

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Николай Цанков

НАУЧНИ СЕКРЕТАРИ:

Мирослава Кадурина
Снежина Василева

ТЕХНИЧЕСКИ СЕКРЕТАР:

Иван Богданов

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Гриша Матеев
Димитър Господинов
Евгения Христакиева
Жана Казанджиева
Кирил Праматаров
Румяна Янкова
Стоян Тонев

EDITOR IN CHIEF:

Nikolay Tsankov

SCIENTIFIC SECRETARY:

Miroslava Kadurina
Snejina Vassileva

TECHNICAL SECRETARY:

Ivan Bogdanov

EDITORIAL BOARD:

Grisha Mateev
Dimitar Gospodinov
Evgenia Hristakieva
Jana Kazandjieva
Kiril Pramatarov
Rumiana Yankova
Stoian Tonev

ОБЗОРИ

СТАНДАРТИЗИРАНИ СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА ТЕЖЕСТТА И АКТИВНОСТТА НА АВТОИМУННИТЕ БУЛОЗНИ ДЕРМАТОЗИ

Мартин А. Шахид, Усман М. Белло,
Косара В. Дреновска, Снежина Г. Василева 3

ЛЕКАРСТВЕНО ИНДУЦИРАНИ КОЖНИ ПРОМЕНИ ОТ ТАРГЕТИРАНА АНТИТУМОРНА ТЕРАПИЯ – ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕН СПЕКТЪР И НАЧИНИ ЗА ПОВЛИЯВАНЕ

Деница Х. Желева, Развигор Б. Дърленски 9

АЛЕРГИЯ КЪМ СЕМЕННАТА ТЕЧНОСТ

Димитрина В. Гулева, Мария Д. Ръткова, Мая С. Куртишева,
Соня С. Марина, Жана С. Казанджиева 17

ДИСХИДРОЗИФОРМЕНА ЕКЗЕМА

Малена Й. Герговска, Жана С. Казанджиева,
Димитър К. Господинов 20

ТЕРАПИЯ НА КОЖНИТЕ БОЛЕСТИ

НОВ ОПТИЧЕН МЕТОД ЗА ПРЕОДОЛЯВАНЕ НА ТЪКАННА ХИПОКСИЯ

Александър И. Гизбрехт, Сергей О. Мамилов 26

ВИСОКОПЛАНИНСКО КЛИМАТОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДЕЦА С АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

Здравка В. Демерджиева, Николай К. Цанков 30

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ERYTHROKERATODEMIA VARIABILIS FIGURATA – РЯДКОНАБЛЮДАВАНА ГЕНОДЕРМАТОЗА В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Деница Х. Желева, Здравка В. Демерджиева,
Кирил Д. Праматаров, Николай К. Цанков 34

КОНСЕНСУС ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС

АКТУАЛИЗИРАН КОНСЕНСУС ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС

И. Богданов, И. Гроздев, И. Ботев, С. Василева,
Д. Господинов, Д. Грозева, Л. Грозева, З. Демерджиева,
Л. Димитрова, Х. Добрев, К. Дреновска, Р. Дърленски,
М. Кадурин, Ж. Казанджиева, К. Кирчева, Г. Матеев,
Н. Методиева, Л. Митева, Е. Обрешкова, К. Праматаров,
М. Санкева, С. Тонев, М. Трашлиева, Е. Христакиева,
Т. Черкезов, Р. Янкова, Н. Цанков 38

АКТУАЛИЗИРАНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС С БИОЛОГИЧНИ ПРОДУКТИ НА БЪЛГАРСКОТО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

И. Богданов, М. Кадурин, И. Ботев, С. Василева,
Д. Господинов, З. Демерджиева, Л. Димитрова, Х. Добрев,
К. Дреновска, Р. Дърленски, Ж. Казанджиева, К. Кирчева,
Г. Матеев, Н. Методиева, Л. Митева, Е. Обрешкова,
К. Праматаров, С. Тонев, М. Трашлиева, Е. Христакиева,
Т. Черкезов, Р. Янкова, Н. Цанков 48

НАУЧНИ ПРОЯВИ

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

REVIEWS

STANDARDIZED SCORING INDEXES FOR MANAGING AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASES

Martin A. Shahid, Usman M. Bello,
Kossara V. Drenovska, Snezhina G. Vassileva 3

DRUG INDUCED SKIN REACTIONS IN PATIENTS WITH TARGETED ANTICANCER THERAPY- PATHOGENESIS, CLINICAL SPECTRUM AND TREATMENT

Denitza H. Zheleva, Razvigor B. Darlenski 9

ALLERGY TO SEMINAL FLUID

Dimitrina V. Guleva, Mariya D. Ratkova, Maya S. Kurtisheva,
Sonya S. Marina, Jana S. Kazandjieva 17

DYSHIDROTIC ECZEMA

Malena Y. Gergovska, Jana S. Kazandjieva,
Dimitar K. Gospodinov 20

SKIN DISEASE THERAPY

A NOVEL OPTICAL METHOD FOR ELIMINATION OF TISSUE HYPOXIA

A. I. Gisbrecht, S. O. Mamilov 26

HIGH MOUNTAIN CLIMATOTHERAPY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Zdravka V. Demerdjieva, Nikolay K. Tsankov 30

RARE CLINICAL CASES

ERYTHROKERATODEMIA VARIABILIS FIGURATA –A RARELY OBSERVED GENODERMATOSIS IN THE CLINICAL PRACTICE

Denitza H. Zheleva, Zdravka V. Demerdjieva,
Kiril D. Pramatarov, Nikolay K. Tsankov 34

CONSENSUS FOR TREATMENT OF PSORIASIS

UPDATED CONSENSUS FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS

I. Bogdanov, I. Grozdev, I. Botev, S. Vassileva,
D. Gospodinov, D. Grozeva, L. Grozeva, Z. Demerdjieva,
L. Dimitrova, H. Dobrev, K. Drenovska, R. Darlenski,
M. Kadurina, J. Kazandjieva, K. Kircheva, G. Mateev,
N. Metodieva, L. Miteva, E. Obreshkova, K. Pramatarov,
M. Sankeva, S. Tonev, M. Trashlieva, E. Hristakieva,
T. Cherkeзов, R. Yankova, N. Tsankov 38

UPDATED GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS BY BIOLOGICAL PRODUCTS OF BDS

I. Bogdanov, M. Kadurina, I. Botev, S. Vassileva,
D. Gospodinov, Z. Demerdjieva, L. Dimitrova, H. Dobrev,
K. Drenovska, R. Darlenski, J. Kazandjieva, K. Kircheva,
G. Mateev, N. Metodieva, L. Miteva, E. Obreshkova,
K. Pramatarov, S. Tonev, M. Trashlieva, E. Hristakieva,
T. Cherkeзов, R. Yankova, N. Tsankov 48

SCIENTIFIC EVENTS

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

ОБЗОРИ

СТАНДАРТИЗИРАНИ СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА ТЕЖЕСТТА И АКТИВНОСТТА НА АВТОИМУННИТЕ БУЛОЗНИ ДЕРМАТОЗИ

Мартин А. Шахид, Усман М. Белло, Косара В. Дреновска, Снежина Г. Василева*Катедра по дерматология и венерология – Медицински университет, София*

STANDARDIZED SCORING INDEXES FOR MANAGING AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASES

Martin A. Shahid, Usman M. Bello, Kossara V. Drenovska, Snezhina G. Vassileva*Department of Dermatology and Venereology – Medical University, Sofia*

РЕЗЮМЕ

Съвременната обективна оценка и проследяване на автоимунните булозни дерматози (АИБД) се основават на разработването на стандартизирани скали за отчитане на тежестта на състоянието и качеството на живот на пациентите. Двата основни инструмента, разработени и валидирани за измерване на активността на АИБД, са съответно Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) и Pemphigus Disease Area Index (PDAI). Те намират широко приложение в оценката на степента на засягане при пемфигус, както и за целите на клинични изпитвания. ABSIS и PDAI служат като основа за разработването на допълнителни индекси за оценка на тежестта на състоянието при други АИБД. Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) демонстрира отлични резултати при проследяването на пациенти с булозен пемфигиод. Аналогично се разработват Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index (MMPDAI) и Epidermolysis Bullosa Acquisita Disease Area Index (EBADAI) за правилната оценка на тежестта съответно при мукозно-мембранен пемфигиод и epidermolysis bullosa acquisita. С течение на времето се оказва, че от изключително значение при проследяването на АИБД е комбинацията от стандартизирани скали за оценка на болестния процес и въпросници за оценка на качеството на живот. Поради тази причина се разработват и валидират два въпросника за определяне качеството на живот при пациенти с АИБД, съответно Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) и Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL).

Ключови думи: автоимунни булозни дерматози, скали за оценка на тежестта, въпросници за определяне качеството на живот

ABSTRACT

The modern approach towards management of autoimmune bullous diseases (AIBD) is based on the development of standardized scoring systems for assessment of the disease severity and quality of life (QOL). The two main scoring systems introduced and well-validated to measure AIBD severity up to now are Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI). They have been widely used for pemphigus assessment and in clinical trials. ABSIS and PDAI have paved the way for other severity score indexes for blistering diseases. The Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI), for example, has demonstrated excellent results in evaluating bullous pemphigoid severity. Likewise, Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index (MMPDAI) and Epidermolysis Bullosa Acquisita Disease Area Index (EBADAI) were created for correct assessment of the severity of mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita, respectively. It is evident that a combination of standardized severity score indexes together with QOL questionnaires is crucial for the proper management of AIBD. In this respect, two new questionnaires, the Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) and the Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL), were developed and are in process of international validation to measure the life

quality in AIBD patients.

Keywords: autoimmune bullous diseases, severity score indexes, quality of life questionnaires

ВЪВЕДЕНИЕ

Автоимунните булозни дерматози (АИБД) са хетерогенна група заболявания, характеризиращи се с формирането на везикули и були по кожата и видимите лигавици [1]. Предвид хронично рецидивирация си ход, тежко протичане, неблагоприятна прогноза и продължително системно лечение, те могат да причинят сериозни здравни и финансови последици за пациентите, техните близки и здравните институции [2, 3]. АИБД са сравнително редки и броят обективни проучвания в литературата, които да са базирани на доказателства и в същото време да са правилно валидирани, е относително малък [4]. В допълнение променливият ход на протичане на АИБД обуславя необходимостта от стандартизирани методи за оценка на тежестта на състоянието и качеството на живот на пациентите през различните етапи на заболяването. Настоящият обзор има за цел да обобщи наличните до момента методи за оценка на активността и тежестта на АИБД и тяхното проследяване в динамика.

