

А. П. Музыченко, Т. А. Сикорская, М. В. Качук

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Псориаз – хроническое, воспалительное, мультифакторное заболевание с преимущественным поражением кожи, которым страдает приблизительно 2–3% населения. Лечение должно быть адаптировано для каждого конкретного пациента. Мы детально обсудим эффективность и безопасность использования синтетического ретиноида ацитретина при псориазе. В настоящее время его применение одобрено FDA для лечения тяжелых форм псориаза у взрослых, а также он может применяться в качестве терапии второй линии псориаза, резистентного к использованию топической терапии.

Ключевые слова: псориаз, ароматические ретиноиды, ацитретин, PASI.

A. P. Muzychenka, T. A. Sikorskaya, M. V. Kachuk

MODERN THERAPEUTIC CONSIDERATIONS FOR SEVERE PSORIASIS

Psoriasis is a common, chronic, inflammatory, multisystem disease with predominantly skin and joint manifestations affecting approximately 2–3% of the population.

Treatment should be tailored to meet individual patients' needs. We will discuss in detail the efficacy and safety for the use a synthetic retinoid acitretin in psoriasis. It is currently approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of severe psoriasis in adults and has been established as a second-line therapy for the treatment of psoriasis resistant to the use of topical therapy.

Keywords: psoriasis, aromatic retinoid, acitretin, PASI.

Вопрос о наиболее информативном и емком определении псориаза до сих пор остается дискуссионным. Согласно А. К. Gupta: «Псориаз – это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, вызываемое активацией Т-клеток, приводящей к изменениям в кератиноцитах кожи» [10]. А. В. Примак считает, что псориаз – это эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакторной природы, который характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительными изменениями в дерме [11]. J. C. Prinz определяет псориаз как «HLA-Cw6-ассоциированное, острое либо хроническое рецидивирующее экзантемное, Т-клеточно-опосредованное, воспалительное заболевание кожи, характеризующееся эпидермальной гиперпролиферацией с формированием серебристого шелушения» [12].

Неоспоримым фактом является то, что псориаз остается одной из самых значимых, актуальных и изучаемых проблем дерматологии. Количество публикаций, освещающих различные вопросы псориаза, за последние годы возросло в несколько раз. Столь высокий интерес к данному дерматозу обусловлен рядом факторов – высокими показателями заболеваемости (в среднем около 2% населения земного шара), увеличением количества тяжелых и осложненных форм псориаза, поиском рациональной терапии, инвалидизацией при среднетяжелых и тяже-

лых формах, снижением качества жизни, особенно у пациентов с тяжелыми формами дерматоза.

Для пациента наличие псориаза может значить гораздо больше, чем «просто кожное заболевание», оказывая существенное психологическое и социальное влияние на его жизнь.

Пациенты с псориазом демонстрируют более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с больными другими дерматозами, а риск сопутствующих психических расстройств возрастает с увеличением тяжести псориаза. Кроме того, женщины и молодые люди испытывают наиболее выраженные социальные и эмоциональные страдания, связанные с псориазом. У больных псориазом в два раза чаще возникают суицидальные мысли по сравнению с населением в целом и пациентами с другими хроническими заболеваниями. Так, у 39% пациентов с псориазом отмечается повышенный риск развития депрессии, у 31% – повышенный риск тревожности, а у 44% – повышенный риск суицидального поведения. Риск развития депрессии у пациентов с тяжелыми формами псориаза составляет 72% [13].

При тяжелых формах псориаза продолжительность жизни пациентов, в среднем, сокращается на четыре года по сравнению с людьми, не имеющими этого заболевания. Кроме того, как системное, воспалительное и аутоиммунное заболевание псориаз также связан с повышенным риском развития

■ Оригинальные научные публикации

других серьезных, хронических и/или опасных для жизни состояний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, инсульта [14].

По данным Американского национального фонда псориаза распределение пациентов с различными формами псориаза по тяжести клинической симптоматики подчиняется правилу «третьей» – две трети пациентов имеют легкое по тяжести и течению заболевание, а одна треть страдает умеренными и тяжелыми формами.

Ввиду отсутствия специфического лечения необходим постоянный поиск новых видов терапии, особенно при тяжелых и рефрактерных формах дерматоза. Для многих людей, страдающих псориазом, существующие методы лечения не достаточно эффективны или недоступны в связи с высокой стоимостью.

