

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-87-93>

Результаты долгосрочного наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования BODYGUARD у пациентов с псориазом

Бакулев А. Л.^{1*}, Петрунин Д. Д.²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»

125315, Российская Федерация, г. Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 2

Введение. Сегодня существует дефицит данных по применению различных средств наружной терапии бляшечного псориаза в повседневной практике врачей-дерматологов, которые позволяли бы оценить их эффективность, экономичность и восприятие врачами и пациентами. Данное исследование было проведено с целью восполнения данного пробела и направлено на изучение длительной (до 52 недель) наружной терапии российских пациентов с псориазом комбинированным препаратом кальципотриола и бетаметазона дипропионата в лекарственной форме геля с акцентом на показатели удовлетворенности лечением и приверженности терапии.

Материалы и методы. Первичными целями были оценка эффективности длительной (до 52 недель) наружной терапии псориаза тела фиксированной комбинацией кальципотриола и бетаметазона дипропионата в лекарственной форме геля на основании 5-балльных шкал оценки врачом (PsGA) и пациентами (PaGA), а также удовлетворенность пациента лечением (4-балльная шкала и опросник предпочтений пациента), приверженность терапии, оценка качества жизни (индекс DLQI) и готовность пациентов приобретать препарат за свой счет. Лечение назначалось пациентам дерматологами в рамках повседневной практики без связи с данным исследованием, продолжительность стартовой терапии гелем кальципотриола и бетаметазона дипропионата составляла до 8 недель. В рамках второго этапа наблюдение за пациентами продолжалось до 52 недель, в течение которых они могли получать лечение по поддерживающей или интермиттирующей схеме. В исследовании приняли участие 128 дерматологов и 612 пациентов из различных городов РФ, из этой группы 544 (88,7 %) пациента прошли этап длительной терапии.

Результаты. Все 612 включенных пациентов получили стартовую терапию гелем кальципотриола и бетаметазона дипропионата; в рамках периода последующего наблюдения лечение по любой схеме получили 410 (76,1 %) пациентов из 539, подлежащих оценке. Показатель общей успешности лечения на основании оценки врачом (PsGA) составил: исходно — $3,0 \pm 0,54$, через ~ 8 недель — $1,3 \pm 0,80$ и через ~ 52 недели — $1,1 \pm 0,96$; на основании оценки пациентом (PaGA): исходно — $3,0 \pm 0,54$, через ~ 8 недель — $1,5 \pm 0,88$ и через ~ 52 недели — $1,1 \pm 0,99$. Доля пациентов, указавших, что они «удовлетворены» или «абсолютно удовлетворены» лечением, составила 92,3 % после стартовой терапии и 93,1 % на визите через ~ 52 недели. Также на визите после стартовой терапии 93,8 % пациентов указали, что считают проведенное лечение «более эффективным», чем средства наружной терапии, которые они применяли ранее. Приверженность лечению была удовлетворительной — средняя частота нанесений препарата на последних 7 днях стартовой терапии составила $5,6 \pm 2,6$ дня, т.е. 6 из 7 дней лечения не были пропущены. Индекс качества жизни DLQI исходно составлял $13,6 \pm 5,95$ балла и снизился до $3,89 \pm 5,95$ после стартовой терапии ($p < 0,001$), что говорит о положительном влиянии проведенного лечения на психосоциальное благополучие пациентов.

Заключение. Результаты исследования дают дополнительные сведения о наружной терапии бляшечного псориаза в повседневной практике врачей-дерматологов. Они демонстрируют, что наружная терапия гелем кальципотриола/бетаметазона эффективна как при кратких, так и при длительных курсах, на основании оценки дерматологами и самими пациентами. Отмечаются хорошая приверженность пациентов лечению и высокий показатель удовлетворенности лечением, а также положительное влияние лечения на психосоциальное благополучие пациентов на основании индекса качества жизни DLQI.

Ключевые слова: псориаз, наружная терапия, кальципотриол, бетаметазон, наблюдательное исследование, эффективность, удовлетворенность терапией, приверженность лечению, качество жизни

Конфликт интересов: Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов: А. Л. Бакулев оказывал консультационные услуги и выступал докладчиком для ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс». Д. Д. Петрунин является сотрудником ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс».

