також повинні бути прийняті до уваги при призначенні циклоспорину (нефротоксичність). Потенційне підвищення нефротоксичних ефектів може бути пов'язане з: аміноглікозидами (наприклад, гентаміцин, тобраміцин), амфотерицином В, триметоприм/сульфаметоксазолом, ванкоміцином, ципрофлоксацином, ацикловіром, мелфаланом, нестероїдним протизапальними препаратами (наприклад, диклофенак, напроксен, суліндак).

Рівень креатиніну слід вимірювати частіше при застосуванні супутніх ліків. Значне (зворотнє) порушення функції нирок можливе при використанні фібрів (наприклад, беафібрат і фенофібрат).

Можливе погіршення перебігу міопатії за рахунок одночасного застосування статинів.

Вказівки по використанню

Заходи перед початком застосування терапії:

- Обстеження пацієнта та з'ясування попереднього анамнезу (тяжкі інфекції, злоякісні пухлини, захворювання печінки та нирок).
- Клініко-лабораторне обстеження для виключення ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів.
- Обстеження для виключення потенційно злоякісних новоутворень шкіри.
- Виключення наявності інфекційних захворювань.
- Моніторинг артеріального тиску двічі в різні моменти часу.

Таблиця 12

Схема клініко-лабораторного моніторингу при призначенні циклоспорину

Обстеження	Тижні лікування					
	0	2	4	8	12	16
Клінічний аналіз крові	×	×	×	×	×	×

АлАТ, АсАТ, ГГТ, білірубін	×	×	×	×	×	×
Електроліти (Na ⁺ , K ⁺)	×	×	×	×	×	×
Креатинін сироватки	×	×	×	×	×	×
Сечова кислота	×		×	×	×	×
Тест на вагітність (сеча)	×					
Холестерин, ТГ	×		×		×	
Mg(при м'язових судомках)	×		×		×	

Заходи під час проведення лікування

- Спостереження за станом шкіри і слизових оболонок (наприклад, посилення оволосіння, припухлі ясна, виключення раку шкіри)
- Огляд на предмет існуючих інфекційних захворювань
- Спостереження за симптомами з боку ШКТ та ЦНС
- Захист від впливу сонячних променів
- Контроль за супутньою терапією
- Вимірювання артеріального тиску
- Кліренс креатиніну та інші клініко-біохімічні дослідження (Таблиця 12)

У випадках передозування циклоспорину необхідно припинити терапію, оцінити життєві функції, функцію печінки, нирок та вміст електролітів. Лікування передозування циклоспорину слід проводити спільно з токсикологами.

Дотримання терапії

Для пацієнта використання перорального циклоспорину не є проблемою, але необхідність постійно контролювати клініко-лабораторні показники може обмежувати застосування циклоспорину. Від лікаря проведення лікування циклоспорином потребує постійного моніторингу за станом пацієнта.

Резюме

До аналізу були включені 28 досліджень оцінки ефективності застосування циклоспорину при лікуванні хворих на псоріаз, які відповідали критеріям для включення в КН.

Було встановлено, що при призначенні циклоспорину у хворих на псоріаз у 50 % - 70 % пацієнтів визначається клінічна відповідь PASI 75 після 12-16 тижнів терапії (рівень доведеності 1).

Циклоспорин особливо підходить для індукційної терапії псоріазу. При довгостроковій терапії (після одного року до двох років максимум) повинні бути ретельно вивчені ризики побічних ефектів, особливо нефротоксичність і можливість гіпертензії, а також підвищений ризик розвитку раку шкіри.

Враховуючи велику кількість пацієнтів, які лікувалися циклоспорином (з приводу інших захворювань), ризик небажаних побічних ефектів є достатньо передбачуваним. Різноманітні взаємодії можуть спостерігатися при сумісному призначенні циклоспорину з іншими засобами, які призводять до підвищення токсичності або зниження клінічної ефективності препарату. Все це потрібно враховувати при призначенні циклоспорину.

Комбіноване використання циклоспорину з топічними засобами, наприклад препаратами вітаміну D₃ або стероїдами, може допомогти зменшити дозу циклоспорину, не зменшуючи його ефективності.

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents (2009)

Застосування циклоспорину в педіатрії

Циклоспорин схвалений FDA для лікування псоріазу у дорослих. Хоча існує обмежена кількість літератури з використання циклоспорину для лікування псоріазу у дітей. Нещодавно опублікований огляд із застосування циклоспорину дітей з деякими різними дерматологічними та ревматологічними станами припускає, що профіль побічного ефекту циклоспорину у дітей аналогічний дорослим.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

МЕТОТРЕКСАТ

Вперше повідомлення про клінічну ефективність антагоністів фолієвої кислоти при лікуванні хворих на псоріаз з'явилися у 1951 році [339]. В 1971 році метотрексат був схвалений FDA для лікування бляшкового псоріазу з тяжким перебігом. Метотрексат, перш за все, використовувався для лікування хронічних, рефрактерних форм псоріазу, а також пустульозного псоріазу і псоріатичної еритродермії [340].

Для включення до КН відповідали 14 досліджень, з яких одне дослідження рівня А₂ [229, 330], шість досліджень – рівня В [233, 254, 256, 347-349] і три публікації - рівня С) [341, 350, 351] (Сумарний рівень доказовості – 2). Багато досліджень клінічної ефективності застосування метотрексату при лікуванні хворих на псоріаз представлено в 1960-1970 роках. Наявний клінічний досвід використання метотрексату значно більший, аніж представлено в клінічних дослідженнях.

В одному дослідженні Heydendael et al. (B) показано, що 40 % пацієнтів з псоріазом досягли PASI 90, а 60 % хворих мали клінічну відповідь PASI 75 після 16 тижнів лікування [256]. У дослідженні Nyfors et al. (C) встановили, що у 77 % хворих на псоріаз спостерігалася клінічна відповідь PASI 75 [351].

В той же час результати сучасних досліджень показали менш оптимістичні клінічні дані. У дослідженні Flytström et al. тільки 24 % пацієнтів досягли PASI 75 після 12 тижнів терапії [254]. У масштабних контрольованих дослідженнях порівняння клінічної ефективності метотрексату та адалімумабу показало, що ефективність лікування (PASI 75) в групі метотрексату не перевищувала 35,5 % після 16 тижнів лікування [229, 230]. Але в цих дослідженнях використовувались порівняно низькі дози метотрексату (7,5 мг/тиждень). Кращі клінічні результати були отримані при застосуванні більших доз метотрексату. У дослідженні дози метотрексату 15 мг/тиждень клінічний ефект PASI 75 був зареєстрований у 67 % пацієнтів [349].

Комбінована терапія з використанням метотрексату та фототерапії може підвищити клінічну ефективність лікування. У відкритому дослідженні комбінації метотрексату та ПУФА (2-, C) повна ремісія визначалась у 93% пацієнтів в середньому через 5,7 тижні лікування [354]. Побічні ефекти, які пов'язані з поєднанням метотрексату з фототерапією, не визначені і вимагають довгострокових досліджень. Один з можливих побічних ефектів поєднання метотрексату і ПУФА-терапії - це збільшення фототоксичності [353].

Побічні реакції та аспекти безпеки застосування

Гепатотоксичність є найбільш важливим негативним впливом метотрексату на організм хворого. В цілому, ризик розвитку фіброзу або цирозу печінки при кумулятивній дозі 1 - 1,5 г дуже низький. Тим не менш, деякі автори повідомляють, що ці побічні ефекти можуть виникати незалежно від дози і тривалості терапії метотрексатом [351, 355, 357, 358]. З точки зору довгострокової безпеки, більшість досліджень зосереджені на патологічних змінах в печінці (фіброз печінки та цироз печінки). Результати досліджень значно відрізняються за швидкістю розвитку фіброза і цироза (1 – 50 %, 0 – 25 % відповідно).

Споживання алкоголю, ожиріння, гепатити, позитивний сімейний анамнез по спадковим захворюванням печінки, цукровий діабет збільшують ризик токсичного ураження печінки (2+ C) [359, 360]. Існує загальна думка, що ймовірність пошкодження печінки при застосуванні метотрексату може бути зменшена за умови уникнення додаткових токсичних впливів [342, 361-367].

Мієлосупресія, гострий пневмоніт, альвеоліт і фіброз легені може призвести до смерті хворого. Неодноразово з'являлись повідомлення про випадки мієлосупресії, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю. Гострий

пневмоніт і альвеоліт є рідкими явищами при застосуванні метотрексату. Обговорення з пацієнтом ранніх симптомів ураження легені є необхідним для запобігання розвитку тяжких ускладнень. Прогресуючий фіброз легені є одним з небагатьох серйозних побічних ефектів препарату. У пацієнтів з гострою задишкою та непродуктивним кашлем, необхідні подальші діагностичні дослідження.

Гіпоальбумінемія і порушення функції нирок підвищує ризик небажаних побічних ефектів. За результатами ряду досліджень не має об'єктивних даних, які би свідчили, що метотрексат підвищує ризик розвитку лімфом та інших новоутворень [368].

Профілактика побічних реакцій

Показання для переривання терапії включають підвищення трансаміназ (більше ніж в три рази від нормального рівня), анемія, зниження лейкоцитів і тромбоцитів у периферичній крові, підвищення рівня креатиніну, гостра задишка, кашель, і серйозні інфекційні захворювання.

Зниження лейкоцитів і тромбоцитів звичайно проходять через сім-десять днів після прийому останньої дози. Лікування має бути припинено, якщо розвиваються : важка лейкопенія, діарея (дегідратація), виразковий стоматит, нефротоксичність або легенева токсичність. Збільшення середнього вмісту гемоглобіну (МСН) є поширеним побічним ефектом і є ознакою розвитку мегалобластної анемії. Прийом фолієвої кислоти під час лікування метотрексатом (окрім дня введення метотрексату) може допомогти запобіганню ряду побічних ефектів препарату.

Основні протипоказання та обмеження застосування

Абсолютні протипоказання: пацієнти, які планують вагітність (чоловіки та жінки), вагітність та годування груддю, недостатня контрацепція, гіперчутливість до метотрексату, легенева токсичність, тяжкі захворювання печінки, ниркова недостатність, наявність туберкульозу або інших серйозних інфекційних захворювань, активні прояви виразкової хвороби, гематологічні зміни (лейкопенія, тромбоцитопенія або анемія).

Важливі відносні протипоказання: порушення функції нирок та печінки, хронічна застійна кардіоміопатія, цукровий діабет, наявність гепатиту в анамнезі, неможливість дотримання пацієнтом режиму лікування та клініко-лабораторного моніторингу, виразковий коліт, діарея та гастрит.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Антибіотики можуть впливати на мікробіоценоз кишечника і через це можуть знижувати всмоктування метотрексату. Фолієва кислота може знизити ефективність дії метотрексату. Слід дотримуватися обережності при

призначенні метотрексату разом з іншими потенційно гепатотоксичними препаратами чи алкоголем, а також при проведенні вакцинації живими вакцинами.

Вказівки по використанню

Попередні обстеження перед застосуванням: виключення гострих інфекцій, виключення ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів, клініко-лабораторне обстеження для виключення цирозу печінки, УЗД печінки.

Рентгенографія грудної клітини необхідна перед початком призначенням лікування метотрексатом, для порівняння, якщо відбудуться будь-які зміни під час терапії.

Жінки дітородного віку повинні дотримуватись адекватної контрацепції під час лікування і протягом трьох місяців після терапії.

Необхідно проінформувати пацієнта про те, як приймати препарат (тільки один день на тиждень) і про ранні симптоми потенційних побічних ефектів.

Таблиця 13

Схема моніторингу при призначенні метотрексату

	Строк лікування			
	Перед лікуванням	1-й місяць 1раз/тиждень	2й -3й місяці 1раз/4 тижні	З 4-го місяця кожні 2-3 місяця
Обстеження				
Клінічний аналіз крові	×	×	×	×
АлАТ, АсАТ, ГГТ, білірубін, альбумін, ЛДГ	×	×	×	×
Креатинін сироватки	×	×	×	×
УЗД печінки	×	При дозі 15мг/тиждень 1 раз на рік		
Рентгенограма грудної клітки	×			
Тест на вагітність (сеча)	×			
Термінальний амінопропептид III про- колагену	×			

Заходи під час проведення лікування: контрацепція (чоловікам та жінкам), своєчасний і постійний лабораторний моніторинг (Таблиця 13). Більш часті лабораторні дослідження необхідні при збільшенні дози і у пацієнтів з ризиком збільшення рівня метотрексату в крові (дегідратація, зниження функції нирок,

нові препарати). Рентгенографію грудної клітини необхідно проводити у пацієнтів з симптомами гострої лихоманки, кашлю, задишки і ціанозу, особливо важливо при підозрі на метотрексат-асоційований альвеоліт. Для зниження токсичності метотрексату можливе додавання до терапії препаратів фолієвої кислоти. Одна із схем передбачає прийом 5 мг фолієвої кислоти на наступний день після прийому метотрексату.

Кумулятивна доза метотрексату повинна документуватись. Рівень токсичності метотрексату в сироватці крові для кісткового мозку становить $> 10^{-8}$ моль/л, та для шлунково-кишкового епітелію – 5×10^{-9} моль/л.

Якщо є найменша підозра на передозування, рекомендоване швидке введення кальцію фолінату/фолінової кислоти в дозі 20 мг (10 мг/м²), парентерально (внутрішньом'язово чи внутрішньовенно) або в пероральній формі.

Поглинання пероральної форми кальцію фолінату залежить від насиченості організму фолієвою кислотою. При дозах, що перевищують 40 мг, біодоступність знижується. Тому при призначенні високих доз рекомендовано парентеральне застосування фолінатів. Терапія повинна бути розпочата якнайшвидше (протягом чотирьох годин), чим більше часу пройшло після призначення метотрексату, тим менш ефективна фолінова кислота при лікуванні передозування або розвитку побічної дії. Креатинін сироватки крові повинен бути визначений швидко та контролюватись надалі протягом 12 годин до 24 годин для моніторингу ускладнень. Доза фолінової кислоти (кальцію фолінат) повинна бути скоригована відповідно до сироваткового рівня метотрексату і функції нирок у випадках передозування. Можуть бути необхідними гідратація та алкілування сечі для запобігання відкладання метотрексату та його метаболітів у нирках. Ретельний моніторинг токсичних ефектів слід продовжувати в міру необхідності, з урахуванням гематологічних показників. Якщо передозування пов'язане з порушенням функції нирок, слід застосувати гемодіаліз для лікування отруєння метотрексатом.

Заходи після припинення лікування: Необхідно дотримуватись заходів контрацепції протягом не менше трьох місяців після терапії (чоловіки та жінки).

Дотримання терапії

Лікування метотрексатом вимагає ретельного контролю і уважного моніторингу за станом пацієнта, особливо на початковому етапі лікування. Пацієнти повинні бути проінформовані про ранні симптоми побічних ефектів і про необхідний режим контролю.

Резюме

Згідно з матеріалами 14 досліджень, представлених в публікаціях, використаних для цих КН, лікування метотрексатом дозволяє досягнути PASI 75 у 25 % - 50 % хворих на псоріаз після 16 тижнів лікування (2).

Максимальна ефективність метотрексату може бути досягнута тільки після закінчення фази індукції, незалежно від схеми дозування. Метотрексат може бути призначений для довготривалої терапії .

Клінічний досвід використання метотрексату при лікуванні псоріазу значно більший, ніж досвід, представлений в клінічних дослідженнях по його ефективності та безпеці .

Клінічне застосування препарату обмежено в зв'язку з можливістю розвитку важких побічних ефектів, які пов'язані з його використанням. Ретельний відбір пацієнтів, інформаційна підтримка та навчання пацієнта, моніторинг, використання мінімальних ефективних доз (до 22,5 мг/тиждень) і додатковий прийом фолатів дозволяє контролювати безпеку при використанні метотрексату.

Ін'єкційна форма метотрексату є кращою з точки зору біодоступності, порівняно з пероральною формою. Метотрексат підходить для використання в комбінації з блокаторами ФНП. Метотрексат може бути використаний у хворих з супутнім псоріатичним артритом.

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents (2009)

Застосування метотрексату в педіатрії

Метотрексат схвалений FDA для лікування псоріазу у дорослих і ювенільного ревматоїдного артрити.

Хоча є тільки кілька повідомлень про застосування метотрексату для лікування псоріазу у дітей, нещодавно було розглянуто використання метотрексату дітьми з різними дерматологічними та ревматологічними станами. В цілому, низькі дози метотрексату на тиждень добре переносяться дітьми. Первинні побічні ефекти в дітей включали в себе аномальні результати функціональних печінкових тестів, стоматит і шлунково-кишкові розлади. При інтерпретації даних щодо використання метотрексату у дітей, важливо знати, що більшість з опублікованих досліджень, отримані з ревматологічної літератури, в яких пацієнти часто лікуються супутніми оральними кортикостероїдами. Автори рекомендують, щоб більшість педіатричних хворих мало змогу проходити обстеження на гепатотоксичність відповідно до ревматологічними настановами з біопсії печінки, рекомендованих для дорослих без факторів ризику.

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults**6.3.3.2. БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ**

Британською асоціацією дерматологів (BAD) була підготовлена детальна настанова, заснована на доказах, з безпечного та ефективного призначення лікування та моніторингу при застосуванні терапії біологічними засобами у хворих з важкими формами псоріазу.²⁰⁶

Існує сильна і послідовна доказова база для підтвердження ефективності Інфліксимабу та Адаліумабу. В одному мета-аналізі розраховується ефективність для досягнення PASI 75 в порівнянні з плацебо. Для Інфліксимаба (5 мг/кг) різниця ризиків склала 0,77 (95 % ДІ 0,72 – 0,81), а для Адаліумабу (40 мг кожні два тижні) різниця ризиків становила 0,64 (95 % ДІ 0,61-0,68).²⁰⁰ У тому ж мета-аналізі розраховується різниця ризиків 0,30 (95 % ДІ 0,25-0,35) для Етанерцепта 25 мг два рази на тиждень, однак, в іншому мета-аналізі довірчі інтервали коефіцієнтів ризику для Етанерцепта та Інфліксимабу частково перекривалися.²⁰⁷ Згідно з цим мета-аналізом Інфліксимаб (5 мг/кг) має показник «необхідно для лікування» (NNT) на рівні 2, а Етанерцепт (25 мг два рази на тиждень) має NNT на рівні 4.

У порівняльному дослідженні при порівнянні Адаліумабу з метотрексатом у 271 пацієнтів було встановлено, що у 79,6 % пацієнтів групи Адаліумабу досягається PASI 75 на 16 тижні в порівнянні з 35,5 % для групи метотрексату і 18,0 % з плацебо.²⁰⁸ За показниками Адаліумаб перевершив інші засоби. Однак, у цьому дослідженні була несподівано висока реакція на плацебо і нижча реакція на метотрексат, ніж в іншому дослідженні.²⁰²

Уstekінумаб (при курсі лікування три і шість місяців) схожий по ефективності до Адаліумабу та Інфліксимабу. Мета-аналіз результатів на три і шість місяців показує довірчі інтервали, що перекриваються для вірогідності досягнення PASI 75 для Інфліксимабу, Адаліумабу та Уstekінумабу.²⁰⁶ Вони перевищують результати для Етанерцепту (25 мг два рази на тиждень).

РКВ (903 пацієнта) мало за мету порівняння 45 або 90 мг Уstekінумабу (на тиждень 0 і 4) з Етанерцептом (50 мг два рази на тиждень) протягом 12 тижнів. Уstekінумаб був більш ефективним, ніж Етанерцепт, при наявності 67,5 % пацієнтів, які досягли PASI 75 на 12 тиждень після того, як була введена доза 45 мг Уstekінумабу і 73,8 % після дози 90 мг, в порівнянні з 56,8 % пацієнтів, які отримали Етанерцепт 50 мг два рази на тиждень.²⁰⁹ Довгострокові дані про безпеку Уstekінумабу обмежені.

Британська асоціація дерматологів (БАД) визначає адекватну відповідь на

біологічну терапію або як скорочення 75 % від початкового рівня PASI, або зниження базового показника по PASI на 50 % і зниження на 5 пунктів або більше по шкалі DLQI.²⁰⁶ Інститут NICE також рекомендує, що відповідь на лікування повинна бути визначена за допомогою вказаних параметрів і що дану відповідь слід вимірювати у точці часу 10 тижнів для Інфліксимаба, 12 тижнів для Етанерцепта і 16 тижнів для Адаліумабу.⁷³⁻⁷⁵ Шотландський консорціум з лікарських засобів (SMC) рекомендує, що продовження лікування Уstekінумабом повинно бути обмежене для пацієнтів, які досягли відповіді по PASI 75 за 16 тижнів.²¹⁰ Лікування має бути припинено, якщо адекватної відповіді не було досягнуто.

При оцінці сумарної частоти побічних ефектів у систематичних оглядах не виявили ніяких істотних відмінностей у безпеці між засобами, хоча самі побічні ефекти відрізняються. Вибір терапії залежить від індивідуальних факторів, супутніх захворювань, включаючи наявність ПсА, а також розгляду небажаних ефектів.²⁰⁵

А	Пацієнтам з тяжкими формами псоріазу, які не відповідають на лікування, або у яких є протипоказання або непереносимість до фототерапії та системної терапії, включаючи циклоспорин і метотрексат, має бути запропонована біологічна терапія, якщо хворі не мають протипоказань і не перебувають у групі підвищеного ризику для цих методів лікування.
---	---

Наведені нижче рекомендації відображаються в алфавітному порядку за назвою лікарського засобу.

А	Адаліумаб - рекомендується при лікуванні тяжких форм псоріазу, - режим навантаження з подальшим застосуванням 40 мг кожні два тижні.
А	Етанерцепт - рекомендується при лікуванні тяжких форм псоріазу; дозування 25 мг два рази на тиждень або 50 мг на тиждень.
А	Інфліксимаб – рекомендується в якості підтримуючої терапії при лікуванні тяжких форм псоріазу, особливо рекомендується, коли потрібна швидка боротьба з хворобою; дозування - 5 мг/кг на 0, 2, 6 тижні і повтор кожні два місяці.
А	Уstekінумаб (45 мг для пацієнтів з масою тіла до 100 кг і 90 мг для пацієнтів з масою тіла більше 100 кг, введення у точках часу 0 і 4 тиждень, потім кожні 12 тижнів), - рекомендується як підтримуючий засіб при лікуванні тяжких форм псоріазу.
(√)	Жінки, які є вагітними чи планують вагітність, не повинні розглядатися як пацієнти для лікування біологічними засобами.
(√)	Використання терапії біологічними засобами повинні відповідати настановам БАД.

В даний час оцінюється порівняльна довгострокова безпека системних і біологічних методів лікування тяжких форм псоріазу (за п'ять років), по даним Реєстру лікування активними біологічними методами Британської асоціації дерматологів (BADBIR) (www.badbir.org).

(√) Пацієнтам, яким призначено біологічну терапію, необхідно запропонувати приєднатися до Реєстру довгострокової безпеки BADBIR.

American Academy of Dermatology: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis

АДАЛІМУМАБ

Сім досліджень клінічної ефективності застосування адалімумабу у хворих на бляшковий псоріаз, представлені в літературних джерелах, відповідають критеріям включення до КН. Три дослідження [227-230] відповідають критеріям достовірності A₂ і чотири роботи мають рівень С [231-234]. Сумарний рівень доказовості – 1.

В двох дослідженнях порівнювалась ефективність адалімумаба та метотрексата. В порівняльному дослідженні Lingen et al. продемонстровано, що після 12 тижнів лікування адалімумаб виявилось ефективнішим за метотрексат, середнє зниження PASI склало 84,5 % порівняно з 48,4 % в групі метотрексата (рівень достовірності С) [233].

В порівняльному дослідженні Saurat et al. (рівень достовірності A₂) [229, 230] вивчалась клінічна ефективність адалімумабу (початкова доза 80 мг і потім 40 мг щотижня) та метотрексату (в початковій дозі 7,5 мг/тиждень, яку можливо було максимально збільшувати до 25 мг/тиждень) та плацебо у хворих на бляшковий псоріаз. Адалімумаб продемонстрував достовірно вищий клінічний ефект, ніж при призначенні метотрексату. В групі хворих, які отримували адалімумаб, 79,6 % пацієнтів досягли рівня PASI 75 і 51,9 % пацієнтів досягли PASI 90 на 16 тижні лікування, в той час як при застосуванні метотрексату - лише 35,5 пацієнтів досягли рівня PASI 75 і 13,6 % пацієнтів досягли PASI 90 % (A₂) [202, 203]. Ефективність адалімумаба була вражаюче подібною після 12-16 тижнів, а в групі метотрексат ефективність наростала в проміжку 12-16 тижнів.

Подібні результати були продемонстровані в дослідженні Menter et al. (A₂) [228]. 71 % пацієнтів з бляшковим псоріазом досягли PASI 75, 20 % пацієнтів досягли рівня PASI 90 після 16 тижнів лікування. Крім того, в дослідженні Gordon et al. (рівень достовірності A₂) [227] встановили, що 80 % хворих на бляшковий псоріаз середнього і тяжкого ступеня досягли рівня PASI 75 після

12 тижнів терапії адаліумабом. В цих дослідженнях у пацієнтів було також відмічено суттєве покращення показника якості життя (DLQI) (A₂) [283].

Можливі побічні реакції при застосуванні

Найбільш частими побічними реакціями, які зустрічалися у плацебо-контрольованих дослідженнях, були реакції в місці ін'єкції (у 20 % пацієнтів при введенні адаліумабу і у 14 % пацієнтів при введенні плацебо). Застосування інгібіторів ФНП пов'язане з підвищеним ризиком розвитку інфекційних захворювань. До них відносяться: інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, інфекції сечовивідних шляхів. Можливий розвиток важких інфекцій, таких як пневмонія, септичний артрит, післяопераційні інфекції, бешиха, флегмона, дивертикуліт та пієлонефрит.

Рідко повідомлялося про гематологічні порушення, включаючи тромбоцитопенію та лейкопенію. До рідких алергічних реакцій відносяться висип, уртикарії, свербіж, розлади дихання, набряк слизової оболонки ротової порожнини, обличчя, губ або язика. Терапія адаліумабом може супроводжуватись виникненням аутоантитіл (ANA, анти-ДНК), а в рідкісних випадках – вовчаковоподібного синдрому. Дуже рідкісними побічними ефектами є злоякісні пухлини і лімфоми. Побічні ефекти частіше зустрічаються у літніх пацієнтів.