ПЕМФИГУС

Пемфигус е автоимунна булозна дерматоза, медирана от циркулиращи в серума автоантитела срещу дезмозомни антигени, дезмоглеини (Desmogleins, Dsg) 1 и 3. В резултат на тяхното отлагане в интерцелуларните пространства на епидермиса на кожата и видимите лигавици, настъпва акантолиза и формиране на интраепидермални мехури [1, 5]. Заболяването се характеризира с ниска честота, хронично рецидивиращ ход, сериозна и често животозастрашаваща прогноза, както и продължително или доживотно лечение със системни кортикостероиди и други имunosупресивни медикаменти [5-7]. Независимо от многобройните средства и схеми на лечение, все още е трудно да се намери оптимален терапевтичен подход при пемфигус, като една от изтъкваните причини е именно липсата на стандартизирани скали за оценка на болестта [8, 9].

Начални опити за дефиниране на активността на болестните процеси при пемфигус се набелязват на първата конференция, посветена на заболяването, която се организира от американския National Institute of Health (NIH) през 2005 г. [10]. Там се обсъжда въвеждането на общоприети дефиниции на болестните етапи, както и стандартизирани и валидирани скали за обективна оценка. Формираната впоследствие International Pemphigus Definitions Group (IPDG), съставена от международни експерти по булозните дерматози, с подкрепата на International Pemphigus and Pemphigoid Foundation (IPPF), си поставя за цел да разработи стандартизирани скали за оценка на отделните нозологични

единици в групата на АИБД [11]. Първата общоприета и валидирана скала за оценка на пемфигус, Pemphigus Disease Activity Index (PDAI), е плод на три години усилен труд (фиг. 1).

PDAI

Кожа	Активни лезии	Остатъчни лезии
Анатомична област	Ерозии/були или новопоявил се еритем	Постлезионелна хиперпигментация или еритем
	0 липса 1 1-3 лезии, не повече от една >2 см в диаметър, нито една >6 см в диаметър 2 2-3 лезии, минимум две >2 см в диаметър, нито една >6 см в диаметър 3 >3 лезии, нито една >6 см в диаметър 5 >3 лезии и/или поне една >6 см в диаметър 10 >3 лезии и/или поне една лезия >16 см в диаметър или цялата област	0 липса 1 наличие
Уши		
Нос		
Лице (др. области)		
Шия		
Гърди		
Корем		
Гръб и глутеуси		
Мишници и предмишници		
Ръце		
Крака		
Ходила		
Гениталии		
Резултат	/ 120	/ 12

Скалп

Скалп	Ерозии/були или новопоявил се еритем	Брой лезии ако са ≤3	Постлезионелна хиперпигментация или еритем
	0 липса 1 в един квадрант 2 два квадранта 3 три квадранта 4 обхваща целия скалп 10 поне една лезия >6 см		0 липса 1 наличие
Резултат	/ 10		/ 1

Лигавици

Анатомична област	Ерозии/були	Брой лезии ако са ≤3
	0 липса 1 1 лезия 2 2-3 лезии 5 >3 лезии или 2 лезии >2 см 10 цялата област	
Очи		
Нос		
Букална мукоза		
Твърдо небце		
Мекко небце		
Горни венци		
Долни венци		
Език		
Под на устна кухина		
Лабнална мукоза		
Заден фаринкс		
Аногенитална		
Резултат	/ 120	

Общ резултат за активни лезии

/ 250

(активни лезии на кожа + скалп + лигавици)

Общ резултат за остатъчни лезии

/ 13

(остатъчни лезии на кожа + скалп)

PDAI Резултат

/ 263

(активни лезии + остатъчни лезии)

Фигура 1 ▲ Скала PDAI. (Адаптирана от Rosenbach M, Murrell D, Bystryn JC, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. J Invest Dermatol 2009; 129: 2404-10.)

Тя е адаптирана от скалата Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI), като са взети под внимание и различните разработки дотогава методи за оценка на АИБД [10, 12]. Максималният брой точки при PDAI е 263, като 250 отчитат болестната активност (кожа – 120 т., скалп – 10 т., лигавици – 120 т.), а останалите 13 регистрират постлезионелните промени като постинфламаторна хиперпигментация [13]. Основното предимство на PDAI е чувствителността на инструмента към малко на брой болестни промени. Също така, положителен елемент в PDAI е фактът, че не използва засегнатата площ (Body Surface Area, BSA) или вида на лезиите като променлива, което би могло да компрометира близки резултати [14].

Изработването на PDAI е нелесен процес и преди него има много опити за въвеждане на скали за оценка на промените при пемфигус. Mahajan и сътр. създават скала, която оценява вида на кожните лезии като леки, умерени, тежки или обширни според BSA [15]. Agrawal и сътр. предлагат скалата Pemphigus Area and Activity Score (PAAS) по аналогия на Psoriasis Area Severity Index (PASI) за оценка на пациенти с псориазис [16]. PAAS отчита броя нови булозни лезии, периферното уголемяване на съществуващите такива, симптома на Николски и процента засегната повърхност. И двете посочени скали не са удобни за регистриране на малки промени в засегнатата площ. Скалата на Ikeda и сътр. регистрира кожно-лигавичните промени, симптома на Николски и новоформирани були [17]. За съжаление и тази скала е неточна и подобно на PAAS използва симптома на Николски, който може да е субективен и неприложим. Скалата на Harman и сътр. разглежда кожно-лигавичните ерозии паралелно с анти-Dsg титри, но също има слабости, главно заради начина на отчитане на засегнатата площ [18]. Изброените скали, предшествващи PDAI имат недостатъци, но въпреки това допринасят съществено за създаването на по-добри системи за оценка при пемфигус.

Успоредно с PDAI, German Blistering Disease Group (GBDG) в лицето на Pfulze и сътр. предлагат скала за оценка на булозните дерматози, наречена Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) [19]. Максималният брой точки по тази скала е 206 (кожа – 150 т., орална лигавица – 11 т., субективни оплаквания от страна на устната кухина – 45 т.). Обективни компоненти на ABSIS са BSA и видът на лезиите, които определят коефициентите на тежест (фиг. 2). За разлика от PDAI, ABSIS включва и субективна компонента, определяща се от вида храна, която може да приема пациентът предвид степента на лигавичното засягане. Тази компонента е базирана на модифицираната система за оценка на орален пемфигус, предложена по-рано от Saraswat и сътр. [20].

След публикуването на ABSIS и PDAI, Chams-Davatchi и сътр. разработват нова скала, наречена PVAS [21]. Максималният брой точки по тази скала е 18 (кожно засягане – 11 т., лигавично засягане – 7 т.). Резултатите по PVAS включват симптома на Николски и се базират на вида, броя и разпределението на лезиите.

ABSIS

Дата: Тегло на пациента (кг):	Легенда: коефициент за тежест (преобладаващи лезии)		
	1.5	Екзудирани ерозии	
	1	Подсушени ерозии	
	0.5	Епителизирани ерозии (вкл. постлезионелна хиперпигментация/еритем)	
Кожно засягане (BSA)	BSA на пациента	Коефициент за тежест	BSA x Коефициент за тежест
Глава и шия (9%):			
Ляв горен крайник (9%):			
Десен горен крайник (9%):			
Трункус (36%):			
Ляв долен крайник (18%):			
Десен долен крайник (18%):			
Гениталии (1%):			
Общ резултат			/ 150

Орално засягане:

I. Степен (въвежда се 1 при наличие на лезии, 0 при липса на лезии)

Горни венци	Език	
Долни венци	Под на устна кухина	
Горна либулна мукоза	Твърдо небце	
Долна либулна мукоза	Мекко небце	
Лява букална мукоза	Фаринкс	
Дясна букална мукоза	Общ резултат	/11

II. Тежест (дискомфорт по време на ядене/пиене)

	Легенда: коефициент за дискомфорт		
	1	Болка/сървене – винаги	
	0.5	Болка/сървене – понякога	
	0	Без дискомфорт	
Храна	Ниво	Коефициент за дискомфорт	Ниво x Коефициент за дискомфорт
Вода	1		
Супа	2		
Кисело мляко	3		
Крем карамел	4		
Картофено пюре/ бъркани яйца	5		
Печена риба	6		
Бял хляб	7		
Ябълка/ морков	8		
Пържолка / пълнозърнест хляб	9		
Общ резултат			/ 45

ABSIS Резултат

(общо кожно засягане + степен на орално засягане + тежест на орално засягане)

Фигура 2 ▲ Скала ABSIS. (Адаптирана от Rosenbach M, Murrell D, Bystryn JC, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. J Invest Dermatol 2009; 129: 2404-10.)

Редица национални и международни валидиращи проучвания си поставят за цел да сравнят обективността и приложимостта на ABSIS, PDAI и PVAS [13, 21-24]. На тази база PDAI се очертава като оптималната стандартизирана скала за оценка и проследяване на пациентите с пемфигус. Предстоят проекти, които допълнително ще изтъкнат предимствата и недостатъците на различните скали [25].

БУЛОЗЕН ПЕМФИГОИД

Булозният пемфигид (bullous pemphigoid, BP) е придобита автоимунна субепидермална булозна дерматоза, която засяга предимно лица в напреднала възраст [1, 5]. Характеризира се с формирането на IgG автоантитела, насочени срещу хемидезмозомите. Отлагането на тези антитела и комплемент по дермо-епидермалната зона води до увреждане на базалната мембрана, нарушаване на връзката епидермис/дерма и възникване на субепидермални були. Както при пемфигус, сравнението на терапевтичните подходи е затруднено поради липсата на стандартизирана скала за оценка на тежестта на заболяването [10].

Малко след финализирането на PDAI, по аналогия на IPDG се сформира Bullous Pemphigoid Definitions Group (BPDG), която има за цел да предложи стандартизирана скала за оценка на булозен пемфигоид [26]. Групата се събира седем пъти в продължение на две години, за да изработи подходящо стадиране на заболяването, стандартизирани терапевтични резултати и първата скала за оценка на тежестта на BP, наречена Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI). Индексът BPDAI произлиза от PDAI, но с няколко съществени промени. BPDAI се състои от две компоненти - обективна и субективна (сърбеж). Максималният брой точки на обективната компонента е 360 и включва наличието на були и ерозии (120 т.), уртикариални и еритемни лезии (120 т.), както и лигавично засягане (120 т.). Скалата BPDAI придава допълнителна тежест на трункуса и крайниците в сравнение с лицето и скалпа [10]. Лигавичното засягане, което е рядкост при BP, присъства в скалата единствено с цел сравнение с останалите АИБД. В допълнение субективната компонента взема под внимание тежестта на сърбежа, като максималният брой точки е 30. Няколко проучвания показват добри валидационни резултати [23, 27, 28], но са необходими допълнителни изпитвания за пълното валидиране на BPDAI според изискванията на т. нар. COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) [29, 30].

МУКОЗНО-МЕМБРАНЕН ПЕМФИГОИД

Мукозно-мембранный пемфигоид (mucous membrane pemphigoid, MMP) засяга предимно видимите лигавици и по-рядко кожата [31]. Процесът се медира от аутоантитела, насочени срещу базалната мембрана (lamina lucida, закотвящи филаменти). Най-често е ангажирането на оралната мукоза и по-рядко на конюктива, назофаринкса, ларинкса, трахеята, хранопровода и аногениталната област [32]. MMP се характеризира с хронично-прогресиращ ход, склонност към цикатризиране и формиране на синехии. Въпреки научния прогрес в областта на АИБД, липсва стандартизиран подход при оценката на състоянието и лечението на MMP. Експертите отбелязват, че прецизната оценка на очната и ларингеалната компонента е добър терапевтичен маркер.

