

Консенсус за лечение на псориазис

**И. Грозев¹, И. Богданов², С. Василева¹, Д. Господинов³, Д. Грозева³,
Л. Грозева⁴, Л. Димитрова⁵, Х. Добрев⁶, Р. Дърленски², М. Кадурина⁷,
Ж. Казанджиева¹, К. Кирчева⁸, Г. Матеев¹, Н. Методиева⁹, Е. Обрешкова⁷,
К. Праматаров¹⁰, М. Санкева¹¹, С. Тонев⁷, М. Трашлиева³, Е. Христакиева¹²,
Т. Черкезов¹³, Р. Янкова¹⁴, Н. Цанков²**

¹Катедра по дерматология и венерология, МФ, МУ – София

²Отделение по дерматология и венерология, МБАЛ „Токуда болница“ – София

³Клиника по кожни и венерически болести, МФ, МУ – Плевен

⁴ЦКВЗ – Русе

⁵Отделение по дерматология и венерология – МБАЛ „Търговище“ – Търговище

⁶Клиника по дерматология и венерология – УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив

⁷Катедра по дерматовенерология и алергология – ВМА – София

⁸Специализирана болница за рехабилитация Тузлата – Балчик

⁹МБАЛ „Пазарджик“ – Пазарджик

¹⁰УМБАЛ „Лозенец“, МФ, СУ – София

¹¹Клиника „Акта медука“ – Севлиево

¹²Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ – Стара Загора

¹³МБАЛ „Д-р Атанас Дафовски“ – Кърджали

¹⁴Катедра по дерматология и венерология, МФ, МУ – Пловдив

Consensus for the Treatment of Psoriasis

**I. Grozdev¹, I. Bogdanov², S. Vassileva¹, D. Gospodinov³, D. Grozeva³, L. Grozeva⁴,
L. Dimitrova⁵, H. Dobrev⁶, R. Darlenski², M. Kadurina⁷, J. Kazandjieva¹,
K. Kircheva⁸, G. Mateev¹, N. Metodieva⁹, E. Obreshkova⁷, K. Pramatarov¹⁰,
M. Sankeva¹¹, S. Tonev⁷, M. Trashlieva³, E. Hristakieva¹², T. Cherkezov¹³,
R. Yankova¹⁴, N. Tsankov²**

¹Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

²Department of Dermatology and Venereology, “Tokuda Hospital” – Sofia

³Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

⁴Center of Dermatology and Venereology – Russe

⁵Department of Dermatology and Venereology, “Targovishte” Hospital – Targovishte

⁶Department of Dermatology and Venereology, University Hospital “Saint George” – Plovdiv

⁷Department of Dermatovenereology and Allergology – Military Medical Academy – Sofia

⁸Specialized Hospital for Rehabilitation Tuzlata – Balchik

⁹Department of Dermatology and Venereology – “Pazardzhik” Hospital – Pazardzhik

¹⁰Department of Dermatology and Venereology – University Hospital “Lozenets”, Faculty of Medicine, Sofia University – Sofia

¹¹„Acta medica“ Clinic – Sevlievo

¹²Department of Dermatology and Venereology, University Hospital “Prof. Dr. Stoyan Kirkovich” – Stara Zagora

¹³Department of Dermatology and Venereology, “Dr. Atanas Dafovskil” Hospital – Kardzhali

¹⁴Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine – Plovdiv

Българското дерматологично дружество (БДД) представя проект за консенсус за лечение на псориазис вулгарис, базиран на съвременни данни от литературата и наличните консенсуси на дерматологич-

ни дружества на други европейски страни. Консенсусът е приет на заседание на управителния съвет на БДД съвместно с водещите специалисти в страната на 23 февруари 2013 г.

Псориазисът (П) е хронично възпалително заболяване с честота от 1,5–3% от населението. Заболяването засяга качеството на живот на пациентите до степен, сравнима с тази при други социално значими заболявания, като диабет тип 2, хронични респираторни заболявания, неоплазии [1].

Основната цел на консенсуса е да предложи инструмент за рационално подбиране и прилагане на подходящо и ефикасно лечение на пациентите, страдащи от П.

Консенсусът съдържа:

- А. Дефиниция на тежестта на протичане на псориазиса като основа за избор на лечение.
- В. Детайлни обяснения за наличните локални и системни средства за лечение на псориазис, както и описание на начина на тяхното приложение и риск от странични ефекти.
- С. Утвърдени терапевтични схеми и личен опит на водещи специалисти по специалността в България и чужбина, подкрепени от съответни литературни данни, базирани на доказателства.

А. Дефиниция на тежестта на протичане на псориазиса

Според решението, залегнало в приетия Европейски консенсус за определяне тежестта на протичане на псориазиса [2–4], той се разделя на:

1. Лека степен на протичане („mild“): засегнатата обща кожна повърхност (Body Surface Area, BSA) < или = 10; Psoriasis Area Severity Index (PASI) < или = 10; оценка на качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) < или = 10.
2. Средна до тежка степен на протичане („moderate-to-severe“): засегнатата обща кожна повърхност (Body Surface Area, BSA) > 10; Psoriasis Area Severity Index (PASI) > 10; оценка на качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) > 10.

В. Детайлни обяснения за наличните локални и системни средства за лечение на псориазис, както и описание на начина на тяхното приложение и риск от странични ефекти

Локална терапия

Емолиенти

Емолиентите са неизменна част от локалната терапия на псориазиса. Не са известни странични ефекти от приложението им. Затова се

считат за безопасни за приложение при бременност, кърмене и в детска възраст. Прилагат се от 1 до 3 пъти дневно. Ефикасността на самостоятелната употреба на емолиентите е оценена в редица клинични проучвания, където са използвани като контрола на локални кортикостероиди. Тяхната ефикасност варира от 15 до 47%. Препоръчва се ежедневното им приложение в грижата за кожата на пациентите с псориазис, успоредно с друго локално или системно лечение [5, 6].

Кератолитици

Салициловата киселина е локално кератолитично средство, използвано от много години в локалното лечение на псориазиса. Точният механизъм на кератолитичното действие не е напълно изяснен. Счита се, че салициловата киселина разгражда връзките между кератиноцитите, както и намалява рН на stratum corneum. Приложението ѝ води до излющване на сквамите. Тъй като няма плацебо контролирани проучвания, които доказват ефикасността и безопасността на самостоятелното приложение на салициловата киселина, тя често се комбинира с други локални медикаменти (кортикостероиди и локални имуномодулатори).