Клінічні дані щодо застосування адаліумабу в період вагітності обмежені. Після припинення прийому препарату жінка повинна продовжувати користуватися протизаплідними засобами строком до п'яти місяців. Немає даних щодо токсичного впливу адаліумабу на ембріон чи плід, а також даних щодо можливої негативної дії на нормальний розвиток плоду (FDA класифікація: В).

Немає даних екскреції адаліумабу з грудним молоком. Але оскільки людські імуноглобуліни виводяться з грудним молоком, годування груддю не рекомендується протягом п'яти місяців після закінчення лікування адаліумабом.

Профілактика побічних реакцій

У разі розвитку серйозної реакції при прийомі адаліумабу або виникнення інфекційного захворювання використання препарату повинно бути припинено до зникнення симптомів .

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

При дослідженні терапії адаліумабом в комбінації з етанерцептом та анакінрой (IL1-R антагоніст) повідомлялось про підвищений ризик виникнення серйозних інфекційних захворювань за відсутності додаткового клінічного ефекту.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.09.2015 в Україні лікарський засіб анакінра не зареєстрований.

Таблиця 14

Схема клініко-лабораторного моніторингу при призначенні адаліумабу

Обстеження	Місяць лікування			
	0 (до початку)	1	3	Кожні 2-3
Клінічний аналіз крові	+	+	+	+
АлАТ, АсАТ, ГГТ	+	+	+	+
Тест на вагітність (сеча)	+	-	-	-

Резюме

В індукційній фазі адаліумаб є одним з найбільш ефективних препаратів для лікування псоріазу, також рекомендований для тривалої підтримуючої терапії псоріазу. У хворих з супутнім псоріатичним артритом призначення антагоністів ФНП є особливо виправданим.

71-80% пацієнтів з середньо-тяжким та тяжким псоріазом, які отримували лікування адаліумабом (початкова доза 80 мг і потім 40 мг раз в 2 тижня), досягали PASI75 після 12-16 тижнів терапії (рівень доказовості 1).

Початок ефекту спостерігається на 4-8 тижнях, максимум ефективності досягається до 16 тижня.

Різні аспекти безпеки повинні бути враховані при проведенні лікування. Важливим є ризик розвитку серйозних інфекційних захворювань. Це вимагає ретельної оцінки показань, а також навчання пацієнта та моніторингу його стану. Враховуючи величезну кількість пацієнтів, у тому числі з іншими імунозапальними захворюваннями, які отримують адаліумаб, ризик розвитку побічних ефектів є передбачуваним. Терапія є зручною для лікарів та пацієнтів.

ІНФЛІКСИМАБ

Дев'ять досліджень відповідали критеріям включення до КН, з яких чотири дослідження відповідали рівню (A₂) [322-325], одне дослідження - рівню В) і [326], а також три дослідження - рівню С [327-329]. Сумарний рівень доказовості -1.

Дослідження Chaudhari et al. (В), також Gottlieb et al. (A₂) вивчали ефективність інфліксимабу (в дозі 3 мг, 5 мг або 10 мг/кг маси тіла) у пацієнтів з тяжким та псоріазом середньої тяжкості [60, 123]. У більшості пацієнтів з псоріазом, які отримували інфліксимаб, спостерігалось повне або практично повне очищення

шкіри. В дозі 3 мг (або 5 мг / кг маси тіла), 72 % (88 %) пацієнтів досягли PASI 75, 45,5 % (57,6 %) пацієнтів досягли PASI 90 [323, 326].

В дослідження Chaudhari et al. [326] не було доведено додаткового підвищення ефективності при застосуванні інфліксимабу в дозі 10 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень в порівнянні з дозою 5 мг/кг маси тіла.

В дослідженні Reich et al. (A₂) 80 % хворих досягли PASI 75 [325]. В іншому дослідженні було продемонстровано досягнення PASI 75 у 75,5 % хворих на псоріаз при застосуванні дози 5мг/кг маси тіла після 10 тижнів лікування [330]. В дослідження Antoni et al. (A₂) була доведена ефективність застосування дози 5 мг/кг маси тіла (0-й, 2-й, 6-й, 14-й і 22-й тиждень) у хворих на пляшковий псоріаз з ознаками псоріатичного артриту [322]. В дослідження були включені пацієнти з легким та псоріазом середньої тяжкості, а також площею ураження поверхні тіла ≥ 3 % (базова оцінка PASI 11,4 \pm 12,7). В рамках цього дослідження 64 % пацієнтів з псоріатичним артритом досягли PASI 75 та 41 % хворих досягли PASI 90 після 14 тижнів лікування [322]. Цей рівень покращення набагато менший, ніж при лікуванні пацієнтів з пляшковим псоріазом (PASI 75 – 88 % пацієнтів, PASI 90 – 57,6 % пацієнтів після 10 тижнів лікування. Не зрозуміло, чи ця різниця специфічна для когорти пацієнтів з псоріатичним артритом, або це є наслідком низького вихідного рівня PASI.

В дослідженні Vena et al. (C), вивчались результати послідовного застосування інфліксимабу та циклоспорину. Пацієнти, які не відповіли на терапію циклоспорином, були переведені на інфліксимаб. Автори довели, що досягнення PASI 75 при послідовній терапії інфліксимабом/циклоспорином після 12 тижнів терапії спостерігалось у близько 60 % хворих, цей показник є нижчим, ніж при безперервній терапії інфліксимабом [269].

Побічні реакції та аспекти безпеки застосування

Існує велика кількість даних про можливі побічні реакції при застосуванні інфліксимабу для лікування хворих на хронічні запальні захворювання кишечника та ревматоїдний артрит. Ці дані можуть бути використані при аналізі можливих побічних реакцій у хворих на псоріаз.

Гострі інфузійні реакції є поширеним побічним ефектом інфліксимабу. Зазвичай ці реакції супроводжуються ознобом, головним болем, жаром, нудотою, задишкою або інфільтрацією в місці інфузії. Ймовірність розвитку реакції збільшується у пацієнтів з наявністю антитіл до інфліксимабу. Анафілактоїдні реакції можливі при проведенні інфузії інфліксимабу незалежно від наявності інфліксимаб-специфічних антитіл. Таким чином, потрібно проводити моніторинг стану пацієнтів під час інфузії і протягом однієї години після неї з можливістю організації екстреної медичної допомоги у випадку тяжких реакцій.

Реакції підвищеної чутливості уповільненого типу можуть розвиватись в період від 3 до 12 днів після інфузії. У випадках відновлення лікування після тривалого періоду припинення лікування інфліксимабом можлива поява артралгії, міалгії, набряку Квінке та інших гострих реакцій. Призначення антигістамінних засобів може допомогти зменшити або запобігти розвитку уповільненої постінфузійної реакції [331]. Використання низьких доз метотрексату (5-10 мг/тиждень) на додаток до інфліксимабу може зменшити утворення антитіл до інфліксимабу [332, 333].

Лікування інфліксимабом, як і іншими засобами біологічної терапії, пов'язане з ризиком розвитку серйозних інфекцій, включаючи активацію латентного туберкульозу, іноді навіть виникнення тяжкого сепсису. Застосування інфліксимабу не рекомендується, якщо у пацієнта є клінічні прояви інфекційних захворювань. Є також рідкісні повідомлення про розвиток опортуністичних інфекцій, таких як лістеріоз, гістоплазмоз, криптококоз і пневмоцистної пневмонії та тлі застосування інфліксимабу.

Застосування інфліксимабу може бути пов'язане із загостренням існуючої серцевої недостатності, тому застосування не рекомендується у пацієнтів з уже існуючою серцевою недостатністю NYHA III - IV. Застосування інфліксимабу, так само як і інших засобів з групи блокаторів ФНП- α , пов'язане з ризиком розвитку демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, про випадки яких є окремі повідомлення. Інфліксимаб може посилювати розвиток розсіяного склерозу. У пацієнтів з розсіяним склерозом, інфліксимаб слід застосовувати тільки після ретельного зважування потенційних переваг і недоліків лікування.

Є окремі повідомлення про ураження печінки, які пов'язані з призначенням інфліксимабу, в тому числі розвиток печінкової недостатності та смерті. Всі пацієнти мали вірусний гепатит В, ураження печінки розвинулось в період від 2 тижнів до 1 року лікування.

У хворих на псоріаз при лікуванні інфліксимабом спостерігалися випадки підвищення рівня трансаміназ. Якщо у хворих виникають симптоми жовтяниці або значне збільшення трансаміназ в сироватці крові, лікування інфліксимабом повинне бути припинене.

Лейкопенія, нейтропенія, тромбопенія і панцитопенія та випадки смертей, які пов'язані з цими серйозними побічними ефектами, були зареєстровані у пацієнтів з ревматоїдним артритом або хворобою Крона, які приймали інфліксимаб. Якщо результати досліджень крові демонструють згадані зміни, пацієнт повинен перебувати під постійним клінічним наглядом. У випадках необхідності, лікування інфліксимабом необхідно припинити.

Частота виникнення випадків лімфоми у пацієнтів, які отримують блокатори ФНП, є незначно вищою, ніж в контрольній групі. Ризик інших злоякісних пухлин не перевищує показники в контрольній групі. Не з'ясований вплив інфліксимабу на частоту виникнення цих захворювань. Іноді у хворих виникає симптоматика зворотнього вовчакоподібного синдрому або червоного вовчака, в зв'язку з чим використання блокаторів ФНП повинно бути припинено. Після відміни засобів біологічної терапії симптоматика цього ускладнення повністю зникає [334].

Імуноглобуліни можуть проникати через плацентарний бар'єр, а також виділятися з грудним молоком. Тому застосування інфліксимабу не рекомендується вагітним і жінкам, які годують груддю. Жінки дітородного віку повинні використовувати адекватні методи контрацепції під час лікування інфліксимабом.

Індивідуальні дози до 20 мг/кг ваги тіла переносяться без яких-небудь токсичних ефектів. У разі передозування, за пацієнтом повинен бути встановлений клінічний та лабораторний моніторинг.

Профілактика побічних реакцій

При введенні інфліксимабу повинно бути організовано медичний нагляд за хворим та наявні засоби екстреної допомоги у випадку тяжкої реакції на інфузію препарату. Якщо у хворого виникає клінічна симптоматика інфекційного захворювання, лікування інфліксимабом слід припинити до визначення тяжкості захворювання та призначення відповідного лікування. Пацієнт потребує консультації спеціаліста.

Враховуючи шестимісячний період елімінації препарату з організму людини, імуносупресивний ефект може тривати кілька тижнів після введення останньої дози.

Одночасне застосування метотрексату з інфліксимабом може допомогти зменшити вірогідність формування антитіл до інфліксимабу [332, 333].

Таблиця 15

Схема клініко-лабораторного моніторингу при призначенні інфліксимабу

Обстеження	Місяць лікування			
	0 (до початку)	1	3	Кожні 2-3
Клінічний аналіз крові	+	Перед кожною ін'єкцією		
АлАТ, АсАТ, ГГТ	+	Перед кожною ін'єкцією		
Тест на вагітність (сеча)	+	-	-	-

Основні протипоказання та обмеження застосування

Абсолютні протипоказання: серцева недостатність (NYHA клас III - IV), підвищена чутливість до мишиних білків, наявність активного туберкульозу та інших серйозних інфекційних захворювань, вагітність або годування груддю.

Важливі відносні протипоказання: важкі захворювання печінки, демієлінізуючі захворювання, злоякісні новоутворення (за винятком базально-клітинного раку), лімфопроліферативні захворювання або наявність таких захворювань в анамнезі, вакцинація живою вакциною, аутоімунні захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими

Результати досліджень застосування етанерцепту в комбінації з анакінрою (IL-1 R антагоніст) показали підвищення ризику розвитку серйозних інфекційних захворювань без додаткового збільшення клінічного ефекту. Тому поєднання інфліксимабу та анакінри в одній схемі лікування не рекомендується.

Заходи під час лікування

Нагляд за пацієнтом протягом однієї години після інфузії. Моніторинг стану пацієнта на предмет інфекційних захворювань протягом періоду лікування. Терапія інфліксимабом вимагає від лікаря та пацієнта спостереження протягом декількох годин і контролю при проведенні інфузії. Тому інфузія може бути проведена в умовах медичного закладу з відповідними засобами медичної допомоги. Тим не менш, інтервал між уведеннями достатньо довгий, що не обмежує участь пацієнта в суспільному житті. Препарат слід зберігати в прохолодному місці (2-8°C).

Резюме

В дослідженнях, які відповідають критеріям включення для аналізу в ці КН, було доведено, що терапія інфліксимабом (в дозі 5 мг/кг маси тіла з заявленими інтервалами) дозволяє досягнути рівень PASI 75 у 75 % - 88 % пацієнтів з псоріазом середнього та тяжкого ступеня після 10 тижнів лікування (1). Інфліксимаб є одним з найбільш ефективних методів лікування для індукційної терапії псоріазу. Інфліксимаб також підходить для тривалої терапії. Враховуючи дані проведених досліджень, ефективність довгострокової терапії інфліксимабом може зменшитись у деяких пацієнтів з псоріазом після 24 тижнів лікування. Переривання терапії інфліксимабом слід уникати, що пов'язано з підвищеним ризиком інфузійних реакцій, які частіше трапляються при епізодичних застосуваннях препарату.

Використання антагоністів ФНП може бути показано у пацієнтів з псоріатичним артритом. Є також дані, що інфліксимаб може бути рекомендованим для лікування тяжких або рідкісних форм псоріазу.

Найбільш важливими аспектами безпеки є можливість та тяжкість розвитку реакції на введення препарату і ризик виникнення серйозних інфекційних захворювань. Це вимагає від лікаря ретельної оцінки показань для його застосування, ретельного навчання хворого і медичного персоналу і моніторингу стану пацієнта медичними працівниками під час проведення внутрішньовенної інфузії препарату. Необхідно спостерігати за хворим з метою профілактики інфекційних ускладнень. Враховуючи велику кількість пацієнтів, які лікувалися інфліксимабом (включаючи і інші захворювання), ризик розвитку побічних ефектів можливо передбачити.

ЕТАНЕРЦЕПТ

Етанерцепт є антагоністом ФНП- α . Оскільки етанерцепт є розчинним рецептором, він пов'язує вільний ФНП- α та успішно використовується для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту та інших захворювань [280, 281]. Етанерцепт являє собою комбінацію Fc-фрагмента рекомбінантного білка та рецептора (p75) фактору некрозу пухлини людини. Як розчинений рецептор для ФНП, етанерцепт зв'язує вільний ФНП і блокує його патофізіологічну дію. Таким чином, етанерцепт має протизапальні та імуносупресивні властивості.

Критеріям включення до даної настанови загалом задовольняли 16 досліджень. З них п'ять відповідали рівню достовірності A₂ та вивчали результати монотерапії етанерцептом [282-286], шість - рівню B [287-292] і ще три - рівню C [293-295]. Отриманий рівень доказової бази відповідав 1. Для вивчення комбінованої терапії проводилося одне дослідження рівня B та одне - рівня C [296, 297].

За результатами II фази дослідження, Gottlieb et al. (A₂) повідомили, що після 12 тижнів терапії у 57 з 112 пацієнтів, які отримували 25 мг препарату двічі на тиждень, показник PASI покращився щонайменше на 75 % у 30 % пацієнтів з групи прийому активного препарату порівняно з 2 % у пацієнтів з групи плацебо [282]. В дослідженні за участю 672 пацієнтів, Leonardi et al. (A₂), продемонстровано досягнення PASI 75 у 14 % пацієнтів після 12 тижнів лікування (25 мг 1 раз на тиждень), 34 % пацієнтів (25 мг двічі на тиждень) та 49 % пацієнтів (50 мг двічі на тиждень), що приймали етанерцепт, порівняно з 4 % в групі плацебо. Після 24 тижнів терапії, відсоток пацієнтів з PASI 75 збільшився до 25 %, 44 % та 59 % відповідно. Значне поліпшення показника PASI було також пов'язане з покращенням загальної оцінки лікарів. У пацієнтів, які отримували етанерцепт, DLQI покращився приблизно на 50,8 % (25 мг двічі на тиждень) та 61 % (50 мг двічі на тиждень) [283].

Слід зауважити, що ефективність препарату надалі підвищується після 16-тижневої фази індукції, про що зазначено у даній настанові. Максимальної ж ефективності препарат досягає після 18-24 тижнів терапії. В опублікованих

результатах досліджень Verends et al., Gottlieb et al. [282, 283, 286, 287] показано, що прийом 25 мг етанерцепту двічі на тиждень призводив до досягнення PASI 75 у 34 % пацієнтів після 12 тижнів, а після 24 тижнів - у 44 % пацієнтів. За умови прийому 50 мг препарату двічі на тиждень показник PASI 75 був зафіксований у 49 % пацієнтів після 12 тижнів та у 59 % пацієнтів після 24 тижнів терапії.

Існує лише декілька контрольованих клінічних досліджень комбінованої терапії із застосуванням етанерцепту. Доцільним та рекомендованим є комбіноване застосування препарату з місцевою антипсоріатичною терапією (стероїди зовнішнього застосування, похідні вітаміну D₃, тазаротен та дитранол). На даний момент відсутні перевірені дані щодо застосування ефірів фумарової кислоти або циклоспорину під час комбінованої терапії.

Комбіноване застосування етанерцепту з метотрексатом є загально визнаною методою лікування псоріатичного та ревматоїдного артриту. Під час дослідження, в якому брали участь 59 хворих на псоріаз, Zachariae et al., продемонстровано, що тривала комбінована терапія із застосуванням етанерцепту та метотрексату протягом 24 тижнів виявилася ефективнішою за монотерапію із застосуванням етанерцепту та зменшенням метотрексату (протягом перших чотирьох тижнів) [298] (B).

Під час дослідження, в якому брали участь 86 пацієнтів, Kircik et al. повідомили, що поєднання етанерцепту (50 мг двічі на тиждень) з 12-тижневим курсом фототерапії (УФ-В 311 нм) призводить до швидшого загоєння псоріатичних уражень. За результатами даного дослідження 85 % пацієнтів досягли показника PASI 75 та 58 % пацієнтів - PASI 90.

Побічні реакції та аспекти безпеки застосування

Найчастішим побічним ефектом є місцева реакція в районі ін'єкції. У плацебо-контрольованих дослідженнях дана побічна реакція спостерігалася у 14 % хворих на псоріаз, які отримували етанерцепт (11-17 %), та 7 % пацієнтів у групі плацебо [283]. У пацієнтів, для лікування котрих застосовуються блокатори ФНП, існує підвищений ризик розвитку серйозних інфекцій, в тому числі сепсису, який в рідкісних випадках може призводити до фатальних наслідків. Використання блокаторів ФНП- α слід уникати у пацієнтів з клінічно значущими інфекціями.

Під час проведення плацебо-контрольованих досліджень псоріатичного артриту та псоріазу, не було виявлено розбіжності у частоті виникнення інфекції серед пацієнтів, які приймали етанерцепт порівняно з плацебо. Аналіз 1960 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували етанерцепт терміном до п'яти років показав таку ж частотність виникнення інфекцій (що потребують госпіталізації або застосування внутрішньовенних антибіотиків), як і в групі плацебо протягом подвійної сліпої фази дослідження, або серед пацієнтів, які приймали

метотрексат [298]. У ретроспективному дослідженні 117 000 пацієнтів, у 13 учасників, які приймали етанерцепт, розвинувся туберкульоз [300].

У порівнянні з контрольною групою частота виникнення злоякісних пухлин у пацієнтів, які отримували етанерцепт, була подібною до очікуваного рівня та частоти виникнення в досліджуваній популяції.

Серед 2711 пацієнтів хворих на псоріаз, які в рамках різних досліджень отримували етанерцепт до 2,5 років, було зареєстровано 30 випадків виникнення злоякісних захворювань та 43 випадки немеланоцитарного раку шкіри; пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку раку шкіри, наприклад, після ПУФА-терапії, були рекомендовані регулярні огляди шкіри [301].

Серед пацієнтів, що приймали блокатори ФНП, кількість випадків виникнення лімфоми була незначно більшою, ніж у контрольній групі. Незрозуміло, чи може використання етанерцепту сприяти збільшенню кількості випадків захворювання на лімфому.

Небажані гематологічні ефекти, демієлінізуючі захворювання та аутоімунні процеси відносяться до небажаних ефектів всіх блокаторів ФНП- α і, отже, виникають як при застосуванні етанерцепта, так і інших блокаторів ФНП- α .

Через фармакокінетику етанерцепту немає жодної потреби у зміні дозування препарату для пацієнтів з порушеннями функції нирок та печінки. Не фіксувалося жодних випадків підвищення концентрації етанерцепту у крові пацієнтів, у яких виникла гостра ниркова або печінкова недостатність під час лікування. Етанерцепт слід використовувати обережно при лікуванні хворих з помірним та важким ступенем гепатиту, спричиненого вживанням алкоголю.

Взаємодія з іншими лікарськими

Використання етанерцепта не рекомендується пацієнтам, які приймають препарати анакінра або абатацепт (інгібітор коштимуляції). Статистично значуще зменшення кількості лейкоцитів відзначалося при одночасному прийомі препарату сульфасалазин.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.09.2015 в Україні лікарський засіб абатацепт не зареєстрований.

Рекомендації щодо використання

Етанерцепт рекомендований для лікування псоріазу середньої тяжкості та тяжкого псоріазу при неефективності або наявності протипоказання/непереносимості інших видів системної терапії. А також для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артрити у випадках недостатньої відповіді на терапію базовими протиревматичними препаратами.

Схема клініко-лабораторного моніторингу при призначенні етанерцепту

Обстеження	Місяць лікування				8
	0 (до початку)	1	3	6	
Клінічний аналіз крові	+	+	+	+	+
АлАТ, АсАТ, ГГТ	+	+	+	+	+
Тест на вагітність (сеча)	+	-	-	-	-

Резюме

Максимальна ефективність етанерцепта досягається лише по завершенні фази індукції. Етанерцепт підходить для довготривалої терапії. У хворих з супутнім псоріатичним артритом призначення антагоністів ФНП є особливо виправданим.

35 % та 38 % пацієнтів з псоріазом, які отримували лікування етанерцептом (25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень, досягали PASI 75 після 12 тижнів терапії (рівень доказовості 1).

Різні аспекти безпеки повинні бути враховані при проведенні лікування. Важливим є ризик розвитку серйозних інфекційних захворювань. Це вимагає ретельної оцінки показань, а також навчання пацієнта та моніторингу його стану. Враховуючи величезну кількість пацієнтів, у тому числі з іншими захворюваннями, які отримують етанерцепт, ризик розвитку побічних ефектів є передбачуваним. Терапія є зручною для лікарів та пацієнтів. Використання метотрексата або ацитретина може мати синергійний вплив.

УСТЕКІНУМАБ

Три дослідження (A₂), в яких вивчалась клінічна ефективність уstekінумабу в якості монотерапії бляшкового псоріазу, відповідають критеріям включення до КН. Рівень доказовості – 1.

В плацебо контрольованому дослідженні III фази, в якому вивчалась клінічна ефективність терапії уstekінумабом у пацієнтів з псоріазом (в дозах 45 мг та 90 мг в схемі 0-й, 4-й, а потім кожний 12 тиждень підшкірно) [392], було доведено досягнення PASI 75 у 67 % пацієнтів, які отримували дозу 45 мг, та у 66 % пацієнтів, які отримували дозу 90 мг після 12 тижнів лікування. Доведено досягнення PASI 75 при лікуванні уstekінумабом у 71 % пацієнтів, які отримували 45 мг препарату та у 79 % пацієнтів, які отримували більш високу дозу (після 28 тижнів). В цьому ж дослідженні після 12 тижнів лікування

застосування плацебо, 255 хворих на псоріаз були переведені на терапію устекінумабом, з яких 65,9 % досягли PASI 75 після 16 тижнів терапії.

В іншому дослідженні III фази було доведено, що 67 % пацієнтів з псоріазом, досягли PASI 75 при застосуванні устекінумабу в дозі 45 мг. При застосуванні дози 90 мг аналогічний клінічний результат був досягнутий у 76 % пацієнтів після 12 тижнів лікування. Після 28 тижнів лікування, PASI 75 спостерігався у 70 % (при призначенні дози 45 мг) та 79 % (при призначенні дози 90 мг) [393].

При проведенні аналізу ефективності в залежності від маси тіла хворих було встановлено, що у пацієнтів з масою тіла більше 100 кг доза 90 мг устекінумабу сприяла суттєвому збільшенню клінічної ефективності [258].

У дослідженні Gottlieb et al. (A₂) представлений результат лікування устекінумабом хворих на псоріатичний артрит в порівнянні з плацебо. Хворі, які включались в дослідження, мали не менше 3 % ураження поверхні тіла (початковий рівень PASI: плацебо – 8,45, в групі устекінумабу – 9,75). Пацієнти отримували 63 мг або 90 мг устекінумабу (дві ін'єкції: в 0 тиждень та 4 тиждень). Після 12 тижнів лікування 53 % пацієнтів, які отримали 63 мг або 90 мг устекінумабу, досягли рівня клінічної відповіді PASI 75. Враховуючи різні дози устекінумабу та відмінності в профілі пацієнтів, ці результати не можна порівнювати з результатами, які досягались у пацієнтів з псоріазом.

Коментар робочої групи: Британська настанова NICE 313 (травень 2014) з оцінки технологій не рекомендує застосовувати устекінумаб, як препарат першої лінії терапії ПсА (при неефективності традиційних протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання).

Побічні реакції та аспекти безпеки застосування

Найбільш поширеними побічними ефектами в дослідженнях PHOENIX-1 та PHOENIX-2 були:

- розвиток інфекцій: 21,5 % та 31,4 % (плацебо: 20 % та 26,7 %), а саме: назофарингіт: 6,8 % та 10,2 % (плацебо: 7,1 % та 8,6 %); інфекції верхніх дихальних шляхів: 2,9 % та 7,1 % (плацебо: 3,4 % та 6,3 %),
- головна біль: 4,6 % та 5,5 % (плацебо: 2,4 % та 4,1 %),
- артралгія: 2,4 % та 3,4 % (плацебо: 2,7 % та 2,9 %)

Частота серйозних небажаних явищ, які зустрічались при застосуванні різних доз: 0,8 % та 2,0 % відповідно, що відповідало показникам у групі плацебо (0,8 % та 2,0 %). До серйозних побічних ефектів були включені два випадки інфекційних захворювань (бешиха і оперізуючий лишай), які були успішно проліковані. В іншому дослідженні також визначався випадок бешихи.

Частота серйозних інфекцій була низькою (< 1%). Крім того в обох дослідженнях було зареєстровано 15 випадків злоякісних новоутворень протягом усього періоду спостереження, у тому числі 11 випадків раку шкіри.