Для цитирования: Бакулев А. Л., Петрунин Д. Д. Результаты долгосрочного наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования BODYGUARD у пациентов с псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):87–93. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-87-93>



Results of the long-term observational non-interventional prospective study BODYGUARD in psoriasis patients

Andrey L. Bakulev^{1,*}, Dmitry D. Petrunin²

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

² LEO Pharmaceutical Products, LLC
Leningradsky prospect, 72, korpus 2, Moscow, 125315, Russian Federation

Introduction. Currently there is insufficient data regarding routine use of various topical treatments for plaque psoriasis outside from randomized clinical trials, their efficacy, cost-effectiveness and perception by dermatologists and patients. The primary rationale for this study was local data generation for the long-term (up to 52 weeks) treatment of body psoriasis in Russian patients' population with fixed-dose combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in the formulation of gel to evaluate patient's adherence to the therapy and their satisfaction level.

Materials and methods. Primary study objectives were evaluation of the long-term (up to 52 weeks) treatment success of body psoriasis with fixed-dose combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate gel by Physician (Physician Psoriasis Global Assessment (PsGA, 5-point scale)) and by patient (Patient's Global Psoriasis Assessment (PaGA, 5-point scale) and overall patient's satisfaction using 4-point scale), patient's satisfaction with the treatment via Patient Preference Questionnaire (PPQ), patients' adherence to the treatment using Questionnaire of Adherence, impact of treatment on patients' quality of life using DLQI questionnaire, and patients' readiness to buy topical therapy product out of pocket based on consumption of the study medication during follow up period. Patients received treatment with topical calcipotriol/betamethasone gel which was prescribed as a routine medication without connection to the study purposes for up to 8 weeks. After the treatment patients were followed up for up to 52 weeks; during this period they were allowed to continue treatment with either maintenance or intermittent schedule. 128 dermatologists participated in the study, 612 patients with body plaque psoriasis (mean age 42.0 ± 13.30 years) were included; from this sample 544 (88.7 %) patients underwent follow up.

Results. All 612 included patients received initial therapy with calcipotriol/betamethasone gel; during follow-up period 410 (76.1 %) patients received treatment by any schedule (out of 539 assessed). Overall treatment success based on average PsGA score: initially 3.0 ± 0.54 , after appr.8 weeks — 1.3 ± 0.80 and after appr.52 week 1.1 ± 0.96 ; based on average PaGA score — initially 3.0 ± 0.54 , after appr.8 weeks — 1.5 ± 0.88 and after appr.52 week 1.1 ± 0.99 . The proportion of patients which described their overall satisfaction with the treatment as "satisfied" or "absolutely satisfied" equaled 92.3 % at visit at the end of active treatment and 93.1 % at visit up to 52 weeks afterwards. Also at visit at the end of active treatment 93.8 % of patients considered their current treatment as "more effective" than previous topical treatment they received. Patients' adherence to the therapy was satisfactory — average application rate of calcipotriol/betamethasone (should be applied daily) gel at the last 7 days of treatment at visit at the end of active treatment comprised 5.6 ± 2.6 days, which means that 6 out of 7 days of the treatment were not missed. Initial DLQI score was 13.6 ± 5.95 and it reduced down to 3.89 ± 5.95 at visit at the end of active treatment ($p < 0.001$) reflecting positive impact of successful therapy on patients' psychosocial wellbeing.

Discussion. Results of this study provides additional information regarding routine topical therapy in patients with plaque psoriasis. These findings demonstrate that the therapy of body plaque psoriasis with calcipotriol/betamethasone gel is effective both in short and long term according to the evaluation by dermatologists and by patients themselves. This therapy provides good rate of adherence and patients' satisfaction as well as affects positively at patients' psychosocial wellbeing assessed by DLQI score.

Keywords: psoriasis, topical therapy, calcipotriol, betamethasone, observational study, efficacy, treatment satisfaction, treatment adherence, quality of life

Conflict of interest: The authors declare a potential conflict of interest: A. L. Bakulev provided consulting services and acted as a speaker for LEO Pharmaceutical Products, LLC, D. D. Petrunin is an employee at LEO Pharmaceutical Products, LLC.