Экономические последствия псориаза, как для конкретных физических лиц, так и системы здравоохранения в целом, являются значительными. Например, ежегодные расходы на лечение псориаза в США, по данным за 2008 год, были оценены в 11 250 000 000 долларов. Лечение псориаза в странах Европы является достаточно затратным, особенно при тяжелых формах псориаза. В Германии прямые и непрямые затраты составляют около 2866–4985 евро в год, у тяжелых пациентов эта сумма достигает 8831 евро, сходные данные прослеживаются и в других европейских странах [1]. В Швейцарии расходы на терапию пациентов с псориазом составляют 314–458 миллионов швейцарских франков в год, при тяжелых формах псориаза эта цифра возрастает в 4 раза [3]. При анализе данных индекса PASI и годовой стоимости лечения обнаружено, что реальные расходы оказываются выше предполагаемых [2].

Первостепенная роль наследственного фактора при псориазе неоспорима. Анализ конкордантности среди монозиготных и дизиготных близнецов является доказательством того, что генетические факторы играют важную роль при псориазе [15]. Лocus PSORS1, расположенный в 6p21.33, гены которого кодируют HLA-Cw6, является наиболее важным в развитии псориаза, данный locus в большинстве случаев влияет на предрасположенность к развитию заболевания. У 50% пациентов с псориазом установлено участие PSORS1.

Ранее, в терапии обыкновенного псориаза использовали метотрексат, циклоспорин и ацитретин при распространенном или не поддающемся топической терапии и фототерапии течении патологического процесса. Хотя традиционно необходимым критерием для начала системной терапии псориаза является поражение минимум 10% площади поверхности тела, у части пациентов с ограниченными формами заболевания присутствуют отягчающие дерматоз симптомы. Например, несмотря на то, что псориаз ладоней и подошв затрагивает менее 5% площади поверхности тела, при тяжелом течении оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациента и является основанием к проведению системной терапии.

В последние годы внедрение на фармацевтический рынок биопрепаратов, менее токсичных для пе-

чени, почек и костного мозга и не обладающих тератогенным эффектом, расширили терапевтические возможности в лечении псориаза. Тем не менее, благодаря комплаентности и низкой, по сравнению с биопрепаратами, стоимости традиционная системная терапия продолжает играть важную роль в лечении псориаза.

Витамин А (ретинол) играет важную роль в пролиферации и дифференцировке эпителиальных структур. Мегадозы витамина А (2–4 млн МЕ) приводят лишь к незначительному улучшению псориаза и выраженным симптомам витаминной интоксикации [6].

Недостаточная эффективность витамина А и полностью транс-ретиноевой кислоты при псориазе, поиск синтетических аналогов с большей эффективностью и профилем безопасности привели к синтезу моноароматических ретиноидов – этретинату и его фармакологически активному метаболиту – ацитретину. Хорошо известно, что псориаз является ретиноид чувствительным заболеванием. На протяжении десятилетий как топические так и системные ретиноиды широко используются в терапии псориаза. При этом топические чаще используются в лечении легких и умеренных форм псориаза, в то время как системные ретиноиды способствуют достижению терапевтического эффекта у пациентов с тяжелыми и резистентными формами.

Первым ретиноидом, применяемым для лечения тяжелых форм псориаза, был этретинат (1980 г.). Этретинат и ацитретин в равной степени эффективны в системной терапии псориаза, а побочные эффекты подобны по тяжести и частоте встречаемости. Ацитретин применяется с 1988 года и на сегодняшний день является предпочтительным из системных ретиноидов для лечения псориаза благодаря его лучшему фармакокинетическому профилю.

Ацитретин может использоваться в качестве монотерапии, но чаще применяется в комбинации с другими средствами. При псориазе и других нарушениях кератинизации ацитретин нормализует эпидермальную пролиферацию клетки, процессы дифференцировки и ороговения, оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [16]. Данные эффекты осуществляются посредством влияния ацитретина на экспрессию генов эпидермального фактора роста. Кроме того доказано иммуномодулирующее действие ацитретина, что выражается в подавлении миграции нейтрофилов и микроваскулярных эндотелиальных клеток [17].

Механизм активности – эффективность ацитретина при псориазе объясняется угнетением пролиферации и стимуляцией процессов дифференциации клеток, а также противовоспалительной активностью, благодаря участию в каскаде цитокиновых реакций. Это также уменьшает воспаление в эпидермисе и дерме, вмешиваясь в различных цитокинов. В отличие от большинства других системных препаратов, применяющихся при псориазе, ацитретин не обладает цитотоксической и иммуносупрессивной активностью.

