Циклоспорин А (Сандиммун Неорал) в терапии псориаза и псориатического артрита

Ю.Л. Корсакова

РМАПО, Москва

Отмечено, что участие иммунных механизмов в патогенезе псориатического артрита (ПсА) дало основание для использования при этом заболевании иммуноактивных препаратов (болезнь-модифицирующих противовоспалительных препаратов — БПВП), в частности, циклоспорина А (ЦсА). Имеющиеся в литературе сведения позволяют дать высокую оценку ЦсА как одному из БПВП в лечении ПсА и псориаза (Пс). Указано, что ЦсА позволяет контролировать течение этого заболевания, воздействует на воспаленные периферические суставы, снижает клиническую и лабораторную активность ПсА, положительно влияет на пораженную Пс кожу, способен вызвать ремиссию Пс.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, болезнь-модифицирующие противовоспалительные препараты, циклоспорин А.

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова julia_06@mail.ru

CYCLOSPORIN A (SANDIMMUN NEORAL) IN THERAPY FOR PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Yu.L. Korsakova

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

The involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of psoriatic arthritis (PA) is noted to give grounds to use immunoactive compounds (disease-modifying agents — basic anti-inflammatory drugs — BAIDs), such as cyclosporin A (CsA), in this disease. The data available in the literature permit a high assessment of CsA as one of the BAIDs in the treatment of PA and psoriasis. CsA is stated to monitor the course of this disease, acts on inflamed peripheral joints, decreases the clinical and laboratory activity of PA, positively affects the PA-afflicted skin, and can induce remission of psoriasis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, disease-modifying anti-inflammatory drugs, cyclosporin A.

Contact: Yulia Leonodovna Korsakova julia_06@mail.ru

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов и позвоночника, поражающее более 30% больных псориазом. Клинические проявления ПсА многообразны, заболевание может протекать как в виде моно-, олигоартрита или изолированного энтезита, так и в виде генерализованного поражения суставов и позвоночника с внесуставными проявлениями.

Развитие и клиническая картина ПсА определяются многими факторами, включая генетические, иммунологические и приобретенные [1]. Ведущая роль принадлежит иммунопатологическим нарушениям, как гуморальным, так и клеточным. В патогенезе ПсА определенное значение имеет гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин А (IgA), при этом заболевании выявлена поликлональная гаммапатия, установлено преобладание CD4+ Т-лимфоцитов в клеточных инфильтратах синови.

Лимфоцитарная инфильтрация характерна для псориатических бляшек, синовиальной оболочки и энтезисов. В этих зонах выявляется большое количество В-лимфоцитов, хотя псориаз и ПсА не ассоциированы с высоким уровнем выработки аутоантител, а функция В-клеточной инфильтрации при этих заболеваниях недостаточно изучена [2]. Установлено [3, 4], что при ПсА наблюдается активация клеточного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов. Т-клеточные инфильтраты кожи и синовиальной оболочки состоят в основном из CD8+ и CD4+ Т-лимфо-

цитов (с преобладанием CD4+ Т-лимфоцитов) в соотношении 2:1, в то время как в энтезисах и синовиальной жидкости соотношение CD4:CD8 меняется на противоположное [2, 5]. Эти клетки продуцируют цитокины Th1-типа, например фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 2 (ИЛ 2), интерферон γ (ИНФ γ), которые обладают провоспалительной активностью.

Участие иммунных механизмов в патогенезе ПсА дало основание для использования при этом заболевании иммуноактивных препаратов (болезнь-модифицирующих противовоспалительных препаратов — БПВП), в частности сульфасалазина, метотрексата (МТ), циклоспорина (ЦсА), азатиоприна, хинолиновых препаратов, микофенолата мофетила, Д-пенициллина, ретиноидов, колхицина, дериватов витамина D.

В диагностике ПсА важная роль принадлежит дерматологам и другим специалистам, которые занимаются лечением псориаза. Незначительное, умеренно выраженное поражение кожи и суставов поддается терапии местными препаратами, УФ-лучами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В случае прогрессирующего поражения периферических суставов и позвоночника, наличия энтезисов, дактилитов, а также серьезных изменений на коже назначают системную терапию. Традиционно наиболее широко применяют МТ, сульфасалазин и ЦсА. В качестве монотерапии или комбинированного лечения ПсА используют также лефлуномид, азатиоприн,

гидроксихлорохин, препараты золота, миноциклин [6]. При неэффективности или непереносимости этих БПВП назначают генно-инженерные биологические препараты — ингибиторы ФНО α , — которые положительно влияют на все проявления ПсА, улучшают качество жизни и функциональную способность больных, подавляют прогрессирование поражения суставов [7].