For citation: Bakulev A. L., Petrunin D. D. Results of the long-term observational non-interventional prospective study BODYGUARD in psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):87–93. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-87-93>

Введение

Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с возможным поражением опорно-двигательного аппарата [1]. Заболевание протекает в легкой, среднетяжелой или тяжелой формах. Тяжесть и распространенность дерматоза являются ключевыми факторами, влияющими на выбор терапии у пациентов [2].

Лечение данного дерматоза при легких формах может быть ограничено применением средств топической терапии; включить в себя методы фотолечения (преимущественно при среднетяжелых формах) либо средства с системным действием, такие как метотрексат, циклоспорин, системные ретиноиды, малые молекулы и генно-инженерные биологические препараты (при тяжелом течении). При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза различные топические лекарственные препараты применяются в комбинации с методами фототерапии [3–6].

Среди средств для наружного применения при псориазе высокую эффективность в рамках проведенных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали следующие группы препаратов: топические глюкокортикостероиды; топические аналоги витамина D; а также фиксированные комбинации топических глюкокортикостероидов с салициловой кислотой или аналогами витамина D [1, 7, 8]. При этом проведенный метаанализ показал, что комбинированные препараты топических кортикостероидов с витамином D имеют более высокий уровень доказательности, чем их комбинация с салициловой кислотой. Более того, установлено, что добавление салициловой кислоты к глюкокортикостероидам не повышает эффективность такой фиксированной комбинации топических средств [9]. Наоборот, добавление синтетического аналога витамина D позволяет существенно усилить эффективность топических глюкокортикостероидов в составе комплексных топических средств [7, 8].

Известно, что кальципотриол снижает экспрессию и уровень белков, участвующих в поддержании кожного воспаления и пролиферации Т-лимфоцитов и кератиноцитов. Данное вещество способно подавлять пролиферацию и стимулировать процесс дифференциации кератиноцитов в псориазных бляшках, оказывая обратный эффект гиперпролиферации и нарушенной дифференциации, характерных для псориаза. Рецепторы к витамину D обнаруживаются на фибробластах кожи, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах, активация которых может играть роль в реализации антипсориазного эффекта кальципотриола [10]. Бетаметазон дипропионат подавляет воспаление в кератиноцитах, связанное с IL-1 α , а кальципотриол значительно потенцирует противовоспалительный эффект бетаметазона, ингибируя дифференцировку и активность Th1- и Th17-клеток. Более того, фиксированная комбинация данных веществ усиливает супрессивное действие в отношении ряда провоспалительных цитокинов, ассоциированных с Th1 и Th17, и оказывает дополнительное иммуномодулирующее действие за счет промотирования экспрессии

цитокинов Th2 and T reg, тем самым существенно увеличивая эффективность [11, 12].

Таким образом, комбинированное использование аналога витамина D и бетаметазона дипропионата в составе одного топического средства позволяет оказывать терапевтическое действие в отношении основных патогенетических механизмов, участвующих в формировании и поддержании существования псориазных эфлоресценций на коже — таких как гиперпролиферация кератиноцитов, нарушенная их дифференцировка, воспалительная инфильтрация эпидермиса и дермы, а также неоангиогенез [11–13].

Именно данное обстоятельство определило тот факт, что в мире препараты с фиксированной комбинацией кальципотриола и бетаметазона дипропионата рассматриваются как топические средства первой линии для монотерапии пациентов с легкими формами псориаза [13–16]. Совместное использование топических средств на основе кальципотриола с циклоспорином, системными ретиноидами, фотохимиотерапией или узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапией 311 нм позволяет потенцировать терапевтический ответ у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами данного дерматоза [17–20].

Псориаз является хроническим заболеванием, и современные лекарственные препараты должны контролировать его течение, препятствовать возникновению очередного рецидива и пролонгировать ремиссию. В этой связи возможность долгосрочного применения лекарственных средств, в том числе наружно, является их важным преимуществом. В настоящее время опубликованы результаты ряда рандомизированных клинических исследований, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность, а также хорошую переносимость долгосрочного использования фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата у лиц, страдающих псориазом в сроки до 12 месяцев [21–23]. Вместе с тем вопросы использования данной группы топических лекарственных средств в условиях реальной клинической практики в современной литературе практически не освещались. В частности, помимо вопросов клинической эффективности препаратов на основе фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона, требуют детализации такие проблемы, как оценка приверженности пациентов лечению и уровень их удовлетворенности.