Аналіз всіх даних з безпеки при застосуванні устекінумабу у 2266 хворих на псоріаз, починаючи від клінічних випробувань II і III фази, був представлений FDA. З цих пацієнтів 70 % лікувалися принаймні шість місяців устекінумабом. Не було визначено зв'язку між розвитком лімфоцитопенії і прийомом устекінумабу. Про кумулятивний токсичний ефект не повідомлялося.

Частота зареєстрованих злоякісних новоутворень була низькою, що дорівнювала показникам у групі плацебо, або аналогічній частоті серед здорових людей, що встановлено на основі епідеміологічних досліджень. Те ж відноситься і до серйозних ефектів з боку серцево-судинної системи.

Рекомендовано жінкам дітородного віку застосовувати контрацепцію під час лікування і протягом 15 тижнів після припинення терапії устекінумабом.

У близько 5 % пацієнтів, що приймали устекінумаб, визначались антитіла до препарату. Нейтралізуючі антитіла частіше зустрічаються у пацієнтів, які погано піддаються лікуванню устекінумабом.

Профілактика побічних реакцій

Розвиток інфекційних захворювань є одним з найбільш важливих побічних ефектів застосування устекінумабу. Пацієнти повинні бути проінформовані про симптоми інфекційних захворювань. Хоча не було жодних повідомлень про розвиток туберкульозу у пацієнтів, які приймають устекінумаб, всі пацієнти повинні пройти відповідне обстеження для виключення туберкульозу [235]. Активний туберкульоз є протипоказанням для використання устекінумабу. При латентному туберкульозі необхідне призначення хіміопрофілактики.

Використання устекінумабу повинно бути припинено принаймні за 15 тижнів до проведення вакцинації живою вакциною. Лікування повинно бути відновлено не раніше, ніж через два тижні після вакцинації. Виробником рекомендовано проводити моніторинг показників клінічного аналізу крові та біохімічних показників (АлАт, АсАт та ГГТ) протягом четвертого тижня, а потім кожні вісім до 12 тижнів.

Основні протипоказання та обмеження застосування

Абсолютні протипоказання: наявність туберкульозу або інших тяжких інфекційних захворювань, вагітність та годування груддю.

Важливі відносні протипоказання: злякисні новоутворення (за винятком базально-клітинного раку) та лімфопроліферативні захворювання (навіть при наявності в анамнезі), вакцинація живими вакцинами.

Резюме

Всі три дослідження (A₂), які були включені для оцінки, відповідають критеріям для включення до КН. Рівень доказовості – 1. Призначення уstekінумабу в дозі 45 мг підшкірно в заявленій схемі дозволяє досягнути PASI 75 у 67 % хворих на псоріаз після 12 тижнів.

Уstekінумаб ефективний при лікуванні бляшкового псоріазу під час індукційної фази. У деяких пацієнтів максимальна ефективність препарату не буде досягнута навіть після шести місяців лікування. Уstekінумаб підходить для тривалої терапії. На даний час є дані безпеки застосування уstekінумабу від кількох тисяч пацієнтів. Необхідний клінічний моніторинг, як при інших препаратах біологічної терапії.

***Коментар робочої групи:** Перед призначенням біологічної терапії робоча група рекомендує провести консультації спеціалістів (інфекціоніста, фтизіатра, пульмонолога та ін.) для вирішення питання про серйозність захворювання та призначення відповідного лікування.*

American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics (2008)

Використання біологічної терапії в педіатрії

Всі дані щодо біопрепаратів засновані на дослідженнях у дорослих у віці від 18 років і старше, є невеликі дані стосовно використання біопрепаратів для псоріазу у дітей віком до 18 років, за винятком одного дослідження, що оцінювало безпечність та ефективність етанерцепта в цій віковій групі.

У дослідженні з лікування дітей і підлітків (у віці 4-17 років) з псоріазом, яким вводили один раз на тиждень 0,8 мг/кг етанерцепта (максимум 50 мг), 57% пацієнтів досягли PASI-75 в порівнянні з 11% тих, хто отримував плацебо (P<001).

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults

7. ЛІКУВАННЯ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

7.1. ЛІКУВАННЯ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ В УМОВАХ ЗАКЛАДУ ВТОРИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Псоріатичний артрит (ПсА) може бути болючим і виснажливим захворюванням

і може викликати прогресуюче ураження суглобів. Дані з недавніх досліджень ПсА свідчать, що ефективна терапія не тільки зменшує біль в суглобах і набряки, але може також зменшити прогресування ураження суглобів (див. розділ 4.1.3), вказуючи, що бажане своєчасне направлення пацієнтів з підозрою на ПсА на спеціалізоване обстеження. Лікування може включати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), хворобо-модифікуючі антиревматичні засоби (DMARDs) і внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів, залежно від схеми лікування і тяжкості артриту.

Як тільки був встановлений діагноз, лікування повинно бути розпочате негайно. Чіткий план лікування повинен бути обговорений та узгоджений з пацієнтом. Повинна бути надана вичерпна інформація, як діяти при рецидиві, що робити у випадку побічних ефектів лікарських засобів або при відсутності відповіді на терапію. Повинна бути прописана інформація про стан пацієнта і призначену лікарську терапію (див. розділ 8).

7.2. ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Існують обмежені клінічні докази, які стосуються організації лікування та догляду за пацієнтом з ПсА. Один описовий аудит клініки по догляду за хворими виявив, що час до першого призначення був коротший, ніж призначення у звичайних пацієнтів з ревматоїдними захворюваннями.¹⁶³ Клініка по догляду вторинної ланки медичної допомоги може запропонувати пацієнтам більш швидкий лікувальний процес – від діагностики до лікування.

D	Для псоріатичного артриту має бути розглянутий алгоритм клініки по догляду за хворими для встановлення черговості у діагностиці і наданні допомоги
(√)	Пацієнти повинні мати доступ до відповідної багатопрофільної медичної допомоги, в тому числі: <ul style="list-style-type: none"> ■ гігієни праці; ■ фізіотерапії; ■ лікування захворювань стоп; ■ психологічної допомоги; ■ консультацій та догляду фахівців з ревматології.
(√)	Дерматологічні та ревматологічні відділення повинні працювати в тісній співпраці, з метою забезпечити ефективне лікування хворих з тяжкими захворюваннями суглобів і шкіри.
(√)	У пацієнтів з псоріазом і псоріатичним артритом перевага надається засобам монотерапії, які діють як на захворювання шкіри, так і суглобів, у порівнянні з кількома видами терапії.

Treatment recommendations for psoriatic arthritis for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

Коментар робочої групи: Міжнародна група експертів з дослідження та оцінки псоріазу та ПсА (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis - GRAPPA) розробила засновані на доказах рекомендації, в яких кожен підхід до терапії класифікований відповідно до характеристик захворювання та залучених органів. В таблиці 17 узагальнені підходи до терапії ПсА в залежності від ступеню його активності. В рекомендаціях GRAPPA додатково розглядаються підходи до лікування в залежності від різних клінічних варіантів перебігу ПсА: периферійний артрит, артрит, що супроводжується псоріатичним ураженням шкіри та нігтів, спондиліт, ентезит та дактиліт (Рис. 4).

Таблиця 17

Підходи GRAPPA до терапії в залежності від ступеню активності псоріатичного артриту

Ступінь активності	Загальна сума балів за CPDAI	Лікування ^a
Легкий	< 5 ^b	Симптоматична терапія, НПЗЗ
Середній	5-6 ^c	+ DMARD
Тяжкий	> 6	+ інгібітори ФНП

a – відсутність клінічної відповіді потребує призначення наступного виду лікування, яке рекомендоване для більш високого ступеню активності захворювання;

b – може розглядатися як середній ступінь активності, якщо окремі показники мають оцінку 3 бали;

c – може розглядатися як важкий ступінь активності, якщо при оцінці за CPDAI два окремих показники мають оцінку 3 бали.

Скорочення: НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби. DMARD – хворобо-модифікуючі протиревматичні засоби.

Коментар робочої групи: Слід зазначити, що відповідно до рекомендацій EULAR, деякі пацієнти, які раніше не приймали протиревматичні препарати, що модифікують захворювання, можуть потребувати призначення інгібіторів ФНП в якості лікування першої лінії, а саме пацієнти, які мають протипокази до DMARD, пацієнти з поганими прогностичними факторами в поєднанні з тяжким ураженням шкіри або тяжкими позасуглобовими проявами, і з професійною потребою до швидкого покращення. Показниками поганого прогнозу є:

- кількість уражених суглобів ≥ 5 ,
- підвищення гострофазових показників,
- попереднє лікування ГКС,
- прогресуюче радіографічне пошкодження суглобів,
- втрата функції та зниження якості життя.

У пацієнтів з активним ($BASDAI \geq 4$) переважно аксіальним ураженням та недостатньою відповіддю на НПЗП, рекомендується призначення інгібітори ФНП без попереднього лікування DMARD.

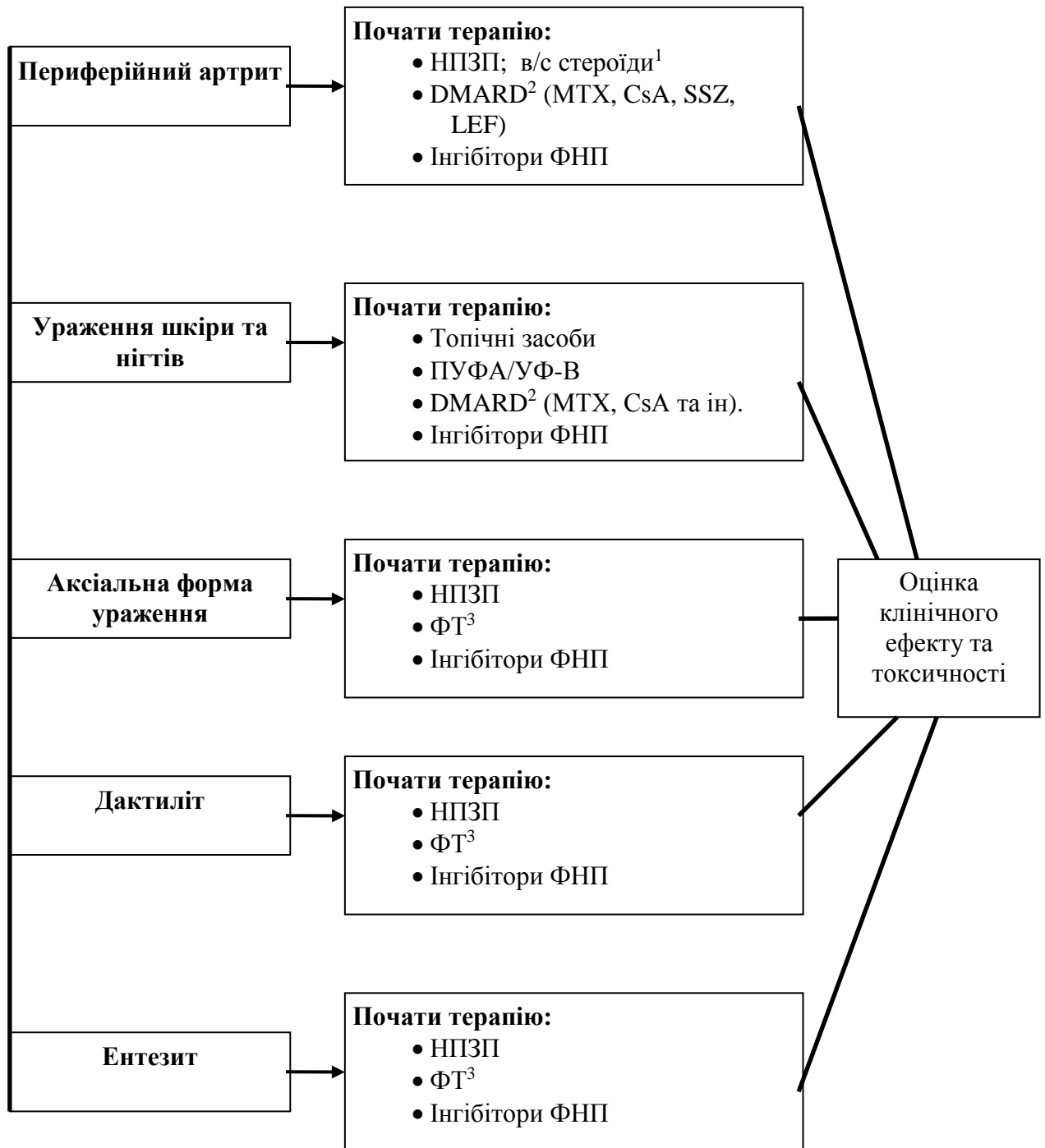


Рис. 4. Рекомендації експертів GRAPPA щодо лікування псоріатичного артриту в залежності від різних клінічних варіантів

1 – внутрішньосуглобові інекції стероїдів.

2 – DMARD хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати: CsA – циклоспорин; LEF – лефлуномід; MTX – метотрексат; SSZ – сульфасалазин.

3 – ФТ – фізіотерапія.

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults

7.3. ФАРМАКОТЕРАПІЯ

7.3.1. НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ (НПЗП)

В одному систематичному огляді оцінювали використання НПЗП у пацієнтів з ПсА.¹⁶⁴ У трьох клінічних дослідженнях порівняння був визначений план порівняння ЛЗ - індометацин відносно азапропазону, ацететадину та диклофенаку. У вказані три випробування були включені у загальній складності 109 пацієнтів.

Всі три дослідження не показали ніяких істотних статистичних відмінностей між препаратами у результатах лікування. Не було виявлено опублікованих результатів випробувань селективних інгібіторів циклооксигенази-2.

У зв'язку з ризиком виникнення потенційної кардіотоксичності НПЗП, Британський національний формуляр (БНФ) рекомендує застосовувати «найнижчу ефективну дозу НПЗП або селективного інгібітору циклооксигенази-2, ЛЗ слід призначати протягом короткого періоду, щоб контролювати симптоми, а також наявність потреби в тривалому лікуванні слід періодично переглядати».¹³

С	НПЗП рекомендується призначати на короткий термін з метою полегшення симптомів у пацієнтів з псоріатичним артритом, за відсутності протипоказань.
---	---

7.3.2. КОРТИКОСТЕРОЇДИ

По результатах систематичного огляду не знайдено жодних належних доказів на підтримку використання системних або внутрішньосуглобових кортикостероїдів при периферичному ПсА.¹⁶⁴ Внутрішньосуглобові кортикостероїди широко застосовуються в клінічній практиці для лікування резистентного до терапії синовіту в окремому суглобі.

(√)	Рекомендується використання внутрішньосуглобових кортикостероїдів для лікування резистентних до терапії синовітів окремого суглоба, особливо для моно- або олігоартритів, або для попередньої терапії при очікуванні початку курсу системної терапії
-----	--

Коментар робочої групи: До застосування системних стероїдів слід відноситись з великою обережністю, так як вони можуть спровокувати спалахи висипань, в літературі наявні дані про спалахи псоріазу у пацієнтів з

ПсА, які приймали ГКС. Робоча група не рекомендує застосування системних кортикостероїдів у лікуванні псоріазу, лише як виключення у разі неможливості застосування інших засобів системної терапії (метотрексат, лефлуномід, засоби біологічної терапії).

7.3.3. ПРОТИРЕВМАТИЧНІ ХВОРОБО-МОДИФІКУЮЧІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Були ідентифіковані кілька систематичних оглядів належної якості, що стосуються хворобо-модифікуючої терапії при ПсА.¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ Ці огляди стосуються в основному тих самих досліджень. Хоча більшість з цих систематичних оглядів були належної якості, багато з досліджень, які були зафіксовані, були більш низької якості, і це відображено в типі рекомендацій, які дані для окремих препаратів. Хоча багато хворобо-модифікуючих протиревматичних лікарських засобів (DMARD) в загальній практиці клінічного застосування для терапії ПсА не мають належних опублікованих доказових даних, де-факто вони широко використовуються в клініці.

Відсутні систематичні огляди належної якості по даним клінічних досліджень ентезитів чи аксіальних захворювань, тому не дається ніяких практичних рекомендацій. Всі рекомендації, що стосуються окремих лікарських засобів, відносяться до периферичних ПсА.

ЛЕФЛУНОМІД

Подвійне сліпе клінічне дослідження лефлуноміду 20 мг добу при ПсА (n = 190) виявили статистично значущу відмінність в числі пацієнтів, які досягли відповіді на лікування (поліпшення ACR 20) (лефлуномід 36 % проти плацебо 20 %, p = 0,0138) та показника досягнення відповіді по PsARC (58,9 % проти 29,7 %, p < 0,0001). Частка пацієнтів, які отримували супутню терапію кортикостероїдами, була вище в групі лікування, ніж у групі плацебо (15 % проти 9 %). Вибуття через токсичність було також вищим у групі лікування (10/98 проти 2/92).¹⁶⁹

1++

A	Лефлуномід рекомендується для лікування активного периферичного псоріатичного артриту.
---	--

СУЛЬФАСАЛАЗИН

Сім систематичних оглядів клінічних досліджень забезпечують слабку доказову базу ефективності сульфасалазину при ПсА. Був зареєстрований слабо позитивний (але не статистично значущий) вплив на загальний показник оцінки суглоба; позитивний, але статистично значущий тільки в одному випробуванні, вплив на швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і практично

1+
+

відсутній вплив на індекс набряку суглоба. Були зареєстровані статистично значущі позитивні ефекти для пацієнта і зафіксовані показники по шкалі Глобальної оцінки активності захворювання лікарем. У єдиному дослідженні, в якому був відповідний звіт, повідомляли про показники ACR 20 і 50 - відповіді на сульфасалазин статистично значимо перевершували плацебо.^{164, 166, 167}

Показники вибуття з випробувань за недостатньої ефективності або проявів токсичності, досить високі, а особливо у випадках, коли був зареєстрований вельми незначний ступінь ефективності (порівняно з анти-ФНП, лефлуномідом і препаратами солей золота), хоча не була зареєстрована серйозна печінкова або гематологічна токсичність.¹⁶⁷

1+
+

С	Сульфасалазин може розглядатися як засіб альтернативної терапії при лікуванні периферичного псоріатичного артриту.
---	--

Коментар робочої групи: В Україні препарати сульфасалазину не мають зареєстрованих показань до лікування псоріатичного артриту.

МЕТОТРЕКСАТ

Незважаючи на широке застосування в клінічній практиці, наявна незначна група доказів на підтримку використання метотрексату при ПсА. У клінічних дослідженнях (n = 37), які були визначені як високоякісні для систематичного огляду, застосування метотрексату у дозі 7,5 мг на тиждень практично не мало ніякого впливу на показники хворобливості або набряку суглобів за 12 тижнів, але мало статистично значимий вплив на глобальну оцінку лікарем і пацієнтом.¹⁶⁶

1+
+

У клінічних випробуваннях (n = 72) метотрексату плюс циклоспорин проти метотрексат в поєднанні з плацебо у пацієнтів, що реагують на терапію одним метотрексатом, відзначалося поліпшення в обох групах без істотних відмінностей для визначення первинного чи вторинного результату.¹⁷⁰ Пацієнти, включені у дослідження, повинні були мати активне захворювання, незважаючи на мінімальний термін лікування до трьох місяців метотрексатом. Той факт, що в обох групах мало місце покращення в такій же мірі, може відображати поточну вигоду від метотрексату.

1-

С	Метотрексат може розглядатися як препарат для лікування псоріатичного артриту.
---	--

Національне агентство з безпеки пацієнтів (NPSA) розробило рекомендації, що стосуються безпечного призначення та моніторингу метотрексату.¹⁷¹

ЦИКЛОСПОРИН

У РКВ (n = 72) метотрексату плюс циклоспорин проти метотрексату плюс плацебо показана еквівалентність двох препаратів з точки зору ефективності без додаткової вигоди для артриту від застосування комбінованої терапії, але комбінована терапія продемонструвала більш високу токсичність.¹⁷⁰ 1-

D	Для звичайної терапії в лікуванні псоріатичного артриту не рекомендується додавання циклоспорину до метотрексату.
---	---

Було визначено два дослідження циклоспорину при ПсА. Обидва були недостатньої якості. У відкритому дослідженні порівняли циклоспорину до 3 г/добу (n = 36) у порівнянні з сульфасалазину до 3 г/добу (n = 32) у порівнянні з «симптоматичним лікуванням» із застосуванням НПЗП з додаванням (або без) преднізолону (N = 31) у період 24 тижні у пацієнтів з ПсА. Зменшення болю (візуальна оцінка) по аналоговій шкалі було значно вищим у групі циклоспорину (p < 0,05). Не було зареєстровано ніяких істотних відмінностей між групами для чисел, які досягли ACR 20 (44 % проти 44 % проти 36 %), ACR 50 (25 % проти 13 % проти 3 %) або ACR 70 (14 % проти 0 % проти 0 %).¹⁷² У РКВ порівнювали циклоспорин 3 мг/кг/день з ескалацією до максимум 5 мг/кг/день (N = 17) проти метотрексату 7,5 мг/тиждень (ескалація до максимум 15 мг на тиждень) (N = 18) у пацієнтів з ПсА. Результати не показали ніяких істотних відмінностей між групами, хіба що тільки група з метотрексатом продемонструвала зниження ШОЕ (p < 0,01).¹⁷³ 1-

Існує недостатньо доказів, щоб підтримати практичні рекомендації. По питанням використання циклоспорину для лікування важкого шкірного псоріазу, - див. розділ 6.3.3.1.

(✓)	Пацієнти не повинні чекати на провал терапії циклоспорином, перш ніж мати право на біологічну терапію псоріатичного артриту.
-----	--

СОЛІ ЗОЛОТА (ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВО) ТА ПЕРОРАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ЗОЛОТА

У невеликому плацебо-контрольованому дослідженні солей золота (внутрішньом'язово) (в.м.), визначеному для оцінки за допомогою систематичних оглядів, був зареєстрований статистично значимий вплив на інтегральний рахунок оцінки хворобливості для суглобів по шкалі, але даний лікарський засіб практично не впливає на показники ШОЕ чи болю. У невеликих контрольованих дослідженнях (18 пацієнтів у групі лікування, 36 - плацебо) не було виявлено відмінностей у рентгенографічних дослідженнях прогресії захворювання протягом 24 тижнів. У наступному невеликому дослідженні препаратів золота (внутрішньом'язово) (в порівнянні з 1+ +

пероральним препаратом золота та в порівнянні з плацебо), показники за рівнем вибуття через прояви токсичності були дуже високі в групі препарату золота в.м. (33 %). Переважно мали місце шкірні висипання і реакції слизових оболонок.^{164,167}

Систематичні огляди належної якості виявили одне плацебо-контрольоване дослідження перорального препарату золота по 3 мг/добу (група препарату золота - 93 пацієнта, 95 - плацебо); через три місяці дозування підвищували до 4,5 мг/добу. Показники припинення лікування у точці часу «шість місяців» через відсутність ефективності та прояви токсичності були подібні в обох групах, що свідчить про незначну ефективність і низьку токсичність препарату. У дослідженні не було виявлено статистично значимого впливу на показники набряку суглобів або на ESR.^{164,167}

В	Використання внутрішньом'язових або пероральних препаратів золота в лікуванні псоріатичного артриту не рекомендується за наявності варіантів менш токсичного лікування.
---	---

ІНШІ ЗАСОБИ ГРУПИ DMARD

Систематичний огляд належної якості дозволив виявити тільки одне дослідження (n = 12) азатіоприну при лікуванні ПсА.¹⁶⁴ Існує недостатньо доказів, щоб підтримати вказану рекомендацію.

Не було виявлено досліджень д-пеніциламіну в лікуванні ПсА, тому ніяких рекомендацій не надається.

ВИБІР ЗАСОБУ ГРУПИ DMARD

Не були визначені дослідження, що направлені на оцінку порівняльної ефективності лєфлуноміду, метотрексату і сульфасалазину. Не було виявлено досліджень, метою яких було б встановлення оптимального секвенування DMARD

(✓)	<p>При виборі DMARD і послідовності дозування DMARD слід враховувати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ переваги пацієнта; ■ тяжкість захворювань суглобів; ■ тяжкість захворювання шкіри; ■ супутні захворювання; ■ ризик побічних реакцій.
-----	--

7.3.4. ТЕРАПІЯ БІОЛОГІЧНИМИ ЗАСОБАМИ

Адалімуаб (по 40 мг кожні два тижні) ефективний у лікуванні пацієнтів з помірним та важким периферичним ПсА (> 3 хворобливих і опухлих

суглобів) через 12 і 24 тижні терапії. Існує значна різниця в кількісних показниках досягнутого покращення ACR 20 (39 – 58 % проти 14 – 16 %), 50 (25 % проти 2 %) і 70 (14 % проти 0 %) порівняно з плацебо на 12-му тижні. Поліпшення підтримується на термін 24 тижні.⁷⁴

1++

Відкрите розширене дослідження показало, що поліпшення при застосуванні адаліумабу підтримувалося на рівні 48 тижнів, і що наявне скорочення рентгенологічно-підтвердженого прогресування захворювання порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (середня зміна модифікованої загальної шкали Sharp 1 проти -0,2, $p < 0,001$). Найбільш частими побічними ефектами були інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт і реакції в місці ін'єкції.¹⁷⁴

1+

Етанерцепт ефективний у лікуванні від помірного до важкого периферичного ПсА (> 3 хворобливих і припухлі суглоби) після 12 тижнів терапії у 65 % пацієнтів, які досягли ACR 20, та 45 % при досягненні ACR 50 і 12 % - при досягненні ACR 70. У дослідженнях відповідь на лікування ПсА (як покращення PsARC) була досягнута у 85 % хворих. У відкритому розширеному дослідженні поліпшення при застосуванні етанерцепту підтримувалося на відповідному рівні на 24-му тижні і неконтрольовані оцінки віддалених результатів показали, що поліпшення може підтримуватися до 50 тижнів. Супутнє застосування метотрексату і етанерцепту не показало будь-якої додаткової короткострокової вигоди. В цих дослідженнях найбільш поширеним побічним ефектом Етанерцепту були реакції в місці ін'єкції. Етанерцепт може знизити швидкість радіологічної прогресії захворювання, хоча ці дані були проаналізовані протягом 24 тижнів, що є меншою тривалістю, ніж та, яка зазвичай рекомендована для аналізу рентгенографічного прогресування захворювання.¹⁶⁸

1++

Інфліксимаб є ефективним у лікуванні помірного та важкого периферичного ПсА (> 3 хворобливих і припухлих суглобів) після 16 тижнів терапії; при цьому була показана значна різниця в кількості пацієнтів, які досягли рівнів ACR 20 (65 % проти 9,6 %), ACR 50 (46,2 % проти 0 %) і ACR 70 (28,8 % проти 0 %). Покращення по ПсА (PsARC) було досягнуто у 75 % пацієнтів. Найбільш частими побічними ефектами Інфліксимабу були інфузійні реакції та утворення антитіл, хоча не встановлено, чи буде це відбуватися частіше, ніж для плацебо.¹⁶⁸

1++

У розширених відкритих дослідженнях найбільш поліпшення для Інфліксимабу встановлено для 24-го тижня (ACR 20 – 54 %, ACR 50 – 41 %, ACR 70 – 27 %) і на 54-му тижні.¹⁷⁵

1+

Адаліумаб, Етанерцепт та Інфліксимаб мають схожі профілі ефективності та негативного впливу. Фактори, що впливають на вибір препарату, включають

вартість, вподобання пацієнта і лікаря. Потрібні тривалі дослідження по фармаконагляду.