Рисковете от приложението на салицилова киселина включват системна токсичност, поради което тя не бива да се комбинира с други салицилати, приемани перорално. Локални средства, съдържащи салицилова киселина, не следва да се прилагат при повече от 20% засягане на кожата повърхност при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция. Локалната терапия със средства, съдържащи салицилова киселина, не бива да се използва преди приложение на УВ-Б фототерапия, тъй като намалява пенетрацията на лъчите. Може да се прилага при локализиран псориазис по време на бременност. Поради риска от системна абсорбция и токсичност, салициловите препарати трябва да се избягват при деца.

Дългогодишният опит на Българската дерматологична школа дава основание да се препоръчат локални салицилови средства (олио или унгвент) в концентрации 5–10%.

За постигане на кератолитичен ефект могат да бъдат използвани и локални препарати, съдържащи урея в концентрации 10–20%. В нашата страна няма натрупан опит с локалното приложение на алфа хидроксидна киселина, поради което те не са обект на разглеждане в настоящия консенсус.

Локални кортикостероиди

Приложението на мощни локални кортикостероиди (КС) – бетаметазон дипропионат, 2 пъти дневно, води до значително подобрение или пълно изчистване на псориазичните лезии при 46–56% от пациентите. Аналогични терапевтични резултати се постигат при използване и на свръхмощни локални КС – клобетазол дипропионат, 2 пъти дневно, като при 68–89% от пациентите е налице значително подобрение или клинична ремисия. Ефектът от лечението се очаква след около 1–2 седмици от началото на приложението им. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата на локалния кортикостероид след постигане на терапевтичен ефект, като се редува посменно с приложение на емолиент. Впоследствие може да се премине на локални аналози на витамин Д3, дитранол или катрани. При овладяване на състоянието, терапията продължава само с емолиенти. Използването на локални КС за дълъг период от време (повече от един месец) е свързано с повишен риск от нежелани лекарствени реакции (НР), като атрофия на кожата, телеангиектазии, екхимози, петехии, стрии, хипертрихоза, кожни инфекции, дерматомикози, периорален дерматит. За ограничаване на риска от страничните ефекти на локалните КС може да се започне с комбинирането им с локални аналози на витамин Д3.

Противопоказания за приложение на локални КС за лечение на П са розацея, кожни инфекции, дерматомикози, периорален дерматит.

Лечението с локални КС се препоръчва при лек до умерено тежък П. Комбинацията им с други локални или системни средства подобрява терапевтичния отговор и намалява риска от странични ефекти. Изборът на съответен клас локален КС трябва да бъде съобразен със специфичната локализация на псориазичните лезии и с възрастта на пациента (свръхмощни КС не се прилагат при деца).

Аналози на витамин Д3 за локално приложение

Калципотриол (Кп) се прилага един до два пъти дневно върху лезии, заемащи не повече от 30% от общата кожна повърхност. Ефектът от лечението се очаква след около 4–6 седмици от началото на приложението. За поддържаща терапия Кп се прилага един до два пъти дневно за период до една година. Не се препоръчва на деца под 6-годишна възраст. За подобряване на ефекта от лечението и намаляване на риска от странични ефекти може да се комбинира

с локални КС. При тежки форми на П аналозите на витамин Д3 имат синергичен ефект с ултравиолетовата фототерапия. Важно условие за постигане на синергичния ефект е препаратът да се използва минимум два часа след облъчването. В противен случай ултравиолетовата (УВ) светлина инактивира Кп. Временната иритация на кожата на мястото на приложение, изразяваща се в зачервяване, сърбеж, парене, е най-честото **странично явление**, което ограничава приложението на тези локални средства в областта на лицето и кожните гънки. Аналозите на витамин Д3 трябва да се прилагат с повишено внимание при едновременната им употреба с лекарства, повишаващи серумните нива на калция (например с тиазидните диуретици). Едновременно използване на Кп и локални лекарствени форми, съдържащи салицилова киселина, може да доведе до инактивацията му.

Комбинирани препарати с калципотриол (Калципотриол комбинации)

При лек до умерен по тежест П се препоръчва комбинация на аналог на витамин Д3 с локални КС или монотерапия с препарат, съдържащ едновременно аналог на витамин Д3 и локален КС (бетаметазон дипропионат). Монотерапията с калципотриол комбинации, лекарствена форма унзвент или гел, е подходяща за поддържащо лечение на лек до умерен по тежест П.

Калциневринови инхибитори

Приложението на калциневринови инхибитори за лечение на псориазис не влиза в официалните показания на продуктите. Въпреки това, в литературата са описани клинични проучвания, използващи локалните калциневринови инхибитори за лечение на някои особени форми на псориазис като алтернатива на локалните КС. Монотерапията с калциневринови инхибитори няма предимство пред останалите локални средства. Съществуващите данни обаче демонстрират, че локалните калциневринови инхибитори са подходящи за лечение на П, засягащ области, които са деликатни за приложение на локални КС и аналози на витамин Д3, като лице, интертригинозни участъци, перианална област. Пимекролимус крем и такролимус маз се използват един до два пъти дневно. В областта на лицето се препоръчва да се започне с такролимус 0,03% маз и на по-късен етап да се продължи с такролимус 0,1% маз. Ефектът от лечението се очаква след около 2 седмици от началото на приложение. **Противопоказания** за приложени-

ето на локални калциневринови инхибитори са бременност и кърмене, както и наличието на кожни инфекции и имунна супресия. Възможни **странични явления** са временно парене на кожата на мястото на приложение и кожни инфекции. Не се препоръчва комбинирането им с фототерапия, като по време на приложението им се налага фотопротекция. Локалните калциневринови инхибитори не са официално одобрени за лечение на П, поради което приложението им е единствено като показание извън листовката на препарата.

Пимекролимус и такролимус влизат в съображение за лечение на П, засягащ лицето, интертригиозните участъци и перианалната област като алтернатива на локалните кортикостероиди. Не се препоръчва използването им при П с друга локализация, както и при деца под 2-годишна възраст.

Дитранол

При хоспитализирани пациенти се препоръчва терапия с дитранол в концентрация от 0,1–0,5%. Прилага се един до два пъти дневно. В амбулаторни условия може да се прилага и т.нар. „краткотрайна“ терапия с дитранол в концентрация от 5% за пет минути, след което препаратът се отстранява. Концентрацията се увеличава постепенно до максимум 5% при наличие на добра поносимост. Ефектът от лечението се очаква след около 1–2 седмици. Курсът на лечение е за период от 3–4 седмици. За подобряване на терапевтичния му ефект може да се комбинира с УВ-Б фототерапия.