В России проведено долгосрочное наблюдательное исследование у пациентов с псориазом «Гель Ксамиол® при псориазе тела: долгосрочное лечение обычного псориаза с помощью геля Ксамиол® в повседневной клинической практике российских дерматологов» (BODYGUARD).

Материалы и методы

Исследование BODYGUARD соответствовало руководству по Надлежащей фармако-эпидемиологической практике (GCP), текущей версии Хельсинкской декларации и требованиям действующего законодательства.

В исследовании приняли участие 128 дерматологов и 612 пациентов с вульгарным псориазом (из них 306 (50,2 %) женщин и 303 (49,8 %) мужчины). Возраст больных составил $42,0 \pm 13,3$ года. Средняя длительность заболевания $16,5 \pm 14,39$ года (медиана = 12,0 года).

Среднее значение общей площади пораженной кожи на скрининге составило $20,20 \pm 15,47$ % (медиана = 18,00 %). У всех пациентов наблюдался диссеминированный характер поражения кожного покрова, при этом наиболее часто элементы псориатической сыпи локализовались в области верхних конечностей (в 80,1 % случаев справа и в 77,1 % — слева) и на волосистой части головы (у 64,5 % больных).

Дизайн исследования BODYGUARD представлял собой долгосрочное (до 12 месяцев) наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование у пациентов с псориазом тела, основанное на параметрах, определяемых самими пациентами, и на врачебных оценках. Наружная терапия гелем кальципотриола/бетаметазона назначалась пациентам специалистами-дерматологами в рамках повседневной клинической практики без привязки к участию в данном исследовании. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Первичными целями исследования были: а) оценка общей частоты успеха лечения по мнению исследователя (проводилась с помощью индекса глобальной оценки псориаза врачом (PsGA) после первого периода лечения); б) оценка общей частоты успеха лечения по мнению пациента (использовали шкалу глобальной оценки псориаза пациентом (PaGA) после первого периода лечения. Вторичные цели: а) оценить общую частоту успеха лечения по мнению исследователя (PsGA) на визите наблюдения в пределах 1 года; б) оценить общую частоту успеха лечения по мнению пациента (PaGA) на визите наблюдения в пределах 1 года; в) оценить общий успех лечения на основании удовлетворенности пациента с использованием четырехбалльной шкалы удовлетворенности после первого периода лечения, а также на визите наблюдения в пределах 1 года; г) оценить удовлетворенность пациентов лечением гелем кальципотриола/бетаметазона по сравнению с предыдущей терапией (на основании данных Опросника предпочтений пациента, PPQ) после первого периода лечения; д) провести оценку приверженности пациентов лечению гелем кальципотриола/бетаметазона на основании данных Опросника приверженности лечению после первого периода лечения; е) оценить влияние терапии гелем кальципотриола/бетаметазона на качество жизни пациентов на основании данных Опросника по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями (DLQI) после первого периода лечения; ж) оценить готовность пациентов приобретать гель кальципотриола/бетаметазона (применение исследуемого препарата за период последующего наблюдения, на основании данных о его применении, внесенных в историю болезни).

В исследование включались пациенты с псориазом, соответствовавшие следующим критериям включения: возраст старше 18 лет; планируемое местное лечение гелем кальципотриола/бетаметазона по поводу псориаза тела в соответствии с назначением врача-дерматолога; подписание информированного согласия на участие в данном протоколе. Критериями не включения были: любое продолжающееся на момент начала исследования лечение местными препаратами глюкокортикоидов, салициловой кислоты или их комбинацией; другое топическое лечение псориаза тела; очень легкая форма заболевания («чистая» или «почти чистая» кожа согласно опроснику PsGA); беременность или планиро-

вание беременности в период лечения; наличие противопоказаний в соответствии с информацией о назначении препарата.

Пациенты — участники исследования получали топическое лечение гелем кальципотриол/бетаметазон, который назначался в качестве лекарственного средства на срок до 8 недель. После лечения пациенты находились под наблюдением до 52 недель; в течение этого периода им было разрешено продолжить лечение либо с поддерживающим, либо с прерывистым (интермиттирующим) графиком.