Одним из иммуноактивных средств в терапии псориаза и ПсА является ЦсА, который был выделен в 1969 г. из мицелия двух видов грибов (*Cilindrocarpum lucidum* и *Tolyposcladium inflatum*). Первоначально его применяли в трансплантологии для подавления реакции отторжения трансплантата. Вскоре появились наблюдения о его терапевтическом эффекте при дерматологических аутоиммунных процессах, в частности при псориазе [8]. Первое применение ЦсА при чешуйчатом лишае относится к 1979 г. [9]. В мировой дерматологии этот препарат с успехом назначают при обычном псориазе, артропатическом псориазе, генерализованном пустулезном псориазе, пустулезном псориазе ладоней и подошв, очаговой склеродермии, акродерматите, вульгарной пузырчатке, атопическом дерматите, актиническом ретикулоиде, липоидном некробиозе, красном плоском лишае, гнездной алопеции и др. [8]. Кроме того, он с успехом применяется и при эндогенном увеите, активном угрожающем зрению среднем или заднем увеите неинфекционной этиологии, когда традиционное лечение неэффективно или развились тяжелые побочные эффекты, увеите при болезни Бехчета [10] с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки, при стероидозависимом и стероидорезистентном нефритическом синдроме у взрослых и детей, обусловленном патологией клубочков (нефропатия минимальных изменений), очаговым и сегментарным гломерулосклерозе, мембранозном гломерулонефрите, а также при ревматоидном артрите.

ЦсА — препарат, обладающий мощной иммуносупрессивной активностью, представляет собой циклический липофильный полипептид, содержащий 11 аминокислот. Основными клетками-мишенями для ЦсА являются CD4+ Т-лимфоциты, активация которых лежит в основе развития иммунного ответа [11]. В отличие от других иммуносупрессантов, таких как азатиоприн или циклофосфамид, ЦсА в терапевтических дозах не обладает цитотоксичностью и не влияет на репликацию ДНК.

Препарат подавляет действие фосфатазы кальциневрина и снижает активность транскрипции большого числа генов цитокинов, особенно ИЛ 2 [8]. ЦсА блокирует активацию Т-хелперов и Т-клеток-регуляторов, естественных киллеров и моноцитов [12]. Кроме того, он угнетает высвобождение гистамина из тучных клеток, снижает активность различных клеточных молекул адгезии, подавляет антиген-презентирующие клетки [13]. Благодаря иммуносупрессивному действию ЦсА блокирует интерлейкиновое звено иммунных реакций, подавляет секрецию ИЛ 2, 3, 4, 7, 8 и других цитокинов типа ИФН γ , ФНО α , а также продукцию этого фактора на поверхности В-клеток, снижает выработку ИЛ 3 и 4 тучными клетками и ИЛ 6 активными моноцитами при отсутствии ингибирующего действия на Т-супрессоры [14]. Механизм действия ЦсА называют «избирательной иммуносупрессией», что дает ему преимущество перед другими препаратами с цитотоксическим и иммуносупрессивным действием. В отличие от глюкокортикоидов ЦсА не по-

давляет функцию коры надпочечников, не вызывает зависимости, нарушения минерального обмена. При лечении ЦсА не повышается уровень липидов, не наблюдается выпадения волос, как при терапии системными ретиноидами, а также выраженной гепатотоксичности и легочных осложнений, как при терапии МТ. Главным показанием к назначению ЦсА больным псориазом является упорное, рефрактерное к другим видам терапии течение дерматоза.

После однократной пероральной дозы ЦсА пик его концентрации в крови наступает спустя 2–6 ч. Препарат распределяется большей частью вне кровяного русла. В крови 33–47% ЦсА находится в плазме, 4–9% — в лимфоцитах, 5–12% — в гранулоцитах и 41–58% — в эритроцитах. Связывание с белками плазмы (преимущественно липопротеинами) составляет примерно 90%. Метаболизируется ЦсА на 90% в печени и выводится из организма с желчью [15]. Действие его на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие от цитостатиков препарат не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов.