Средний период полувыведения ацитретина составляет около двух дней. В организме человека

ацитретин может этерифицироваться с образованием этретината, средний период полувыведения которого составляет 120 дней. В связи с этим установлен период времени после окончания лечения ацитретином, в течение которого следует избегать беременности – 2 года в Европе и 3 года в Соединенных Штатах Америки.

Не смотря на 20-летний опыт вопросы, касающиеся применения ацитретина при различных формах псориаза, а также режимах дозирования, требуют уточнения.

Цель – определить показания к назначению ацитретина при псориазе и проанализировать его эффективность.

Материалы и методы

В критерий поиска были включены все рандомизированные контролируемые исследования, касающиеся применения ацитретина, а также когортные и исследования «случай-контроль» для анализа побочных эффектов. Были использованы следующие базы данных: MEDLINE, CINAHL, PubMed.

Данные исследования неоднородны в связи с изучением эффективности ацитретина при разных формах псориаза – пустулезном, эритродермическом и тяжелом течении обыкновенного псориаза.

Результаты и обсуждение

Все исследования показали эффективность ацитретина в сравнении с плацебо [18–20]. Кроме того, применение его в высоких дозах (50–75 мг в сутки) оказалось более эффективным по сравнению с методикой низких доз (10–25 мг в сутки) [21]. Однако, в связи с непродолжительным периодом данных исследований и особенностями фармакодинамики ацитретина можно предположить, что представленные результаты не в полной мере отражают эффективность его в низких дозах и при увеличении длительности лечения результативность данных исследований окажется выше. Так, в открытом мультицентровом исследовании показана высокая эффективность ацитретина при 12-месячном его применении [22]. Обычно улучшение псориаза на 75% (PASI 75) наблюдается в течение 12 недель терапии. Тем не менее только 2-10% пациентов достигают полного очищения кожи от высыпаний [23].

В сравнительных исследованиях с этретинатом ацитретин оказался менее эффективным и чаще вызывал побочные эффекты. Так, в 8-недельном исследовании с включением 175 пациентов, получавших ацитретин по 10 мг, 25 мг и 50 мг ежедневно, улучшение псориаза на 50% (PASI 50) наблюдалось у 50%, 40,5 и 54% соответственно, по сравнению с 61% пациентов, получавших этретинат [21]. Частота и выраженность побочных эффектов, также как и эффективность, зависели от дозы. Pearce D. J. и соавторы, ретроспективно проанализировав данные трех исследований, обнаружили, что в 2–3 раза чаще побочные эффекты развивались у пациентов, получавших 50 мг ацитретина в сутки по сравнению с пациента-

ми, получавшими 25 мг ежедневно [24]. Таким образом, авторы считают целесообразным использование низких доз в связи с минимальным риском развития побочных реакций. Другие исследователи считают наиболее оптимальной методику постепенного увеличения дозы [25].

В большинстве исследований сообщается о 75% улучшении дерматологического статуса при лечении ацитретином. В исследовании Meffert H. 90% улучшение было достигнуто у 10% пациентов [26]. В настоящее время достаточным критерием эффективной терапии псориаза является достижение улучшения по меньшей мере на 50% (PASI 50) и 75% (PASI 75) [27]. В открытом мультицентровом исследовании, проведенном в Канаде, пациенты получали ацитретин в начальной дозе 50 мг в сутки со снижением до 40 мг в сутки. К окончанию лечения (через 267 дней) 46% пациентов достигли PASI 75-ответа и 76% – PASI 50-ответа [4]. В открытом исследовании с включением 396 пациентов с диагнозом: «Псориаз ногтей», получавших ацитретин в дозах 0,2–0,3 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев, наблюдалось улучшение по индексу NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), при этом у 41% пациентов ногтевые пластинки очистились полностью и у 25% – на 81% [28].

Из-за отсутствия выраженной иммуносупрессии ацитретин считается эффективным методом выбора у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелыми формами псориаза [29].

Определены основные показания и противопоказания к применению ацитретина (таблица 1).