Усилията за изработването на подходящи индекси за MMP преминават през множество обсъждания от 2011 г. насам [10]. Хетерогенността на заболяването затруднява допълнително работните групи. През 2015 г. експертна група публикува стандартизирани дефиниции, терапевтични резултати и скала за оценка на тежестта на MMP, съответно наречена Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index (MMPDAI) [33]. MMPDAI е аналогичен на PDAI и BPDAI, но придава допълнителна тежест на лигавичното засягане и специално на степента на срастване. Скалата е предложена за оценка на по-леките форми на MMP, като е подходяща за приложение от дерматолози и други специалисти,

лекуващи MMP. Предстоят валидиращи проучвания за MMPDAI, които са аналогични на тези за PDAI и BPDAI.

EPIDERMOLYSIS BULLOSA ACQUISITA

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) е рядка, придобита аутоимунна булозна дерматоза от групата на пемфигоидите, която се характеризира с антитела срещу колаген VII и формиране на субепидермални були [5, 10]. Клиничната изява на EBA е хетерогенна. При класическата форма се наблюдават механобулозни изменения по крайниците, докато инфламаторната форма е клинично неразличима от булозния пемфигоид. При определен брой пациенти се наблюдава лигавично засягане и последствия като при MMP. Независимо от ниската честота на заболяването, EBA също подлежи на обективизиране на болестните процеси (34). Колектив от специалисти по АИБД обсъжда създаването на стандартизирани дефиниции на 4 работни срещи в периода 2012-2013 г., както и на нова скала за оценка на тежестта, наречена Epidermolysis Bullosa Acquisita Disease Area Index (EBADAI). Окончателното експертно решение предстои да бъде публикувано.

КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ (QOL)

Поради напредъка в терапията, смъртността при АИБД е значително по-ниска в сравнение с времето на прочутия френски лекар Boissier de Sauvages, който за първи път използва термина "pemphigus" [10, 31]. Въпреки това, АИБД оказват много голям ефект върху качеството на живот на пациентите поради честите хоспитализации, нарушаването на нормалния работен ритъм, инвалидизацията, влиянието върху психиката на пациента и редица други социоикономически фактори [3, 35, 36]. Ето защо оценката на качеството на живот навлиза все по-убедително в цялостния процес на лечение и проследяване на АИБД.

Повечето проучвания до момента използват предимно генерични скали за оценка на качеството на живот при АИБД, напр. SF-36, Skindex-17, Skindex-29, Chronic Oral Mucosal Diseases Questionnaire (COMDQ), Dermatology Life Quality Index (DLQI), 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12) и др. [10, 37]. Нито една от тези скали не е достатъчно чувствителна към типичните за АИБД емоционални и психически промени при пациентите. В тази връзка са разработени въпросниците Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) и Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL), които след известно прецизиране се свеждат до 17 въпроса [38, 39]. Скорешни валидиращи проучвания демонстрират, че ABQOL и TABQOL са специфични и достоверни скали за оценка на качеството на живот при пациентите с АИБД [38-40]. Това обуславя бързото им въвеждане сред специалистите и налага превод и валидиране на различни езици. По-широкото използване на двата въпросника би допринесло за допълнително проучване на техните силни и слаби страни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработването на стандартизирани скали за оценка на АИБД бележи значителен прогрес през последните 10 години, което се дължи на усърдния труд на редица международни специалисти и експертни групи. АИБД са редки и хетерогенни заболявания, което допълнително усложнява този трудоемък процес. Разработените до момента индекси и въпросници демонстрират добра приложимост (табл. 1), но са необходими бъдещи проучвания и по-широко приложение с цел допълнителното им валидиране. Очаква се адаптирането на нови специфични скали, които да обхванат и други АИБД като напр. dermatitis herpetiformis. Настоящият обзор очертава новия подход при клиничното наблюдение и лечение на АИБД посредством съчетанието на стандартизирани скали за оценка на болестния процес и въпросници за оценка на качеството на живот. Изработването на софтуерни решения би превърнало тези скали в лесни за приложение клинични инструменти, каквато практика вече съществува [41, 42]. Потенциалните ползи са многобройни, като трябва да се отбележи, че тези скали биха допринесли за общия език между лекари, изследователи и здравни институции по отношение на стадиране, терапевтично повлияване, проследяване и разработване на нови стратегии за лечение.

Таблица 1. Стандартизирани скали за оценка на аутоимунните булозни дерматози

СКАЛА	ABSI	PDAI	BPDAI	MMPDAI	EBADAI	ABQOL	TABQOL
ЗАБОЛЯВАНЕ	АИБД	Pemphigus	BP	MMP	EBA	АИБД	АИБД

Легенда:

АИБД = Аутоимунни Булозни Дерматози; ABSIS = Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score; PDAI = Pemphigus Disease Area Index; BP = Bullous Pemphigoid; BPDAI = Bullous Pemphigoid Disease Area Index; MMP = Mucous Membrane Pemphigoid; MMPDAI = Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index; EBA = Epidermolysis Bullosa Acquisita; EBADAI = Epidermolysis Bullosa Acquisita Disease Area Index; ABQOL = Autoimmune Bullous Disease Quality of Life; TABQOL = Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life.

КНИГОПИС

- Burns T, Rook GA, editors. Immunobullous Diseases. In: Rook's textbook of dermatology: in four volumes. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 1895–956.
- Tabolli S, Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Cianchini G, Abeni D. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire. *Br J Dermatol* 2008;158:1029–34.
- Sebaratnam DF, McMillan JR, Werth VP, Murrell DF. Quality of life in patients with bullous dermatoses. *Clin Dermatol* 2012;30:103–7.
- Martin LK, Murrell DF. Treatment of pemphigus: The need for more evidence. *Arch Dermatol* 2008;144:100–1.
- Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol* 2014;32:364–75.
- Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:470–6.

- Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;38:382–7.
- Martin L, Murrell D. Measuring the immeasurable: a systematic review of outcome measures in pemphigus. *Australas J Dermatol* 2006;47(Suppl 1):A32–3.
- Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006263.
- Zhao CY, Murrell DF. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol* 2015;42:31–6.
- Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043–6.
- Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005;125:889–94.
- Rosenbach M, Murrell DF, Bystry J-C, Dulay S, Dick S, Fakharzadeh S, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol* 2009;129:2404–10.
- Murrell DF, Amagai M, Werth VP. Scoring systems for blistering diseases in practice: Why bother, and which one should you use? *JAMA Dermatol* 2014;150:245–7.
- Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:821–7.
- Agarwal M, Walia R, Kochhar AM, Chander R. Pemphigus Area and Activity Score (PAAS)—a novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients. *Int J Dermatol* 1998;37:158–60.
- Ikeda S, Imamura S, Hashimoto I, Morioka S, Sakuma M, Ogawa H. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan. *Arch Dermatol Res* 2003;295 (Suppl 1):S12–6.
- Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001;144:775–80.
- Pfutzte M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007;17:4–11.
- Saraswat A, Bhushan K, India C. A new grading system for oral pemphigus. *Int J Dermatol* 2003;42:413–4.
- Chams-Davatchi C, Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mortazavizadeh SMA, Akhyani M, Esmaili N, et al. Pemphigus vulgaris activity score and assessment of convergent validity. *Acta Med Iran* 2013;51:224–30.
- Kamiya K, Aoyama Y, Shirafuji Y, Hamada T, Morizane S, Fujii K, et al. A higher correlation of the antibody activities against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 quantified by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with clinical disease activities of pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci* 2013;70:190–5.
- Patsatsi A, Kyriakou A, Giannakou A, Pavlitou-Tsiontsi A, Lambropoulos A, Sotiriadis D. Clinical significance of anti-desmoglein-1 and -3 circulating autoantibodies in Pemphigus Patients Measured by Area Index and Intensity Score. *Acta Derm Venereol* 2014;94:203–6.
- Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, et al. Pemphigus disease activity measurements: Pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *JAMA Dermatol* 2014;150:266–72.
- Daniel BS, Hertl M, Werth VP, Eming R, Murrell DF. Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol* 2012; 30:108–13.
- Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:479–85.
- Levy-Sitbon C, Barbe C, Plee J, Goeldel A-L, Antonicelli F, Reguiai Z, et al. Assessment of bullous pemphigoid disease area index during treatment: a prospective study of 30 patients. *Dermatol Basel Switz* 2014;229:116–22.

- index during treatment: a prospective study of 30 patients. *Dermatol Basel Switz* 2014;229:116–22.
28. Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ, Ishii N, Hashimoto T, et al. Validity, reliability, responsiveness and minimal clinically important difference of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI). *Australas J Dermatol* 2015;56:82–82.
29. Zhao CY, Murrell DF. Advances in understanding and managing bullous pemphigoid. *F1000Research* [Internet]. 2015 Nov 20 [cited 2016 May 2];4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754018/>
30. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. COSMIN checklist manual [Internet]. 2012 [cited 2016 May 2]. Available from: <http://www.cosmin.nl/images/upload/files/COSMIN%20checklist%20manual%20v9.pdf>
31. Jonkman MF, editor. *Autoimmune Bullous Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2016 May 2]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-23754-1>
32. Мануелян К. Субепидермални автоимунни булозни дерматози с линеарно отлагане на IGG по базалната мембрана: клинични, имунофлуоресцентни и имуносерологични проучвания [Internet] [Thesis]. 2015 [cited 2016 May 2]. Available from: <http://nt-cmb.medun.acad.bg:8080/jspui/handle/10861/619>
33. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:168–74.
34. Ludwig RJ, Borradori L, Diaz LA, Hashimoto T, Hertl M, Ibrahim SM, et al. From Epidemiology and Genetics to Diagnostics, Outcome Measures, and Novel Treatments in Autoimmune Bullous Diseases. *J Invest Dermatol* 2014;134:2298–300.
35. Chee S-N, Murrell DF. Pemphigus and quality of life. *Dermatol Clin* 2011;29:521–5.
36. Tabolli S, Pagliarello C, Paradisi A, Cianchini G, Giannantoni P, Abeni D. Burden of disease during quiescent periods in patients with pemphigus. *Br J Dermatol* 2014;170:1087–91.
37. Димитрова, В, Господинов, Д, Йорданова, И. Качество на живот в дерматологията. *Дерматология и венерология* 2008;46:15–21.
38. Sebaratnam DF, Hanna A, Chee S, et al. Development of a quality-of-life instrument for autoimmune bullous disease: The autoimmune bullous disease quality of life questionnaire. *JAMA Dermatol* 2013;149:1186–91.
39. Tjokrowidjaja A, Daniel BS, Frew JW, Sebaratnam DF, Hanna AM, Chee S, et al. The development and validation of the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaire, a tool to measure the quality of life impacts of treatments used in patients with autoimmune blistering disease. *Br J Dermatol* 2013;169:1000–6.
40. Sebaratnam DF, Okawa J, Payne A, Murrell DF, Werth VP. Reliability of the autoimmune bullous disease quality of life (ABQOL) questionnaire in the USA. *Qual Life Res* 2015;24:2257–60.
41. Sebaratnam DF, Venugopal SS, Murrell DF. The development of an Excel® spreadsheet to document disease activity in autoimmune bullous disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013;21:207.
42. Sebaratnam DF, Murrell DF. Objective Scoring Systems for Disease Activity in Autoimmune Bullous Disease. *Dermatol Clin* 2011;29:515–20.