Противопоказания са остро настъпили рецидиви на псориазис, еритематозната и пустулозната форма на псориазис. Дитранол не се прилага и в областта на лицето и телесните гънки. Временното зачервяване и парене на кожата, както и кафявото оцветяване на кожата, са чести локални странични реакции. Не са описани системни странични ефекти на дитранол.

Монотерапията с дитранол се препоръчва при леки по тежест случаи на П. Препаратът може да се комбинира с УВ-Б фототерапия.

Не се препоръчва при бременност, при лактация и при деца под 7-годишна възраст.

Катрани (К)

Катраните са класически средства за лечение на псориазис. Независимо от безспорния им терапевтичен ефект, те се използват все по-рядко поради факта, че имат специфичен

мирис, оцветяват кожата и зацапват бельото. Комбинирането им с УВ светлина води до значително подобрение или клинична ремисия при 45–80% от пациентите. К се използва под магистрални форми, което го прави значително по-евтин в сравнение с останалите локални средства. Прилага се в концентрация от 5–20% като маз или гел, обикновено веднъж дневно. Курсът на лечение не трябва да надвишава 4 седмици, като в противен случай е уместен периодичен клиничен контрол за евентуално развитие на кожни карциноми. Не се използва при бременност и кърмене. Основните **странични явления** са зацапване на дрехите и карциногенен риск. Фототоксичните прояви при комбинацията му с УВ фототерапия се счита за част от желаните терапевтичен ефект.

Използването на К за лечение на П се препоръчва в случаите, когато по различни причини другите локални средства не могат да бъдат приложени. Може да се прилага в комбинация с УВ-Б фототерапия.

Не се препоръчва при бременност, лактация и при деца под 7-годишна възраст.

Локални ретиноиди

Препоръчва се да се започне с тазаротен 0,05% гел един път дневно вечер за около 1–2 седмици, след което да се премине на тазаротен 0,1% гел за още 1–2 седмици. Не се прилага по време на бременност и кърмене. Най-честите **странични явления** са парене, сърбеж, зачервяване и иритация на кожата, поради което се препоръчва да се избягва едновременно приложение на дразнещи и изсушаващи кожата продукти. За намаляване на честите локални странични ефекти тазаротен може да се комбинира с локални КС.

Приложението на тазаротен вечер в комбинация с локален КС сутрин е препоръчвана терапевтична схема за подобряване на ефикасността на локалните средства и намаляване на риска от страничните им действия. В България препаратът не се предлага във фармацевтичната мрежа.

Фототерапия

Методите включват: тесноспектрна УВ-Б (311 нм) фототерапия, комбинирана УВ-А и УВ-Б фототерапия и PUVA (локална PUVA, балнео-PUVA и системна PUVA) фототерапия [7]. Кварцови източници не се прилагат за лечение на П. В наши дни приложението на фототерапията за лечение на псориазис вулгарис може да бъде разделено на три периода:

1. Преди лечение: По време на този период е необходимо да се направи пълен физикален преглед на кожата на пациента с повишено внимание към наличието на меланоцитни невуси (особено на диспластични невуси) и кожни тумори. Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните нежелани странични ефекти и рискове – по-специално за повишения риск от развитие на кожни тумори при продължително лечение с UV светлина. Този риск може да се повиши при допълнително излагане на ултравиолетова светлина от страна на пациента извън прилаганите фототерапевтични процедури. Преди започване на ПУВА терапия е уместно да се направи консултация с офталмолог за оценка на състоянието на лещите. Препоръчва се носене на слънчеви очила. **Преди започване на фототерапия пациентите трябва да подпишат информирано съгласие**, което е общоприета практика в Европа и САЩ.

2. По време на лечение: Необходимо е стриктно да се документира моментната и кумулативната доза UV светлина, приета от пациента. Покачването на дозата на UV светлина преди гадена процедура трябва да става след клиничен контрол за наличие на еритем, предизвикан от UV лъчи. По време на фототерапията трябва да се води стриктна документация за терапевтичния отговор, нежеланите странични ефекти, както и съпътстващото лечение при всеки пациент. Изисква се предпазване на очите чрез носене на очила с UV защита, както и прилагане на фотозащитни средства върху фотоекспонирани участъци по време на системна и локална PUVA фототерапия в тези зони. Ако областите, които хронично са изложени на слънце, не са засегнати от псориазис, се препоръчва те да не бъдат облъчвани по време на фототерапията. Не се препоръчва допълнително излагане на слънце.

3. След лечение: При завършване на фототерапията пациентът трябва да бъде информиран за броя на проведените процедури и получената кумулативна UV доза. При пациенти, провели продължителна фототерапия и получили значителна UV доза, се препоръчва периодичен клиничен контрол с оглед профилактиката на евентуално развитие на кожни тумори.

Фототерапията, проведена според споменатите по-горе принципи, представлява ефективен метод за лечение на умерени и тежки форми на псориазис вулгарис. Индивидуалната доза за всеки пациент зависи от съответния фототип. При използване на UV-B фототерапия се препоръчва да се изчисли минималната еритемна доза (МЕД) за всеки пациент. При

използване на ПУВА се препоръчва да се изчисли минималната фототоксична доза (МФД) за всеки пациент. При UV-B фототерапия се започва с начална доза от 70% от изчислената МЕД. При системната ПУВА началната доза UV-A лъчи е 75% от изчислената МФД, докато началната доза при локалната и балнео-ПУВА терапията е 20–30% от МФД. Дозата на UV-B и UV-A лъчи се увеличава според поносимостта и степента на получения еритем. Началният ефект от лечението се очаква да настъпи след 1–2 седмици от началото на фототерапията [7–10].

Противопоказания за приложението на този вид лечение са фотодерматози, еритродермии, кожни тумори, имуносупресивни състояния. ПУВА терапия не се прилага при бременност и кърмене.