А	Адалімумаб, Етанерцепт або Інфліксимаб рекомендуються для лікування активного псоріатичного артриту у пацієнтів, які не відповіли на терапію, мали непереносимість або протипоказання до, щонайменше, двох засобів хворобо-модифікуючої терапії.
(√)	Відповідним пацієнтам, що одержують біологічну терапію, має бути запропонована можливість приєднатися до реєстрації у BADBIR (реєстрі довгострокової безпеки).
(√)	Використання засобів біологічної терапії в лікуванні псоріатичного артриту має відповідати принципам та рекомендаціям Британського товариства ревматології.

Існує недостатньо клінічних доказів користі будь-якого препарату при лікуванні ентезитів, дактилітів або аксіальних захворювань при псоріатичній артропатії. При лікуванні аксіальної хвороби мають бути виконані рекомендації настанови Британського товариства ревматології (BSR), які стосуються хвороби Бехтерева.¹⁷⁶

Коментар робочої групи: *Перед призначенням біологічної терапії робоча група рекомендує провести консультації спеціалістів (інфекціоніста, фтизіатра, пульмонолога та ін.) для вирішення питання про серйозність захворювання та призначення відповідного лікування.*

8. НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ

8.1. НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ТА НАВЧАННЯ ПАЦІЄНТІВ

У цьому розділі відображені питання, які можуть викликати найбільше занепокоєння пацієнтів та їх близьких та опікунів. Ці ключові питання призначені для використання фахівцями з охорони здоров'я при обговоренні псоріазу та ПсА з пацієнтами та особами, які здійснюють надання медичної допомоги, догляд і керівництво над випуском місцевих інформаційних матеріалів.

Інформація, що надається, є невід'ємною частиною будь-якої консультації. Необхідна послідовна і всебічна інформація для пацієнтів, щоб вони змогли зрозуміти свій стан і взяти участь у прийнятті рішень про лікування. Обидва захворювання, псоріаз і ПсА, носять хронічний характер і можуть змінювати картину і ступінь прогресу в часі, що супроводжується змінами в лікуванні. Ці зміни вимагають постійного обговорення та інформаційно-освітніх заходів.

Не були ідентифіковані ніякі наявні інформаційні матеріали, які найкраще підходять для навчання/інформування, або який тип інформації потрібно надати на будь-якому етапі лікування хворих, як для ново-виявлених, так і для пацієнтів, які отримують довгострокове лікування. В опитуванні п'яти груп підтримки «онлайн» для пацієнтів з псоріазом (n = 260) були повідомлені переваги цього джерела інформації - доступність, зручність, доступ до гарних порад, відсутність збентеження і почуття контролю.⁵⁶

Багато пацієнтів вказують на бажання брати участь у їх виборі лікування та догляду, але звіт показав, що тільки менша частина бере активну участь у цьому процесі.^{104,211} Дані свідчать про те, що вони мають багато незадоволених потреб щодо їх знань і лікування їхнього стану(ів).²¹²

Пацієнти, що беруть активну участь у наданні їм допомоги, продемонстрували велике задоволення від можливості участі в процесі лікування та догляду.²¹¹ Більш високий рівень знань пацієнта пов'язаний з більшою задоволеністю.¹⁰⁴ Однак, не обов'язково так, що ті, хто мав знання про своє захворювання протягом багатьох років, скористалися більшими знаннями про свій стан.⁵⁶ У дослідженні 149 польських пацієнтів з псоріазом майже третина учасників з псоріазом не могли дати ніяких рекомендацій для лікування та догляду за ними, хоча учасники мали середню тривалість захворювання 19,6 років.²¹³

D	Необхідно підтримувати активну участь пацієнтів у їх лікуванні та догляді.
D	Пацієнти повинні отримувати інформацію про свій діагноз, варіанти лікування та правильне застосування місцевого лікування.
(√)	Інформацію слід надавати пацієнтам після першої консультації і при

	першому використанні нового лікування.
(√)	Усна інформація повинна бути підкріплена письмовими матеріалами та іншими джерелами інформації, такими як групи підтримки або дані відповідних веб-сайтів.
(√)	Слід розглядати структуровану програму освіти з метою забезпечити пацієнтів інформацією, яку вони потребують відносно їх діагнозу, методів лікування і прогнозу.

8.2. ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ ДЛЯ НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ

Цей розділ дає приклади інформаційних матеріалів для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд, які можуть виявитися корисними на ключових етапах лікувального шляху пацієнта. Контрольний список був розроблений членами групи в індивідуальному порядку, залежно від їхнього досвіду та розуміння доказової бази. Контрольний список не є вичерпним або ексклюзивним. Інформація повинна відповідати тяжкості стану.

8.2.1. ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ПОЧАТКОВОГО ДІАГНОЗУ ПСОРИАЗУ

- Поясніть пацієнтам, що таке псоріаз і як діагностується хвороба.
- Поясніть, що псоріаз не заразний і обговоріть сімейну історію пацієнта.
- Поясніть непередбачуваний, але рецидивуючий характер псоріазу та те, що можуть відбуватися спалахи.
- Підкресліть пацієнтам, що псоріаз є довгостроковим, рецидивуючим станом, але може контролюватись із застосуванням відповідної терапії.
- Повідомте пацієнтам, що направленням у відділення дерматології може бути необхідним, коли діагноз неясний або хвороба має дуже обширні зони ураження.
- Підкресліть важливість інформування лікаря про болі у суглобах, наявність набряків або жорсткості для подальшого дослідження.
- Якщо присутні болі в суглобах, слід пояснити пацієнтам, що причина - ПА, що це відбувається у приблизно 1 з 5 пацієнтів за наявності псоріазу, і що вони можуть бути направлені до відділення ревматології для діагностики.
- Обговоріть наступні питання якості життя, наголошуючи, що ці питання можуть не відноситися до кожного конкретного випадку:
 - біль і свербіж шкіри;
 - питання зайнятості та процедури лікування під час роботи;
 - можливість стигматизації і впливу на повсякденну діяльність;
 - сімейне життя і відносини (у тому числі сексуальні відносини);
 - емоційні проблеми, такі як депресія, тривога і стрес.
- Переконайтеся, що пацієнти обізнані про підвищений ризик супутніх захворювань, наприклад, серцево-судинних, а також про важливість відвідання медичних оглядів, коли це буде необхідне.

- Обговоріть наступні чинники способу життя у зв'язку із супутніми захворюваннями псоріазу:
 - куріння і як зв'язатися зі службами підтримки відмови від куріння;
 - контроль ваги;
 - поради до вживання алкоголю.
- Слід забезпечити пацієнтів відповідною письмовою інформацією у форматі, що відповідає їх потребам (див. розділ 8.3 для інформації про листівки).
- Переконайтеся, що пацієнти знають, куди вони можуть звернутись для отримання додаткової інформації та підтримки (див. розділ 8.3 для джерел підтримки).

8.2.2. ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ

- Поясніть пацієнтам, що існують різні типи псоріазу і багато хворих можуть лікуватись із застосуванням різних процедур в амбулаторії первинної допомоги.
- Підкресліть пацієнтам, що метою лікування є зниження розміру бляшок, товщини і ступеню масштабування ураження і тим самим - поліпшення якості життя.
- Обговоріть різні варіанти лікування і забезпечте участь пацієнта у процесі прийняття рішень.
- Поясніть ризики, побічні ефекти і вигоди лікування, з метою допомогти пацієнтам зробити усвідомлений вибір.
- Обговоріть будь-які вимоги до моніторингу та оцінки поточної активності захворювання; поясніть будь-які результати моніторингу/оцінки.
- Переконайтеся, що пацієнти знають про те, як вони можуть допомогти собі самі, наприклад, переконавшись, що вони розуміють, як і коли застосовувати місцеві засоби лікування. Поясніть, що таке «розміром з палець», тобто відстань від кінчика вказівного пальця дорослої людини до першої складки. Один палець за два рази може охопити площу, що у дорослого вимірюється долонею.
- Пацієнтів, які мають намір зачати дитину і яким в певний час (при вагітності) протипоказане медикаментозне лікування, слід заохочувати обговорити плани за кілька місяців до цього, щоб виконати вимогу, при необхідності, про відповідний період «вимивання» ЛЗ.
- Проконсультуйте пацієнтів, як отримати доступ до консультації, щоб пацієнт виконував самостійно курс самопомоги.
- Заохочуйте пацієнтів з метою виявлення провокуючих факторів «запуску», якщо це можливо; також слід розробляти стратегії дій для спалахів (рецидивів).
- Поясніть ризики надмірного перебування на сонці.
- Проконсультуйте пацієнтів, щоб вони були обережними при розгляді нетрадиційних методів лікування та заохочуйте їх проконсультуватися у лікаря.
- Поясніть етапи надання допомоги та догляду (див. Розділ 3).

■ Проконсультуйте пацієнтів, що направленням до інших фахівців може бути доцільним, у тому числі за фахом:

- ревматологія;
- дерматологія;
- фахівець по догляду за лікуванням;
- охорона та гігієна праці;
- фізіотерапія;
- психологія.

■ Обговоріть психосоціальні питання, включаючи:

- самооцінку
- тілесний образ
- депресію і тривогу

8.2.3. ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ПОЧАТКОВОГО ДІАГНОЗУ «ПСОРІАТИЧНИЙ АРТРИТ»

■ Поясніть пацієнтам, що таке ПсА, як це пов'язано з псоріазом і як діагностується хвороба.

■ Поясніть непередбачуваний, але рецидивуючий характер ПсА і що можуть відбуватися спалахи.

■ Підкресліть пацієнтам, що захворювання на ПсА є довгостроковим, прогресуючим станом, але може контролюватись з відповідною терапією

■ Обговоріть наступні питання якості життя, наголошуючи, що ці питання можуть не відноситися до кожного конкретного випадку:

- біль і втома;
- питання зайнятості та процедури лікування під час роботи;
- можлива стигматизація і вплив на повсякденну діяльність;
- сімейне життя і відносини (у тому числі сексуальні відносини);
- емоційні проблеми, такі як депресія, тривога і стрес.

■ Переконайтеся, що пацієнти обізнані про підвищений ризик супутніх хвороб, наприклад, серцево-судинних захворювань, а також важливість відвідання медичних оглядів, коли це потрібно.

■ Обговоріть наступні чинники способу життя у зв'язку із супутніми захворюваннями псоріазу та ПсА:

- куріння і як зв'язатися зі службами підтримки відмови від куріння;
- контроль артеріального тиску;
- контроль ваги;
- поради щодо вживання алкоголю;
- обмеження вживання алкоголю, пов'язані з певними процедурами.

■ Забезпечте пацієнтів відповідною письмовою інформацією у форматі, що відповідає їх потребам (див. Розділ 8.3 для джерел листівок)

■ Переконайтеся, що пацієнти знають, де вони можуть отримати додаткову інформацію та підтримку (див. розділ 8.3 для джерел підтримки).

8.2.4. ЛІКУВАННЯ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

- Підкресліть пацієнтам, що метою лікування є контроль болю в суглобах, лікування скутості й ураження, що тим самим поліпшить якість життя і може запобігти інвалідності у довгостроковій перспективі.
- Обговоріть різні варіанти лікування і забезпечення пацієнтів, які беруть участь у процесі прийняття рішень.
- Поясніть ризики, побічні ефекти і вигоди лікування, з метою допомогти пацієнтам зробити усвідомлений вибір.
- Обговоріть будь-які вимоги до моніторингу та оцінки поточної активності захворювання; слід пояснити будь-які результати моніторингу/оцінки.
- Поясніть пацієнтам, що процедури лікування будуть контролюватись в партнерстві з ними.
- Поясніть, чому дотримання режиму часткової терапії вигідно для пацієнта. Слід обговорити можливі перешкоди для дотримання режиму і як їх можна подолати.
- Пацієнтів, які мають намір зачати дитину і які застосовують в даний час медикаментозне лікування, протипоказане при вагітності, слід заохочувати обговорити плани за кілька місяців до настання вагітності, щоб виконати вимогу, за необхідності, про відповідний період «вимивання» ЛЗ.

Слід проконсультувати пацієнтів, як отримати доступ до інформації і щоб пацієнт самостійно зміг виконувати курс самолікування.

- Заохочуйте пацієнтів з метою виявлення факторів запуску, якщо це можливо, і розробки стратегії дій для спалахів.
- Проконсультуйте пацієнтів, щоб вони були обережними при розгляді нетрадиційних методів лікування та заохочуйте їх проконсультуватися їх лікарем.
- Поясніть алгоритм лікування та догляду (див. Розділ 3).
- Проконсультуйте пацієнтів, що направлення до інших фахівців може бути доцільним у тому числі, за фахом:
 - фахівець по догляду за лікуванням;
 - гігієна праці;
 - фізіотерапія;
 - психологія.
- Обговоріть психо-соціальні питання, включаючи
 - тілесний образ;
 - депресію і тривогу.

8.3. ДЖЕРЕЛА ДОДАТКОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Лікування та догляд артритів в Шотландії

Блок 25А, Анісланд Бізнес Парк, Глазго, G13 1EU

Тел: 0808 800 4050

www.arthritiscare.org.uk

E-mail: scotland@arthritiscare.org.uk або helplines@arthritiscare.org.uk

Лікування та догляд артритів в Шотландії є добровільною організацією, що працюють з дітьми і пацієнтами, які страждають на артрит. Надає інформацію і підтримку з цілої низки питань, пов'язаних з артритом і самодопомогою в довгострокових умовах.

Дослідження артритів (ВЕЛИКОБРИТАНІЯ)

Копман Будинок, Сент-Мері Корт, Сент-Мері Гейт, Честерфілд, Дербшер, S41 7TD

Тел: 0870 850 5000

www.arc.org.uk • E-mail: info@arc.org.uk

Дослідження артритів (Великобританія) – фонд для вивчення причин і лікування артритів. Вони надають широкий спектр інформаційних листівок для пацієнтів з артритом.

Британська асоціація дерматологів (BAD)

Уіллан Хаус, 4 Фіцрой Сквер, Лондон, VV1T 5HQ

Тел: 0207 383 0266

www.bad.org.uk • Email: admin@bad.org.uk

Одна з цілей Британської асоціації дерматологів полягає у підвищенні обізнаності про всі аспекти захворювання шкіри. Ця неприбуткова організація надає широкий спектр інформаційних листівок для пацієнтів.

Британський фонд шкіри

4 Фіцрой Сквер, Лондон, VV1T 5HQ

www.britishskinfoundation.org.uk

Британський Фонд шкіри підтримує дослідження в області шкірних захворювань і надає широкий спектр інформації про лікування псоріазу та псоріатичного артритів.

Британське товариство ревматології (BSR)

Брід хаус, 18-20 Брід Лен, Лондон, EC4Y8EE

Тел: 020 7842 0900

www.rheumatology.org.uk

Британське товариство ревматології є зареєстрованою неприбутковою організацією в Англії та Уельсі. Товариство сприяє освіті, навчанню та інноваціям для тих, хто працює в галузі ревматології. Воно налічує понад 1500

членів, включаючи ревматологів, науковців та інших фахівців у галузі охорони здоров'я.

Асоціація Болю (Шотландія)

Крамонд Хаус, Крамонд Гліб Роад, Единбург, EH4 6NS

Тел: 0131 312 7955 • безкоштовний телефон: 08007836059

www.chronicpaininfo.org

Асоціація Болю (Шотландія) пропонує підтримку у суспільстві пацієнтів з хронічним болем. Вона забезпечує групи самостійної допомоги, що пропонують навчання контролю болю і фізичним вправам.

Альянс «Псоріаз і псоріатичний артрит» (PAPAA)

A/C 111, Сент-Олбанс, Хартфордшир, AL2 3JQ

Тел: 01923 672 837

www.papaa.org • E-mail: info@papaa.org

PAPAA є зареєстрованою в Англії та Уельсі неприбутковою організацією. PAPAA забезпечує вільний доступ до інформації широкого спектру для пацієнтів та освітні програми з усіх аспектів псоріазу та псоріатичного артрити. PAPAA видає журнал, що доступний за передплатою.

Асоціація псоріазу

Дік Коулз Хаус, 2 Квінсбрідж, Бедфорд-роуд, Нортгемптон, NN4 7BF

Телефон довіри: 0845 6760076 • Тел: 01604 251 620

www.psoriasis-association.org.uk • E-mail: mail@psoriasis-association.org.uk

«Асоціація псоріазу» є загально-британською організацією для пацієнтів, що страждають на псоріаз, у тому числі її членами можуть бути пацієнти, члени сімей хворих, особи, які здійснюють догляд, і працівники охорони здоров'я. Цілі Асоціації - підтримка пацієнтів, які мають псоріаз, підвищення обізнаності про псоріазі, а також фінансування дослідження причин виникнення, лікування та догляду псоріазу. «Асоціація псоріазу» видає інформаційні буклети з низки питань, включаючи псоріаз, ПсА, псоріаз волосистої частини голови, псоріаз чутливих зон шкіри, і ультрафіолетову світлотерапія.

«Псоріаз-Артрит Шотландія. Зв'язок з волонтерами» (PSALV)

Тел: 0131 556 4117

www.psoriasis-scotland.org.uk • E-mail: janice.johnson5@btinternet.com

PSALV є шотландською пацієнт-орієнтованою організацією для благодійної роботи і для народу Шотландії, яка має на меті покращити життя при псоріазі та у хворих на псоріатичний артрит. Організація працює з фахівцями охорони здоров'я та членами інших організацій з підвищення обізнаності про захворювання і пропонує широкий спектр інформації та підтримки. PSALV видає інформаційні листівки про псоріаз, ПсА, псоріаз нігтів та шкіри, псоріаз шкіри голови.

Інші корисні публікації

Буклет під назвою "Псоріаз на робочому місці" доступний для скачування:
www.unitetheunion.org/member_services/health_and_safety/health_and_safety_resources/

9. ВПРОВАДЖЕННЯ НАСТАНОВИ

У цьому розділі містяться поради про використання ресурсів, пов'язаних з реалізацією ключових клінічних рекомендацій, а також рекомендації з аудиту в якості інструменту впровадженню.

Реалізація національних клінічних рекомендацій є обов'язком кожної Ради медичного закладу і є невід'ємною частиною клінічної настанови. Повинні існувати на місці механізми для надання медичної допомоги відповідно до рекомендацій настанови. Причини будь-яких відмінностей слід оцінювати і звернутися за консультацією в разі потреби. Місцеві механізми повинні бути розроблені щодо реалізації національної настанови в окремих лікарнях, закладах і окремих медичних практиках.

9.1. РЕСУРСИ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ КЛЮЧОВИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Відсутність рекомендацій, як вважається, може коштувати більше 5 млн. фунтів стерлінгів, на що вказує повний аналіз впливу витрат. Були розглянуті також рекомендації потенційного впливу, що пацієнти з псоріазом мають отримати щорічний огляд в рамках первинної медичної допомоги.

Враховуючи розрахункову поширеність псоріазу в популяції від 1,5 до 3%, більше 100 000 пацієнтів страждають на це захворювання в Шотландії.¹ Щорічні шотландські оцінки числа хворих на псоріаз (zareєстрованих у первинній ланці охорони здоров'я), засновані на даних, отриманих з практики. У 2008/09 фінансовому році, за оцінками, мало місце 54 000 консультацій в Шотландії з практичним лікарем або медсестрою, або 9,9/1000 у популяції. Приблизно 37000 хворих на псоріаз мали консультації лікаря загальної практики або медсестри, принаймні, один раз, або 6,8/1000 з популяції.²¹⁴ Тому, не може бути zareєстрований новий додатковий попит на консультації в мережі первинної ланки для приблизно 63000 пацієнтів, що страждають на псоріаз, які в даний час не зверталися до лікаря загальної практики або медичної сестри. Розрахункова вартість консультації первинної ланки у Великобританії в 2008-09 була на рівні 35 фунтів стерлінгів.²¹⁵

Хоча вплив на національному рівні не буде вельми значним, було б зваженим дорахувати відносно скромну середню кількість на рівні 63 додаткових консультацій в закладах загальної практики на рік. Вплив може бути частково або повністю компенсований, якщо планована річна перевірка здоров'я для пацієнтів старше 40 років буде використана для проведення рекомендованого щорічного огляду для пацієнтів з псоріазом.²¹⁶ Навіть якби це було не так, то загальна вартість вирішення будь-яких незадоволених потреб не буде

перевищувати поріг ресурсів, необхідних для проведення повного аналізу впливу витрат.

9.2. АУДИТ ТЕПЕРІШНЬОЇ ПРАКТИКИ

Першим кроком у реалізації в клінічній практиці рекомендацій є отримання уявлення про сучасну клінічну практику. В цьому процесі можуть допомогти інструменти аудиту, розроблені на основі рекомендацій та настанови. Аудиторські інструменти повинні бути всеосяжними, але не вимагати багато часу для використання. Успішна реалізація рекомендацій і аудиту (на основі рекомендацій настанови) вимагають гарного зв'язку між персоналом та злагодженої роботи міждисциплінарної команди.

Нижче наведені ключові моменти для аудиту з метою надання допомоги в реалізації цієї настанови в закладі первинної медичної допомоги.

Діагностика та ефективне лікування псоріазу та псоріатичного артриту у дорослих

Розділ настанови	Ключовий момент для проведення аудиту
4.1.3	% пацієнтів з псоріазом, направлених до відділення ревматології для оцінки та діагностики при підозрі на ПсА
4.1.4	% пацієнтів з псоріазом, яким запропоновано заповнити анкету скринінгу ПсА, таку як PEST
5.5.2	% реферальних посилань для пацієнтів із псоріазом в ревматології (набряк суглобів, дактиліт або спинний біль зі значною ранковою скутістю)
4.2.1,4.2.3	% пацієнтів з тяжкими формами псоріазу, інформованих щодо підвищеного ризику серцево-судинних і метаболічних порушень
4.2.6	% пацієнтів з псоріазом або ПсА, які пройшли скринінг на депресію
4.2.6	% пацієнтів з псоріазом або ПсА, направлених до служб охорони психічного здоров'я
4.3.1	% пацієнтів з псоріазом, які отримують щорічний вимір по шкалі DLQI
5.5.1	% від письмових направлень до дерматології з показником DLQI
5.1	число (в середньому і діапазон) повторних рецептів на сильнодіючі кортикостероїди
5.3	% пацієнтів, які отримували новий засіб для місцевої

	терапії, а потім шеститижневу подальшу зустріч для опитування і огляду
5.3	% пацієнтів, які отримували > 1 паралельного рецепту для лікування від псоріазу
5.6	% пацієнтів з псоріазом, з якими зв'язалися з метою запропонувати щорічний огляд

9.3. СТРАТЕГІЯ ВПРОВАДЖЕННЯ

Реалізація цієї настанови буде заохочуватися і підтримуватися SIGN, Інститутом NHS QIS та за участі інших зацікавлених організацій. Стратегія впровадження даної настанови охоплює поширення, надання інструментів, таких як набори слайдів PowerPoint, освіти та інформаційно-просвітницької діяльності. Детальний опис стратегії доступний на сайті www.sign.ac.uk.

9.4. ДОДАТКОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ШОТЛАНДІЇ (NHS ШОТЛАНДІЯ) ВІД ПРОЕКТУ «ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ» (NHS QUALITY IMPROVEMENT) ШОТЛАНДІЇ І МЕДИЧНОГО КОНСОРЦІУМУ ШОТЛАНДІЇ

9.4.1. ПОРАДИ ШОТЛАНДСЬКОГО МЕДИЧНОГО КОНСОРЦІУМУ

Шотландський медичний консорціум (SMC) опублікував наступні поради, що відносяться до показань лікарських засобів для лікування псоріазу або ПА. Ця інформація була актуальна на момент публікації. Оновлення та повна інформація - доступні на веб-сайті, www.scottishmedicines.org.uk.

Видано	Назва препарату	Резюме рекомендації
8 лютого 2010	Уstekіnumаб (Stelara)	Прийнято (затверджено) для обмеженого використання в закладах охорони здоров'я Шотландії для лікування від помірного до важкого бляшкового псоріазу у дорослих, які не відповіли на лікування, або які мають протипоказання до лікування, або не переносять інших системних методів лікування, включаючи циклоспорин, метотрексат і псорален та лікування УФ-А (ПУФА). Продовження лікування повинно бути обмежене для пацієнтів, які досягли відповіді по PASI 75 протягом 16 тижнів.
10 серпня 2009	Кальціпотріол по 50 мкг / г /	Затверджено для використання в системі охорони здоров'я Шотландії для місцевого

	бетаметазон по 0.5 мг / г (Ксаміол Гель ®)	лікування шкіри голови від псоріазу
11 серпня 2008	Клобетазолу пропіонат (Етрівекс Шампунь)	Прийнято до використання для місцевого лікування помірного псоріазу голови у дорослих
9 червня 2008	Адалімумаб (Хьюміра ®)	Прийнято для обмеженого використання для лікування хронічного псоріазу у дорослих пацієнтів, які не відповіли на лікування (або є протипоказання, або не переносять іншої системної терапії), включаючи циклоспорин, метотрексат або ПУФА.
7 травня 2007	Інфліксімаб по 100 мг порошок для внутрішньовенного вливання (Ремікейд)	Прийнято для обмеженого використання для лікування важкої форми псоріазу у дорослих, які не відповіли на лікування (або є протипоказання, або не переносять іншої системної терапії), включаючи циклоспорин, метотрексат або ПУФА.
11 вересня 2006	Етанерцепт по 50 мг підшкірної ін'єкції (Енбрел)	Прийнято для використання в системі охорони здоров'я Шотландії для лікування активного і прогресивного псоріатичного артриту у дорослих, коли відповідь на попередній засіб модифікації хвороби протиревматичної медикаментозної терапії була неадекватною.
12 грудня 2005	Адалімумаб по 40 мг попередньо заповнений шприц для підшкірних ін'єкцій (Хьюміра®)	Прийнято для використання в системі охорони здоров'я Шотландії для лікування активного і прогресивного псоріатичного артриту у дорослих, коли відповідь на попередній засіб модифікації хвороби у курсі протиревматичної лікарської терапії була неадекватною.
12 грудня 2005	Кальціпотріол і бетаметазон, мазь (Дайвобет ®)	Прийнято для обмеженого використання в системі охорони здоров'я Шотландії для початкового місцевого лікування стабільного псоріазу. Його використання обмежене досвідом лікарів у лікуванні запальних захворювань шкіри. Дайвобет містить сильнодіючий стероїд, використання якого несе ризики дестабілізованого псоріазу і побічних ефектів від тривалого використання. Тривалість лікування не повинна перевищувати чотирьох тижнів.