ЛЕКАРСТВЕНО ИНДУЦИРАНИ КОЖНИ ПРОМЕНИ ОТ ТАРГЕТИРАНА АНТИТУМОРНА ТЕРАПИЯ - ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕН СПЕКТЪР И НАЧИНИ ЗА ПОВЛИЯВАНЕ

Деница Х. Желева*, Развигор Б. Дърленски**

*Отделение по дерматология и венерология – Токуда Болница, София

**Секция по дерматовенерология – Тракийски университет, Стара Загора

DRUG INDUCED SKIN REACTIONS IN PATIENTS WITH TARGETED ANTICANCER THERAPY- PATHOGENESIS, CLINICAL SPECTRUM AND TREATMENT

Denitza H. Zheleva*, Razvigor B. Darlenski**

*Department of Dermatology and Venereology – Tokuda Hospital, Sofia

**Department of Dermatology – Trakia University, Stara Zagora

РЕЗЮМЕ

Българската дерматологична школа има своя принос по отношение на изучаването, доказването и описването на голям брой лекарствено индуцирани дерматози. От научните изследвания в областта се очаква да се открият важни факти за класификацията, патогенезата и терапевтичния подход при наблюдаваните токсични кожни реакции. Несъмнено, изучаването на новите противотуморни таргетни терапии и свързаните с тях нежелани лекарствени реакции представлява важна крачка към утвърждаване на мултидисциплинарен подход при лечението на онкоболните в България. Разглеждането на разнообразието от кожни реакции при пациентите на таргетна терапия е много важно не само за разбирането на етиопатогенезата, но и за въвеждането и утвърждаването на унифицирани терапевтични подходи при тяхното лечение.

Ключови думи: токсични кожни реакции, противотуморна таргетна терапия, патогенеза, клиничен спектър, терапия

ABSTRACT

The Bulgarian dermatological society has big contribution in the field of drug induced dermatoses. The new clinical researches has to discover important facts about classification, pathogenesis and therapeutic approaches considering the observed toxic skin reactions. Our knowledge about the new anticancer thera-

pies and target treatment and the related dermatological toxicities is an important step towards strengthening of the multidisciplinary approach in the treatment of cancer patients in Bulgaria. Considering the diversity of skin reactions in patients receiving targeted therapy its important not only to understand the etiopathogenesis but also to establish treatment guidelines for such clinical cases.

Keywords: dermatologic toxicities, anticancer targeted therapies, pathogenesis, clinical spectrum, management

ВЪВЕДЕНИЕ

Приложението на различни лекарствени средства е свързано с риск от развитието на широк спектър от нежелани лекарствени реакции. Предвид свободния достъп до част от медикаменти и широкото им използване се очаква повишаване броя на пациентите с настъпили усложнения [1]. Нежеланите реакции към медикаментите от страна на кожата (лекарствени дерматози) нарастват ежедневно в целия свят [2]. Лекарствени индуцираните дерматози са най-често срещаните нежелани лекаствени реакции (около 30-45%) и отговорни за около 2% от болничните хоспитализации [3]. Те варират от дребни екзематозни кожни прояви до тежки, животозастрашаващи състояние като например токсична епидермална некролиза. Основните рискови фактори включват: женски пол,

множествена терапия и често повтарящи се курсове, характерни за възрастта над 65 години, пациенти на имуносупресивна и противотуморна терапия и такива с аутоимунни заболявания [4].

Дефиницията на СЗО, утвърдена в Закона за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ДВ, бр. 10 от 2000 г.) гласи: „Нежелана лекарствена реакция е вредна и непредвидима (неочаквана) реакция, която възниква при обичайно употребявани дози за профилактика, диагностика или лечение на заболявания или промяна на физиологични функции” [5].

Класификацията на тази група дерматози е затруднена именно поради разнообразието от клиничната изява на заболяването. Един и същ медикамент може да доведе до появата на голям брой дерматологични прояви. В същото време една и съща клинична картина може да бъде причинена от различни групи и видове лекарства. Това създава проблем при полиморбидните пациенти с полипрагматична терапия.

Предизвикателство за всеки лекар е свалянето на подробна анамнеза, разглеждането на цялата медицинска документация на пациента и прецезирането на етиологичния фактор, довел до развитието на едно или друго остро състояние. Друг важен момент и задължение на лекаря е съобщаването на нежеланата лекарствена реакция в Центъра за лекарствена безопасност към Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ).

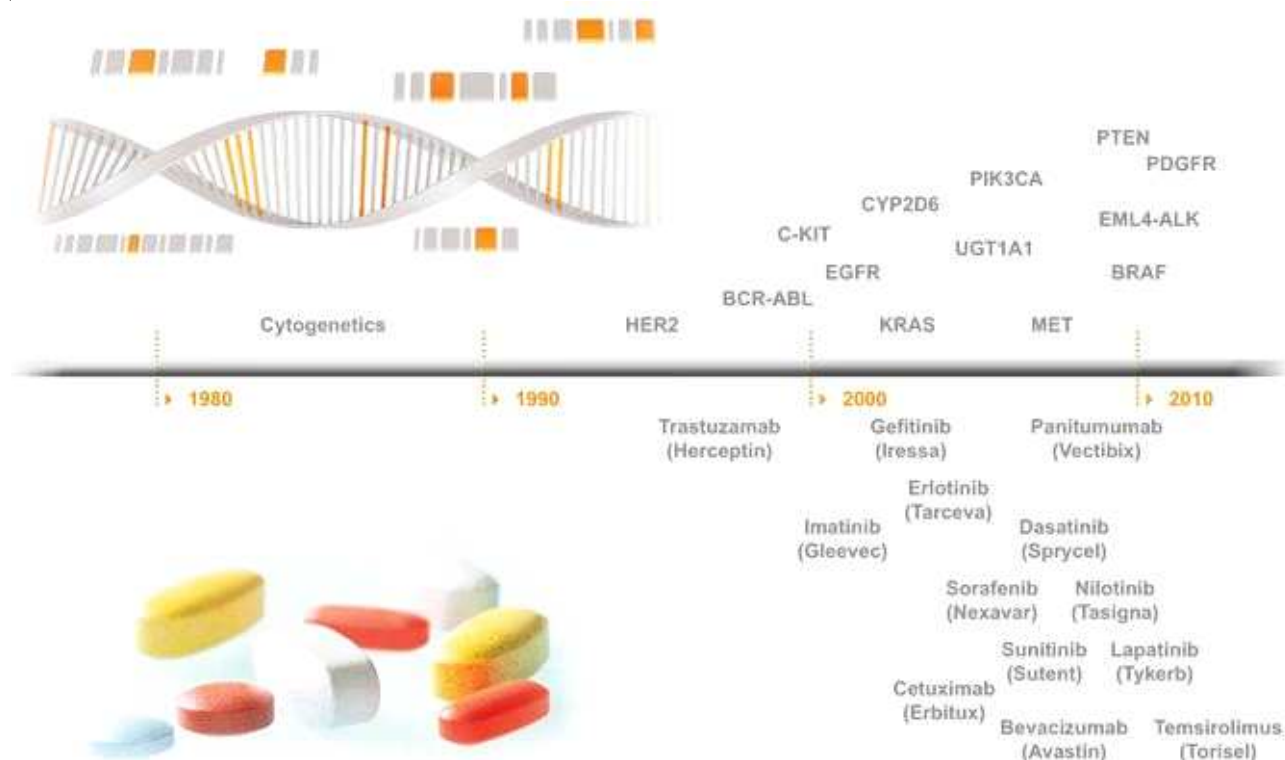
В своята клинична практика специалистът дерма-

толог регистрира най-голям брой нежелани лекарствени реакции, тъй като 1/3 от тях се манифестират с кожно засягане [6]. Непрекъснатата поява на нови медикаменти налага нуждата от своевременно запознаване с прилаганите терапии в различните медицински сфери. Изключително разнообразната клинична картина, взаимодействието с различни генетични фактори и намесата на имунни механизми определя лекарствените дерматози като мултиоргани, сиситемни заболявания.

ТАРГЕТНИ И БЛОКАЖНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА АВАНСИРАЛИ КАРЦИНОМИ

Клетките в човешкия организъм са изложени непрекъснато на вредни външни фактори (UV-светлина, радиация, химически съединения, вируси) и на мутагенни продукти от нормалните метаболитни процеси, които ежедневно причиняват на една клетка почти половин милион молекулярни увреждания на ДНК (нуклеарна и митохондриална). Те се коригират мигновено, за милисекунди (msec) от перфектно функциониращ комплекс от ДНК-репаративни процеси, съхраняващи интегритета на клетъчния геном. При акумулиране на непоправими увреждания, клетката спира да се дели (влиза във фаза на репликативно стареене – senescence) и/или се включва проапоптотичният комплекс, предизвикващ програмираната клетъчна смърт. През последните няколко години напредването на молекулярната биология и развитието на генетиката доведе до разработката на много нови противотуморни медикаменти, чиято цел е да ограничи неопластичния процес.

Фигура 1. ▼ Развитие на таргетната терапия през последните 25 години [7]



БЛОКЕРИ НА HER-/ErbB РЕЦЕПТОРИ (CETUXIMAB, ERLOTINIB, GEFTINIB, PANTIMUMAB, LAPTINIB, AFATINIB, TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, VANDETANIB)

Човешкият епидермален растежен фактор (epidermal growth factor – EGFR) е трансмембранен гликопротеин, който е част от подсемейство на тип I рецептора за тирозин кинази, включващи EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 и HER4. EGFR допринася за клетъчния растеж в нормалните епителни тъкани, включително кожата и космените фоликули и е експресиран върху различни туморни клетки. Сигналните пътища на EGFR са свързани с контрола на клетъчното оцеляване, протичането на клетъчния цикъл, ангиогенезата, клетъчната миграция и клетъчната инвазия/метастаза. Активиращата EGFR мутация в раковите клетки е важен фактор, който подпомага туморния клетъчен растеж, като блокира апоптозата, повишава продукцията на ангиогенни фактори и улеснява метастатичните процеси.

Мощната ефективност на антинеопластичните медикаменти при блокирането на EGFR-медираното сигнализиране при тези тумори, положителни за EGFR мутация, се отдава на различните механизми на действие, които водят до спиране на пролиферацията на клетките и индуциране на клетъчна смърт посредством вътрешно присъщ апоптозен път.