Страничните явления от фототерапията включват еритем, сърбеж, тежки изгаряния с поява на мехури, злокачествени кожни заболявания. При системната ПУВА е възможно гадене и повръщане в резултат на пероралния прием на псоралена. По време на фототерапията е наложително да не се прилагат медикаменти, предизвикващи фототоксичност или фотоалергия. Комбинирането на UV лъчетерапия с локални средства има синергичен ефект. **ПУВА терапията не се комбинира с циклоспорин, но може да се комбинира с перорално приложение на ретиноиди (Re-PUVA).**

Фототерапията е препоръчан метод за лечение на умерени до тежки форми на псориазис вулгарис. Може да се комбинира с локални аналози на витамин Д3, които следва да се прилагат не непосредствено, а вечерта преди фототерапевтичните сеанси. Приложението на **лазер с дължина на вълната от 308 нанометра (excimer laser)** се ограничава до третиране на единични хронични псориаитични плаки, неповлияващи се от други видове лечение [11].

Метомпексам (Mmk)

Mmk е показан за лечение на средна до тежка степен на протичане на ПВ. Mmk се приема веднъж седмично. Препоръчва се да се започне с доза от 5 mg еднократно седмично. След като се изключи остра миелотоксичност на медикамента, дозата може да се увеличи на 25 mg седмично. Дозата се регулира според терапевтичния ефект, като тенденцията е да се достигне минимална ефективна поддържаща доза. Ефектът от лечението се очаква да настъпи след 4–8 седмици от началото на приложението. При 60–75% от пациентите, лекувани с Mmk

в продължение на 16 седмици, се постига значително подобрение или пълна клинична ремисия. Преди и по време на лечението с Мтк е необходимо да се направи параклиничен контрол на следните показатели (табл. 1).

По време на лечението е задължително стриктно да се документира кумулативната доза на препарата. При продължителен прием и кумулативна доза от повече от 1,5 g или при съмнение за чернодробна увреда е необходима консултация с гастроентеролог с мнение за чернодробна биопсия. При **странични явления** като фебрилитет, кашлица, диспнея, цианоза, се препоръчва рентгенография на белия дроб за изключване на пневмонит, предизвикан от метотрексат. Използването на контрацептивни средства, както при жените, така и при мъжете, приемащи Мтк, е задължително по време и три месеца след приключване на приема на Мтк, а при жените – 6 месеца. За намаляване на риска от токсичност на препарата се препоръчва прием на фолиева киселина в доза от 5 mg дневно, с изключение на деня на приема на Мтк.

Абсолютни противопоказания за прием на Мтк са: бременност и кърмене; планирана бременност; алкохолизъм, костно-мозъчна

дисфункция, данни за чувствителност към препарата, тежко чернодробно увреждане, остри инфекции, имунодефицитни състояния, бъбречна недостатъчност, активна пептична язва, хематологични отклонения (левкопения, анемия, тромбоцитопения).

Странични явления са: чернодробна фиброза/цироза; пневмония; алвеолит; костно-мозъчна супресия; дефлувиум; бъбречна увреда; гадене; повръщане; инфекции; орални и гастроинтестинални улцерации; нефротоксичност; повишени трансаминази. Лекарствени взаимодействия на Мтк с циклоспорин, салицилати, сулфонамиди, пеницилин, колхицин, НСПВС (напроксен, ибупрофен и др.), етанол, котримоксазол, цитостатици, пробенецид, барбитурати, фенитоин, ретиноиди, тетрациклини, рифампицин, сулфониурейни препарати, хлорамфеникол повишават риска от **нежелани лекарствени реакции**. Абсолютно задължително по време на приема на Мтк е **въздържането от консумация на алкохол**.

Мтк е ефективно средство за продължително лечение на средна до тежка степен на протичане на ПВ, като неговото приложение се ограничава от многобройните противопоказания

Таблица 1. Необходими изследвания преди и по време на лечение с Мтк според европейските стандарти

	Преди лечението	1 път седмично през 1-ия месец от лечението	1 път на 2 седмици през 2-ия и 3-ия месец от лечението	Всеки 2–3 месеца след 4-ия месец
Пълна кръвна картина (Хб, Хт, Еритроцити (Ер), Лейкоцити (Левк), Тромбоцити (Тр), ДКК	X	X	X	X
АСАТ, АЛАТ, ГГТ, албумин (алб), билирубин (бил), лактатдехидрогеназа (ЛДХ)	X	X	X	X
Седимент на урината	X	X	X	X
Тест за бременност	X			
Ехография на черен дроб	X			
Рентгенография на бели дробове	X			
Хепатитни маркери	X			
Тип III проколаген	X	Веднъж на всеки три месеца		

и изисквания за лабораторен контрол по време на терапията. Препоръчва се **началото на приема на Мтк да се осъществи в болнични условия** [13, 14].

Системни ретиноиди (СР)

Основният препарат от групата, използван за лечение на псориазис вулгарис, е ацитретин. Препоръчва се начална доза от 0,3–0,5 mg/kg дневно за около 4 седмици, след което по 0,5–0,8 mg/kg дневно. Дозирането на ацитретин е строго индивидуално и зависи от терапевтичния отговор и поносимост. Началният терапевтичен ефект се очаква да настъпи до 4–8 седмици от началото на приложението. Между 25–75% от пациентите на терапия с ацитретин 30–40 mg/ден получават значително подобрение на техния псориазис. Преди започване на терапия със СР е необходимо да се направи следният параклиничен контрол: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ); пълна кръвна картина (ПКК); трансаминази; липиден профил; маркери на бъбречната функция; тест за бременност. По време на приема на ацитретин е необходимо да се контролират следните лабораторни показатели: ПКК (Хб, Хт, Левк, Тр); АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза (АФ); креатинин, урея; липиден профил. Препоръчва се контролът да се прави веднъж месечно в първите два месеца от приема на ацитретин, след което веднъж на два месеца, както и уринен тест за бременност – веднъж месечно по време и до 2 години след спиране на лечението. При продължителност на терапията от около 1–2 години се препоръчва да се прави **рентгенов контрол на гръбначния стълб и ставите за изключване на възможна осификация**. Консумацията на алкохол от жени в детеродна възраст на лечение с ацитретин е забранена по време на и два месеца след края на терапията. **Пациенти, приемали ацитретин, не трябва да даряват кръв в продължение на една година след спиране на медикамента.**

Противопоказания са: бъбречна и чернодробна увреда, желание за бременност, бременност, кърмене, алкохолизъм, неконтролиран захарен диабет, използване на контактни лещи, анамнез за панкреатит, хиперлипидемия, изискваща лекарствена терапия.

Препоръчва се предоставяне на писмена информация относно тератогенните рискове на препарата.

Странични явления са: тератогенност, симптоми на хипервитаминоза А (хейлит, ксероза, кръвотечения от носа, алопеция), осификация

на ставите, дислипидемия. Жени в детеродна възраст, приемащи СР, задължително трябва да спазват контрацепция по време и до 2 години след края на лечението.