Как показал анализ исследований, посвященных оценке эффективности и переносимости ЦсА, препарат эффективен и достаточно безопасен при лечении псориаза и его обострений в случаях рефрактерности к другим препаратам [16]. В литературе описаны 4 способа применения ЦсА при лечении псориаза: 1) прерывистые, короткие курсы терапии; 2) постоянная длительная терапия; 3) терапия во время обострения; 4) комбинированная последовательная и ротационная терапия [17]. Терапия прерывистыми, короткими курсами заключается в назначении ЦсА в дозе 2,5–5 мг/кг/сут в течение 12 нед. В результате лечения у 87–92% больных отмечалось значительное улучшение или стойкая ремиссия. Существенно улучшалось качество жизни (91%), снижался индекс распространенности и тяжести псориаза — PASI (91%) [12]. Длительную, пролонгированную терапию назначают при резистентном течении псориаза. В кризисных ситуациях ЦсА применяют коротким курсом (4–8 нед). Укороченные курсы лечения уменьшают риск нежелательных явлений, помогают восстановить чувствительность к обычной терапии. Для комбинированной терапии используют следующие препараты: фумараты, сульфасалазин, препараты микофеноловой кислоты и биологические препараты [13].

ЦсА наиболее эффективен в лечении тяжелых, резистентных форм ПсА. I. Olivieri и соавт. [18] опубликовали анализ данных литературы, отражающих результат лечения ПсА этим препаратом. Авторы указывают, что назначение ЦсА в дозе от 3 до 6 мг/кг/сут положительно влияет на суставной синдром при ПсА. В 18-недельном исследовании эффективности ЦсА у больных ПсА разрешение кожных проявлений выявлено в 65,5% случаев через 2 нед лечения, а существенная положительная динамика суставного синдрома — через 10 нед [19]. P. Sazzi-Puttini и соавт. [20] пришли к выводу, что ЦсА положительно влияет на суставной синдром, о чем свидетельствовали показатели ACR 20 и 50, снижение лабораторной активности и улучшение кожного синдрома (по индексу PASI).

Согласно данным P. Macchioni и соавт. [21], у больных ПсА, на протяжении 2 лет принимавших ЦсА, наблюдалась четкая положительная динамика суставного синдрома. У 60% больных ЦсА сдерживал рентгенологическое прогрессирование. Спустя 6 мес после начала лечения у многих па-

циентов нормализовался уровень ИЛ 2, что, по мнению авторов, имело хорошее прогностическое значение для рентгенологического прогрессирования.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании эффективности лечения 35 больных ПсА, принимавших ЦсА в дозе от 3 мг/кг/сут и МТ в дозе от 7,5 до 15 мг/нед, было показано, что через 6 и 12 мес наблюдалось значительное уменьшение числа болезненных и воспаленных суставов, индекса Ричи, продолжительности утренней скованности, уровня СРБ, оценки пациентом и врачом активности ПсА, а также индекса PASI в обеих группах. Изменения лабораторных показателей в обеих группах были статистически незначимыми, кроме содержания АЛТ и АСТ ($p < 0,05$). Спустя год после начала терапии в группе ЦсА вышло из исследования 41,2% больных, в группе МТ — 27,8%, однако эти различия оказались статистически незначимыми. Таким образом, эффективность ЦсА сопоставима с таковой наиболее часто применяемого при лечении ПсА препарата — МТ. Основной причиной отмены ЦсА была артериальная гипертензия. Показатели отмены из-за неэффективности существенно не отличались от таковых для МТ [22].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании, в котором оценивали эффективность и переносимость ЦсА (3 мг/кг/сут) по сравнению с сульфасалазином, а также с изолированной симптоматической терапией (НПВП, обезболивающие препараты и/или преднизолон ≤ 5 мг/сут), было выявлено, что ЦсА более эффективен, чем сульфасалазин и симптоматическая терапия, при воздействии на периферические суставы. Однако влияние ЦсА и сульфасалазина на воспалительный процесс в позвоночнике оказалось не более выраженным, чем симптоматической терапии [23].

В 2005 г. опубликовано сообщение о результатах рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования комбинированной терапии МТ и ЦсА у больных активным ПсА [24]. 72 пациента с активным ПсА, постоянно принимавших МТ, были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы ($n=38$) принимали ЦсА, 2-й группы ($n=34$) — плацебо. Было выявлено улучшение показателей суставного синдрома и PASI в обеих группах. Число суставов с выраженным синовитом, оцениваемым с помощью УЗИ (33 пациента, 285 суставов), сократилось на 33% в группе ЦсА и только на 6% в группе плацебо. По мнению авторов, комбинированная терапия ЦсА и МТ способствует значительному уменьшению воспалительной активности ПсА у больных с недостаточной эффективностью монотерапии МТ, однако достичь достоверного уменьшения боли в суставах и улучшения качества жизни не удалось в обеих группах больных.