12 липня 2004	Етанерцепт (Енбрел ®)	Прийнято для використання в системі охорони здоров'я Шотландії для лікування активного і прогресивного псоріатичного артриту у дорослих.
9 травня 2003	Кальцитріол 3 мкг/г для лікування псоріазу (Сілкіз Мазь ®)	Рекомендується для загального використання в системі охорони здоров'я Шотландії в лікуванні легкої та помірної форми псоріазу.

9.4.2 РЕКОМЕНДАЦІЇ ПРОЕКТУ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ (NHS QIS, ШОТЛАНДІЯ)

NHS QIS директивно підтвердив, що рекомендації NICE (Multiple) Настанова з Технології Оцінки № 199, для етанерцепту, інфліксимабу і адалімумабу для лікування псоріатичного артриту (Огляд технологій оцінки, Настанова 104 і 125), є дійсними для Шотландії, як і для Англії та для Уельсу.

10. НАУКОВА ДОКАЗОВА БАЗА

10.1. СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Доказова база для даної настанови була підготовлена відповідно до методології SIGN. Систематичний огляд літератури проводили з використанням чіткої стратегії пошуку, розробленої інформаційною службою проекту SIGN. Бази, по яким шукали інформацію, включають MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO і Cochrane Library. Повна інформація про пошуки даних, в тому числі критерії і стратегії пошуку, опубліковані на веб-сайті SIGN. Пошук в Інтернеті був проведений на різних веб-сайтах, включаючи американський National Guidelines Clearinghouse і Міжнародну мережу настанов. Основні результати були доповнені матеріалом, визначеним окремими членами групи розробників. Кожна з обраних робіт була критично оцінена двома членами групи з використанням стандартних методологічних контрольних списків SIGN; висновки були розглянуті в якості доказів.

10.1.1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ПОШУК ЗАПИТІВ ПАЦІЄНТІВ

На початку процесу розробки настанови інформаційної служби SIGN провели пошук літератури для виявлення якісних і кількісних показників досліджень, які були розглянуті як питання пацієнтів, що мають відношення до проблематики. Бази пошуку включали MEDLINE, EMBASE, CINAHL і PsycINFO. Результати були належно оброблені (у генеральній сукупності) та представлені по групам в індивідуальному порядку. Копія версії стратегії пошуку пацієнта на Medline є на веб-сайті SIGN.

10.2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

Група з розробки настанови не змогла визначити достатні докази, щоб відповісти на всі ключові питання, які наведені в цій настанові (див. Додаток 1). Було виявлено наступні області для досліджень:

Оцінка

- Розробка і перевірка інструменту оцінки для псоріазу та ПсА, який враховує потреби пацієнтів і лікарів, включає як об'єктивні, так і суб'єктивні заходи, і здатні відображати спектр впливу хвороби

Псоріаз/ ПА і фактори ризику по ІХС

- Рентабельність вимірювання факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС,СНД) для всіх пацієнтів з псоріазом (будь-якого ступеня тяжкості)

- Кількісне визначення справжнього ризику розвитку ІХС у пацієнтів з псоріазом (з розбивкою за ступенем тяжкості псоріазу і чи залежить ризик від статі, раси або інших супутніх факторів ризику)
- Довгострокова стратегія спостереження за факторами серцево-судинної безпеки НПЗП при псоріазі/ПсА

Місцева терапія

- Оцінка ефекту консультації «не у лікаря» (у медсестри або фармацевта) при оцінці PASI і подальше використання ресурсів охорони здоров'я (наприклад, медичні консультації) для пацієнтів, які використовують місцеві методи лікування
- Довгострокове спостереження за пацієнтами, які отримували сильнодіючі дуже потужні місцеві кортикостероїди, мали несприятливі наслідки, у тому числі загострення псоріазу
- Порівняння засобів короткого контакту - дитранол і розчин дьогтю (з кам'яновугільної смоли)
- Порівняння комбінованих препаратів (бетаметазон дипропіонат 0,05 % плюс кальципотріол /мазь/ з засобом клобетазол пропіонат 0,05 %, мазь)
- Порівняння альтернативних курсів на день (один раз на добу) кальципотріол 50 мкг/г (мазь) і або клобетазолу пропіонат 0,05 % (мазь) або бетаметазон дипропіонат 0,05 % (мазь) та один раз на добу двокомпонентний засіб (кальципотріол 50 мкг/г у поєднанні з бетаметазоном дипропіонатом 0,05%) мазь

Узгодження

- Якісне дослідження з метою дослідити переконання пацієнта щодо узгодження з призначеним лікуванням та додатковими методами лікування
- Вивчення факторів, що впливають на прихильність до лікування ПА
- Дослідження прихильності до лікування псоріазу, проведене з лікарем, так як більшість пацієнтів лікується в закладі первинної медичної допомоги та за наявних даних не може бути генералізованих даних по цим пацієнтам

Психо-соціальні заходи і надання підтримки

- Ефективність психологічної терапії і групи взаємної підтримки по псоріазу / ПА
- Якісні та кількісні дослідження з метою визначити наслідки психологічного стресу, в тому числі депресії і тривоги (по тяжкості захворювання) і спалахи

Світлолікування (фототерапія)

- Розробка методик світлодіодної (LED) терапії та інших нових технологій для фототерапії

- Ведення належного реєстру раку для пацієнтів, які перенесли сеанси фототерапії
- Дослідження ефективних моделей домашньої фототерапії
- Визначення спектру дії фототерапії при псоріазі

Системні та біологічні методи лікування

- Вплив раннього втручання при псоріазі та ПсА із застосуванням засобів DMARD для лікування супутньої патології, ураження суглобів та протидії інвалідизації, в порівнянні з пізнім втручанням
- Порівняльна ефективність і безпека лефлуноміду, сульфасалазину і метотрексату для лікування ПсА, в дозах, які регулярно використовуються в сучасній практиці

Інформація для пацієнтів і якість життя

- Інформаційні потреби пацієнтів з псоріазом і ПсА з точки зору термінів (при первісному діагнозі, при переході від одного виду лікування на інший), методи (індивідуальні консультації, інформаційні буклети, «он лайн») та встановлення потреб (консультації лікаря, практикуючої медсестри по розділам дерматологія / ревматологія, консультації фахівців по лікуванню та догляду, професійна кваліфікована консультація)
- Потреби пацієнтів з ПсА з точки зору інформації та освіти, питань ЯЖ, психосоціальної підтримки, участі у програмах допомоги і задоволеності пацієнтів
- Ідентифікація різних впливів ПсА по відношенню до діяльності в повсякденному житті
- Якісні дослідження медичних переваг і незадоволених потреб пацієнтів з псоріазом / ПсА в Шотландії.

10.3. ОГЛЯД І ОНОВЛЕННЯ

Ця настанова була випущена в 2010 році і буде переглядатися через три роки. Будь-які оновлення настанови в проміжний період будуть зазначені на сайті: www.sign.ac.uk.

11. РОЗРОБКА НАСТАНОВИ

11.1. ВСТУП

Проект SIGN є спільним для мережі лікарів, інших медичних працівників і організацій пацієнтів та є частиною проекту «NHS Quality Improvement» Шотландії. Настанови SIGN розробляються за участю міждисциплінарних груп практикуючих лікарів з використанням стандартної методології, заснованої на систематичному розгляді клінічних доказів. Більш детальна інформація про SIGN та методології розробки настанови містяться в документі "SIGN 50: Посібник з розробки настанов", доступний на www.sign.ac.uk.

11.2. ГРУПА РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ

Dr David Burden (<i>Голова</i>)	Консультант-дерматолог, Центр дерматології Алана Лайєлла, Західний госпіталь, Глазго
Mrs Rosemary Beaton	Представник пацієнтів, Глазго
Dr David Bilisland	Консультант-дерматолог, Загальний південний госпіталь, Глазго
Mr Stewart Campbell	Представник пацієнтів, Асоціація псоріазу
Dr Robert Dawe	Консультант-дерматолог, лікарня Ninewells, Данді
Dr Diane Dixon	Старший лектор, Школа психологічних наук і здоров'я, Університет Стратклайд
Dr Linda Grimmond	Консультант з медицини, гігієни і безпеки праці. Консультаційні послуги, Данді
Mrs Sandra Hanlon	Медична сестра з дерматології, Королівський госпіталь, Грінок
Dr Iain Henderson	Лікар загальної практики, Медична практика Кінгсвей, Глазго
Ms Michele Hilton Boon	Керівник програми, SIGN
Mrs Janice Johnson	Представник пацієнтів, директор PSALV-Псоріаз Шотландія, «Волонтери артриту», Единбург
Dr Alan Jones	Лікар загальної практики, Ньютон Стюарт
Dr Danny Kemmett	Консультант-дерматолог, Королівська лікарня Единбурга
Dr Joyce Leman	Консультант-дерматолог, Західна лікарня, Глазго

Dr Ayyakkannu Manivannan	Науковий радник. Лазерний захист (клінічний), NHS Грампіан та Університет Абердіна
Dr Lorna McHattie	Лектор, Школа фармації і наук про життя, Університет Роберта Гордона, Абердін
Dr David McKay	Консультант-дерматолог, Королівська лікарня Единбурга
Professor Harry Moseley	Консультант (клінічний та науковий), Фотобіологія, Лікарня та Медична школа Найнвеллс, Данді
Dr Tony Ormerod	Науковець з дерматології, кафедра прикладної медицини, Університет Абердіна та почесний консультант-дерматолог, Королівська лікарня Абердіна
Dr Gozde Ozakinci	Викладач психології здоров'я, Університет Сент-Ендрюс
Dr Ruth Richmond	Консультант-ревматолог, Бордерс Дженерал Госпіталь, Мелроус
Mrs Lynne Smith	Співробітник з питань інформації, SIGN
Dr Derek Stewart	Пошуковець-фармацевт, Robert Gordon University, Абердін
Anne Thorrat	Медсестра (Псоріаз/Дослідження), Західна лікарня, Глазго
Dr Hilary Wilson	Консультант-ревматолог, Стобхілл Госпіталь, Глазго

Формування складу групи в індивідуальному порядку було підтверджено після консультацій з організаціями-членами SIGN. Всі члени групи в індивідуальному порядку подали заяви про конфлікт інтересів; більш докладну інформацію про них можна отримати за запитом від адміністратора SIGN.

Розробка настанови та досвід складання оглядів літератури, підтримка і сприяння були надані адміністрацією проекту SIGN. Зокрема, наступні співробітники одержали подяки за участь.

Пан Юан Бремнер	Координатор Настанови
Пані Мері Диз	Розподіл (даних) і координатор офісу
Пані Леслі Форсайт	Координатор Подій і Виконавчий секретар Ради
Пані Карен Грем	Директор з участі пацієнтів у дослідженні
Пані Сіан Маккарті	Директор з участі пацієнтів у дослідженні
Пан Стюарт Невілл	Дизайнер Публікації
Пані Кеті Керр	Помічник з адміністративних питань

11.3. ПОДЯКИ

В індивідуальному порядку SIGN дякує колишнім членам групи, які внесли вклад у розвиток даної настанови.

Професор Скотт М Брайсон Провідний фахівець в галузі фармацевтичної охорони здоров'я, фармації і прописування ЛЗ, Глазго

Д-р Джон Харві Консультант з ревматології і лікар, Госпіталь Райгмор, Інвернесс

SIGN хотів би також подякувати пані Ангелу Стадер за її внесок у якості доповідача на національному відкритому засіданні. SIGN дякує д-ру Аннемарі ван Гелсум, пану Мюррею Беллу і пану Девіду Скотту з ІСД, NHS Національного проекту Шотландії, за надання даних про псоріаз / ПА в закладах первинної медико-санітарної допомоги Шотландії. Дякуємо д-ру Сьюзен Майлс і міс Хільді Іменго з NHS QIS за аналіз та інтерпретацію даних про псоріаз / ПА в первинній ланці охорони здоров'я в Шотландії.

11.4. КОНСУЛЬТАЦІЇ ТА ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА

11.4.1. НАЦІОНАЛЬНА ВІДКРИТА НАРАДА

Національна відкрита нарада є основним консультативним заходом під час розробки настанов SIGN, в яких група з розробки настанови представляє свої проекти рекомендацій для першого обговорення. Національна відкрита нарада для цієї настанови відбулася 1 жовтня 2009 року, у ній взяли участь 157 представників усіх ключових спеціальностей, що мають відношення до проблеми, та представники громадськості. Цей проект був також доступний на веб-сайті SIGN протягом обмеженого періоду, щоб учасники, відсутні на засіданні, змогли зробити свій внесок у розробку настанови.

11.4.2. РЕЦЕНЗІЇ ФАХІВЦІВ

Проект цієї настанови також отримав відгуки від наступних незалежних експертів, яким було запропоновано прокоментувати в першу чергу повноту і точність інтерпретації доказової бази, що підтримує рекомендації, які містяться в настанові. ГРН зверталась до кожного коментаря, зробленого зовнішнім рецензентом, і повинна була виправдати будь-яку незгоду із зауваженнями рецензентів.

SIGN дуже вдячний всім цим експертам за їх внесок у настанову.

Dr Andrew Affleck Консультант дерматолог і дерматологічний хірург, лікарня Найнвеллс, Данді, для шотландського дерматологічного товариства

Dr Vera Araujo-Soares Старший викладач психології здоров'я, Інститут Здоров'я і суспільства, факультет медичних наук, Університет Ньюкасла

Professor Scott M Bryson	Провідний спеціаліст в галузі фармацевтичної охорони здоров'я, фармації та прописування, Глазго
Mr David Chandler	Головний виконавчий директор, Альянс «Псоріаз і псоріатичний артрит» (РАРАА), Сент-Олбанс
Mrs Maureen Cox	Клінічний фахівець, медсестра в ревматології, ортопедичний центр Наффілд, Оксфорд та Голова форуму ревматології RCN
Ms Ann Davies	Клінічний фахівець медсестра (дерматологія), Валлійський Інститут дерматології, Університетська лікарня Уельсу, Кардіффі, для групи британської дерматологічної клініки догляду
Dr Val Doherty	Медичний радник (в дерматології), Королівська лікарня Единбургу
Dr Stewart Douglas	Консультант-дерматолог (люди похилого віку), лікарня Монкландс, Ейрдрі
Professor James Ferguson	Глава відділу фотобіології/консультант-дерматолог, лікарня Найнвеллс та Медична школа, Данді
Ms Katy Green	Регіональний менеджер з розвитку, Південна Шотландія, Проект протидії артрити у Шотландії, Глазго
Dr Diana Harcourt	Фахівець з інформації по психології здоров'я і співдиректор університету Західної Англії (Центр Зовнішнього вигляду досліджень), Брістоль, для Британського психологічного товариства
Dr Khalid Hassan	Асоційований фахівець з дерматології, Лікарня Долина Левен, Олександрія
Dr Phillip Helliwell	Старший викладач ревматології, Інститут молекулярної медицини Лідс, Університет Лідс
Sister Donna Hood	Клінічний фахівець, медсестра (Ревматологія), Гомпїталь Нової Вікторії, Глазго
Professor Neil McHugh	Професор ревматології, Королівський Національний госпіталь при ревматичних захворюваннях, Бат
Dr Jon Norris	Консультант -Дерматолог, Королівська лікарня Дамфріс і Галлоуей
Mrs Sharon Pflieger	Консультант в галузі фармацевтичної охорони здоров'я, NHS
Dr Thomas Pullar	Консультант - ревматолог, лікарня Найнвеллс, Данді
Professor David Reid	Президент, Шотландське товариство ревматології / Начальник відділу прикладної медицини та тимчасовий співдиректор Інституту медичних наук, Школа медицини і стоматології, Університет Абердіна
Professor Nichola Rumsey	Спів-директор університету Західної Англії (Центру Зовнішніх досліджень), Брістоль, для Британського психологічного товариства
Ms Sheila Robertson	Медсестра-фахівець (Дерматологія), Госпіталь Вікторії,

Dr Catherine Smith	Кірккалді, для медсестер Групи Британський дерматології Консультант-дерматолог, Інститут дерматології Святого Іоанна, для Британської асоціації дерматологів
Dr Julia Schofield	Старший викладач, Школа післядипломної медицини, Університет Хартфордшир
Dr Malcolm Steven	Лікар-консультант, Департамент медицини-ревматології, лікарня Райгмор, Інвернесс
Dr Richard Warren	Старший викладач і почесний консультант - дерматолог, центр дерматології, Університет Манчестера

11.4.3 РЕДАКЦІЙНА ГРУПА SIGN

Після остаточного контролю якості, настанова була розглянута редакційною групою, що включає відповідних представників спеціальності у Раді SIGN, з метою гарантувати, що коментарі фахівців-рецензентів були розглянуті належним чином і що будь-який ризик порушень у процесі розробки керівних принципів у цілому було зведено до мінімуму.

Редакційна група настанови:

Доктор Кейт Браун	Голова SIGN; співредактор
Д-р Сара Твадл	Директор SIGN; співредактор
Д-р Роберта Джеймс	Директор з Програми SIGN
Пані Беатріс Кант	Менеджер програми, SIGN
Доктор Ніл Гайндман	RCGP-Шотландія

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

SIGN 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (2010)

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):263-71.
2. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:1040-7.
3. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):272-84.
4. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):401-7.
5. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1493-9.
6. Ginsburg IH, Link BG. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(1):53-63.
7. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4):685-704.
8. Scottish Skincare Conditions Industry Group. Skincare Conditions in Scotland: What the healthcare professionals think. 2008. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: <http://www.abpi.org.uk/Scotland/pdf/SSCIGSurveyFinalReportOct08.pdf>
9. Eedy D, Burge S, Potter J, Ingham J, Lowe D. An audit of the provision of dermatology services in secondary care in the United Kingdom with a focus on the care of people with psoriasis. *British Association of Dermatologists*; 2008. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: http://www.bad.org.uk/Portals/_Bad/Audits/BAD%20Psoriasis%20Audit%2018.02.08.pdf
10. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):136-9.
11. Horne R, J. W, Barber N, R. E, Morgan M, Cribb A, et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. London: National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D (NCCSDO); 2005. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: http://www.medslearning.leeds.ac.uk/pages/documents/useful_docs/76-final-report%5B1%5D.pdf
12. Kaufman G, Birks Y. Strategies to improve patients' adherence to medication. *Nurs Stand* 2009;23(49):51-7.
13. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: www.bnf.org

14. Guidance on prescribing. In: British National Formulary No. 60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.
15. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash O. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(SUPPL. 2):ii14-7.
16. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):784-8.
17. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, Fitzgerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 2003;42(12):1460-8.
18. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3279-89.
19. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264-72.
20. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
21. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159(Suppl. 2):2-9.
22. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):1031-42.
23. Ibrahim G, Buch M, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(3):469-74.
24. Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, Mody E, Qureshi AA. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):581-7.
25. Gladman D, Schentag C, Tom B, Chandran V, Brockbank J, Rosen C, et al. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: The Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis* 2008;68(4):497-501.
26. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):398-400.
27. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londono J, Valle R, et al. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol* 2006;12(5):226-9.

28. Dreier J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: A population-based study. *Acta Derm Venereol* 2008;88(6):561-5.
29. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296(14):1735-41.
30. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159(4):895-902.
31. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):829-35.
32. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1559-65.
33. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):61-7.
34. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135(12):1479-84.
35. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994;130(4):473-7.
36. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med* 2007;120(11):953-9.
37. Wolke K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009;89(5):492-7.
38. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008;19(1):5-21.
39. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(7):321-8.
40. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, Swift GL, Newcombe RG, Holt PJ, et al. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Br J Dermatol* 1992;127(1):18-21.
41. Higgins EM, Peters TJ, du Vivier AWP. Smoking, drinking and psoriasis. *Br J Dermatol* 1993;129:749-50.
42. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol* 2004;45(3):155-9.
43. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(6):383-92.
44. de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):140-7.

45. Wahl AK, Gjengedal E, Hanestad BR. The bodily suffering of living with severe psoriasis: In-depth interviews with 22 hospitalized patients with psoriasis. *Qual Health Res* 2002;12(2):250-61.
46. Fox FE, Rumsey N, Morris M. «Ur skin is the thing that everyone sees and you cant change it!»: Exploring the appearance-related concerns of young people with psoriasis. *Dev Neurorehabil* 2007;10(2):133-41.
47. Uttjek M, Nygren L, Stenberg B, Dufaker M. Marked by visibility of psoriasis in everyday life. *Qual Health Res* 2007;17(3):364-72.
48. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: The treatment and management of depression in adults. London: NICE; 2009. (NICE guideline CG90). [cited 17 Sep 2010]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.Pdf>
49. Gilbody S, Richards D, Barkham M. Diagnosing depression in primary care using self-completed instruments: UK validation of PHQ-9 and CORE-OM. *Br J Gen Pract* 2007;57(541):650-2.
50. Kirby B, Richards H, Woo P, Hindle E, Main CJ, Griffiths CE. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1):72-6.
51. Borman P, Toy GG, Babaoglu S, Bodur H, Ciliz D, Alli N. A comparative evaluation of quality of life and life satisfaction in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26(3):330-4.
52. Finzi A, Colombo D, Caputo A, Andreassi L, Chimenti S, Vena G, et al. Psychological distress and coping strategies in patients with psoriasis: The PSYCHAE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(9):1161-9.
53. Fouere S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(Suppl 3):2-6.
54. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CEM, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res* 2001;50(1):11-5.
55. Young M. The psychological and social burdens of psoriasis. *Dermatol Nurs* 2005;17(1):15-9.
56. Idriss SZ, Kvedar JC, Watson AJ. The role of online support communities. Benefits of expanded social networks to patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2009;145(1):46-51.
57. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, McElhone K, Markham T, Rogers S, et al. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol* 2003;139(6):752-6.
58. Verhoeven EW, Kraaimaat FW, de Jong EM, Schalkwijk J, van de Kerkhof PC, Evers AW. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161(2):295-9.
59. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):82-7.

60. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139(11):1425-9.
61. Hannuksela A, Pukkala E, Hannuksela M, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish patients with psoriasis treated with trioxsalen bath ΠΥΦΑ. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(5 Pt 1):685-9.
62. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137(6):778-83.
63. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126(10):2194-201.
64. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: Results of the ΠΥΦΑ followup study. *Arch Dermatol* 2006;142(9):1132-5.
65. Stern RS, Vakeva LH, Bauer E, Koo J, Epstein JH, Wolf J, et al. Noncutaneous malignant tumors in the ΠΥΦΑ follow-up study: 1975-1996. *J Invest Dermatol* 1997;108(6):897-900.
66. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990;85(8):962-3.
67. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982;106(3):323-30.
68. Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008;159(4):956-60.
69. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):955-9.
70. Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999;141(2):185-91.
71. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.
72. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159(5):997-1035.
73. National Institute for Health and Clinical Excellence. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. London: NICE; 2006. (NICE technology appraisal guidance 103). [cited 17 Sep 2010]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf>
74. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. London: NICE; 2008. (NICE technology appraisal guidance 146). [cited 17 Sep 2010]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA146Guidance.pdf>
75. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. London: NICE; 2008. (NICE technology appraisal guidance

- 134). [cited 17 Sep 2010]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA134Guidance.pdf>
76. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):24-35.
77. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii49-54.
78. Healy PJ, Helliwell PS. Psoriatic arthritis quality of life instrument: an assessment of sensitivity and response to change. *J Rheumatol* 2008;35(7):1359-61.
79. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286-91.
80. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5.
81. National Institute for Health and Clinical Excellence. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. London: NICE; 2006. (NICE technology appraisal guidance104). [cited 17 Sep 2010]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA104guidance.pdf>
82. British Society for Rheumatology. BSR guideline for prescribing TNF α blockers in adults with ankylosing spondylitis. London: British Society for Rheumatology; 2004. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/p/prescribing_tnf_alpha_blockers_in_adults_with_ankylosing_spondylitis.pdf
83. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
84. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer Jr AB. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003;9(1):2.
85. Goodfield M, Kownacki S, Berth-Jones J. Double-blind, randomised, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2004;15(1):14-22.
86. Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. A systematic review of treatments for guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2001;145(6):891-4.
87. Andreassi L, Giannetti A, Milani M. Efficacy of betamethasone valerate mousse in comparison with standard therapies on scalp psoriasis: An open, multicentre, randomized, controlled, cross-over study on 241 patients. *Br J Dermatol* 2003;148(1):134-8.
88. Breneman DL, Davis M, Berger V, Chaney R. A double-blind trial comparing the efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate lotion with fluocinonide solution in the treatment of severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 1992;3(1):19-21.

89. Ellis CN, Menter MA. A randomized, blinded comparison of amcinonide lotion and fluocinonide solution in patients with psoriasis of the scalp. *Curr Ther Res Clin Exp* 1989;46(3):471-7.
90. Griffiths CEM, Finlay AY, Fleming CJ, Barker JNWN, Mizzi F, Arsonnaud S. A randomized, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2006;17(2):90-5.
91. J emec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, de Unamuno P, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(3):455-63.
92. Klaber MR, Hutchinson PE, Pedvis-Leftick A, Kragballe K, Reunala TL, Van de Kerkhof PC, et al. Comparative effects of calcipotriol solution (50 micrograms/ml) and betamethasone 17-valerate solution (1 mg/ml) in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;131(5):678-83.
93. Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, de Waard-van der Spek FB, Acebes LO, Figueiredo A, et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05% and calcipotriol solution 0.005%: a randomized comparison of efficacy and safety in subjects with scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16(1):31-6.
94. V an De Kerkhof PCM, Hoffmann V, Anstey A, Barnes L, Bolduc C, Reich K, et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: A randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;160(1):170-6.
95. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33(7):1452-6.
96. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, al e. Treatment of intertriginous psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):120-4.
97. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
98. Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, Manuel JC, Balkrishnan R. Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2):212-6.
99. Y entzer BA, Yelverton CB, Pearce DJ, Camacho FT, Makhzoumi Z, Clark A, et al. Adherence to acitretin and home narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):577-81.
100. Storm A, Benfeldt E, Andersen SE, Serup J. A prospective study of patient adherence to topical treatments: 95% of patients underdose. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(6):975-80.