По-важни лекарствени взаимодействия на СР са с глибенкламид, фенитоин, тетрациклини, метотрексат, алкохол. Едно от предимствата на лечението със СР е синергичният ефект на комбинирането им с UV фототерапия (Re-PUVA).

Ацитретин не се препоръчва като монотерапия за лечение на ПВ поради липсата на категорични данни за ефикасността му, с изключение на случаите на пустулозен и еритродермичен псориазис. Високите дози са свързани с повишена ефикасност и повишен риск от странични реакции. Не се препоръчва прилагането на СР при жени в детеродна възраст.

Фумарати

Естерите на фумаровата киселина са въведени в терапията на псориазиса от Немската дерматологична школа и у нас тяхното системно приложение не е изпитвано [15]. Механизмът на действието им не е изяснен, но се предполага инхибиция на кератиноцитната пролиферация и насочване на имунния отговор от Th1-доминантен към Th2-тип. Подходящи са за лечение на среднотежки форми на заболяването. Най-честите **странични явления** включват пристъпен еритем на лицето (флъш), гуария, загедене, релативна лимфоцитопения, преходна еозинофилия и увеличение на трансаминазите [16].

Циклоспорин (Цс)

Цс е ефикасен препарат за **системно лечение на тежки форми на ПВ**. Съществуват строги принципи за неговото приложение. Началната доза на препарата е 2,5–3 (максимум 5) mg/kg дневно. Дозата може да се намалява по два начина: с по 0,5 mg/kg дневно на всеки 4 дни или с по 50 mg на всеки 4 седмици след 12-ата седмица. Максималната продължителност на курса на лечение е две години. Началният ефект се очаква да настъпи след 4 седмици от началото на приложението. Около 50–70% от пациентите, третирани с циклоспорин, получават значително подобрение или клинична ремисия след 12–16 седмици на лечение с циклоспорин. Преди започване на лечението е необходимо да се осъществи скрининг за остри и тежки инфекции, неоплазми (включително от страна на кожата), артериална хипертония. Лабораторният скрининг включва: ПКК (Ер, Левк, Тр); АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, билирубин; електролити

(натрий и калий); Креатининов клирънс; Креатинин; Урея; анализ на урината със седимент; пикочна киселина; липиден профил; тест за бременност; магнезий (при наличие на мускулни крампи).

Абсолютни противопоказания са: намалена бъбречна функция; некомпенсирана артериална хипертония; неконтролирани инфекции; неоплазии (особено хематологични и кожни неоплазии, с изключение на базалноклетъчният карцином).

Относителни противопоказания са: бременност и кърмене; бъбречна дисфункция; придружаващ прием на медикамент, който взаимодейства с циклоспорин; придружаваща фототерапия или предхождаща ПУВА терапия с кумулативна доза повече от 1000 J/cm², придружаващ прием на други имunosупресори, ретиноиди или предхождащо дълготрайно лечение с метотрексат.

Странични явления са: бъбречна недостатъчност; артериална хипертония; чернодробна увреда; гадене; анорексия; повръщане; диария; хипертрихоза; хиперплазия на венците; тремор; парестезии; хиперлипидемия.

Важни лекарствени взаимодействия: **медицименти, които увеличават нивата на циклоспорин** (алопуринол, калциеви антагонисти, амиодарон, макролиди, доксициклин, гентамицин, хинолони, кетоконазол, орални контрацептиви, високи дози метилпреднизолон, ранитидин, циметидин, сок от грейпфрут); **медицименти, които намаляват нивата на циклоспорин** (карбамазепин, фенитоин, барбитурати, метамизол); **медицименти, които увеличават риска от нефротоксични странични явления** (аминогликозиди, амфотерицин, ципрофлоксацин, ацикловир). Едновременният прием на циклоспорин и калий-запазващи диуретици засилва риска от хиперкалиемия. Цс намалява клирънса на дигоксин, колхицин, преднизолон, ловастатин, диклофенак. При трансплантационни пациенти, приемащи циклоспорин, има повишен риск от лимфопролиферативни заболявания. При пациенти с ПВ, лекувани продължително с фототерапия и приемащи Цс, се наблюдава повишен риск от спиноцелуларен карцином. По време на приема на Цс лабораторният контрол, включващ показателите, споменати преди започване на лечение, се прави два пъти през първия месец от приема, след което веднъж месечно.

Цс се препоръчва за лечение на умерени и тежки форми на ПВ, изискващи системна терапия. Множеството противопоказания и лекар-

ствени взаимодействия налагат **началото на терапията с препарата да стане в болнични условия**. Препаратът не се предоставя за лечение на псориазис в България.

Рифампицин (Pn)

Pn е полусинтетичен макроциклически антибиотик, който е показан за лечение на еруптивните форми на ПВ [17]. Препоръчва се в доза от 300 mg два пъти дневно за минимум 60 дни, като курсът на лечение може да продължи до една година. Началният ефект се очаква да настъпи след 20-ия ден от приложението му. Предимството на Pn се състои в добре познатия му профил като медикамент, който се използва за лечение на туберкулоза в продължение на повече от 40 години. В същото време е установено, че ефектът му при псориазис се дължи не на неговите антибактериални свойства, а на умереното му имunosупресивно действие.

Противопоказания са: чернодробни и бъбречни увреждания.

Странични явления: кожни обриви; главоболие; атаксия; тромбоцитопения, левкопения. Pn придава оранжево-червено оцветяване на телесните течности, което е обратимо и изчезва скоро след спиране на препарата. Описани са единични случаи на пемфигус, индуциран от Pn.

Лекарствени взаимодействия: ускорява метаболизма на антикоагулантите и оралните контрацептиви, кортикостероиди, дигоксин, пероралните хипогликемични средства. Не се прилага съвместно с Mmk.

Pn е терапевтична възможност за лечение на еруптивните форми на ПВ, която има добра ефективност и поносимост от страна на пациентите.