Серьезной проблемой является лечение больных псориазом и ПсА с ВИЧ-инфекцией. Обычно у таких больных встречаются тяжелые формы чешуйчатого лишая, рефрактерного к различным видам терапии, и поражение опорно-двигательного аппарата. Некоторые авторы [25] считают, что ВИЧ-инфекция имеет значение в этиологии псориаза и ПсА. Например, в Замбии 94% больных ПсА имеют ВИЧ-инфекцию, в то время как в общей популяции частота ВИЧ-инфекции составляет 30% [26]. Лечение ВИЧ-инфицированных требует особого внимания и затруднено тем, что большинство эффективных препаратов обладают иммуно-

супрессивными свойствами. Был проведен анализ 29 сообщений, посвященных этой проблеме. Если тяжесть заболевания характеризуется как легкая, применяется местная терапия. При умеренной степени тяжести и тяжелой форме псориаза назначают фото- и антиретровирусную терапию, а также ретиноиды для приема внутрь. В случае неэффективности вышеуказанных средств рекомендуется с осторожностью применять ЦсА, МТ, гидроксимочевину и ингибиторы ФНО α , при этом необходимы тщательное наблюдение и мониторинг нежелательных явлений, в частности, активации ВИЧ-инфекции [27].

Потенциально серьезным осложнением при длительной терапии ЦсА является токсическое повреждение почек. По данным 16 опубликованных исследований, из 170 больных, принимавших данный препарат, только 10 (6%) прервали лечение из-за обратимой нефротоксичности [20, 28]. Анализ данных литературы и собственных исследований [29], касающихся воздействия ЦсА на почки у больных ПсА, показал, что при длительном приеме ЦсА до 5 мг/кг/сут развиваются морфологические изменения почек. Спустя 4 года применения препарата при гистологическом исследовании биоптата почек у больных были обнаружены артериоларный гиалиноз, интерстициальный фиброз и гломерулярный склероз.

При приеме ЦсА могут возникать интенсивные боли в костях, впервые описанные в 1994 г. у принимавших препарат в связи с трансплантацией внутренних органов. Такой же побочный эффект описан и у больных ПсА [30]. Предполагают, что боли в костях обусловлены блокадой кальциевых каналов, что ведет к констрикции сосудов, питающих кости [31, 32]. Имеются сообщения о том, что отмена ЦсА может вызвать генерализованное пустулезное поражение кожи у больных псориазом [33]. Среди побочных эффектов терапии ЦсА наблюдались гипертрихоз (24% больных), гиперплазия слизистой оболочки полости рта (12%), гастроинтестинальные реакции (9%), артериальная гипертензия (21%), неврологические нарушения (7%) [20].

При назначении ЦсА больным псориазом и ПсА следует учитывать, что его эффективность и частота побочных эффектов зависят от суточной дозы и продолжительности лечения. Перед назначением препарата следует оценить противопоказания в анамнезе и при физикальном обследовании, исследовать уровень креатинина, липидов, мочевой кислоты, магния, электролитов крови, функциональные пробы печени. Во время лечения ЦсА необходимо измерять АД через 2, 4 и 6 нед, а затем каждый месяц, регулярно исследовать уровень креатинина, при постоянной терапии — ежегодно измерять скорость клубочковой фильтрации. Для предотвращения развития нежелательных явлений следует избегать совместного назначения препаратов, которые влияют на биодоступность ЦсА. Например, ряд препаратов повышают концентрацию ЦсА: некоторые макролиды (в основном эритромицин и кларитромицин); кетоконазол, флуконазол, итраконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил; метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол; метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амидарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеазы. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении ЦсА и препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами: аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин), амфотерицина В, ципрофлоксацина,

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ванкомицина, триметоприма (+ сульфаметоксазол); НПВП (диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалана.

Обнаружено, что сочетанное применение ЦсА и диклофенака может значительно увеличивать биодоступность последнего с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака, вероятнее всего, связано со снижением его метаболизма при первом прохождении через печень. При применении совместно с ЦсА НПВП с менее выраженным эффектом первого прохождения (например, ацетилсалициловая кислота) увеличения их биодоступности не ожидается.

Микроэмульгированный ЦсА (Сандиммун Неорал) является наиболее эффективной формой этого лекарственного средства, которое назначается в дозе 2,5 мг/кг/сут. В ран-

домизированном двойном слепом исследовании микроэмульсия ЦсА (Сандиммун Неорал) оказалась эффективнее, чем его старая форма (Сандиммун): через 16 нед PASI уменьшился на 84 и 82% соответственно при одинаковой частоте побочных эффектов, при применении Сандиммуна Неорала ремиссия наступала раньше [34].