Результаты и их обсуждение

Общая частота успеха лечения (чистая или почти чистая кожа) по оценке врача на основании опросника PsGA после первого периода лечения длительностью 8 недель составила 60,5 % [95 % доверительный интервал (ДИ) 56,6; 64,3 %]. Данный показатель в пределах лечения и последующего наблюдения у специалиста и возможного лечения по прерывистой или интермиттирующей схеме в течение 1 года значительно увеличился и составил 70,5 % [95 % ДИ 66,5; 74,2 %]. Таким образом, было продемонстрировано, что долгосрочное использование геля кальципотриола/бетаметазона способствует дальнейшему нарастанию его терапевтического эффекта и вполне согласуется с данными ранее опубликованных рандомизированных клинических исследований (рис. 1).

Аналогичные данные были получены на основании анализа результатов опросника PaGA, который заполняли сами пациенты. Общая частота успеха лечения (чистая кожа и очень легкая степень заболевания) на визите через 8 недель участия в исследовании составила 50,9 % [95 % ДИ 46,9; 54,9 %]; на визите наблюдения в пределах 1 года — соответственно 68,8 % [95 % ДИ 64,8; 72,6 %]. Динамика оценок эффективности проведенной топической терапии, полученная от участников исследования, была вполне сопоставима с данными, зарегистрированными врачами-дерматологами. При этом пациенты после 8 недель лечения более критично оценивали достигнутые результаты топической терапии, чем специалисты. Однако зарегистрированный на 8-й неделе диссонанс в трактовке достигнутых результатов между дерматологами и пациентами с псориазом сменился фактическим консенсусом мнений об эффективности геля кальципотриола/бетаметазона при долгосрочном его применении (рис.2).

Доля пациентов, которые описали свою общую удовлетворенность лечением как «удовлетворен» или «полностью удовлетворен», составила 92,3 % при посещении в конце активного лечения (8 недель терапии) и 93,1 % при посещении до 52-й недели участия в исследовании. Как отдельно взятый важный показатель удовлетворенность пациентов эффективностью лечения отражена на рисунке 3. Также при посещении в конце активного лечения 93,8 % пациентов считали свое текущее лечение «более эффективным», чем предыдущий опыт применения иных топических средств, которые они получали ранее. Приверженность пациентов к терапии была удовлетворительной — средняя норма применения геля кальципотриол/бетаметазон в последние 7 дней лечения при посещении в конце активного лечения составила $5,6 \pm 2,6$ дня, что означает, что 6 из 7 дней лечения не были пропущены.

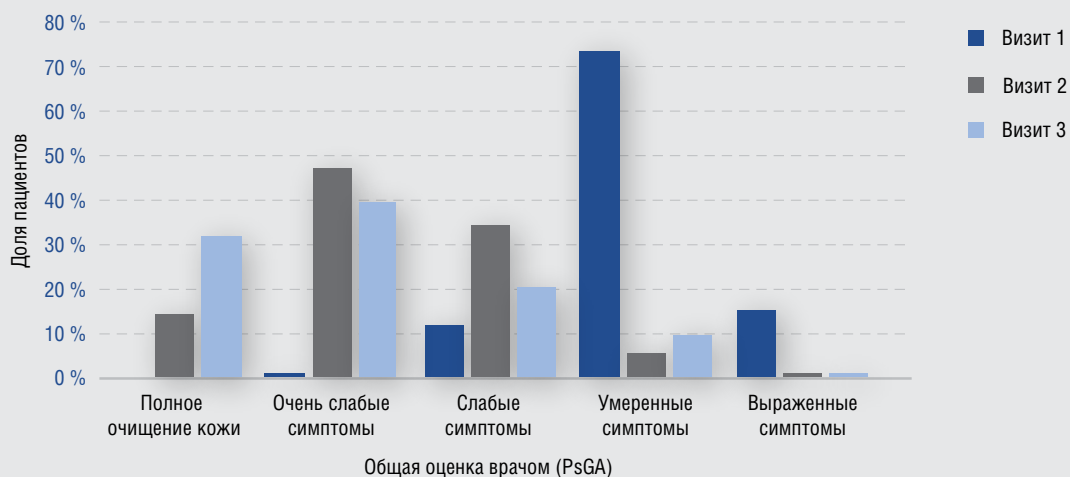


Рис. 1. Оценка общего успеха терапии врачом (данные опросника PsGA), по визитам
 Fig. 1. Doctors' assessment of the overall outcome of the therapy (data from the PsGA questionnaire), by visits