Климатолечение

Балнео- и климатотерапията са прилагани с успех за лечение на ПВ. Морелечението е една от най-ефективните и най-добре проучени разновидности на климатотерапията [18]. Препоръчват се курсове на лечение от 15 до 25 дни с излагане на естествена слънчева светлина, комбинирано с неколкостепенни бани в морска вода [19]. Някои видове минерални води, като **сулфидните и нискоминерализираните, имат добър терапевтичен ефект** при псориазис [20]. Могат да бъдат прилагани под формата на бани и обикновени и филиформени душише. Могат да се комбинират с фототерапия или излагане на естествена слънчева светлина за повишаване ефективността на лечението. Калолечението може да се прилага при плака-

мен псориазис, както и при псориаатичен артрит извън острия фаза на заболяването. Лечебната кал може да бъде прилагана по апликационен метод за 20 min или по египетския метод, при подходящи условия. Морелечението, балнеолечението и калолечението могат да се комбинират, където условията го позволяват, с цел да се повиши ефективността и да се удължи периодът на ремисия. Климатолечението е особено подходящ метод за пациенти с лека степен на протичане на псориазис, както и за поддържащо лечение на заболяването. Основно предимство на климатолечението е безопасният му профил и подобряването на качеството на живот на пациентите [21].

Климатотерапията заема важно място в дългосрочното лечение на ПВ. Този метод не се препоръчва като краткотрайна терапия или за лечение на остро настъпили форми или рецидиви на заболяването.

Противопоказания са: фотодерматози, еритродермични и пустулозни форми на псориазис; бременност; хипертония, протичаща с хипертонични кризи; състояние след инфаркт; злокачествени заболявания.

Странични явления са: изгаряния; активизиране и развитие на кожни карциноми.

Биологични средства (БС)

БС представляват молекули, блокиращи специфични етапи в молекулярната патогенеза на заболяването. В България до този момент има регистрирани 4 такива препарата, три от които представляват антагонисти на тумор-некротичен фактор алфа (TNF α) (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) и един е антагонист на интерлевкин 12 (IL-12) и интерлевкин 23 (IL-23) (Ustekinumab).

БС се препоръчват при пациенти със средни до тежки по степен на протичане форми на псориазис, които отговарят на следните критерии [22]:

1. Пациенти, при които BSA, PASI и DLQI е повече от 10.
- и
2. Пациенти, които спадат към някоя от следните категории:
 - а. Невъзможност за провеждане на фототерапия или стандартно системно лечение поради опасност от развитие на сериозни странични ефекти и токсичност, свързани с употребата на това лечение.
 - б. Неподносимост към стандартното системно лечение.

- с. Липса на отговор на стандартното системно лечение.
- д. Наличие на други сериозни заболявания, при които е контраиндицирано използването на стандартната системна терапия.
- е. Наличие на тежки, нестабилни или животозастрашаващи заболявания.

Adalimumab: Прилага се подкожно в дози от 80 mg при първия прием, 40 mg на първата седмица и след това по 40 mg през седмица. Ефектът от лечението се отчита на 16-та седмица и ако липсва такъв, то се прекратява. При прекъсване на лечението и последващо възобновяване може да се очаква по-слаб ефект на препарата. Препаратът може да се комбинира с Мтк за подобряване на терапевтичния ефект.

Странични явления са: загене, главоболие, световъртеж, мускуло-скелетни болки, обриви, астено-агинамичен синдром; реакции на мястото на подкожната апликация, целулити; пневмония; вирусни, бактериални и кандидозни инфекции; опортюнистични инфекции; абсцеси на гастроинтестиналния тракт; туберкулоза; малигнени заболявания.

Etanercept: Прилага се подкожно в дози от 25 mg два пъти седмично (или 50 mg един път седмично) или 50 mg два пъти седмично по преценка на лекуващия лекар, в зависимост от тежестта на пациента и тежестта на заболяването. След 12-ата седмица препаратът се прилага веднъж седмично. Ефектът от лечението се отчита на третия месец и ако липсва такъв, то се прекратява. При прекъсване на лечението и последващо възстановяване, може да се очаква по-слаб ефект на препарата. Препаратът може да се комбинира с Мтк за подобряване на ефекта, особено при наличие на артропатична форма на псориазис.

Странични явления са: реакции на мястото на подкожната апликация; алергични реакции; инфекции на горни дихателни пътища; кожни инфекции; туберкулоза; *Lupus-like* синдром; апластична анемия, неутропения и панцитопения; малигнени заболявания.

Infliximab е единственият препарат, който се прилага венозно **в болнични условия** поради риска от реакции, свързани с вливането. Терапията се започва с доза от 5 mg/kg тегло, след което същата доза се прилага на 2-ра и 6-а седмица, а след това на всеки 8 седмици. На всеки 3 месеца се отчита ефектът от лечението и ако такъв липсва, лечението се прекратява. Препаратът може да се комбинира с Мтк в случай на ставно засягане, за подобря-

ване на ефекта или за намаляване на риска от образуване на антитела срещу Infliximab.

Странични явления са: инфузионни реакции; повишение на чернодробните трансминази; инфекции (инфекции на меките тъкани, сепсис, кандидоза, гъбични инфекции, фарингити, синусити, ринити, пневмония, бронхит, септицемия, пиелонефрит, целулит, системни микози, херпес зостер, туберкулоза, атипични микобактериози, хистоплазмоза, кокцидиомикоза, пневмоцистна пневмония, аспергилоза, малигнени заболявания.