BRAF ИНХИБИТОРИ (VEMURAFENIB, DABRAFENIB, REGORAFENIB)

Мутациите в BRAF гена, при които се замества валина на аминокиселинна позиция 600, водят до конститутивно активиране на BRAF протеините, което може да причини клетъчна пролиферация при отсъствие на растежни фактори, които обикновено са необходими за пролиферацията. Тези медикаменти демонстрират мощна противотуморна активност при широк спектър от туморни модели, която се медира от техните анигенни и антипролиферативни ефекти. По-специално regorafenib инхибира мутирания KIT – главен онкогенен фактор при гастроинтестиналните стромални тумори и по този начин блокира пролиферацията на туморни клетки. Предклиничните данни, получени при биохимични тестове, показват, че vemurafenib и dabrafenib могат мощно да инхибират BRAF киназите/RAF киназите по различни молекулярни пътища. Най-често наблюдаваната BRAF мутация е V600E, която представлява приблизително 90% от всички BRAF мутации, наблюдавани при меланом. Преди да приемат съответните медикаменти, пациентите трябва да имат положителен за BRAF V600 мутация туморен статус, потвърден с валидиран тест.

ТАРГЕТНИ МЕДИКАМЕНТИ С АНТИАНГИОГЕНТИЧНА АКТИВНОСТ (BEVACIZUMAB, SUNITINIB, SORAFENIB, AXITINIB, PAZOPANIB, REGORAFENIB, VANDETANIB)

Рецепторите за съдовия ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor – VEGFR-

1, VEGFR-2 и VEGFR-3) участват в патологичната ангиогенеза, туморния растеж и метастазирането на тумора. Неутрализирането на биологичната активност на VEGF води до регресия на васкуларизацията на туморите, нормализира останалите туморни кръвоносни съдове и инхибира образуването на нови съдове в тумора, като по този начин инхибира туморния растеж. От друга страна, блокирането на рецепторите на получения от тромбоцити растежен фактор (platelet-derived growth factor receptor – PDGFR α и PDGFR β), на рецептора на фактора на стволовите клетки (KIT), на Fms-подобната тирозин киназа 3 (FLT3), на рецептора на стимулиращия колонията фактор (CSF-1R) и на рецептора на получения от глиална клетъчна линия невротрофичен фактор (RET) също имат мощна противотуморна активност.

mTOR ИНХИБИТОРИ (TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS)

Temsirolimus и Everolimus са селективни инхибитори на mTOR (таргетен за рапамицин при бозайници) (табл. 6). mTOR е ключова серин-треонин киназа, чиято активност е повишена при голям брой от човешките неоплазми. Блокирайки голям брой каскадни процеси в туморните клетки, тези два медикамента са мощни инхибитори на растежа и пролиферацията на туморните клетки, ендотелните клетки, фибробластите, съдовите гладкомускулни клетки и е установено, че намаляват гликолизата при солидни тумори in vitro и in vivo.

МЕК ИНХИБИТОРИ (TRAMETINIB, SELUMETINIB, BINIMETINIB, COBIMETINIB)

МЕК инхибиторите са обратими, високо селективни блокери на активирането и киназната активност на митоген-активирана и регулирана от извънклетъчни сигнали киназа 1 и 2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase – MEK1 and MEK2). При меланом с мутацията BRAF V600 се произвежда аномална форма на протеина BRAF, която преминава в друг протеин, а именно - MEK. Това води до неконтролируемо делене на раковите клетки, което стимулира развитието на раковото заболяване. MEK инхибиторите се прилагат само на пациенти, при които меланомът е причинен от мутация BRAF V600. Част от тях се използват като монотерапия, а други задължително в комбинация с друг BRAF инхибитор (cobimetinib+vemurafenib)

АНТИ CD АНТИТЕЛА (TOSITOMUMAB, RITUXIMAB, BRENTUXIMAB)

Основният представител в тази група е rituximab, който се свързва специфично с трансмембранен антиген CD20 – негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-B и зрели B лимфоцити. Тази група лекарства се използват именно при лечението на неходжкинови лимфоми, тъй като антигенът се експресиран върху >95% от всички B-клетки.

BCR-ABL ИНХИБИТОРИ (IMATINIB, DASATINIB, NILOTINIB, BOSUTINIB)

BCR-ABL инхибиторите представляват протеин-

киназни инхибитори, които мощно потискат активността на Bcr-Abl тирозин киназата. Блокирайки Bcr-Abl киназата, както и други кинази, тези медикаменти помагат за контролиране на разсейването на левкемичните клетки. Специфичното е, че nilotinib селективно инхибира пролиферацията и индуцира апоптоза в клетъчни линии и в първично положителни за Филадельфийска хромозома клетки от пациенти с хронична миелоидна левкемия.

IMMUNE CHECKPOINT ИНХИБИТОРИ (IPLIMU-MAB, PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB, BMS-936559)

През последните години е постигнат напредък в имунотерапията на рака чрез разработването на лекарства, които действат като модулатори на имунните контролно-пропускателни протеини. Immune checkpoint инхибиторите се свързват с цитотоксичния Т-лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4), рецептор-1 на програмираната смърт (PD-1) и два ко-инхибиторни рецептора (PDL1 и PDL2), които са представени върху активираните Т-клетки. Тези молекули играят ключова роля в поддържането на имунната хомеостаза посредством Т-клетъчното сигнализиране, като по този начин предотвратяват неконтролираната Т-клетъчна пролиферация. Целта е да се поддържа толерантност към собствени антигени чрез увеличаване броя на реактивните Т-ефекторни клетки, което провокира увеличаването на директната Т-клетъчна имунна атака срещу туморните клетки.

СТРАНИЧНИ КОЖНИ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПРОТИВОТУМОРНА ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ

Прицелните медикаменти (таргетна терапия) могат да влошат качеството на живот, като са отговорни за развитието на голям брой странични кожни реакции, които са дозозависими. Някои от тях се наблюдават изключително често и са в групата на очакваните кожни промени, чиято поява е показател за ефикасността на приложената противотуморна терапия. Патофизиологичният механизъм при различните медикаменти е различен.

Рецепторът на епидермалния растежен фактор (epidermal growth factor – EGFR) е нормално експресиран в епидермиса, мастните жлези, космено-мастния фоликул [8], където играе много важна роля в поддържането на кожата, включително контрол на диференциацията, защита срещу повреда, индуцирана от ултравиолетова радиация, инхибиране на възпаление и ускоряване на зарастването на рани [9]. Въпреки че точният механизъм на кожните реакции, медирирани от EGFR-моноклонални антитела, не е непълно разбран, се смята, че в основата на патогенезата стои запушване на фоликулите и тяхното разрушаване поради преждевременна епителна диференциация. Увеличената експресия на гени води до стимулация на възпалението, апоптоза и клетъчна кохезия [9, 10] (фиг. 2). Променената кожна бариера

с повишената си пропускливост дава възможност за бактериален свръхрастеж [14], като това води до импетигинизация на обрива и по-трудно възстановяване на засегнатите области.

АКНЕИФОРМЕНИ ЕРУПЦИИ

Акнеиформените ерупции са най-често срещаният дерматологичен проблем при пациентите на прицелна терапия (фиг. 2). Те се наблюдават не само при прицелни терапии с EGFR инхибитори като cetuximab, erlotinib, gefitinib, pantumumab, pertuzumab, afatinib, lapatinib, но също и при MEK инхибитори като selumetinib, trametinib, cobimetinib и по-рядко при mTOR инхибиторите като temsirolimus и everolimus. Това е най-често срещаната кожна реакция при приложение на таргетната терапия със засягане на повече от 70% от пациентите [11]. Кожните изменения настъпват в рамките на няколко дни до 1 седмица след започване на приема [12]. Специфичните различия спрямо акне вулгарис включват:

- Липсват комедонни лезии (затворени комедони, микрокисти)
- Съобщава се за субективни усещания за парене, дискомфорт и сърбеж.

Терапевтичният поход при по-леките форми включва локалното приложение на антибиотични кремове и гелове, поради техния противовъзпалителен ефект – erythromycin, clindamycin, локален metronidazole. При липса на ефект и по-тежки форми се препоръчва включването на перорален антибиотик (doxycycline – 200 mg. дневно/lymecycline – 300 mg. дневно/minocycline – 100 mg. дневно). Не се препоръчва използването на локални и орални ретиноиди. Приложението на локални умерено потентни кортикостероидни препарати редуцира еритема и овладява усещането за парене.



Фигура 2. Патофизиология на кожните изменения при приложение на EGFR инхибитори [13]

АЛОПЕЦИЯ И ПРОМЕНИ В КОСМИТЕ

При приложението на EGFR и MEK инхибитори често може да се наблюдава алоpecia (засягаща фронталните зони) подобна на тази при андрогенната алоpecia. Характерните промени включват потъмняване, загрубяване, уплътняване, по-лесно накъсване или накъдряне на космите в областта на скалпа. Наблюдават се също хипертрихоза в областта на веждите, засилване на окосмяването в областта на лицето, трихомегалия на миглите (удължаване и накъдряне на миглите), по-бавен растеж на космите на брадата при мъжете.

Приложението на RAF инхибитори (sorafenib, vemurafenib и dabrafenib) не предизвиква гнездовидно опадане на косата, но се асоциира с накъдряне на космите, като промените не винаги са забележими.

При прием на медикаменти, блокиращи c-KIT рецепторния сигнал (sunitinib, pazopanib), в 50% от случаите се наблюдава депигментация и изсветляване на космите в областта на тялото и скалпа.

ФОРМИРАНЕ НА ФИСУРИ

Развитието на болезнени фисури и рагади в областите, изложени на механичен натиск е една от най-типичните кожни реакции при пациенти на противотуморна таргетна терапия с EGFR и MEK инхибитори. Засяга се пулпата на пръстите на ръцете и краката, периунгвалната зона, кожата в областта на метакарпофалангеалните стави, плантарната повърхност на краката и петите. Субективно болните съобщават за затруднение в ежедневното си обслужване поради силно изразена болезненост и дискомфорт.

СИНДРОМ НА ПАЛМО-ПЛАНТАРНА ЕРИТРОДИЗЕСТЕЗИЯ

Синдромът на палмарно-плантарна еритродисестезия (Hand Foot Skin Reaction – HFSR) представлява най-често наблюдаваната дерматологична нежелана реакция при антиангиогенетичните инхибитори (насочени едновременно срещу VEGF и PDGF рецепторите) [14] и/или RAF инхибиторите: regorafenib (60%), sorafenib (34%), sunitinib (19%), axitinib (29%), pazopanib (5%), vemurafenib (20%) и dabrafenib [15]. В клинични изпитвания по-висока честота на HFSR е наблюдавана при пациенти от азиатски произход (по-точно японски), лекувани с BRAF инхибитори в сравнение с тези от бялата раса [16]. Мерките за профилактика на HFSR включват контрол на калусите и използване на стелки за обувки и ръкавици, за да се избегне механичното травмиране на ходилата и дланите. Симптоматичното лечение включва прилагането на кератолитични кремове (препарати на базата на урея, салицилова киселина или алфа хидроксикиселини), емолиенти и бариерни кремове за облекчаване на състоянието [17]. Понякога дори се налага да се обмисли намаляването на дозата и/или временното преустановяване на приема на медикамента, а при тежки или персистиращи случаи – окончателно му спиране [14, 17].