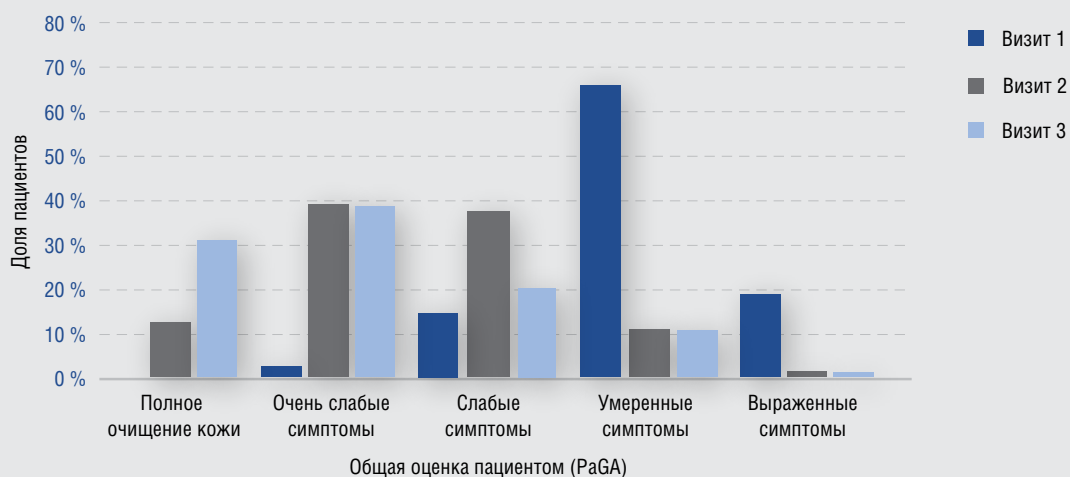


Рис. 2. Оценка общего успеха терапии пациентом (данные опросника PaGA), по визитам
 Fig. 2. Patients' assessment of the overall outcome of the therapy (data from the PaGA questionnaire), by visits