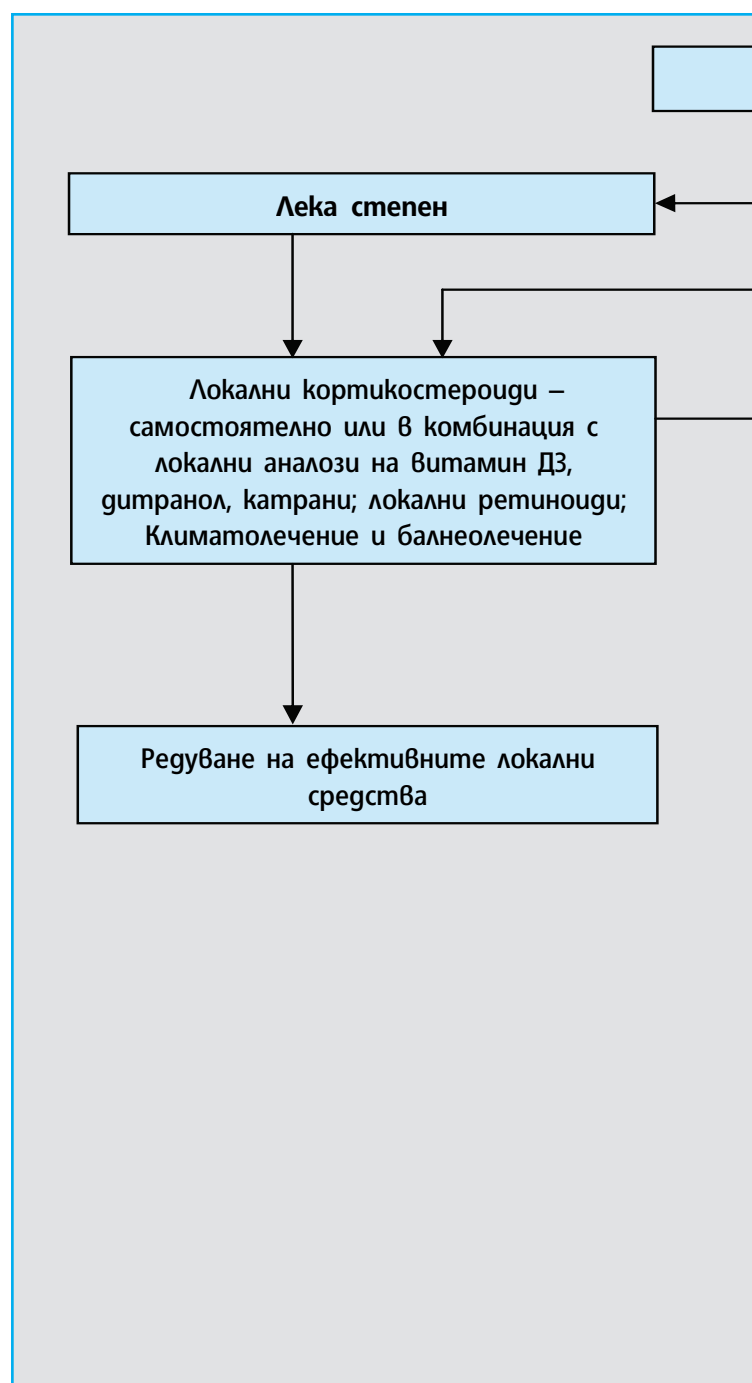
Ustekinumab: Прилага се подкожно в дози от 45 mg при първия прием, на четвъртата седмица и след това на всеки 12 седмици при пациенти с тегло под 100 kg и по 90 mg при първия прием, на четвъртата седмица и след това на всеки 12 седмици при пациенти с тегло над 100 kg. Ефектът от лечението се отчита на 28-ата седмица и ако липсва такъв, то се прекратява.

Странични явления: реакции на мястото на подкожната апликация; инфекциозни и неопластични заболявания.

Противопоказания за употреба на БС: бременност и кърмене; хронично носителство на хепатит В; ваксинация с живи или атенюирани ваксини; латентна или активна туберкулоза.

При пациентки, провеждащи лечение с БС, трябва да се избягва забременяване. Използването на контрацепция е силно препоръчително. В случай, че се планира забременяване, лечение с БС трябва да се избягва, особено в критичните първи 12 седмици от бременността. В случай на установяване на бременност при пациентки, които вече провеждат терапия с биологични средства, прекратяване на лечението следва да се обсъди с лекуващия дерматолог. Лечението с БС може да активира подлежащо чернодробно заболяване. Ваксинаването с живи или атенюирани живи ваксини трябва да се избягва 2 седмици преди започване на лечение с БС, през цялото му времетраене и 6 месеца след приключването му. Използването на инактивирани ваксини е безопасно, но се препоръчва да се използват поне 2 седмици преди започване на лечението с биологични средства, за да се подsigури пълноценен имуен отговор. Препоръчва се прилагането на противогрипни и противопневмококови ваксини при провеждане на лечение с БС. Преди започване на лечение с БС е задължително провеждане на скринингови изследвания за туберкулоза – рентгенологично изследване, проба

на Манту, квантиферонов тест. Туберкулиновата проба не е диагностична след започване на лечението заради имunosупресивния му характер. **При наличие на положителни тестове за туберкулоза** пациентът трябва да се консултира с фтизиатър и профилактично лечение трябва да бъде проведено за два месеца преди започване на терапията с биологични средства. По време на лечението с биологични средства и 6 месеца след приключването му трябва да се провежда мониториране за туберкулоза.



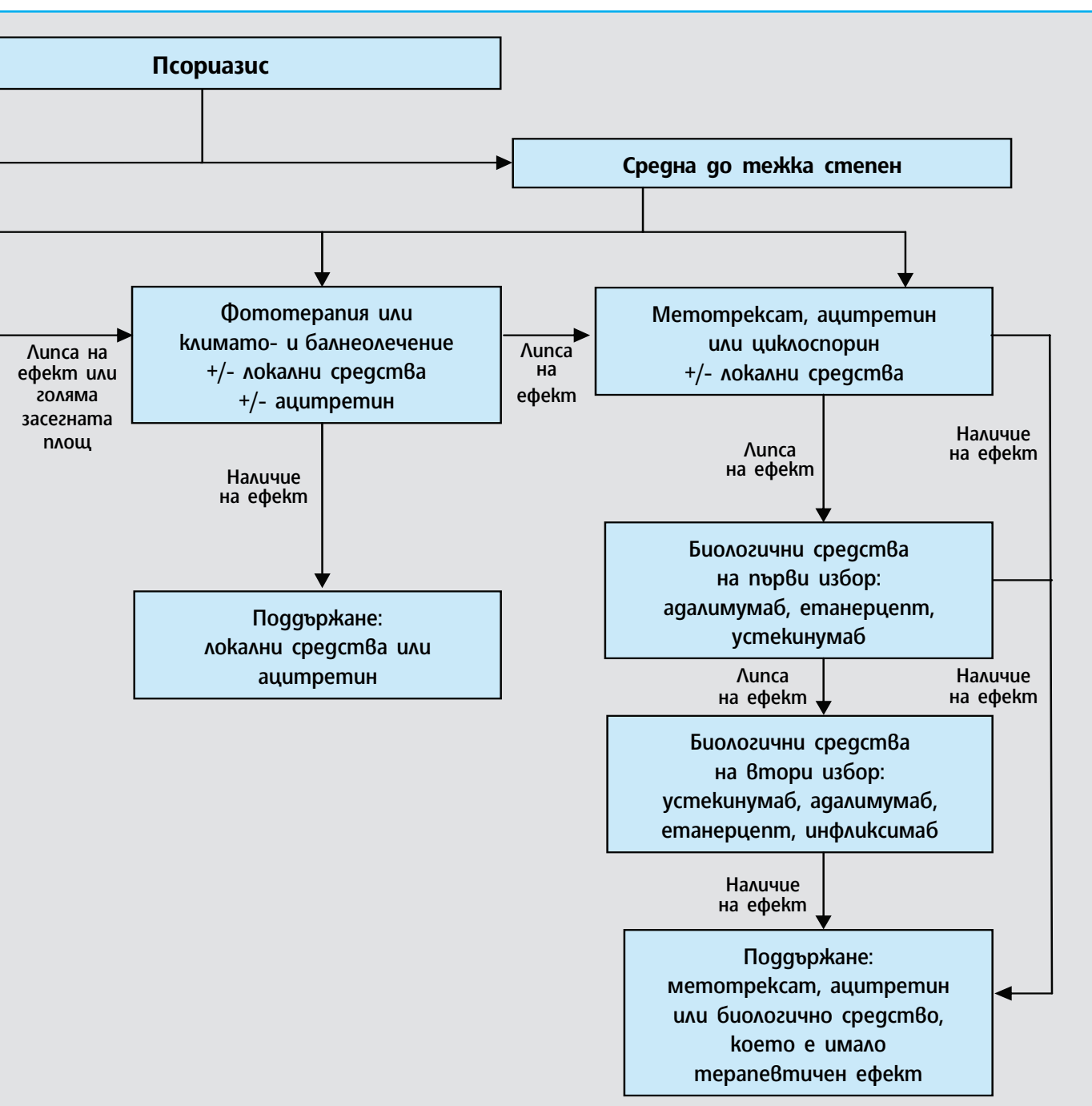
Стандартната системна терапия, ако се провежда такава, трябва да се прекрати 4 седмици преди започване на лечение с БС. Изключение може да се направи за МТК, който може да се комбинира с БС в минималната му дозировка.