101. Feldman SR, Camacho FT, Krejci-Manwaring J, Carroll CL, Balkrishnan R. Adherence to topical therapy increases around the time of office visits. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(1):81-3.
102. Zaghoul SS, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2004;140(4):408-14.
103. Dowell J, Hudson H. A qualitative study of medication taking behaviour in primary care. *Fam Pract* 1997;14(5):369-75.
104. Renzi C, Di Pietro C, Gisondi P, Chinni LM, Fazio M, Ianni A, et al. Insufficient knowledge among psoriasis patients can represent a barrier to participation in decision-making. *Acta Derm Venereol* 2006;86(6):528-34.
105. de Korte J, Van Onselen J, Kownacki S, Sprangers MA, Bos JD. Quality of care in patients with psoriasis: an initial clinical study of an international disease management programme. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(1):35-41.
106. Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2.
107. Caca-Biljanovska NG, V'ickova-Laskoska MT. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: Prospective randomized study. *Croat Med J* 2002;43(6):707-12.
108. Dogan B, Karabudak O, Harmanyeri Y. Antistreptococcal treatment of guttate psoriasis: A controlled study. *Int J Dermatol* 2008;47(9):950-2.
109. Bacle I, Meges S, Lauze C, Macleod P, Dupuy P. Sensory analysis of four medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol* 1999;38(10):784-6.
110. Bernstein S, Donsky H, Gulliver W, Hamilton D, Nobel S, Norman R. Treatment of mild to moderate psoriasis with Relieva, a Mahonia aquifolium extract--a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2006;13(2):121-6.
111. Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, Bleehen SS. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988;1(8582):378-80.
112. Bjørneboe A, Smith AK, Bjørneboe GE, Thune PO, Drevon CA. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on clinical manifestations of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;118(1):77-83.
113. Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of highly concentrated saline spa water baths followed by UVB compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Altern Complement Med* 2007;13(7):725-32.
114. Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of low concentrated saline spa water baths followed by ultraviolet B (UVB) compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(8):1027-37.
115. Brown AC, Koett J, Johnson DW, Semaskvich NM, Holck P, Lally D, et al. Effectiveness of kukui nut oil as a topical treatment for psoriasis. *Int J Dermatol* 2005;44(8):684-7.

116. Cheesbrough MJ. Treatment of psoriasis with 30% Dead Sea salt lotion. *J Dermatolog Treat* 1992;3(4):201-3.
117. Collier PM, Ursell A, Zaremba K, Payne CM, Staughton RC, Sanders T. Effect of regular consumption of oily fish compared with white fish on chronic plaque psoriasis. *Eur J Clin Nutr* 1993;47(4):251-4.
118. Costantino M, Nappi G, Contaldi E, Lampa E. Effectiveness of sulphur spatherapy in psoriasis: Clinical-experimental study. *Med Clin Term* 2005;18(58):127-37.
119. David M, Tsukrov B, Adler B, Hershko K, Pavlotski F, Rozenman D, et al. Actinic damage among patients with psoriasis treated by climatotherapy at the Dead Sea. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3 Pt 1):445-50.
120. Dawe RS, Yule S, Cameron H, Moseley H, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153(3):613-9.
121. El-Azhary RA, Peters MS, Pittelkow MR, Kao PC, Muller SA. Efficacy of vitamin D3 derivatives in the treatment of psoriasis vulgaris: A preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1993;68(9):835-41.
122. Elkayam O, Ophir J, Brener S, Paran D, Wigler I, Efron D, et al. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19(3):77-82.
123. Escobar SO, Achenbach R, Iannantuono R, Torem V. Topical fish oil in psoriasis--a controlled and blind study. *Clin Exp Dermatol* 1992;17(3):159-62.
124. Even-Paz Z, Efron D, Kipnis V, Abels DJ. How much Dead Sea sun for psoriasis? *J Dermatolog Treat* 1996;7(1):17-9.
125. Even-Paz Z, Gumon R, Kipnis V, Abels DJ, Efron D. Dead Sea sun versus Dead Sea water in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat* 1996;7(2):83-6.
126. Fairris GM, Lloyd B, Hinks L, Perkins PJ, Clayton BE. The effect of supplementation with selenium and vitamin E in psoriasis. *Ann Clin Biochem* 1989;26(Pt 1):83-8.
127. Gambichler T, Rapp S, Senger E, Altmeyer P, Hoffmann K. Balneophototherapy of psoriasis: highly concentrated salt water versus tap water--a randomized, one-blind, right/ left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17(1):22-5.
128. Grimaldi FF, Florio M, Satriano RA, Ruocco V. Treatment of psoriasis with eicosapentaenoic acid: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1989;43(2):131-9.
129. Grimminger F, Mayser P, Papavassilis C, Thomas M, Schlotzer E, Heuer KU, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. Rapid improvement of clinical manifestations and changes in neutrophil leukotriene profile. *Clin Investig* 1993;71(8):634-43.
130. Gulliver WP, Donsky HJ. A report on three recent clinical trials using Mahonia aquifolium 10% topical cream and a review of the worldwide clinical experience with

Mahonia aquifolium for the treatment of plaque psoriasis. *Am J Ther* 2005;12(5):398-406.

131. Gupta AK, Ellis CN, Tellner DC, Anderson TF, Voorhees JJ. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;120(6):801-7.

132. Habermann Neto T, De Castro Pupo Nogueira Neto J. Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of psoriasis. *Rev Bras Med* 1994;51(6):779-83.

133. Halevy S, Giryes H, Friger M, Grossman N, Karpas Z, Sarov B, et al. The role of trace elements in psoriatic patients undergoing balneotherapy with Dead Sea bath salt. *Isr Med Assoc J* 2001;3(11):828-32.

134. Halevy S, Giryes H, Friger M, Sukenik H. Dead sea bath salt for the treatment of psoriasis vulgaris: A doubleblind controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;9(3):237-42.

135. Henneicke-von ZHH, Mrowietz U, Färber L, Bruck-Borchers K, Schober C, Huber J, et al. Highly purified omega-3- polyunsaturated fatty acids for topical treatment of psoriasis. Results of a double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Br J Dermatol* 1993;129(6):713-7.

136. Jerner B, Skogh M, Vahlquist A. A controlled trial of acupuncture in psoriasis: no convincing effect. *Acta Derm Venereol* 1997;77(2):154-6.

137. Lassus A. Colloidal silicic acid for the treatment of psoriatic skin lesions, arthropathy and onychopathy. A pilot study. *J Int Med Res* 1997;25(4):206-9.

138. Lassus A, Forsström S. A double-blind study comparing oleum horwathiensis with placebo in the treatment of psoriasis. *J Int Med Res* 1991;19(2):137-46.

139. Léauté-Labrèze C, Saillour F, Chêne G, Cazenave C, Luxey-Bellocq ML, Sanciaume C, et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: lessons from the Salies de Béarn randomized study. *Arch Dermatol* 2001;137(8):1035-9.

140. Lee I, Maibach H. Sea water salts: Effect on inflammatory skin disease - An overview. *Dermatol Beruf Umwelt* 2004;52(2):62-6.

141. Madland TM, Bjorkkjaer T, Brunborg LA, Froyland L, Berstad A, Brun JG. Subjective improvement in patients with psoriatic arthritis after short-term oral treatment with seal oil. A pilot study with double blind comparison to soy oil. *J Rheumatol* 2006;33(2):307-10.

142. Mayser P, Grimm H, Grimminger F. n-3 fatty acids in psoriasis. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 1):S77-82.

143. Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E, et al. Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a doubleblind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(4):539-47.

144. Oliwiecki S, Burton JL. Evening primrose oil and marine oil in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(2):127-9.

145. Pandey SS, Jha AK, Kaur V. Aqueous extract of Neem leaves in treatment of psoriasis vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1994;60(2):63-7.

146. Pehr K, Forsey RR. Why don't we use vitamin E in dermatology? *CMAJ* 1993;149(9):1247-53.
147. Schiener R, Brockow T, Franke A, Salzer B, Peter RU, Resch KL. Bath ΠΥΦΑ and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 2007;143(5):586-96.
148. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wolfl G, Landthaler M, Glassl A, Walther T, et al. Evaluation of a multicentre study of synchronous application of narrowband ultraviolet B phototherapy (TL-01) and bathing in Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142(4):740-7.
149. Serwin AB, Mysliwiec H, Hukalowicz K, Porebski P, Borawska M, Chodynicka B. Soluble tumor necrosis factor-α receptor type 1 during selenium supplementation in psoriasis patients. *Nutrition* 2003;19(10):847-50.
150. Serwin AB, Wasowicz W, Chodynicka B. Selenium supplementation, soluble tumor necrosis factor-α receptor type 1, and C-reactive protein during psoriasis therapy with narrowband ultraviolet B. *Nutrition* 2006;22(9):860-4.
151. Siddiqui MA, Al-Khawajah MM. Vitamin D3 and psoriasis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Dermatol Treat* 1990;1(5):243-5.
152. Søyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L, et al. Effect of dietary supplementation with very-longchain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 1993;328(25):1812-6.
153. Stücker M, Memmel U, Hoffmann M, Hartung J, Altmeyer P. Vitamin B(12) cream containing avocado oil in the therapy of plaque psoriasis. *Dermatology* 2001;203(2):141-7.
154. Tsourelis-Nikita E, Menchini G, Ghersetich I, Hercogova J. Alternative treatment of psoriasis with balneotherapy using Leopoldine spa water. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(3):260-2.
155. Verdolini R, Bugatti L, Filosa G, Mannello B, Lawlor F, Cerio RR. Old fashioned sodium bicarbonate baths for the treatment of psoriasis in the era of futuristic biologics: an old ally to be rescued. *J Dermatolog Treat* 2005;16(1):26-30.
156. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999;49(447):823-8.
157. Zulfakar MH, Edwards M, Heard CM. Is there a role for topically delivered eicosapentaenoic acid in the treatment of psoriasis? *Eur J Dermatol* 2007;17(4):284-91.
158. Centre for Change and Innovation for NHSScotland. CCI Patient Pathways Dermatology Psoriasis. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: <http://www.pathways.scot.nhs.uk/Dermatology/Dermatology%20Psoriasis%2023Sep05.htm>
159. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008;216(4):366-72.
160. Palmer KT, Cox RAF, Brown I. *Fitness for work: the medical aspects*. 4th ed. Oxford University Press; 2007.

161. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002;62(17):2447-57.
162. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN guideline No. 97). [cited 20 Sep 2010]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>
163. El Miedany Y, Palmer D, El Gaafary M. Diagnosis of early arthritis: outcomes of a nurse-led clinic. *Br J Nurs* 2006;15(7):394-9.
164. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33(7):1422-30.
165. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33(7):1439-41.
166. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3.
167. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):855-9.
168. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(31):1-239.
169. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1939-50.
170. Fraser AD, Van Kuijk AWR, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):859-64.
171. National Patient Safety Agency. Improving compliance with oral methotrexate guidelines. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: <http://www.npsa.nhs.uk/nrls/alerts-and-directives/alerts/methotrexate/>
172. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(10):2274-82.
173. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(5):589-93.
174. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):476-88.
175. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, B. Z, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(4):498-505.

176. British Society for Rheumatology. Clinical Guidelines: Ankylosing spondylitis. London: British Society of Rheumatology. [cited 17 Sep 2009]. Available from url: http://www.rheumatology.org.uk/guidelines/guidelines_as
177. Woods AL, Rutter KJ, Gardner LS, Lewis VJ, Saxena S, George SA, et al. Inpatient management of psoriasis: A multicentre service review to establish national admission standards. *Br J Dermatol* 2008;158(2):266-72.
178. Schmitt J, Heese E, Wozel G, Meurer M. Effectiveness of inpatient treatment on quality of life and clinical disease severity in atopic dermatitis and psoriasis vulgaris - a prospective study. *Dermatology* 2007;214(1):68-76.
179. Gradwell C, Thomas KS, English JS, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse follow-up clinics: do they help patients and do they free up consultants' time? *Br J Dermatol* 2002;147(3):513-7.
180. Courtenay M, Carey N. Nurse-led care in dermatology: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154(1):1-6.
181. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Eng J Med* 2002;347(15):1151-60.
182. Marples RP, Heaton CL, Kligman AM. Staphylococcus aureus in psoriasis. *Arch Dermatol* 1973;107(4):568-70.
183. Drancourt M, Argenson J-N, Dupont HT, Aubaniac J-M, Raoult D. Psoriasis is a risk factor for hip-prosthesis infection. *Eur J Epidemiol* 1997;13(2):205-7.
184. Saini R, Shupack JL. Psoriasis: To cut or not to cut, what say you? *Dermatol Surg* 2003;29(7):735-40.
185. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4(40):1-125.
186. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;137(6):943-9.
187. Dawe RS. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149(3):669-72.
188. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SH, et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;148(6):1194-204.
189. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and ПУΦΑ photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5 Pt 1):728-32.
190. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004;84(2):132-7.
191. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and ПУΦΑ photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990;70(3):212-5.

192. Y ones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006;142(7):836-42.
193. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer* 1994;73(11):2759-64.
194. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (ΠΥΦΑ). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134(12):1582-5.
195. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;159(4):931-5.
196. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44(5):355-60.
197. Photonet National Managed Clinical Network for Phototherapy. Quality Assurance Framework. 2007.
198. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147(5):973- 8.
199. Koek MBK, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PHA, Bruijnzeel-Koomen CAFM, V. S. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO) study. *Br Med J* 2009;338(b1542).
200. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Metaanalysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159(3):513-26.
201. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, et al. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(1):41-7.
202. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(7):658-65.
203. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158(1):116-21.
204. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160(3):622-8.
205. Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(5):617-32.

206. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
207. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159(2):274-85.
208. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558-66.
209. Griffiths C, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate to Severe Psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362(2):118-28.
210. Scottish Medicines Consortium. Ustekinumab (Stelara). [cited 20 Sep 2010]. Available from url: <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/6999.html>
211. Leung YY, Tam LS, Lee KW, Leung MH, Kun EW, Li EK. Involvement, satisfaction and unmet health care needs in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2009;48(1):53-6.
212. Jankowiak B, Krajewska-Kulak E, Van Damme-Ostapowicz K, Wronska I, Lukaszuk C, Niczyporuk W, et al. The need for health education among patients with psoriasis. *Dermatol Nurs* 2004;16(5):439-44.
213. Jankowiak B, Krajewska-Kulak E, Baranowska A, Krajewska K, Rolka H, Sierakowska M, et al. The importance of the health education in life quality improvement in patients with psoriasis. *Rocz Akad Med Bialymst* 2005;50(Suppl 1):145-7.
214. NHS National Services Scotland, Information Services Division (ISD) Scotland, Practice Team Information. Psoriatic arthropathy and psoriasis. IR2010-01840. Excel spreadsheet emailed to SIGN, 26 July 2010.
215. Curtis L. Unit costs of health and social care. Canterbury: Personal Social Services Research Unit; 2009. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: <http://www.pssru.ac.uk/pdf/uc/uc2009/uc2009.pdf>
216. Scottish Government. Universal health checks planned. [cited 20 Sep 2010]. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/News/Releases/2010/03/22081937>
217. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9227):385-90.

S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update (2012)

1. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol*. 1996; 135: 533–7.

2. Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, Mrowietz U. [Psychosocial consequences of psoriasis – an empirical study of disease burden in 3753 affected people]. *Hautarzt*. 2005; 56: 466–72.
3. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 401–7.
4. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9: 136–9.
5. Richards HL, Fortune DG, O’Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CE. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 581–3.
6. Zaghoul SS, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Archives of Dermatology*. 2004; 140: 408–14.
7. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2006; 20: 370–9.
8. Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice – the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. *J Eval Clin Pract*. 2008; 14: 803–6.
9. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 1337–42.
10. Berger K, Ehlken B, Kugland B, Augustin M. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005; 3: 511–8.
11. Traupe H, Robra BP. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2002: 1–15.
12. Radtke MA, Augustin M. Economic considerations in psoriasis management. *Clin Dermatol*. 2008; 26: 424–31.
13. Nast A, Augustin M, Boehncke WH, Klaus J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Weisenseel P, Rzany B. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of psoriasis vulgaris – Update: “Therapeutic options” and “Efalizumab”. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8: 65–6.
14. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res*. 2007; 299: 111–38.
15. Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U,

- Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. [S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4 Suppl 2: S1–126.
16. Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5 Suppl 3: 1–119.
17. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 987–1019.
18. Van Zuiden Communications (Hrsg.). Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. 2003.
19. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 351–64.
20. Augustin M. Pharmako-Ökonomische Angaben. Stand Juli 2010.
21. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90: 147–51.
22. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *British Journal of Dermatology.* 2007; 156: 258–62.
23. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 1040–7.
24. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Archives of Dermatological Research.* 2006; 298: 309–19.
25. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Stahle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19: 225–30.
26. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006; 296: 1735–41.
27. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *British Journal of Dermatology.* 2007; 157: 68–73.
28. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of Dermatology.* 2007; 143: 1493–9.

29. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of Dermatological Research*. 2006; 298: 321–8.
30. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156: 271–6.
31. Gerdes S, Mrowietz U. Impact of comorbidities on the management of psoriasis. *Curr probl dermatol*. 2009; 38: 21–36.
32. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2010; 24: 885–92.
33. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *British Journal of Dermatology*. 2003; 148: 233–5.
34. Reich K, ffmeier U, nig IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, Traupe H, ssner R, Reis A, Burkhardt H. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56: 2056–64.
35. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *American Journal of Human Genetics*. 2007; 80: 273–90.
36. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, Timms K, Gutin A, Abkevic V, Burden AD, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC, Nestle FO. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet*. 2007; 122: 201–6.
37. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361: 496–509.
38. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Dauden E, Gisondi P, Iversen L, Kemeny L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*. 2010.
39. Schoffski O, Augustin M, Prinz J, Rauner K, Schubert E, Sohn S, Reich K. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5: 209–18.

40. Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol.* 2010; 20: 62–7.
41. Rychlik R, Rusche H, Augustin M. Systematik der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement.* 2004; 9: 245.
42. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 633–6.
43. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology.* 2008; 216: 366–72.
44. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani P. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 812–8.
45. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Jr., Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 125–35.
46. Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke M, Augustin M. Cost Effectiveness of Biologic Therapy in Remission Induction of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatology.* in press.
47. Augustin M, Peeters P, Radtke M, Moehling U, Lapp C. Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. A comparison of calcipotriol/betamethasone (Daivobet/Dovobet/Taclonex) once daily and a morning/evening non-fix combination of calcipotriol and betamethasone. *Dermatology.* 2007; 215: 219–28.
48. Augustin M, Radtke M, van Engen A, Ruedig C, Lapp C, Moehling U. Pharmacoeconomic model of topical treatment options of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 329–38.
49. Anonymous. Salicylsäure zur topischen Anwendung. *Bundesanzeiger.* 19.06.1990, Korrektur 20.09.1990 (korrigierte Fassung in ZrvA Dez 1990).
50. Augustin M, Wulf A, Schloebe A, Zschocke I. Expertise zu Wirksamkeit und Nutzen von Harnstoff in der Therapie chronischer Hautkrankheiten. *Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* Hamburg, 2004.
51. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie.* 5. Edition. Springer, Berlin, 2005.
52. Camisa C. *Handbook of Psoriasis.* 2. Edition. Blackwell, Oxford, 2004.
53. Christophers E, Mrowietz U, Sterry W. *Psoriasis – auf einen Blick.* 1. Edition. Blackwell, Berlin, 2002.
54. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie.* 2. Edition. Springer, Berlin, 2004.
55. Katsambas AD, Lotti TM. *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2. Edition. Springer, Berlin, 2003.

56. Korting HC, Sterry W. Therapeutische Verfahren in der Dermatologie. 1. Edition. Blackwell, Berlin, 2001.
57. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 16–24.
58. Lebwohl M, Heymann W, Berth-Jones J, Coulson I. Treatment of Skin Disease. 1. Edition. Mosby, London, 2002.
59. Müller-Oerlinghausen. Arzneimittelverordnungen. Im Auftrag der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Dt. Ärzteverlag, Köln, 2003.
60. Niedner R, Ziegenmeyer J. Dermatika. 1. Edition. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1992.
61. Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. 2. Edition. Springer, Berlin, 2002.
62. Traupe H, Hamm H. Pädiatrische Dermatologie. 1. Edition. Springer, Berlin, 1999.
63. Van de Kerkhof P. Textbook of Psoriasis. 2. Edition. Blackwell, Oxford, 2003.
64. Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1986; 11: 260–2.
65. Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1996; 76: 353–6.
66. Ross SD, Schachter RK. A randomized comparison of three conventional modes of treatment of psoriasis of the scalp. *Cutis.* 1981; 28: 438–9.
67. Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm Venereol.* 1968; 48: 123–7.
68. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, Christophers E. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 992–6.
69. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 103–7.
70. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1101–2.
71. Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 742–3.
72. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Vanveldhuisen P, Singer G, Lebwohl M. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 564–8.
73. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, Zaias N, Chen DM, Parneix-Spake A, Hultsch T, Menter A. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 731–8.
74. Anonymous. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. The European FK 506 Multicentre Study Group. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 419–23.

75. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, Schuler W, Schulz M, Werner FJ, Winiski A, Wolff B, Zenke G. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 264–73.
76. O’Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O’Neill EA. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature.* 1992; 357: 692–4.
77. Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell.* 1991; 66: 807–15.
78. Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Virgolini I, Bankl HC, Muller MR, Zsebo K, Lechner K, Valent P. Effects of cyclosporin A and FK-506 on stem cell factor-induced histamine secretion and growth of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 389–99.
79. Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Primecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol.* 2003; 133: 350–9.
80. Schuller E, Opiel T, Bornhovd E, Wetzel S, Wollenberg A. Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 137–43.
81. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a doubleblind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 1005–12.
82. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 43–6.
83. Ortonne JP, van de Kerkhof PC, Prinz JC, Bieber T, Lahfa M, Rubins A, Wozel G, Lorette G. 0.3% Tacrolimus gel and 0.5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: Results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 29–33.
84. Martin Ezquerro G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5: 334–6.
85. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, Graeber M, Brautigam M, Luger T. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83: 351–3.
86. Mrowietz U, Falsafi M, Schroder JM, Christophers E. Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol.* 1992; 127: 382–6.
87. Schroder JM, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. *J Invest Dermatol.* 1985; 85: 30–4.

88. Anderson R, Lukey PT, Dippenaar U, Eftychis HA, Findlay GH, Wooten MW, Nel AE. Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. *Br J Dermatol.* 1987; 117: 405–18.
89. Fisher LB, Maibach HI. The effect of anthralin and its derivatives on epidermal cell kinetics. *J Invest Dermatol.* 1975; 64: 338–41.
90. Gottlieb AB, Khandke L, Krane JF, Staiano-Coico L, Ashinoff R, Krueger JG. Anthralin decreases keratinocyte TGF- α expression and EGF-receptor binding in vitro. *J Invest Dermatol.* 1992; 98: 680–5.
91. Kemeny L, Michel G, Arenberger P, Ruzicka T. Down-regulation of epidermal growth factor receptors by dithranol. *Acta Derm Venereol.* 1993; 73: 37–40.
92. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, Burger PM, Goos M. Cyclosporin A, FK506 and dithranol after tyrosine-specific protein phosphorylation in HaCaT keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 1995; 287: 304–9.
93. Lebwohl M. Anthralin. *Dermatol Ther.* 1999; 11: 8–13.
94. Silverman A, Menter A, Hairston JL. Tars and anthralins. *Dermatol Clin.* 1995; 13: 817–33.
95. Goodfield MJ, Hull SM, Cunliffe WJ. The systemic effect of dithranol treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74: 295–7.
96. Monastirli A, Georgiou S, Pasmatzis E, Sakkis T, Badavanis G, Drinas D, Sagriotis A, Tsambaos D. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002; 15: 246–51.
97. Agrup G, Agdell J. A comparison between Antraderm stick (0.5% and 1%) and dithranol paste (0.125% and 0.25%) in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pract.* 1985; 39: 185–7.
98. de Mare S, Calis N, den Hartog G, van Erp PE, van de Kerkhof PC. The relevance of salicylic acid in the treatment of plaque psoriasis with dithranol creams. *Skin Pharmacol.* 1988; 1: 259–64.
99. Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PC. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 1998; 11: 133–9.
100. Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology.* 2000; 201: 139–45.
101. Mahrle G, Schulze HJ. [The effect of initial external glucocorticoid administration on cignolin treatment of psoriasis]. *Z Hautkr.* 1990; 65: 282, 85–7.
102. Prins M, Swinkels OQ, Bouwhuis S, de Gast MJ, Bouwman-Boer Y, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Dithranol in a cream preparation: disperse or dissolve? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2000; 13: 273–9.
103. Prins M, Swinkels OQ, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 214–8.

104. Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M, de Boo T, Gerritsen MJ, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Combining lesional short-contact dithranol therapy of psoriasis with a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 621–6.
105. Thune P, Brolund L. Short- and longcontact therapy using a new dithranol formulation in individually adjusted dosages in the management of psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1992; 172: 28–9.
106. Van de Kerkhof PC, Green C, Hamberg KJ, Hutchinson PE, Jensen JK, Kidson P, Kragballe K, Larsen FG, Munro CS, Tillman DM. Safety and efficacy of combined high-dose treatment with calcipotriol ointment and solution in patients with psoriasis. *Dermatology.* 2002; 204: 214–21.
107. van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Swinkels OQ, Kucharekova M, de Rie MA, de Vries HJ, Damstra R, Oranje AP, de Waard-van der Spek FB, van Neer P, Lijnen RL, Kunkeler AC, van Hees C, Haertlein NG, Hol CW. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 800–7.
108. Agarwal R, Saraswat A, Kaur I, Katare OP, Kumar B. A novel liposomal formulation of dithranol for psoriasis: preliminary results. *J Dermatol.* 2002; 29: 529–32.
109. Mork NJ, Austad J, Brolund L. An open, parallel groups, study of the importance of thoroughness of application in the treatment of psoriasis with a dithranol cream (Micanol). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1992; 172: 23–4.
110. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, Ganpule M, Griffiths WA, Haydey RP, Klaber MR, Murray SJ, Rogers S, Jurgensen HJ. A multicentre, parallelgroup comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992; 127: 266–71.
111. Hausteiner UF, Lohrlich I. Irritant potential of dithranol. *Dermatologica.* 1986; 173: 288–93.
112. Mustakallio KK. Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds: I. Estimation with chamber testing and contact thermography. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1979; 59: 125–32.
113. Schiavi ME, Belletti B, Seidenari S. Ultrasound description and quantification of irritant reactions induced by dithranol at different concentrations. A comparison with visual assessment and colorimetric measurements. *Contact Dermatitis.* 1996; 34: 272–7.
114. Burden AD, Muston H, Beck MH. Intolerance and contact allergy to tar and dithranol in psoriasis. *Contact Dermatitis.* 1994; 31: 185–6.
115. Rotstein H, Baker C. The treatment of psoriasis. *Med J Aust.* 1990; 152: 153–64.
116. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14: 8–13.