ФОРМИРАНЕ НА ХИПЕРКЕРАТОТИЧНИ ЛЕЗИИ

Развитието на хиперкератотични изменения се асоциира най-често с приема на серин-треонин киназните инхибитори (RAF инхибитори): pan-RAF (sorafenib) или BRAF инхибитори като dabrafenib, vemurafenib или regorafenib. Най-често се наблюдават промени от типа на кератозис pilaris, епидермални кисти, спиноцелуларни карциноми и кератоакантоми. По-детайлно разглеждане на профилактичните мерки и терапевтичния подход при подобен тип изменения са изложени в настоящата разработка.

ПРОМЕНИ НА ОРАЛНАТА ЛИГАВИЦА

Развитието на мукозит се наблюдава по-рядко при пациентите на прицелна терапия. Тези промени се асоциират най-често с приема на EGFR инхибитори (cetuximab, erlotinib, gefitinib, pantumumab, pertuzumab, afatinib, lapatinib) и MEK инхибитори (cobimetinib, trametinib), антиангиогенетични медикаменти (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, regorafenib) и mTOR инхибитори (everolimus, temsirolimus) както следва: 10-36% при пациенти на cetuximab (95% при комбинирана терапия с лъчелечение); 20-38% при прием на sunitinib и при поне 40% от пациентите, приемащи mTOR инхибитори [18].

НОКЪТНИ ИЗМЕНЕНИЯ

- Онихолиза, койлонихия, онихорексис, онихосхиза, трихонихия [19];
- Меланонихия, левконихия; формиране на субунгвални хеморагични лезии, които водят до потъмняване на нокътната плочка (regorafenib, sorafenib, axitinib, sunitinib) [20];
- Вторична инфекция с развитие на панарициум [20];
- Паронихия и пиодерма гангренозоз-подобни лезии.

Терапевтично се препоръчва приложението на водноразтворим лак за нокти или предписването на продукта polyurethane 16%, което води до формиране на твърда преграда на нокътната плочка. Пероралният прием на хранителната добавка биотин от 2.5 mg. може също да бъде от полза [21, 22].

ФОТОЧУВСТВИТЕЛНОСТ

EGFR и BCR-ABL инхибиторите най-често водят до повишаване на фоточувствителността. При пациенти с предписана прицелна терапия е препоръчително приложението на фотопротективни кремове със SPF30 или SPF50 [23], въпреки че през 2015 год. A. Jatoi и сътр. [24] оспорват това твърдение. Според публикуваното от тях проучване фоточувствителността при пациентите на прицелна терапия с EGFR инхибитори не се влияе от приложението на фотозащитен продукт.

ПИГМЕНТНИ НАРУШЕНИЯ

Pazopanib и sunitinib предизвикват прогресираща депигментация на космите по скалпа и тялото, както и в областта на миглите и веждите [25].

Изключително характерно е ивицовидното редуване на пигментирани и депигментирани участъци в една и съща окосмена зона при приложението на sunitinib, което очевидно се влияе от схемата на приложение: 4-седмична инхибция на с-KIT сигналния път, водещ до депигментация се редува с 2-седмична почивка без прием на лекарството [26].

Imatinib се асоциира с развитието на хипопигментни изменения по кожата на пациентите (локализирани или дифузни) в около 40% от случаите [27]. По-рядко се наблюдават хиперпигментни нарушения. Възможни са също така промени в цвета на космите на косата с настъпване на репигментация на посивели косми в областта на скалпа. Подобни изменения могат да се наблюдават при приложението на nilotinib и dasatinib.

Витилиго-подобни изменения, засягащи кожата или окосмените участъци, се наблюдават при приема на immune check инхибиторите ipilimumab [28], nivolumab и pembrolizumab.

ВТОРИЧНИ КОЖНИ ТУМОРИ

Спиноцелуларен карцином (СК)

Boussemart L. и сътр. съобщават за случаи на СК (включително кератоакантом или смесен кератоакантом) при пациенти, лекувани с vemurafenib [29].

Препоръчва се на всички пациенти да се направи дерматологична оценка и общ преглед (вкл. инспектиране на устната лигавица и палпация на лимфните възли) преди започване на терапията и да се проследяват рутинно на всеки 3 месеца, докато се лекуват. Всички съмнителни кожни лезии трябва да се ексцизират, да се изпратят за хистопатологична оценка и да се лекуват според местния стандарт за лечение. Препоръчва се пациенти, които развият СК, да продължат лечението без коригиране на дозата. Мониторингът трябва да продължи 6 месеца след преустановяване на vemurafenib или до започване на друга антинеопластична терапия. Пациентите трябва да се инструктират да уведомяват своите лекари за появата на всякакви кожни промени. Освен това на пациентите трябва да се прави компютърна томография (КТ) на гръден кош преди и на всеки 6 месеца по време на лечението.

Новопоявил се първичен меланом

Има съобщения за новопоявили се първични меланоми по време на клиничните изпитвания [30]. Случаите са лекувани с ексцизия и пациентите са продължили лечението без коригиране на дозата. Трябва да се извършва проследяване за кожни лезии за спиоцелуларен карцином, както бе посочено по-горе.

ОСТРО ПРОТИЧАЩИ, ЖИВОТОЗАСТРАШАВАЩИ КОЖНИ РЕАКЦИИ С ФОРМИРАНЕ НА БУЛОЗНИ И ЕКСФОЛИАТИВНИ КОЖНИ НАРУШЕНИЯ

В тази група лекарствени дерматози се включват:

- **DRESS синдром** (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms);
- **Остра генерализирана екзантематозна пустилоза** (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis);
- **Токсична епидермална некролиза** (TEN) – повече или равно на 30% от кожата повърхност;
- **Stevens-Johnson синдром** (SJS) – по-малко от 10% от общата телесна повърхност.

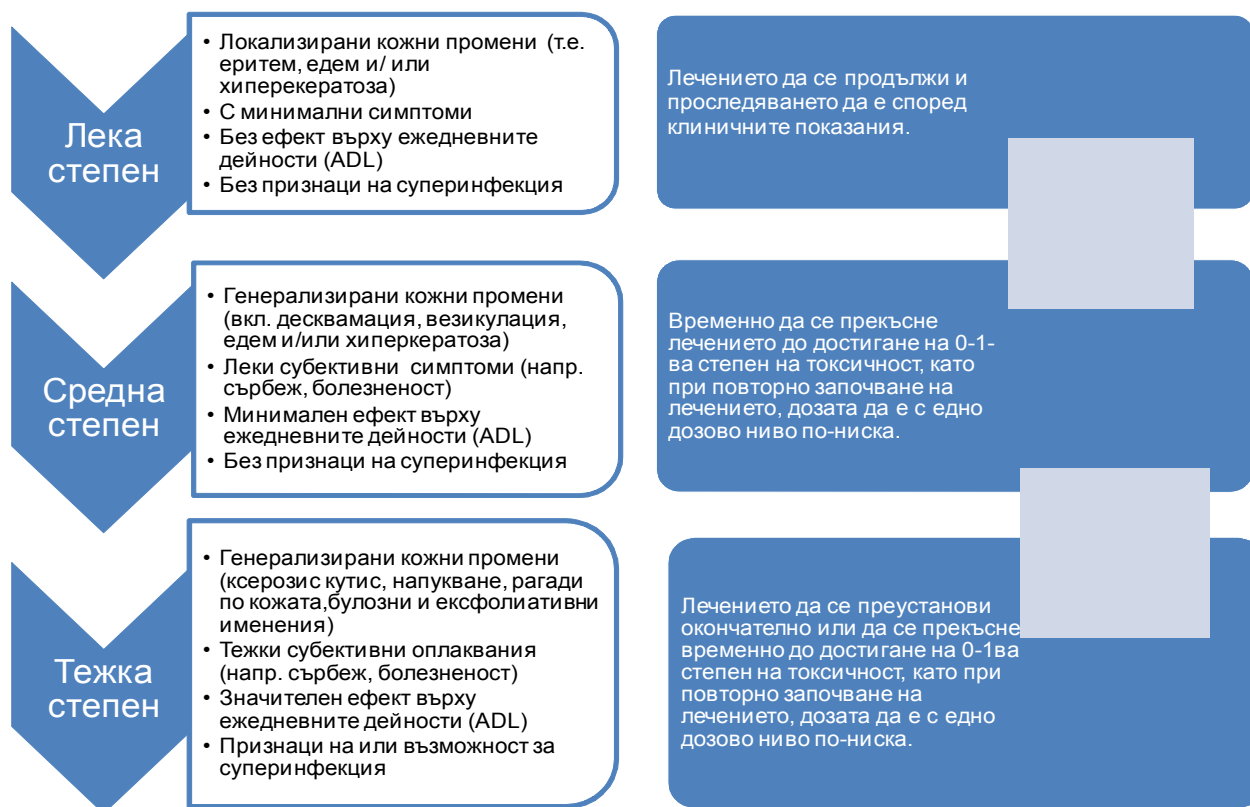
Съобщават се единични фатални случаи на кожни реакции със засягане на обширни кожни повърхности с остро и животозастрашаващо протичане [31, 32]. При развитието на такъв тип кожни изменения се преустановява приемът на противотуморния таргетен медикамент и се предприемат спешни реанимационни мерки.

КСЕРОЗА

Кожната сухота е един от основните проблеми при пациентите с предписана таргетна терапия [33], която води до по-лесна ранимост на кожата и склонност към екзематизация и вторична импетигнизация. Тежестта на протичане зависи от типа кожа, фамилната анамнеза за хронични кожни болести, анамнезата за атопичен дерматит в детска възраст, преходещ прием на цитостатици и др. [13].