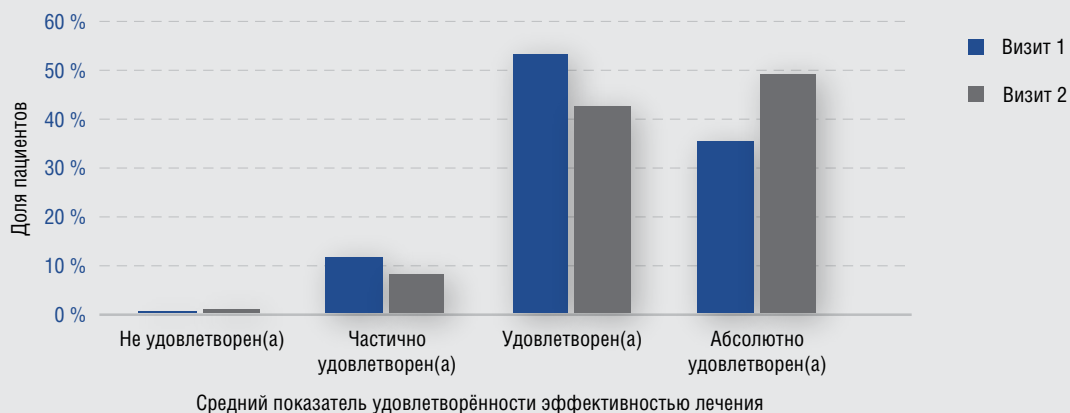
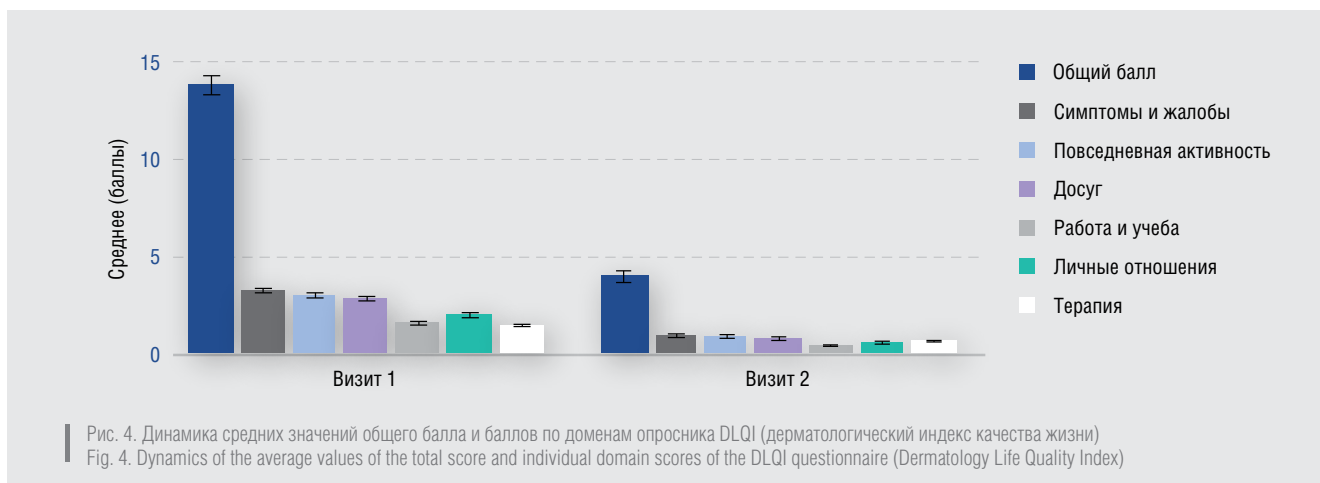


Рис. 3. Оценка удовлетворенности пациентов эффективностью лечения по 4-балльной шкале, по визитам
 Fig. 3. Patients' satisfaction with the treatment according to a 4-point scale, by visits



При оценке качества жизни установлено, что абсолютное значение индекса DLQI до применения геля кальципотриола/бетаметазона составило $13,6 \pm 5,95$. После окончания 8 недель терапии данный показатель статистически достоверно уменьшился до $3,89 \pm 5,95$ ($p < 0,001$), что отражает положительное влияние предпринятой топической терапии на психосоциальное благополучие пациентов (рис. 4). Изменения данного показателя на визите в пределах 1 года участия в исследовании не были статистически достоверными ($p > 0,01$), что фактически демонстрирует сохранение весьма высокого уровня качества жизни в долгосрочной перспективе у лиц, получавших данный топический лекарственный препарат.

Наконец, в рамках исследования BODYGUARD был проведен анализ готовности пациентов приобретать гель кальципотриола/бетаметазона в последующем за счет собственных средств. 97,5 % пациентов на визите через 8 недель терапии и, соответственно, 96,8 % — на визите в пределах 1 года участия в исследовании заявили о своей готовности приобретать данный лекарственный препарат для лечения в последующем. Данный показатель фактически можно рассматривать как интегративный, отражающий различные аспекты использования геля кальципотриола/бетаметазона, важные для пациента, такие как эффективность, переносимость и удобство применения.

Заключение

Среди средств для топической терапии псориаза препараты, содержащие фиксированную комбинацию кальципотриола и бетаметазона, занимают особое место благодаря их способности воздействовать на ключевые патогенетические механизмы формирования данного дерматоза. Препараты этой группы могут применяться как в виде монотерапии, так и потенцировать терапевтические эффекты методов фотолечения псориаза или применяемых системных лекарственных средств, включая биологические препараты.

Гель кальципотриола/бетаметазона является высокоэффективным лекарственным средством для топической терапии больных псориазом как при ежедневном использовании в сроки до 8 недель, так и при долгосрочном применении по поддерживающей или интермиттирующей схемах как с точки зрения врачей-дерматовенерологов, так и по мнению самих пациентов, страдающих данным дерматозом.

Подавляющее большинство пациентов удовлетворено либо полностью удовлетворено проведенной топической терапией гелем с фиксированной комбинацией кальципотриола и бетаметазона в сроки от 8 недель до 1 года.