Применение ацитретина требует индивидуального подбора дозы вследствие вариабельности его поглощения и скорости метаболизма. Поскольку терапевтическая эффективность и токсические реакции ацитретина являются дозозависимыми и индивидуальными, настоящие рекомендации могут служить лишь в качестве ориентира. Традиционно, оптимальной стартовой дозой ацитретина является 25–50 мг в сутки. Начальная суточная доза 25–30 мг в течение 2–4 недель обычно позволяет достичь удовлетворительных результатов лечения. Наиболее эффективным является постепенное повышение дозы до поддерживающей, которая основывается на клинической эффективности и переносимости препарата, что позволяет снизить степень выраженности побочных эффектов. Часто прием ацитретина в суточной дозе 25–50 мг в течение 6–8 недель приводит к оптимальному терапевтическому эффекту. В некоторых случаях необходимо увеличение дозы до 75 мг в сутки. Обычно оптимальный клинический эффект достигается через 3–6 месяцев от начала лечения. Терапия прекращается при достижении клинической ремиссии. При рецидиве заболевания курс лечения повторяют [8, 9]. В таблице 2 представлены основные положения, касающиеся терапии ацитретином.

Учитывая высокий риск развития токсических реакций, необходимо помнить о нежелательных с ацитретином комбинациях лекарственных средств (таблица 3).

❑ Оригинальные научные публикации

Таблица 1. Показания и противопоказания к применению ацитретина в лечении псориаза

Показания / Уровень доказательности	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • тяжелые формы псориаза, торпидные к наружному лечению или фототерапии (A1); • псориаз, сопровождающийся выраженными нарушениями качества жизни, торпидный к наружному лечению или фототерапии (A1); • ладонно-подошвенный пустулез (A1); • эритродермический или пустулезный псориаз (A1). 	<ul style="list-style-type: none"> • выраженные нарушения функции печени /или почек; • беременность и лактация; • женщины репродуктивного возраста, которые не могут гарантировать соблюдение адекватной контрацепции во время лечения и в течение 3 лет после прекращения лечения ацитретином; • гиперлипидемия (особенно гипертриглицеридемия); • одновременный прием гепатотоксических препаратов; • одновременное применение с тетрациклинами, ретинолом, другими ретиноидами, метотрексатом; • сахарный диабет (декомпенсированный); • злоупотребление алкоголем.

Таблица 2. Рекомендации для терапии ацитретином

Показания	Одобен FDA для лечения тяжелых форм псориаза у взрослых
Режимы дозирования	25–50 мг/сут однократно; низкие дозы (≤ 25 мг/сут) применяются для минимизации побочных эффектов, особенно в комбинации с другими лекарственными средствами; в комбинации ацитретина с УФ, доза излучения должна быть уменьшена на 30–50% от рекомендуемой
Краткосрочные результаты	Эффективность высокая; эффективность при использовании в комбинации с фототерапией выше.
Отдаленные результаты	Не сообщается
Мониторинг	липидный профиль (холестерин, триглицериды) 1 раз в 2 недели в течение первых 8 недель, затем каждые 6–12 недель (при повышении уровня триглицеридов > 5 ммоль/л показано тщательное дообследование и еженедельный контроль, при повышении уровня триглицеридов > 10 ммоль/л – отмена ацитретина, фактор риска развития острого панкреатита); трансаминазы, билирубин, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа – 1 раз в 2–4 недели в течение первых 2 месяцев терапии, затем каждые 3 месяца (при повышении уровня трансаминаз в 3 раза верхней границы нормы, билирубина – выше 50 мкмоль/л – консультация гастроэнтеролога, в особо тяжелых случаях дерматоза терапия ацитретином может быть продолжена после биопсии печени); глюкоза крови у пациентов с сахарным диабетом, принимающих инсулин или гипогликемические препараты – 1 раз в 2–4 недели; тест на беременность за 2 недели до начала лечения, соблюдение эффективных методов контрацепции во время и в течение 3 лет после окончания курса лечения (с подписанием информированного согласия)

Таблица 3. Нежелательные лекарственные взаимодействия при лечении ацитретином

Препарат	Эффект
Метотрексат	Высокий риск гепатотоксичности [5]
Антибиотики группы тетрациклина	Доброкачественная внутричерепная гипертензия [6]
Мини-пилюли (содержат прогестин)	Ацитретин уменьшает анвуляторный эффект прогестина, но не оказывает влияния на комбинированные оральные контрацептивы [7]
Гипогликемические препараты	Повышенный риск гипогликемии.
Глюкокортикостероиды	Повышенный риск гиперлипидемии.
Витамин А	Гипервитаминоз А (доза не должна превышать рекомендуемую суточную – 2400–3000 МЕ в сутки).

Таким образом, ацитретин является эффективным средством в терапии тяжелых форм псориаза. Индивидуальный подход к дозированию ацитретина имеет решающее значение для минимизации побочных эффектов.