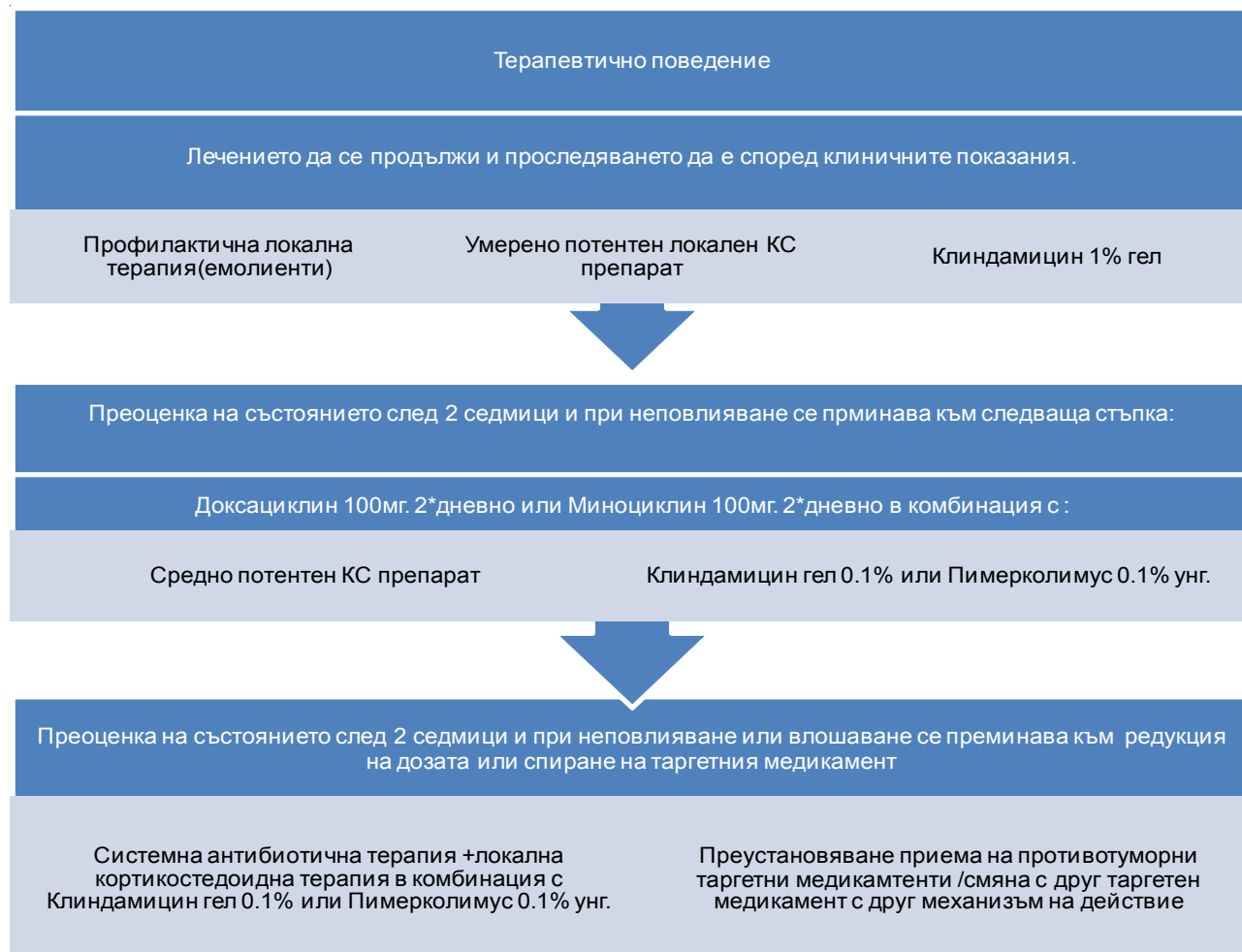
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индивидуализираният подход към всеки пациент включва поставянето на точна диагноза и нейното стадиране, правилна стратегия и лечение, а също и алгоритъм на поведение при появата на нежелани лекарствени реакции. Всички прояви на токсичност са свързани с високи финансови разходи при хоспитализацията на пациентите, с повишаване на заангажираността на медицинските екипи и влошаване качеството на живот на онкоболните. Мултидисциплинарният подход при лечението на тези пациенти би ограничил броя и протичането на настъпилите нежелани събития, без да се намалява ефективността на лечението и така да се осигури по-качествен и по-дълъг живот на нашите болни. Това налага необходимостта от позадълбочени познания в областта на патогенезата и клиничния спектър от кожни прояви при приложението на различни групи лекарствени средства. Според FirstWord Pharma обемът на продажбите на 100-те най-популярни фармацевтични марки през 2015 г. възлиза на 265 млрд. долара. Противотуморните медикаменти, ползвани за лечението на онкологични заболявания, заемат най-голям дял с \$52 милиарда (20%), след тях се нареждат лекарствата, използвани за лечението на диабет (\$29 милиарда, или 11%) и хепатит С (\$22 милиарда, или 8%) [34]. Ранното разпознаване на токсичните кожни реакции от страна на кожата при пациентите с таргетна терапия позволява ограничаване на финансовите разходи и запазване или подобряване на качеството им на живот.



Фигура 3. ▲ Схема на промяна на дозата на таргетния медикамент въз основа на степента на всяко нежелано събитие (модифицирана по Review article от Abdullah SE, Haigentz M Jr, Piperdi B. [35])

Фигура 4. ▼ Схема за терапевтично поведение (модифицирана по експертен консенсус от Califano R. et al. [36])



КНИГОПИС

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
2. Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(2):207-18.
3. Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Armed Forces India*. 2013;69(4):375-83.
4. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. [Cutaneous adverse drug reactions]. *Rev Med Interne*. 2015;36(4):256-70.
5. Държавен вестник. 2010;6:11-12
6. Restaino JM, Jr. Drug safety: implications for the dermatologist and dermatopathologist. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32(4):195-8.
7. Available from: <https://www.oncoshare.com/targeted-therapies.php>.
8. Busam KJ, Tan LK, Granter SR, Kohler S, Junkins-Hopkins J, Berwick M, et al. Epidermal growth factor, estrogen, and progesterone receptor expression in primary sweat gland carcinomas and primary and metastatic mammary carcinomas. *Mod Pathol*. 1999;12(8):786-93.
9. Mitchell EP, Perez-Soler R, Van Cutsem E, Lacouture ME. Clinical presentation and pathophysiology of EGFR dermatologic toxicities. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(11 Suppl 5):4-9.
10. Perez-Soler R, Van Cutsem E. Clinical research of EGFR inhibitors and related dermatologic toxicities. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(11 Suppl 5):10-6.
11. Kazandzhieva J, N. Tsankov, Drug induced acne. In: *Acne and rosacea – pathogenesis and treatment*, ed.by Ch. Zouboulis, A. Kastambas, A.M. Kligman, Springer, Berlin (2014) Chapter 33, 251-257
12. Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):463-72.
13. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof TJ, Giaccone G. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):598-601.
14. Belum VR, Washington C, Pratilas CA, Sibaud V, Boralevi F, Lacouture ME. Dermatologic adverse events in pediatric patients receiving targeted anticancer therapies: a pooled analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(5):798-806.
15. Sibaud V, Dalenc F, Chevreau C, Roche H, Delord JP, Mourey L, et al. HFS-14, a specific quality of life scale developed for patients suffering from hand-foot syndrome. *Oncologist*. 2011;16(10):1469-78.
16. Komatsu Y, Doi T, Sawaki A, Kanda T, Yamada Y, Kuss I, et al. Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III GRID trial. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):905-12.
17. Macedo LT, Lima JP, dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1585-93.
18. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. [Oral toxicity of targeted anticancer therapies]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141(5):354-63.
19. Sibaud V, Delord JP, Chevreau C, Gangloff D, Garrido-Stowhas I. [Dermatologic adverse events of the new targeted anticancer therapies used in oncodermatology]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012;57(2):106-13.
20. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2002;14(2):212-6.
21. Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):460-5.
22. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clin Dermatol*. 2013;31(5):618-26.
23. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):221-36; quiz 37-8.
24. Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, Flynn PJ, Wentworth-Hartung NL, Dakhil SR, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist*. 2010;15(9):1016-22.
25. Sideras K, Menefee ME, Burton JK, Erlichman C, Bible KC, Ivy SP. Profound hair and skin hypopigmentation in an African American woman treated with the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):e312-3.
26. Hartmann JT, Kanz L. Sunitinib and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition. *Arch Dermatol*. 2008;144(11):1525-6.
27. Sibaud V, Robert C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part II: targeted therapies]. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140(4):266-73.
28. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kahler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):161-9.
29. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Seville G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1691-7.
30. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2375-83.
31. Sinha R, Lecomwasam K, Purshouse K, Reed J, Middleton MR, Fearfield L. Toxic epidermal necrolysis in a patient receiving vemurafenib for treatment of metastatic malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):997-9.
32. Kylo RL, Anadkat MJ. Dermatologic adverse events to chemotherapeutic agents, part 1: cytotoxics, epidermal growth factor receptors, multikinase inhibitors, and proteasome inhibitors. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(1):28-39.
33. Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425-33.
34. Available from: <http://pharmmedia.bg/klasatsiya-nay-prodavani-lekarstva-2015/>.
35. Abdullah SE, Haigentz M, Jr., Piperdi B. Dermatologic Toxicities from Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors against EGFR: Pathophysiology and Management. *Chemother Res Pract*. 2012;2012:351-610.
36. Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs*. 2015;75(12):1335-48.

АЛЕРГИЯ КЪМ СЕМЕННАТА ТЕЧНОСТ

Димитрина В. Гулева, Мария Д. Ръткова, Мая С. Куртишева,
Соня С. Марина, Жана С. Казанджиева

Катедра по дерматология и венерология – Медицински университет, София

ALLERGY TO SEMINAL FLUID

Dimitrina V. Guleva, Mariya D. Ratkova, Maya S. Kurtisheva,
Sonya S. Marina, Jana S. Kazandjieva

Department of Dermatology and Venereology - Medical University, Sofia

РЕЗЮМЕ

Алергичната реакция към човешката семенна течност при жени е рядко срещан феномен.

Патогенезата е все още неизяснена, но се дискутира IgE-медирана реакция. Заболяването може да бъде остро, хронично или рецидивиращо, като появата е по време или след необезопасен полов контакт. Клинично симптомите варират от локален пруритус до системни прояви и дори животозастрашаващи анафилактични реакции. Алергичната реакция към семенната течност е трудна за диагностициране. Тя трябва да се има предвид при рецидивиращи вулвовагинити, особено при млади жени с atopична диатеза.

Ключови думи: алергия, семенна течност, млади жени, локален пруритус, анафилаксия

ABSTRACT

Human seminal plasma allergy (HSPA), in women, is a rare phenomenon. Pathogenesis is still unknown but it is thought to be mediated by the IgE-mediated pathophysiological mechanism. The disease could be acute, chronic or recurrent presented during or soon after unprotected coitus. Clinically, symptoms can range from local pruritus to life-threatening anaphylaxis. Allergy to seminal fluids is often difficult to recognize, therefore, it should be thought especially in young women with tendency to atopy.

Keywords: allergy, seminal fluids, young women, local pruritus, anaphylaxis

ВЪВЕДЕНИЕ

Алергичните реакции към семенна течност при жени са изключително рядко, но добре документирано заболяване. За първи път тази алергия се споменава през 1945 г. от датския гинеколог Specken [1]. Понастоящем са описани повече от 100 случая на този тип алергична реакция. Не съществуват точни данни за честотата и разпространението на заболяването. Проучванията показват, че в САЩ са засегнати около 40 000 души в полово зряла възраст [2, 3]. Симптомите са остри, хронични или рецидивиращи и могат да се появят непосредствено по време или след необезопасен полов контакт. Според данни, получени на базата на запитване на алергични към семенната течност, 35% от анкетираните съобщават за локални симптоми, докато останалите 65% – за системни такива, като при около 50% от жените реакциите се проявяват още при първи полов акт [4].