Таким образом, данные литературы позволяют дать высокую оценку ЦсА (Сандиммун Неорал) как одному из БПВП в лечении псориаза и ПсА. Применение этого препарата позволяет контролировать течение заболевания, он воздействует на воспаленные периферические суставы, снижает клиническую и лабораторную активность ПсА, положительно влияет на пораженную псориазом кожу, способен вызвать ремиссию псориаза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бадюкин В.В. Псориазический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М., 2001;82—90.
2. Laloux L., Voisin M.C., Allain J. et al. Immunohistological study of enthesitis in spondyloarthropathies: Comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316—20.
3. Costello P., Bresnihan B., O'Farrelly C. et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1117—24.
4. Pitzalis C., Pipitone N. Psoriatic arthritis. *J R Soc Med* 2000;93:412—5.
5. Costello P., Winchester R.J., Curran S.A. et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 cell clonal expansions that appear antigen driven. *J Immunol* 2001;166:2878—86.
6. Vaz A., Lisse J., Rizzo W. et al. Discussion: DMARDs and biologic therapies in the management of inflammatory joint diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(3):291—9.
7. Mease P. Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8(5):348—54.
8. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориазический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия, 2007;79—85.
9. Müller W., Herrmann B. Cyclosporine A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;301:555.
10. Алекберова З.С., Елонаков А.В., Ермакова Н.А. Опыт многолетнего применения сандиммуна неорала у пациентов с болезнью Бехчета (обзор литературы и собственные наблюдения). *Совр ревматол* 2008;2:57—63.
11. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Насонова В.А. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии. *Рос ревматол* 1999;2:18—25.
12. Ho V., Albrecht G., Vanaclocha F. et al. Intermittent short courses of cyclosporine (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 1999;141:283—91.
13. Griffiths C.E.M., Katsambas A., Dijkman B.A.C. et al. Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatology* 2006;155:1—16.
14. Wrone-Smith T., Nickoloff B. Cyclosporin A. Strategies for immunointerventions in dermatology. Springer, 1997;29—43.
15. Faulds D., Goa K.L., Benfield P. et al. Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993;45(6):953—1040.
16. Rosmarin D.M., Lebwohl M., Elewski B.E. et al. National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(5):838—53.
17. Salvarani C., Boiardi L., Macchioni P. et al. Multidisciplinary focus on cyclosporin A. *J Rheumatol Suppl* 2009;83:52—5.
18. Olivieri I., Salvarani C., Cantini F. et al. Therapy with cyclosporine in psoriatic arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1997;27:36—43.
19. Raffayova H., Rovinsky J., Malis F. Treatment with cyclosporin in patients with psoriatic arthritis: results of clinical assessment. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000;20(1):1—11.
20. Sazzi-Putini P., Cazzola M., Panni B. et al. Long-term safety and efficacy of low-dose cyclosporine A in severe psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2002;21:234—8.
21. Macchioni P., Boiardi L., Clemonesi T. et al. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and the radiological progression in psoriatic arthritis patient treated with cyclosporine A. *Rheumatology Int* 1998;18:27—33.
22. Spadaro A., Riccieri V., Sili-Scavalli A. et al. Comparison of cyclosporine A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: A one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589—93.
23. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(10):2274—82.
24. Fraser A.D., van Kwijk A.W., Westhovens R. et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):859—64.
25. Costello P., Fitzgerald O. Disease mechanisms in psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:419—24.
26. Njobvu P., McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000;27:1699—702.
27. Menon K., van Voorhees A.S., Bebo B.F. Jr. et al. National Psoriasis Foundation. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):291—9.
28. Olivieri I., Salvarani C., Cantini F. et al. Therapy with cyclosporine in psoriatic arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1997;27:36—43.
29. Zachariae H. Renal toxicity of long-term cyclosporin. *Scand J Rheumatol* 1999;28:65—8.
30. Lawson C.A., Fraser A., Veale D.J. et al. Cyclosporin treatment in psoriatic arthritis: a course of severe leg pain. *Ann Rheum Dis* 2003;62(5):489.
31. Gauthier V.J., Barbosa L.M. Bone pain in transplant recipients responsive to calcium channel blockers. *Ann Intern Med* 1994;121:863—5.
32. O'Neil T., Sloan V.S. A potential mechanism of cyclosporine-associated bone pain: comment on the radiologic vignette by Stone et al. *Arthr Rheum* 1998;41:565—6.
33. Kamarashev J., Lor P., Forster A. et al. Generalised pustular psoriasis induced by cyclosporine a withdrawal responding to the tumor necrosis factor alpha inhibitor etanercept. *Dermatology* 2002;205(2):213—6.
34. Koo J. Neoral in psoriasis therapy: toward a new perspective. *Int J Dermatol* 1997;36(Suppl. 1):25—9.