117. Chuang TY, Samson CR. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis – A multicentre, randomized, double-blinded study. *J Dermatol Treat.* 1991; 2: 63–6.
118. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, Krogstad AL, Larsen FG, Iglesias L, Buckley C, Bibby AJ. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 131–5.
119. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7: 185–92.
120. Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, Brody NI, Garcia CJ, Lowe NJ, Medansky RS, Roth HL, Shavin JS, Swinyer LJ. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Derm Treat.* 1998; 9: 151–6.
121. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, Douglas WS, Lowson D, Mascaro JM, Murphy GM, Stymne B. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002; 205: 389–93.
122. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL, Edwards L, Breneman DL, Piacquadio DJ, Guzzo CA, Monroe EW. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther.* 1998; 20: 283–91.
123. Lowe N, Feldman SR, Sherer D, Weiss J, Shavin JS, Lin YL, Foley V, Soto P. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2005; 16: 158–64.
124. Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, Kaufmann R, Rogers S, van de Kerkhof PC, Hanssen LI, Tegner E, Burg G, Talbot D, Chu A. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 48–54.
125. Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, Swinyer LJ, Safley CF, Brodell RT, Yu K. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis.* 2006; 78: 348–54.
126. Bagatell F. Management of psoriasis: A clinical evaluation of the dermatological patch, Actiderm registered trade mark, over a topical steroid. *Adv Therap.* 1988; 5: 291–96.
127. Beutner K, Chakrabarty A, Lemke S, Yu K. An intra-individual randomized safety and efficacy comparison of clobetasol propionate 0.05% spray and its vehicle in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5: 357–60.

128. Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis*. 2004; 74: 201–6.
129. Housman TS, Keil KA, Mellen BG, McCarty MA, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. The use of 0.25% zinc pyrithione spray does not enhance the efficacy of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 79–82.
130. Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 637–41.
131. Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, Krueger GG, Menter A, Koo J, Feldman SR. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol*. 2002; 41: 269–74.
132. Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment twice daily versus fluocinonide 0.05% ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. *Clin Ther*. 1997; 19: 701–9.
133. Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8: 52–7.
134. Pacifico A, Daidone R, Peris K. A new formulation of an occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% in the treatment of mild to moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 153–7.
135. Peharda V, Gruber F, Prpic L, Kastelan M, Brajac I. Comparison of mometasone furoate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol Croatica*. 2000; 8: 223–6.
136. Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol*. 2009; 15: 135–8.
137. Shupack JL, Jondreau L, Kenny C, Stiller MJ. Diflorasone diacetate ointment 0.05% versus betamethasone dipropionate ointment 0.05% in moderate-severe plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 1993; 186: 129–32.
138. Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2001; 5: 303–7.
139. Svensson AR, Gisslen H, Nordin P, Gios I. A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1992; 52: 390–96.
140. Tabolli S, Alessandroni L, Didona B, Di Pietro C, Gisondi P, Rota L, Sampogna F, Abeni D. A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34: 304–8.
141. Weston WL, Fennessey PV, Morelli J, Schwab H, Mooney J, Samson C, Huff L, Harrison LM, Gotlin R. Comparison of hypothalamus-pituitary-adrenal axis

- suppression from superpotent topical steroids by standard endocrine function testing and gas chromatographic mass spectrometry. *J Invest Dermatol.* 1988; 90: 532–5.
142. Fabry H, Yawalkar SJ. A comparative multicentre trial of halometasone ointment and fluocortolone plus fluocortolone caproate ointment in the treatment of psoriasis. *J Int Med Res.* 1983; 11 Suppl 1: 26–30.
143. Lee CS, Koo J. The efficacy of three class I topical synthetic corticosteroids, fluocinonide 0.1% cream, clobetasol 0.05% cream and halobetasol 0.05% cream: a Scholtz-Dumas bioassay comparison. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8: 751–5.
144. Grupper C. The chemistry, pharmacology and use of tar in treatment of psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ: *Psoriasis: Proceeding of International Symposium*, 1971: 347–56.
145. Frost P, Horwitz SN, Caputo RV, Berger SM. Tar gel-phototherapy for psoriasis. Combined therapy with suberythemogenic doses of fluorescent sunlamp ultraviolet radiation. *Arch Dermatol.* 1979; 115: 840–6.
146. Andrys C, Borska L, Pohl D, Fiala Z, Hamakova K, Krejsek J. Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy. *Arch Dermatol Res.* 2007; 298: 479–83.
147. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8: 351–7.
148. Belsito DV, Kechijian P. The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 319–21.
149. Diette KM, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Role of ultraviolet A in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11: 441–7.
150. LeVine MJ, Parrish JA. The effect of topical fluocinonide ointment on phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1982; 78: 157–9.
151. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V. Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen bei Einwirkung krebserzeugender Arbeitsstoffe. *Arbeitsmed, Sozialmed, Präventivmed.* 1982; 17: 228–38.
152. Lee WR, Alderson MR, Downes JE. Scrotal cancer in the north-west of England, 1962–68. *Br J Ind Med.* 1972; 29: 188–95.
153. Diette KM, Momtaz TK, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Psoralens and UV-A and UV-B twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1984; 120: 1169–73.
154. Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999; 140 Suppl 54: 18–23.
155. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, Lew-Kaya DA, Sefton J, Gibson JR, Walker PS. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 760–7.

156. Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high- or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2002; 6: 95–102.
157. Koo JY, 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: 210–2.
158. Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: S43–6.
159. Poulin YP. Tazarotene 0.1% gel in combination with mometasone furoate cream in plaque psoriasis: a photographic tracking study. *Cutis*. 1999; 63: 41–8.
160. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006; 212: 235–7.
161. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*. 2001; 167: 4974–80.
162. Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol*. 1998; 160: 209–18.
163. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia-Diez A, Springborg J. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 316–23.
164. Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, Fleming C, Estebarez JL, Hanssen LI, Persson LM. Efficacy of oncedaily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 1167–73.
165. Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. *Dermatology*. 2004; 209: 308–13.
166. Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther*. 2000; 22: 1225–38.
167. Korver JE, Vissers WH, van Rens DW, Pasch MC, van Erp PE, Boezeman JB, van De Kerkhof PC. A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation and differentiation. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 130–7.
168. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, Giannetti A, Lisi P, Martini P, Peris K, Peserico A, Chimenti S. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in

- the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18: 361–5.
169. Zhu X, Wang B, Zhao G, Gu J, Chen Z, Briantais P, Andres P. An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 microg/g ointment vs. calcipotriol 50 microg/g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 466–72.
170. Austad J, Bjerke JR, Gjertsen BT, Helland S, Livden JK, Morken T, Mork NJ. Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998; 11: 19–24.
171. Perez A, Chen TC, Turner A, Raab R, Bhawan J, Poche P, Holick MF. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin d3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 238–46.
172. White S, Vender R, Thaci D, Haverkamp C, Naeyaert J-M, Foster R, Martinez Escribano JA, Cambazard F, Bibby A. Use of calcipotriene cream (Dovonex Cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex). *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7: 177–84.
173. Abe M, Syuto T, Hasegawa M, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Daily versus intermittent application of high-concentration tacalcitol ointment in combination with low-dose cyclosporin for psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2006; 33: 108–11.
174. Brazzelli V, Barbagallo T, Prestinari F, Rona C, De Silvestri A, Trevisan V, Borroni G. Non-invasive evaluation of tacalcitol plus ПУΦΑ versus tacalcitol plus UVB-NB in the treatment of psoriasis: “right-left intra-individual pre/post comparison design”. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005; 18: 755–60.
175. Cassano N, Miracapillo A, Coviello C, Loconsole F, Bellino M, Vena GA. Treatment of psoriasis vulgaris with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by different formulations of calcipotriol. *Clin Drug Investig.* 2006; 26: 227–33.
176. Ezquerra GM, Regana MS, Millet PU. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 449–50.
177. Abe M, Ishibuchi H, Syuto T, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporin administration in patients with moderate psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2007; 34: 290–3.
178. Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 110–4.
179. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the longterm treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 447–50.

180. Holzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. [Recommendations for phototherapy and photochemotherapy]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1: 985–97.
181. 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 UVBsparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology.* 2000; 200: 17–24.
182. Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of highly concentrated saline spa water baths followed by UVB compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Altern Complement Med.* 2007; 13: 725–32.
183. Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of low concentrated saline spa water baths followed by ultraviolet B (UVB) compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 1027–37.
184. De Leeuw J, Van Lingen RG, Both H, Tank B, Nijsten T, Martino Neumann HA. A comparative study on the efficacy of treatment with 585 nm pulsed dye laser and ultraviolet BTL01 in plaque type psoriasis. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 80–91.
185. Ring J, Kowalzik L, Christophers E, Schill WB, Schopf E, Stander M, Wolff HH, Altmeyer P. Calcitriol 3 microg g⁻¹ ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 495–9.
186. Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Samir N, El-Mofty M. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: a preliminary study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008; 24: 256–9.
187. Petrozzi JW. Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 207–10.
188. Serwin AB, Wasowicz W, Chodynicka B. Selenium supplementation, soluble tumor necrosis factor-alpha receptor type 1, and C-reactive protein during psoriasis therapy with narrowband ultraviolet B. *Nutrition.* 2006; 22: 860–4.
189. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1514–22.
190. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 132–7.
191. Amornpinyokeit N, Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006; 22: 285–9.
192. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. A randomised comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 728–32.

193. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000; 16: 202–6.
194. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized doubleblind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 836–42.
195. Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Prinz Vavricka M, Burg G, Lauchli S. Excimer laser versus narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006; 213: 134–9.
196. Kaur M, Oliver B, Hu J, Feldman SR. Nonlaser UVB-targeted phototherapy treatment of psoriasis. *Cutis*. 2006; 78: 200–3.
197. Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM, Ochsendorf F, Thaci D, Boehncke WH, Krutmann J, Kaufmann R, Podda M. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 734–9.
198. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1974; 291: 1207–11.
199. Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15: 94–7.
200. Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 909–13.
201. Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 701–8.
202. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM, Vasily DB, Morison WL. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 900–6.
203. Arnold WP, van Andel P, de Hoop D, de Jong-Tieben L, Visser-van Andel M. A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol*. 2001; 145: 352–4.
204. Schiener R, Brockow T, Franke A, Salzer B, Peter RU, Resch KL. Bath ПУΦΑ and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol*. 2007; 143: 586–96.
205. Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (ПУΦΑ) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 661–6.
206. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPДПУΦΑ and three times-weekly skin typing-ПУΦΑ regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 417–22.
207. Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994; 10: 217–20.

208. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in ПУΦΑ therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25: 111–4.
209. Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen ПУΦΑ therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992; 127: 392–5.
210. Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-ПУΦΑ regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology*. 1994; 189: 256–9.
211. Vongthongsri R, Konschitzky R, Seeber A, Treitl C, Honigsmann H, Tanew A. Randomized, double-blind comparison of 1 mg/L versus 5 mg/L methoxsalen bath-ПУΦΑ therapy for chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 627–31.
212. Barth J, Dietz O, Heilmann S, Kadner H, Kraensel H, Meffert H, Metz D, Pinzer B, Schiller F. [Photochemotherapy by 8-methoxypsoralen and UVA in psoriasis vulgaris—clinical experiences in 5 dermatological departments of GDR (author’s transl)]. *Dermatol Monatsschr*. 1978; 164: 401–7.
213. Asawanonda P, Amornpinyokeit N, Nimnuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 50–5.
214. Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, Zaman T. Psoralen-ultraviolet A therapy vs. Psoralenultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol*. 2000; 39: 865–7.
215. Park YK, Kim HJ, Koh YJ. Combination of photochemotherapy (ПУΦΑ) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. 1988; 15: 68–71.
216. Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T, Skillings A, Scharf MJ, Cropley TG, Hosmer D, Bernhard JD. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (ПУΦΑ). *Psychosom Med*. 1998; 60: 625–32.
217. Robertson DB, McCarty JR, Jarratt M. Treatment of psoriasis with 8-methoxypsoralen and sunlight. *South Med J*. 1978; 71: 1345–9.
218. Fleischer AB, Jr., Clark AR, Rapp SR, Reboussin DM, Feldman SR. Commercial tanning bed treatment is an effective psoriasis treatment: results from an uncontrolled clinical trial. *J Invest Dermatol*. 1997; 109: 170–4.
219. Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with ПУΦΑ: A randomized double blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol*. 1993; 3: 351–54.
220. Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF, Arndt KA, Stern RS. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 748–54.

221. Hanke CW, Steck WD, Roenigk HH, Jr. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with betamethasone valerate. *Arch Dermatol.* 1979; 115: 1074–7.
222. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, Gibson JR. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 821–8.
223. McBride SR, Walker P, Reynolds NJ. Optimizing the frequency of outpatient short-contact dithranol treatment used in combination with broadband ultraviolet B for psoriasis: a randomized, within-patient controlled trial. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 1259–65.
224. Vella Briffa D, Rogers S, Greaves MW, Marks J, Shuster S, Warin AP. A randomized, controlled clinical trial comparing photochemotherapy with dithranol in the initial treatment of chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1978; 3: 339–47.
225. Rogers S, Marks J, Shuster S, Briffa DV, Warin A, Greaves M. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet.* 1979; 1: 455–8.
226. Parker S, Coburn P, Lawrence C, Marks J, Shuster S. A randomized double-blind comparison of ПУФА etretinate and ПУФА-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1984; 110: 215–20.
227. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: doubleblind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 598–606.
228. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 106–15.
229. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 549–57.
230. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008; 158: 558–66.
231. Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Arico M. Adalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2008; 21 Suppl 2: S15–20.
232. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, Bianchi L, Chimenti S. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 269–75.

233. van Lingen RG, de Jong EM, Berends MA, Seyger MM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Good clinical response to anti-psoriatic treatment with adalimumab and methotrexate does not inflict a direct effect on compartmentalization of T-cell subsets: a pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2008; 19: 284–7.
234. Vena GA, Galluccio A, De Simone C, Mastrandrea V, Buquicchio R, La Greca S, Dattola S, Puglisi Guerra A, Donato L, Cantoresi F, De Pita O, Pezza M, M DA, Vernaci R, Miracapillo A, Valenti G, Cassano N. A multicenter open-label experience on the response of psoriasis to Adalimumab and effect of dose escalation in non-responders: the Aphrodite project. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22: 227–33.
235. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Kruger K. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]. *Z Rheumatol.* 2009; 68: 411–6.
236. Muller W, Herrmann B. [Influence of cyclosporin A on psoriasis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1979; 104: 1047.
237. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 88–95.
238. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, De La Brassinne M, Ferrandiz C, Griffiths C, Katsambas A, Kragballe K, Lynde C, Menter A, Ortonne JP, Papp K, Prinz J, Rzany B, Ronnevig J, Saurat JH, Stahle M, Stengel FM, Van De Kerkhof P, Voorhees J. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004; 151 Suppl 69: 3–17.
239. Mrowietz U. *Ciclosporin in der Dermatologie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
240. Powles AV, Baker BS, McFadden J, Rutman AJ, Griffiths CE, Fry L, Valdimarsson H. Intralesional injection of cyclosporin in psoriasis. *Lancet.* 1988; 1: 537.
241. Powles AV, Baker BS, McFadden JP, Valdimarsson H, Fry L. Intralesional cyclosporin in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989; 146: 148–9; discussion 49–50.
242. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today.* 1993; 14: 69–74.
243. Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology.* 2002; 205: 383–8.
244. Hashizume H, Ito T, Yagi H, Takigawa M, Kageyama H, Furukawa F, Hata M, Shirahama S, Tanaka M, Higashishiba T, Machida H, Tsushima T, Matsushita K. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2007; 34: 430–4.

245. Yoon HS, Youn JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18: 286–90.
246. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, Beard A, ΠΥΦAnarajan L, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 643–51.
247. Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Lowdose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 78–88.
248. Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H, Ishibashi Y, Horikoshi T, Ozawa A, Sugai J, Ohkido M. Comparison of two therapeutic regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long-term maintenance of remission of psoriasis with cyclosporin A. *Eur J Dermatol.* 1996; 6: 341–43.
249. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, Papakonstantinou M, Karakatsanis G, Katsambas A. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 1203–8.
250. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, Rocher LL, Wheeler S, Hamilton TA, Parish TG, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991; 324: 277–84.
251. Elder CA, Moore M, Chang CT, Jin J, Charnick S, Nedelman J, Cohen A, Guzzo C, Lowe N, Simpson K, et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35: 865–75.
252. Engst R, Huber J. [Results of cyclosporin treatment of severe, chronic psoriasis vulgaris]. *Hautarzt.* 1989; 40: 486–9.
253. Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD, Cattaneo A, Ippolito F. Cyclosporine versus etretinate: Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology.* 1993; 187: 8–18.
254. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 116–21.
255. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigatorblinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1242–7.
256. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 658–65.
257. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994; 130: 366–75.

258. Levell NJ, Shuster S, Munro CS, Friedmann PS. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75: 65–9.
259. Meffert H, Brautigam M, Farber L, Weidinger G. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol.* 1997; 77: 137–41.
260. Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 438–45.
261. Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, Chiappino G, Pigatto PD. Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 91–7.
262. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, Amblard P, Belaich S, de Belilovsky C, de la Brassinne M, 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.
263. Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol.* 1989; 121: 71–4.
264. Lago E, Carneiro S, Cuzzi T, Magalhaes G, Cassia F, Pessanha F, Ramose-Silva M. Clinical and immunohistochemical assessment of the effect of cyclosporin in keratinocytes and dermal dendrocytes in psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2007; 34: 15–21.
265. Ohtsuka T. The correlation between response to oral cyclosporin therapy and systemic inflammation, metabolic abnormality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300: 545–50.
266. Stinco G, Lautieri S, Valent F, Patrone P. Cutaneous vascular alterations in psoriatic patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 152–4.
267. Petzelbauer P, Honigsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A, Wolff K. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990; 123: 641–7.
268. Franchi C, Cainelli G, Frigerio E, Garutti C, Altomare GF. Association of cyclosporine and 311 nM UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: a new strategic approach. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2004; 17: 401–6.
269. Vena GA, Cassano N, Loconsole F, Malara G, Sciarrone C, Puglisi Guerra A. Sequential treatment of psoriasis with infliximab followed by cyclosporin. Preliminary results of an open-label prospective study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2006; 141: 221–5.
270. Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 480–3.

271. Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 741–6.
272. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, Saihan EM, Chalmers RJ, Barker JN, Allen BR, Griffiths CE. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 279–82.
273. Kokelj F, Torsello P, Plozzer C. Calcipotriol improves the efficacy of cyclosporine in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998; 10: 143–6.
274. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given ΠΥΦΑ and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001; 358: 1042–5.
275. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, Lamarque V, Dubertret L. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003; 120: 211–6.
276. Agnew KL, Bunker CB. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with ciclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 113–4.
277. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, Damstra RJ, Combemale P, Neumann MH, Chalmers RJ, Olsen L, Revuz J. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 84–9.
278. Etehadhi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol.* 1994; 96: 146–51.
279. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D'Agosto G, Pimpinelli F, D'Urso D, D'Auria L, Fazio M, Ameglio F. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1997; 11: 115–8.
280. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2264–72.
281. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 478–86.
282. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 1627–32; discussion 32.
283. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2014–22.

284. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1304–12.
285. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebocontrolled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006; 367: 29–35.
286. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigh G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 1177–85.
287. Berends MA, Driessen RJ, Langewouters AM, Boezeman JB, Van De Kerkhof PC, De Jong EM. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18: 76–83.
288. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009; 29: 210–4.
289. Cassano N, Loconsole F, Galluccio A, Miracapillo A, Pezza M, Vena GA. Once-weekly administration of highdosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19: 225–9.
290. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigatorblinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 1345–9.
291. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, Stevens SR. A randomized, openlabel trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 598–603.
292. van Lingen RG, Korver JE, van de Kerkhof PC, Berends MA, van Rens DW, Langewouters AM, Boezeman JB, Seyger MM, de Jong EM. Relevance of compartmentalization of T-cell subsets for clinical improvement in psoriasis: effect of immunetargeted antipsoriatic therapies. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 91–6.
293. Campanati A, Goteri G, Simonetti O, Ganzetti G, Giuliadori K, Giuliano A, Sabato S, Stramazzotti D, Gulinì E, Dusi D, De Blasio S, Fabris G, Offidani A. Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22: 371–7.
294. Costanzo A, Mazzotta A, Papoutsaki M, Nistico S, Chimenti S. Safety and efficacy study on etanercept in patients with plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 187–9.

295. Koc E, Tunca M, Akgul EO, Akar A, Kurt Y, Kurumlu Z, Erbil K, Kilic S. Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol*. 2009; 36: 191–6.
296. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, Yang YC, Chiou CF, Dann F, Stevens SR. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7: 245–53.
297. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, Johannesson A, Clareus B, Skov L, Mork G, Walker S, Qvitzau S. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88: 495–501.
298. Klareskog L, Moreland LM, Bohen SB. Global safety and efficacy of up to five years of etanercept (Enbrel) therapy. *Arthritis Rheum*. 2001; 44.
299. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW. Etanercept (Enbrel) monotherapy for more than 5 years in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 533.
300. Holman J, Wallis WJ, Sabath DF. Tuberculosis reports with etanercept (Enbrel) therapy. *Ann Dis Rheum*. 2002; 61.
301. Fachinformation Wyeth. Aktuelle Version.
302. Lebwohl M, Gottlieb A, Wallis WJ, et al. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 2792.
303. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med*. 2005; 11: 43–8.
304. Vandermeeren M, Janssens S, Borgers M, Geysen J. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 234: 19–23.
305. Litjens NH, Nibbering PH, Barrois AJ, Zomerdijk TP, Van Den Oudenrijn AC, Noz KC, Rademaker M, Van De Meide PH, Van Dissel JT, Thio B. Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 444–51.
306. Zhu K, Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol*. 2001; 116: 203–8.
307. Asadullah K, Schmid H, Friedrich M, Randow F, Volk HD, Sterry W, Docke WD. Influence of monomethylfumarate on monocytic cytokine formation—explanation for adverse and therapeutic effects in psoriasis? *Arch Dermatol Res*. 1997; 289: 623–30.
308. de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijk TP, van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff TH, Nibbering PH. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol*. 1996; 26: 2067–74.
309. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, Funk R, Goos M. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and

- inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 390–5.
310. Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 1383–8.
311. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, Wassilew SW, Horn T, Kreysel HW, Lutz G, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30: 977–81.
312. Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S, Ziegler J. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002; 205: 46–53.
313. Kolbach DN, Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 769–71.
314. Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J, Suurmond D. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990; 134: 2387–91.
315. Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U. [Efficacy and safety profile of fumaric acid esters in oral long-term therapy with severe treatment refractory psoriasis vulgaris. A study of 83 patients]. *Hautarzt.* 1996; 47: 190–6.
316. Bayard W, Hunziker T, Krebs A, Speiser P, Joshi R. [Peroral long-term treatment of psoriasis using fumaric acid derivatives]. *Hautarzt.* 1987; 38: 279–85.
317. Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15: 23–6.
318. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 456–60.
319. Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, Langendijk PN, van Dijk E. Systemic therapy with fumaric acid derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 601–8.
320. Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 363–9.
321. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis—a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 603–11.
322. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1150–7.
323. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 534–42.

324. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366: 1367–74.
325. Reich K, Nestle FO, Wu Y, Bala M, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 381–6.
326. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1842–7.
327. Cassano N, Puglisi Guerra A, Malara C, Loconsole F, Galluccio A, Pezza M, Vena GA. Re-induction as a possible alternative modality of dose escalation of infliximab: a prospective evaluation in a small series of psoriatic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007; 20: 647–50.
328. Lemme G, Campanati A, Paolinelli M, Offidani A. Diffuse psoriasis plaque type and infliximab: our experience and review of literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2007; 142: 9–14.
329. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 886–91.
330. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 31 e1–15.
331. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullstrom E, van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1462–6.
332. Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 527–36.
333. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999; 354: 1932–9.
334. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15: 280–94.
335. Bianchi L, Bergamin A, de Felice C, Capriotti E, Chimenti S. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 736–7.
336. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu MC, Guzzo C. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 224–31.

337. Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, Antoniou C, Ioannides D. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 453–6.
338. Fachinformation essex pharma. Aktuelle Version.
339. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951; 221: 176–82.
340. Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett*. 2000; 6: 1–2; 5.
341. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol*. 1971; 103: 33–8.
342. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: 478–85.
343. van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Termorshuizen F, van de Kerkhof PC. Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis. Evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75: 393–6.
344. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 466–9.
345. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000: CD000951.
346. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, Westgeest TA, Romme TC, de Rooij DJ, Jacobs MJ, de Boo TM, van der Wilt GJ, Severens JL, Hartman M, Krabbe PF, Dijkmans BA, Breedveld FC, van de Putte LB. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1515–24.
347. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, doubleblind, *Dermatol*. 2006; 154: 1169–74.
348. Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, Hroch M, Chladkova J, Martinkova J, Vavrova J, Beranek M. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 347–55.
349. Ranjan N, Sharma NL, Shanker V, Mahajan VK, Tegta GR. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatolog Treat*. 2007; 18: 295–300.

350. Hroch M, Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, Grim J, Martinkova J. A pilot study of pharmacokinetically guided dosing of oral methotrexate in the initial phase of psoriasis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 19–24.
351. Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica*. 1970; 140: 345–55.
352. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 1013–8.
353. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate – ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 7: 758–62.
354. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 6: 46–51.
355. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, Van de Kerkhof PC. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 204–10.
356. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Dan Med Bull*. 1978; 25: 208–11.
357. Newman M, Auerbach R, Feiner H, Holzman RS, Shupack J, Migdal P, Culubret M, Camuto P, Tobias H. The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment. Improvement in liver abnormalities after cessation of treatment. *Arch Dermatol*. 1989; 125: 1218–24.
358. Whiting-O’Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991; 90: 711–6.
359. Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, Morison WL, Prystowsky JH, Roenigk HH, Jr., Shupack JL, Silverman AK, Weinstein GD, Yocum DE, Zanolli MD. Proceedings of the Psoriasis Combination and Rotation Therapy Conference. Deer Valley, Utah, Oct. 7-9, 1994. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 315–21.
360. Said S, Jeffes EW, Weinstein GD. Methotrexate. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 781–97.
361. Boffa MJ, Chalmers RJ, Haboubi NY, Shomaf M, Mitchell DM. Sequential liver biopsies during longterm methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 774–8.
362. Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, Colwell SJ, Eastwood BJ. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term followup. *Can J Gastroenterol*. 1996; 10: 369–75.
363. Nyfors A. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 3. Findings in post-methotrexate liver biopsies from 160 psoriatics. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1977; 85: 511–8.