Предпринятая терапия обеспечивает хорошую приверженность пациентов к проводимому лечению, а также оказывает положительное влияние на психосоциальное благополучие пациентов. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф., Чикин В.В., Бакулев А. Л., Хобейш М. М. и др. Псориаз. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 415–470. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Znamenskaya L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L., Khobeys M. M. et al. Psoriasis. In: Federal Clinical Recommendations. Dermatovenerology, 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., rev. and add. Moscow: Delovoy Ekspres, 2016. P. 415–470. (In Russ.)]
2. Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26(Suppl 2):1–2.
3. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful longterm management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26(Suppl 2):12–20.
4. Armstrong A. W., Siegel M. P., Bagel J. et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. Published online Nov. 28, 2016. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.017

5. Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R. Methods Report: European S3. Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris — update 2015 — EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:e1–e22. DOI: 10.1111/jdv.13353
6. Smith C. H. T., Jabbar-Lopez Z. K., MacMahon E. et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;177:628–636. DOI: 10.1111/bjd.15665
7. Kaufmann R., Bibby A. J., Bissonnette R., Cambazard F., Chu A. C., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(4):389–393.
8. Douglas W. S., Poulin Y., Decroix J., Ortonne J. P., Mrowietz U., Gulliver W. et al. 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(2):131–135.
9. Mason A. R., Mason J., Cork M., Dooley G., Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3):CD005028.
10. Norris D. A. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jul;53(1 Suppl 1):S17–25.
11. Segaert S., Ropke M. The biological rationale for use of vitamin D analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013 Aug;12(8):e129–e137.
12. Lange K., Kleuser B., Gysler A., Bader M., Maia C., Scheidereit C. et al. Cutaneous inflammation and proliferation in vitro: differential effects and mode of action of topical glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2000 Mar-Apr;13(2):93–103.
13. Bikle D. D. 1,25(OH)₂D₃-regulated human keratinocyte proliferation and differentiation: basic studies and their clinical application. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6 Suppl):1709S–1714S.
14. Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D., Saiag P., Smith C., Spuls P. I. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. Short version. EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Dec;29(12):2277–2294.
15. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A., Korman N. J., Elmets C. A., Feldman S. R., Gelfand J. M. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):137–174.
16. Kogan N., Raimondo N., Gusis S. E., Izcovich A., Abarca Duran J. A., Barahona-Torres L. et al. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO — Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *Int J Dermatol.* 2019 Aug;58(Suppl 1):4–28.
17. van de Kerkhof P. C., Cambazard F., Hutchinson P. E., Haneke E., Wong E., Souteyrand P. et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998 Jan;138(1):84–89.
18. Grossman R. M., Thivolet J., Claudy A., Souteyrand P., Guilhou J. J., Thomas P. 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 Jul;31(1):68–74.
19. Ramsay C. A., Schwartz B. E., Lowson D., Papp K., Bolduc A., Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology.* 2000;200(1):17–24.
20. Frappaz A., Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: A randomized double-blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 1993;3:351–354.
21. Kragballe K., Austad J., Barnes L., Bibby A., de la Brassin M., Cambazard F. et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2006;213(4):319–326.
22. Luger T. A., Cambazard F., Larsen F. G., Bourcier M., Gupta G., Clonier F. et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology.* 2008;217(4):321–328.
23. Ortonne J. P., Ganslandt C., Tan J., Nordin P., Kragballe K., Se-gaert S. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Aug;23(8):919–926.

Информация об авторах

Андрей Леонидович Бакулев* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; служ. тел./факс: +7 (8452) 22-38-55; тел.: +7 (927) 226-21-30; e-mail: al_ba05@mail.ru

Дмитрий Дмитриевич Петрунин — к.м.н., менеджер по научно-медицинским вопросам ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»

Information about the authors

Andrey L. Bakulev* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; off. tel./fax: +7 (8452) 22-38-55; tel.: +7 (927) 226-21-30; e-mail: al_ba05@mail.ru

Dmitry D. Petrunin — Cand. Sci. (Med.), Medical & Scientific Affairs Manager, LEO Pharmaceutical Products, LLC