Литература

1. Berger, K. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany / K. Berger [et al.] // J. Germ. Soc. Dermatol. – 2005. – P. 511–518.
2. Colombo, G. L. Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy / G. L. Colombo [et al.] // Clin. Risk Manag. – 2008. – P. 559–568.
3. Navarini, A. A. Estimation of cost-of-illness in patients with psoriasis in Switzerland / A. A. Navarini [et al.] // Swiss Medical Weekly. – 2010. – P. 85–91.
4. Murray, H. E. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin – results of a Canadian open multicenter study / H. E. Murray [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1991. – Vol. 24. – P. 598–602.
5. Zachariae, H. Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in the treatment of psoriasis / H. Zachariae // Arch. Dermatol. – 1984. – P. 120–155.
6. Katz, H. I. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects / H. I. Katz, J. Waalen, E. E. Leach // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 41. – P. 7–12.
7. Mancano, M. A. Drug interactions with oral contraceptives / M. A. Mancano // Pharm. Times. – 2000. – Vol. 66. – P. 26.
8. Ormerod, A. D. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology / A. D. Ormerod, E. Campalani, M. J. D. Goodfield // British Journal of Dermatology. – 2010. – P. 952–963.
9. Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis / A. Menter [et al.] // J. A. D. – Vol. 61, № 3. – P. 451–485.
10. Gupta, M. A. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life / M. A. Gupta, A. K. Gupta // Int. J. Dermatol. – 1995. – Vol. 34. – P. 700–703.
11. Примак, А. В. Функциональный подход к этиологии, патогенезу и лечению псориаза / А. В. Примак // Эстетическая медицина. – 2007. – Т. VI, № 4. – С. 467–477.
12. Prinz, J. C. Therole of streptococci in psoriasis / J. C. Prinz // Hautarzt. – 2009. – Vol. 60(2). – P. 109–115.
13. Kurd, S. The risk of depression, anxiety and suicidality in patient with psoriasis: a population-based cohort study / S. Kurd [et al.] // Archives of Dermatology. – 2010. – Vol. 146(8). – P. 891–895.
14. Neimann, A. L. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis / A. L. Neimann [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2006. – Vol. 55(5). – P. 829–835.
15. Farber, E. M. Third international symposium on psoriasis // E. M. Farber, M. L. Nall, W. Watson // Arch. Dermatol. – 2007. – Vol. 109. – P. 207–211.
16. Larsen, F. G. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake / F. J. Larsen [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 143. – P. 1164–1169.
17. Imcke, E. Cultivation of humandermal microvascular endothelial cells *in vitro*: immunocytochemical and ultrastructural characterization and effect of treatment with three synthetic retinoids / E. Imcke [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 1991. – Vol. 283. – P. 149–157.
18. Goldfarb, M. T. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion / M. T. Goldfarb [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1988. – Vol. 18. – P. 655–662.
19. Lassus, A. Treatment of severe psoriasis with etretin / A. Lassus [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1987. – Vol. 117. – P. 333–341.
20. Gupta, A. K. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis / A. K. Gupta [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1989. – Vol. 20. – P. 1088–1093.
21. Gollnick, H. Acitretin versus etretinate in psoriasis – clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study / H. Gollnick [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1988. – Vol. 19. – P. 458–468.
22. Murray, H. E. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin – results of a Canadian open multicenter study / H. E. Murray [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1991. – Vol. 24. – P. 598–602.
23. Kragballe, K. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis – results of a Nordic multicenter study / K. Kragballe [et al.] // Act. Derm. Venereol. (Stockh). – 1989. – Vol. 69. – P. 35–40.
24. Pearce, D. J. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis / D. J. Pearce [et al.] // Arch. Dermatol. – 2006. – Vol. 142. – P. 1000–1004.
25. Ling, M. R. Acitretin: optimal dosing strategies / M. R. Ling // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 41. – P. 13–17.
26. Meffert, H. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate / H. Meffert, N. Sonnichsen // Acta Derm. Venereol. (Stockh). – 1989. – Vol. 146. – P. 176–177.
27. Geiger, J. M. Efficacy of acitretin in severe psoriasis / J. M. Geiger // Skin. Ther. Lett. – 2003. – Vol. 8. – P. 1–3.
28. Tosti, A. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis / A. Tosti [et al.] // Arch. Dermatol. 2009. – Vol. 145. – P. 269–271.
29. Buccheri, L. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection / L. Buccheri [et al.] // Arch. Dermatol. – 1997. – Vol. 133. – P. 711–5.