364. Robinson JK, Baughman RD, Auerbach R, Cimis RJ. Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. Consideration of liver biopsies at regular intervals. *Arch Dermatol.* 1980; 116: 413–5.
365. Warin AP, Landells JW, Levene GM, Baker H. A prospective study of the effects of weekly oral methotrexate on liver biopsy. *Br J Dermatol.* 1975; 93: 321–7.
366. Zachariae H, Grunnet E, Sogaard H. Liver biopsy in methotrexate-treated psoriatics-a re-evaluation. *Acta Derm Venereol.* 1975; 55: 291–6.
367. Zachariae H, Kragballe K, Sogaard H. Methotrexate induced liver cirrhosis. Studies including serial liver biopsies during continued treatment. *Br J Dermatol.* 1980; 102: 407–12.
368. Nyfors A, Jensen H. Frequency of malignant neoplasms in 248 longterm methotrexate-treated psoriatics. A preliminary study. *Dermatologica.* 1983; 167: 260–1.
369. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, Foskett M, Fuller S, Short D. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2769–73.
370. Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 1297–301.
371. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, Hoting E. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 458–68.
372. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, Hjorth N, Lauharanta J, Mork NJ, Reunala T, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69: 35–40.
373. Ledo A, Martin M, Geiger JM, Marron JM. Acitretin (Ro 10-1670) in the treatment of severe psoriasis. A randomized double-blind parallel study comparing acitretin and etretinate. *Int J Dermatol.* 1988; 27: 656–60.
374. Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989; 146: 176–7.
375. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dosedependent fashion. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 18: 655–62.
376. Elias KM, Laurence A, Davidson TS, Stephens G, Kanno Y, Shevach EM, O'Shea JJ. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood.* 2008; 111: 1013–20.
377. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007; 317: 256–60.

378. Sabat R, Wallace E, Endesfelder S, Wolk K. IL-19 and IL-20: two novel cytokines with importance in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11: 601–12.
379. Gollnick HP, Dummer U. Retinoids. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 799–810.
380. Caca-Biljanovska NG, V' Lckova-Laskoska MT. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. *Croat Med J*. 2002; 43: 707–12.
381. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 1088–93.
382. Mittal R, Malhotra S, Pandhi P, Kaur I, Dogra S. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 387–93.
383. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beani JC, Boulanger A, Claudy A, Frenk E, Guilhou JJ, Grosshans E, Merot Y, et al. Randomized doubleblind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica*. 1988; 177: 218–24.
384. Lauharanta J, Geiger JM. A doubleblind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989; 121: 107–12.
385. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretinpsoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88: 589–93.
386. Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 436–42.
387. Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y. Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. *Dermatologica*. 1989; 178: 88–92.
388. Lebowhl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 22–4.
389. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 591–4.
390. Gronhoj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol*. 2000; 143: 1164–9.
391. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, Geiger JM. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 598–602.
392. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371: 1665–74.

393. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371: 1675–84.
394. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunyetz R, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009; 373: 633–40.
395. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther*. 2003; 16: 132–40.
396. Cohen AD, Shapiro J, Michael D, Hodak E, Van-Dijk D, Naggan L, Vardy DA. Outcome of “short-term” Dead Sea climatotherapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88: 90–1.
397. Harari M, Novack L, Barth J, David M, Friger M, Moses SW. The percentage of patients achieving PASI 75 after 1 month and remission time after climatotherapy at the Dead Sea. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 1087–91.
398. Kushelevsky AP, Harari M, Hristakieva E, Shani J. Climatotherapy of psoriasis and hypertension in elderly patients at the Dead-Sea. *Pharmacol Res*. 1996; 34: 87–91.
399. Schmid-Ott G. Depth psychologyfounded psychotherapy of psoriatic patients. Treatment of a patient with chronic recidivating psoriasis vulgaris. *Dermatol Psychosom*. 2000; 1: 112–6.
400. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Schork NJ, Gorr SK, Ellis CN, Voorhees JJ. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 1989; 11: 166–73.
401. Augustin M, Amon U, Bullinger M, Gieler U. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom*. 2000; 1: 76–82.
402. De Korte J, Mombers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 1221–7; discussion 27.
403. Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *Br J Dermatol*. 1990; 123: 751–6.
404. Schmid-Ott G, Keins P, Fartasch M, Ring J, Lob-Corzilius T, von Räden U, Wolf P. Atopic eczema prevention program in childhood and adolescence – a model project of the German government. *Dermatol Psychosom*. 2000; 1: 179–82.
405. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, Koch H, Lamprecht F, Kapp A, Werfel T. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 171–7.
406. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 458–65.

407. Tausk F, Whitmore SE. A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. *Psychother Psychosom.* 1999; 68: 221–5.
408. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67: 361–70.
409. Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 853–5.
410. Ilknur T, Akarsu S, Aktan S, Ozkan S. Comparison of the effects of pulsed dye laser, pulsed dye laser + salicylic acid, and clobetasole propionate + salicylic acid on psoriatic plaques. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 49–55.
411. Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 960–6.
412. Trott J, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM. The effectiveness of ПУΦΑ treatment in severe psoriasis is significantly increased by additional UV 308-nm excimer laser sessions. *Eur J Dermatol.* 2008; 18: 55–60.
413. Martin-Ezquerria G, Sanchez-Regana M, Umbert-Millet P. Optimization of narrow-band uvb with a 5 % oleic acid cream in the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6: 290–2.
414. Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H, Bloch PH. Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol.* 1979; 59: 241–4.
415. Lotti T, Tripo L, Grazzini M, Krysenka A, Buggiani G, De Giorgi V. Focused UV-B narrowband microphototherapy (Biopsoin). A new treatment for plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2009; 22: 383–5.
416. Peroni A, Gisondi P, Zanoni M, Girolomoni G. Balneotherapy for chronic plaque psoriasis at Comano spa in Trentino, Italy. *Dermatol Ther.* 2008; 21 Suppl 1: S31–8.
417. Halevy S, Giryas H, Friger M, Sukenik H. Dead sea bath salt for the treatment of psoriasis vulgaris: A double-blind controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1997; 9: 237–42.
418. Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and ПУΦΑ photochemotherapy: a combination. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 687–90.
419. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 325–8.
420. ul Bari A, Iftikhar N, ber Rahman S. Comparison of ПУΦΑ and UVB therapy in moderate plaque psoriasis. *J Pak Assoc Dermatol.* 2005: 26–31.
421. Serwin AB, Chodyncka B. Soluble tumour necrosis factor-alpha receptor type 1 as a biomarker of response to phototherapy in patients with psoriasis. *Biomarkers.* 2007; 12: 599–607.
422. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis G. A reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol.* 1992; 1: 46–51.

423. Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European ПУΦΑ study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet*. 1981; 1: 853–7.
424. Kaur J, Sharma VK, Sethuraman G, Tejasvi T. Comparison of the efficacy of psoralen ultraviolet A with narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in patients with skin types IV and V. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33: 513–5.
425. Torras H, Aliaga A, Lopez-Estebanz JL, Hernandez I, Gardeazabal J, Quintanilla E, Mascaro JM. A combination therapy of calcipotriol cream and ПУΦΑ reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15: 98–103.
426. Valbuena MC, Hernandez O, Rey M, Sanchez G, de Quintana LP. Twice- vs. thrice-weekly MPD ПУΦΑ in psoriasis: a randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007; 23: 126–9.
427. Smith CH, Jackson K, Bashir SJ, Perez A, Chew AL, Powell AM, Wain M, Barker JN. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 160–9.
428. Vena GA, Cassano N, Agnusdei CP, Bellini M, Calabretta S, Centofani S, Cervadoro G, Coviello C, Curia S, Dattola S, de Caro C, del Brocco L, Donato L, Favero L, Ferrari A, Gianfaldoni R, Liguori G, Loconsole F, Lopreiato R, Malara G, Massimino SD, Nannipieri A, Pettinato M, Postiglione D, Postorioni C, Pronesti ME, Provenzano E, Puglisi Guerra A, Ricciuti F, Ruggiero G, Scudero A, Spitaleri S, Trinca Armati F, Valenti G, Vernaci R, Verrina F, Zagni GF, Zappala F. Treatment of psoriasis vulgaris with calcipotriol betamethasone dipropionate combination followed by calcipotriol and assessment of the adjuvant basic use of urea-based emollients. *Eur J Inflamm*. 2005; 3: 37–41.
429. Magliocco MA, Pandya K, Dombrovskiy V, Christiansen L, Wong Y, Gottlieb AB. A randomized, doubleblind, vehicle-controlled, bilateral comparison trial of bexarotene gel 1 % versus vehicle gel in combination with narrowband UVB phototherapy for moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 115–8.

ДОДАТОК 1

Дерматологічний індекс якості життя (DLQI)

Лікарня №:

Дата:

DLQI

П.І.Б.:

Оцінка:

Адреса:

Діагноз:

Метою цієї анкети є визначення, наскільки проблема Вашої шкіри вплинула на ваше життя за останній тиждень. Будь ласка, зробіть позначку тільки в одній клітині для кожного питання.

1. Чи мала Ваша шкіра за останній тиждень такі явища, як свербіж, біль, болючість або відчуття «жалення»	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	
2. Чи мали Ви а останній тиждень прояви збентеження або сконфуженості через Вашу шкіру?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	
3. За останній тиждень, наскільки суттєво Ваша шкіра заважала Вам ходити по магазинах або піклуватися про свій будинок або сад?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
4. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра впливала на одяг, який Ви носите?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
5. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра впливала на будь-яку соціальну активність або дозвілля?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
6. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра ускладнює для Вас заняття будь-яким спортом?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
7. За останній тиждень, ваша шкіра заважала (перешкоджала, створювала перепони) Вам по роботі чи навчанню?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/>	

Якщо «ні» (минулого тижня), наскільки ваша шкіра створювала проблеми по роботі чи навчанню?	По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
8. За останній тиждень, наскільки ваша шкіра створювала проблеми з вашим партнером або будь-яким з ваших близьких друзів або родичів?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
9. За останній тиждень, наскільки ваша шкіра викликала будь-які сексуальні труднощі?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
10. За останній тиждень, наскільки проблема з лікуванням для вашої шкіри, наприклад, заважала прибирати свій будинок або забирала час?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>

Будь ласка, перевірте, що Ви відповіли на кожне питання. Дякуємо!

А.Ю. Фінлей, Г.К. Хан, квітень 1992 www.dermatology.org.uk, Цей документ не повинен бути відтворений без дозволу авторів.

ДОДАТОК 1 (продовження)

Дерматологічний індекс якості життя (DLQI)

Інструкція по застосуванню

Опитувальник «Дерматологічний індекс якості життя» призначений для застосування у дорослих, тобто у пацієнтів віком старше 16 років. Цей документ говорить сам за себе і може бути просто переданий пацієнту, якого слід попросити заповнити анкету без необхідності докладного пояснення. Це, як правило, здійснюється за одну-дві хвилини.

Підрахунок

Підрахунок	у	кожному	питанні	полягає	в	наступному:
Дуже багато			3			
Багато			2			
Трохи			1			
По суті – ні			0			
Не відноситься			0			
Питання без відповіді			0			

Питання 7: «Перешкоджає роботі або навчанню» - 3

Показник DLQI розраховується шляхом підсумовування балів кожного питання, в результаті чого може бути набрано максимум 30 і мінімум 0 балів. Чим вище оцінка, тим більше погіршується якість життя. DLQI також може бути виражена у відсотках від максимально можливого рахунку 30. ** Зверніть увагу: бали, пов'язані з різними відповідями, не повинні бути надруковані на самому бланку анкети DLQI, так як це може призвести до упередженості **

Значення пунктів DLQI

- 0-1 = практично взагалі немає впливу на життя пацієнта
- 2-5 = невеликий вплив на життя пацієнта
- 6-10 = помірний вплив на життя пацієнта
- 11-20 = дуже великий вплив на життя пацієнта
- 21-30 = надзвичайно великий вплив на життя пацієнта

Інтерпретація неправильно заповнених анкет

Існує дуже високий рівень успіху точного завершення тесту DLQI. Тим не менш, іноді суб'єкти роблять помилки.

1. Якщо одне питання залишається без відповіді, це - 0 і бали сумуються, як зазвичай, з розрахунку не більше 30.
2. Якщо два або більше питань залишаються без відповіді - анкета не була заповнена.
3. Якщо на питання 7 відповіли «так» це - 3. Якщо питання 7 не відповіли «ні» або «не має відношення», але потім або "багато" або "мало " відзначена галочкою це потім оцінюється 2 або 1.
4. Якщо два або більше варіантів помітки «галочкою», - повинна бути зареєстрована відповідь з найбільшою кількістю очок
5. Якщо є середнє між двома клітинками, повинен бути записаний найменший з двох варіантів.
6. Анкети DLQI можуть бути проаналізовані шляхом розрахунку оцінки для кожної з шести субшкал (див. вище). При використанні субоцінок, якщо відповідь на одне питання в субшкалі відсутня, ця субшкала не повинна бути зарахована.

ДОДАТОК 2

Калькулятор PASI

	Товщина 0-4	Масштабування 0-4	Еритема 0-4	х Площа 0-6		Всього
Голова					× 0,1	
Верхня кінцівка					× 0,2	
Тулуб					× 0,3	
Нижня кінцівка					× 0,4	
PASI						

<p>Серйозність</p> <p>0 = без участі</p> <p>1 = м'яке</p> <p>2 = помірне</p> <p>3 = сильне</p> <p>4 = дуже серйозне</p>	<p>Площа</p> <p>0 = немає</p> <p>1 = 0 – 9 %</p> <p>2 = 10 – 29 %</p> <p>3 = 30 – 49 %</p> <p>4 = 50 – 69 %</p> <p>5 = 70 – 89 %</p> <p>6 = 90 – 100 %</p> <p>шия/сідниці = тулуб</p> <p>пахви = верхня кінцівка</p> <p>генітофеморальна зона = нижня кінцівка</p>
<p>PASI ≥ 10 = важке захворювання</p>	

Джерело: Клініка Псоріазу, Західна лікарня, Глазго

ДОДАТОК 2 (продовження)

Розрахунок PASI

	Товщина 0-4	Масштабування 0-4	Еритема 0-4	х Площа 0-6		Всього
Голова	a	b	c	d(a+b+c)	× 0,1	A
Верхня кінцівка	e	f	g	h(e+f+g)	× 0,2	B
Тулуб	i	j	k	l(i+j+k)	× 0,3	C
Нижня кінцівка	m	n	o	p(m+n+o)	× 0,4	D
PASI						A+B+C+D

Онлайн-калькулятор доступний на <http://pasi.corti.li/>

ДОДАТОК 3

Критерії класифікації псоріатичного артрити (CASPAR)

Щоб відповідати критеріям CASPAR*, пацієнт повинен мати запальне захворювання суглобів (суглоб, хребет, або інші кісткові частини) при оцінці ≥ 3 бала для наступних 5 категорій:

1. Свідоцтво поточного псоріазу, особистий анамнез псоріазу або сімейна історія псоріазу.

Поточний псоріаз визначається як псоріатичне ураження на шкірі або волосистій частині голови; присутність захворювання на сьогодні має підтвердити ревматолог або дерматолог (+)

Особиста історія хвороби на псоріаз визначається як історія псоріазу, яка може бути отримана від пацієнта, сімейного лікаря, дерматолога, ревматолога, або іншого кваліфікованого медичного працівника.

Сімейна історія псоріазу визначається як історія псоріазу у родичів першого чи другого ступеня, порівняно згідно звіту (картки) пацієнта.

2. Типова псоріатична дистрофія нігтів включає оніхолізіс, точкові корозії і гіперкератоз; це виявляється при поточних медичних оглядах. Негативний результат тесту на наявність ревматоїдного фактору будь-яким способом (за винятком «латексу»), але переважно по даним імуноферментного аналізу або нефелометрії, відповідно до можливостей місцевої лабораторної діагностики.

4. Чи наявний дактиліт, визначений як набряк всіх долонь, або наявність дактиліту в анамнезі (записи ревматолога).

5. Рентгенологічні ознаки утворення нових кістково-подібних тканин, які з'явилися як нечітко визначені окостеніння поруч /на спільних зонах (але виключаючи утворення остеофітів) на звичайних рентгенограмах кисті або стопи.

* Критерій CASPAR має специфічність 98,7% і чутливість 91,4%.

+ При поточному псоріазі присвоюється 2 бали, а всі інші опції - присвоюється 1 бал.

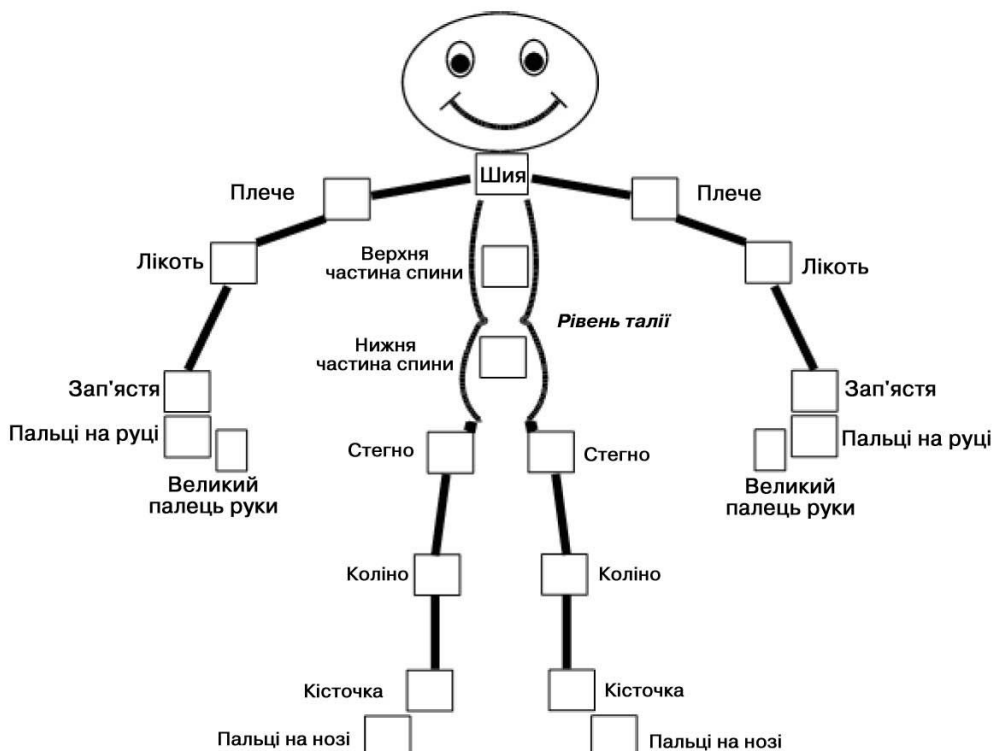
ДОДАТОК 4

**Скринінгова анкета для псоріатичного артриту PEST
(у пацієнтів з псоріазом)**

Оцінка 1 бал за кожне питання, на яке відповіли ствердно. Загальний бал 3 або більше свідчить про псоріатичний артрит (чутливість тесту - 0,92, специфічність 0,78, позитивна прогностична цінність 0,61, негативна прогностична цінність 0,95).

	Ні	Так
Ви коли-небудь мали опухлий суглоб (або суглоби)?		
Лікар коли-небудь говорив вам, що у вас артрит?		
Ваші нігті на пальцях рук або ніг мають пошкодження у формі дірок або заглиблень?		
Чи були у вас болі в п'ятках?		
Чи були у вас палець на руці або нозі, який був повністю опухлий і хворобливий без всякої видимої причини?		

У наведеному нижче малюнку, будь ласка, відзначте суглоби, які турбували вас і мали дискомфорт (наприклад, жорсткість, набряк або біль у суглобі).



Відтворюється з дозволу Філіпа Хеллівела, Університет Лідса

ДОДАТОК 5

PsARC

Відповідь PsARC визначається як поліпшення у показниках принаймні двох з наступних чотирьох вимірів, одним з яких повинна бути хворобливість суглобів або оцінка набряку суглоба, без погіршення в будь-якому з чотирьох вимірів.²¹⁷

1. Глобальна самооцінка пацієнта (по шкалі Лайкерта 0-5);
2. Глобальна оцінка лікаря (по шкалі Лайкерта 0-5);
поліпшення визначається як зниження, принаймні на 1 одиницю, і погіршення визначається як збільшення, принаймні на 1 одиницю
3. Оцінка хворобливості суглоба;
4. Оцінка набряку суглоба
поліпшення визначається як зниження щонайменше на 30 %, і погіршення визначається як збільшення принаймні на 30 %.

ДОДАТОК 6

**Інтегральний індекс активності захворювання при хворобі Бехтерєва
(BASDAI)**

Цей інструмент тестування також може бути заповнений пацієнтами на сайті в мережі Інтернет за адресою <http://basdai.com/BASDAI.php>

Будь ласка, розмістити позначку в кожному рядку нижче, щоб вказати свою відповідь на кожне питання, що стосується **минулого тижня**

1. Як би Ви описали загальний рівень **втоми / слабкості**, який Ви відчували?

ВІДСУТНІЙ _____ ДУЖЕ
ЗНАЧНИЙ

2. Як би Ви описали загальний рівень болю, який у Вас був при AS (анкілозуючому спондиліті) у шиї, спині або стегні?

ВІДСУТНІЙ _____ ДУЖЕ
ЗНАЧНИЙ

3. Як би Ви описали загальний рівень болю / припухлості (набряку), який у Вас був у відмінних від шиї суглобах, спині, стегнах?

ВІДСУТНІЙ _____ ДУЖЕ
ЗНАЧНИЙ

4. Як би Ви описали загальний рівень дискомфорту, який у Вас був у будь-яких зонах, хворобливих на дотик або тиск?

ВІДСУТНІЙ _____ ДУЖЕ
ЗНАЧНИЙ

5. Як би Ви описали загальний рівень ранкової скутості, який у Вас був з моменту пробудження?

ВІДСУТНІЙ _____ ДУЖЕ
ЗНАЧНИЙ

6. Коли Ви прокинулись зранку, як довго відчувалась жорсткість?

_____/_____/_____/_____/_____
0 год ½ год 1 год 1 ½ год 2 чи більше години.

ДОДАТОК 7

Інтегральний функціональний індекс при хворобі Бехтєрєва (BASFI)

Цей тест також може бути заповнений пацієнтами в Інтернеті за адресою <http://basdai.com/BASFI.php>

Дата _____

П.І.Б. пацієнта _____

Будь ласка, поставте знак в кожному рядку нижче, щоб вказати вашу здатність для кожного з наступних видів активності, протягом минулого тижня:

1. Одягати шкарпетки або колготки без допомоги або сторонніх засобів (наприклад, пристрій для шкарпеток)?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

2. Чи можете Ви нахилитися вперед, щоб забрати ручку з підлоги без допомоги?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

3. Можете Ви дотягнутися до високої полиці без допомоги або засобів (наприклад, «подовжувача» руки)?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

4. Чи встанете Ви зі стільця (без підлокітників) без використання рук або будь-якої іншої допомоги?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

5. Чи встанете з підлоги (лежачи на спині) без допомоги?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

6. Чи можете стоячи рівно протягом 10 хвилин, не відчуваючи дискомфорту?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

7. Підніметесь по сходах 12-15 кроків без використання перил або пристроїв для допомоги при ходінні (підйом на одну ступінь однією ногою на кожному кроці)?

8. Чи можете дивитись через плече, не повертаючи своє тіло?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

9. Чи нормально здійснюєте діяльність з фізичними навантаженнями (наприклад, лікувальна фізкультура, садівництво або фізкультура)?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

10. Чи можете працювати повний день, будь то вдома чи на роботі?

ЛЕГКО ----- НЕМОЖЛИВО
0 10

ДОДАТОК 8

**Анкета для скринінгу і оцінки псоріатичного артриту (PASE) –
Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire**

Будь ласка, обведіть або відмітьте тільки один з п'яти варіантів на наступні 15 питань. Відповіді на ці питання допоможуть нам краще зрозуміти ваші симптоми. Відповіді на питання займуть від 5 до 6 хвилин.

А. Оцінка симптомів	Повністю не згодний	Не згодний	Нейтрально	Згодний	Повністю згодний
1. Я відчуваю стомленість більшу частину дня	1	2	3	4	5
2. Я відчуваю біль в суглобах	1	2	3	4	5
3. Я відчуваю біль в спині	1	2	3	4	5
4. Мої суглоби розпухають	1	2	3	4	5
5. Мої суглоби гарячі на дотик	1	2	3	4	5
6. Іноді весь палець розпухає та стає схожим на «сосиску»	1	2	3	4	5
7. Я відмічаю, що біль в суглобах переходить з одного суглоба на інший, наприклад моє зап'ястя болить на протязі декількох днів, після чого болить коліно і т.ін.	1	2	3	4	5

Складіть суму балів всіх 7 питань. Максимальна оцінка симптомів - 35 балів.

РЕЗУЛЬТАТ А _____

ДОДАТОК 8 (продовження)

В. Оцінка функції	Повністю не згодний	Не згодний	Нейтрально	Згодний	Повністю згодний
1. Я відчуваю, що мої проблем із суглобами вплинули на мою здатність працювати	1	2	3	4	5
2. Мої проблем з суглобами вплинули на мою здатність піклуватися про себе, наприклад одягатися або чистити зуби та ін.	1	2	3	4	5
3. У мене були проблеми пов'язані з носінням кільця на пальці та часів на руці.	1	2	3	4	5
4. Я мав труднощі при посадці та виході з автомобіля.	1	2	3	4	5
5. Я не можу бути настільки ж активним, яким я був раніше.	1	2	3	4	5
6. Я відчуваю скутість в суглобах більше 2-х годин після прокидання вранці	1	2	3	4	5
7. Ранок- це найгірший час для мене	1	2	3	4	5
8. Мені потрібно декілька хвилин, щоб піднятися або пересуватися в будь-який час доби.	1	2	3	4	5

Складіть суму всіх 15 питань. Максимальна оцінка функціонального стану суглобів – 40 балів. РЕЗУЛЬТАТ В _____

Загальна оцінка PASE (Результат А + Результат В) _____ Максимальна сума – 75 балів.