При преминаване от едно биологично средство към друго интервалът между прекратяването на приема на първия и започването на приема на втория препарат трябва да се равнява на четири пъти времето на полуживот на първия препарат [23, 24].

Българският опит с БС се базира на клинични проучвания, провеждани в кожната клиника на ВМА – София и университетските дерматологични клиники.

С. Утвърдени терапевтични схеми и личен опит на водещи специалисти по специалността в България и чужбина, подкрепени от съответни литературни данни, базирани на доказателства

(виж приложената схема)



Книзонас:

1. Mrowietz, U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2012, Mar; 26 Suppl 2: 12–20.
2. Pathirana, D., Ormerod, A. D., Saiag, P., Smith, C., Spuls, P. I., Nast, A., et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2009, Oct; 23 Suppl 2: 1–70.
3. Pathirana, D., Nast, A., Ormerod, A. D., Reytan, N., Saiag, P., Smith, C. H., et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2010, Dec; 24(12): 1458–67.
4. Samarasekera, E., Sawyer, L., Parnham, J., Smith, C. H. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012, 345: e6712.
5. Albrecht, L., Bourcier, M., Ashkenas, J., Papp, K., Shear N., Toole J., et al. Topical psoriasis therapy in the age of biologics: evidence-based treatment recommendations. *J Cutan Med Surg.*, 2011, Nov-Dec; 15(6): 309–21.
6. Papp, K., Gulliver, W., Lynde, C., Poulin, Y., Ashkenas, J. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg.*, 2011, Jul-Aug; 15(4): 210–9.
7. Hsu, S., Papp, K. A., Lebwohl, M. G., Bagel, J., Blauvelt, A., Duffin, K. C., et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012, Jan; 148(1): 95–102.
8. Cohen, S. N., Baron, S. E., Archer, C. B. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2012, May; 37 Suppl 1:13–8.
9. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels H. M., Philipp, S., Reich, K., et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2012, Mar; 10 Suppl 2: S1-95.
10. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S., Reich, K., et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.*, 2012, Mar; 304(2): 87–113.
11. Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., 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): 137–74.
12. Nast, A., Spuls, P. H., Ormerod, A. D., Reytan, N., Saiag, P. H., Smith, C. H., et al. A critical appraisal of evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris: ‘AGREE-ing’ on a common base for European evidence-based psoriasis treatment guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2009, Jul; 23(7): 782–7.
13. Strober, B. E., Clay Cather, J., Cohen, D., Crowley, J. J., Gordon, K. B., Gottlieb, A. B., et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. *Dermatol Ther.* (Heidelb). 2012, Dec; 2(1): 1.
14. Strober, B. E., Clay Cather, J., Cohen, D., Crowley, J. J., Gordon, K. B., Gottlieb, A. B., et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 2. *Dermatol Ther.* (Heidelb), 2012, Dec; 2(1): 2.
15. Nast, A., Kopp, I., Augustin, M., Banditt, K. B., Boehncke, W. H., Follmann, M., et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol.*, Res. 2007, Jun; 299(3): 111–38.
16. Hoefnagel, J. J., Thio, H. B., Willemze, R., Bouwes Bavinck, J. N. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2003, Aug; 149(2): 363–9.
17. Tsankov, N., Grozdev, I. Rifampicin-a mild immunosuppressive agent for psoriasis. *J Dermatol Treat.*, 2011, Apr; 22(2): 62–4.
18. Ботеф-Златков, Н. Проучвания на таласотерапията при псориазис [Дис. ДМН], 1974.
19. Гроздев, И. Терапевтични подходи при пациенти с псориазис. Дис. Д-р., Медицински университет – София; 2007.
20. Климатолечение на кожните болести. П/Р Никола Ботеф-Златков, София: Медицина и физкултура; 1989.
21. Богданов, И., Гроздев, И., Курчева, К., Цанков, Н. Комбинирано климатолечение на болни с Psoriasis vulgaris в Специализирана болница за рехабилитация „Тузлата“. *Дерматол Венерол.*, 2012, 50(2): 48–53.
22. Smith, C. H., Anstey, A. V., Barker, J. N., Burden, A. D., Chalmers, R. J., Chandler, D. A., et al. British Association of Dermatologists’ guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.*, 2009, Nov; 161(5): 987–1019.
23. Tan, J. K., Wolfe, B. J., Bulatovic, R., Jones, E. B., Lo, A. Y. Critical appraisal of quality of clinical practice guidelines for treatment of psoriasis vulgaris, 2006–2009. *J Invest Dermatol.*, 2010, Oct; 130(10): 2389–95.
24. Warren, R. B., Brown, B. C., Grindlay, D. J., Griffiths, C. E. What’s new in psoriasis? Analysis of the clinical significance of new guidelines and systematic reviews on psoriasis published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol.*, 2010, Oct; 35(7): 688–91