МЕХАНИЗЪМ НА ПОЯВА

Според повечето публикации тази реакция е IgE-медирана [2, 3], като образуваните човешки антитела са продуцирани срещу антиген в семенната течност. Антигените реагират с IgE-антитела, които са по повърхността на мастоцитите или на циркулиращите базофили. Образуването на комплекса антиген-IgE-антитяло води до дегранулация на мастоцитите и освобождаване на вазоактивни вещества (вкл. хистамин), които медируют внезапна хиперсензитивна реакция под

формата на вазодилатация, контракция на висцералната гладка мускулатура и стимулация на секреторните жлези на лигавицата.

Тип III имунен отговор [5] е описан при един пациент, докато реакции по тип IV клетъчно-медиран имунитет са наблюдавани при двама пациенти с рецидивиращ алергичен вулвовагинит [3].

Алергените в човешката семенна плазма все още не са ясни. Обсъждат се алергенните свойства на няколко протеинни фракции с висока вариабилност (молекулното тегло 12 000 - 75 000D), вероятно от простатен произход [6].

Halpern и сътр. [2] обсъждат по-различна хипотеза. Те предполагат, че сенситизацията настъпва още при първия полов контакт. Според тях се касае за кръстосана реакция на непознат антиген (напр. микроорганизъм) с антигени от човешката семенна плазма. Авторите разделят протеинните съставки на човешката семенна течност чрез електрофореза и идентифицират гликопротеин, богат на сиалова киселина, който според тях е основният антиген при тези алергични реакции [7].

При дискутиране на патогенетичния механизъм на алергията към семенна течност, трябва да се имат предвид и други факти. Семенната течност може да служи като средство за трансфер на други, „чужди“ алергени, към които жената би могла да има свръхчувствителност. В литературата са описани хиперсензитивни реакции в резултат на такъв трансфер към винбластин [8], орехи [9], тиоридазин [10] и пеницилин [11].

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Смята се, че заболяването се среща предимно при млади жени (на възраст между 20-30 г.) с атопична предиспозиция [12, 13].

Симптомите се появяват по време или след коитус (до около 15 часа по-късно). Локалните прояви включват вулварен и вагинален сърбеж, парене, болка, еритем, едем и дори формиране на везикули и були. Често пациентките биват погрешно диагностицирани с хроничен вулвовагинит и заболяването остава неразпознато. Описани са 4 случая на фамилен алергичен вулвовагинит към семенната течност при майка и трите ѝ дъщери. И при четирите е описан локален дискомфорт от контакта със семенна течност, който се появява веднага след половия контакт. При една от тях са били налице и системни прояви [14].

Системните прояви включват генерализиран сърбеж, уртикария, ангиоедем и респираторни проблеми. Наблюдавани са дисеминирани полиморфни кожни обриви, при които първоначално се появяват еритемни макули, след което в еволюция се развиват везикули и були. Кожните прояви се развиват обратно с постлезионални хиперпигментни макули на местата на обривите.

Респираторните проблеми се изразяват със затруднения в дишането, стридор и кашлица.

Назална компонента с прояви на ринорея и кихане също може да бъде наблюдавана. Описани са и общи прояви като гадене, повръщане, диария и обща отпадналост. Животозастрашаващи реакции като хипотензия, виене на свят и циркулаторен колапс изискват спешни мерки.

ДИАГНОСТИКА

Поставянето на диагнозата не винаги е лесно, особено когато не се мисли за подобно състояние. Могат да бъдат използвани няколко теста: елиминационен, прик-тест, интрадермален тест. Най-често се използва елиминационният тест, който изисква стриктно използване на кондоми при полов акт. Разбира се в тези случаи трябва да се направи и прик-тест за изключване на случаите с алергия към латекс [15].

Други важни диагностични методи са прик- и интрадермалните тестове, извършвани по воларната повърхност на предмишниците. Използваният антиген се приготвя от прясна семенна течност от партньорите и/или от донори. Поради зачестилите случаи на болни от СПИН и други полово предавани заболявания, изготвянето на антиген от донор не е етично и препоръчително [16]. Прясната семенна течност, взета от партньорите на пациентите, обикновено се втечнява на стайна температура за 45 минути, след което се центрофугира на 15 000g за 30 мин. на 4°C. Получената чиста супернатанта се филтрира чрез Whatman 1 филтърна хартия, след което филтратът се разрежда 1:1 с физиологичен разтвор и се филтрира през филтърна хартия (0.22 µm). Кожните тестове се прилагат в няколко разреждания като задължително резултатите се сравняват с тези от негативната (физиологичен разтвор) и позитивната контрола (хистамин: 100 mcg/mL) [17, 18].

Диагностичните тестове, специфични за заболяването, при които могат да се измерват нивата на IgE-антителата в човешката семенна плазма са, RAST, ELISA или IgE имуноблот [7]. Може да се използват също LHR (leucocyte histamine release) анализ и лимфоцитен трансформационен отговор към семенната течност, но тези методи имат по-малка достоверност.

ТЕРАПИЯ

Най-важната терапевтична мярка е избягването на съответния алерген. Избягването на семенна течност може да бъде чрез въздържание или прекъсване на половия акт, което обикновено партньорите отказват да спазват. Употребата на кондоми е най-често разпространеният метод. В случай, че пациентът или партньорът е чувствителен към латекс, се препоръчва използването на кондоми, изработени от полиестер [19].

Описана е имунотерапия с цяло количество семенна течност или с фракции от нея с различни модификации и протоколи, но данните показват променлив успех. Първият описан случай е с локална хипер-

сензибилизация [20], а De Cuypere и сътр. [21] използват тази техника успешно за лечение на жени със системни прояви. Halpern и сътр. [2] са първите, дръзнали да използват имунотерапия с неразредена семенна течност ("as is"). Тяхната цел била да се създаде реакция, която блокира образуването на антителата след инокулиране на неразредена семенна течност. За съжаление въпреки приложената схема, малко след последващ полов акт са възникнали системни реакции.

Съществува така наречената „rush“ (бърза, стремглава) имунотерапия, която може да бъде приложена подкожно или интравагинално. Субкутанната форма за първи път е приложена от Frisch и сътр. [22], които са използвали протокол с постепенно повишаване на дозите на 30-минутни интервали за 10 часа дневно за 3 дни. За проследяващ период от 7 седмици не се наблюдавали алергични симптоми при незащитен полов акт. През 1993 година Matloff [20] за първи път съобщава за успешно прилагане на интравагинална десензибилизация към семенната течност при 28-годишно омъжено момиче с разреждания на семенната течност 1:1000, 1:100, 1:10 и неразредена такава. Приложеният протокол с разреждания бил успешен, но след използването на неразредена семенна течност се наблюдавали минимални реакции, които изчезнали около 30 минути след това. Пациентката имала необезопасен полов контакт на всеки 24-48 h. за 2 месеца без появата на локални симптоми. След изтичане на този двумесечен период, пациентката направила пауза от 10 дни, след което получила рецидив на оплакванията.

Интравагиналната имунотерапия е предпочитан начин за лечение на алергичните реакции към сперма в сравнение със субкутанните инжекции.

ПРОФИЛАКТИЧНИ МЕРКИ

Профилактиката с антихистамини и интравагинален крем с кромолин могат да бъдат използвани за превенция на локални форми на заболяването. Системният прием на дифенхидрамин 30 мин. преди коитус може да бъде ефективен за превенция на локалните реакции [14, 23, 24]. При пациенти с кожни прояви, цялостна превенция на симптомите може да се постигне с мефенамична киселина в доза 500 mg, 2 часа преди полов контакт и 4 часа след това, ако е необходимо [25]. Ефективността на медикамента е по-малка, ако бъде приет след полов контакт. Авторите смятат, че мефенамичната киселина инхибира активацията на простагландините и по този начин служи за превенция на симптомите. Според друга публикация лечението с транексамична киселина купира симптомите на алергия за около 6 месеца. Медикаментът се преустановява постепенно, за да не се появят нови рецидиви [5].

Лечението с антихистамини, комбинация на H₁- и H₂-рецепторни блокери и НСПВС, обаче е било безполезно при пациенти с хиперсензитивност към семенната течност от III-тип имунен отговор [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неподатливите и рецидивиращи вулвовагинити, които се появяват след непротектирано полово сношение са съмнителни за алергия към семенна течност и пациентите трябва да бъдат изследвани в тази насока. Необходимо е клиницистите да познават различните клинични и диагностични аспекти на тази интересна алергична реакция.

КНИГОПИС

1. Specken J.L.H. Een merkwaardig geval van allergie in degynaecologie. Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol 1958; 58:314-8.
2. Halpern BN, Ky T, Robert B. Clinical and immunological study of an exceptional case of reaginic type sensitization to human seminal fluid. Immunology 1967; 12:247-58.
3. Bernstein IL, Englander BE, Gallagher JS, Nathan P, Marcus ZH. Localized and systemic hypersensitivity reactions to human seminal fluid. Ann Intern Med 1981; 94:459-65.
4. Jones WR. Allergy to coitus. Aust N Z Obstet Gynaecol 1991; 31:137-141.
5. Mike N, Bird G, Asquith P. A new manifestation of seminal fluid hypersensitivity. Q J Med 1990; 75:371-6.
6. Friedman SA, Bernstein IL, Enrione M et al. Successful long-term immunotherapy for human seminal plasma anaphylaxis. JAMA 1984; 251:2684-7.
7. Ohman JL Jr, Malkiel S, Lewis S, Lorusso JR. Allergy to human seminal fluid: characterization of the allergen and experience with immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1990; 85:1037.
8. Paladine WJ, Cunningham TJ, Donovan MA, Dumper CW. Possible sensitivity to vinblastine in prostatic or seminal fluid. N Engl J Med 1975; 292:52.
9. Haddad ZH. Clearer picture of food allergens is still needed. Perspect Allergy 1978; 1:23.
10. Sell MB. Sensitization to thioridazine through sexual intercourse. Am J Psychiatry 1985; 142:2712.
11. Green RL, Green MA. Postcoital urticaria in a penicillin-sensitive patient. JAMA 1985; 254:531.
12. Blair H, Parish WE. Asthma and urticaria induced by seminal plasma in a woman with IgE antibody and T-lymphocyte responsiveness to a seminal plasma antigen. Clin Allergy 1985; 15:11730.
13. Shah A, Panjabi C. Human seminal plasma allergy: a review of a rare phenomenon. Clin Exp Allergy 2004; 34:827-38.
14. Chang T-W. Familial allergic seminal vulvovaginitis. Am J Obstet Gynecol 1976; 126:442-4.
15. Shah A, Panjabi C, Singh AB. Asthma caused by human seminal plasma allergy. J Asthma 2003; 40:1259.
16. Tomitaka A, Suzuki K, Akamatsu H, Matsunaga K. Anaphylaxis to human seminal plasma. Allergy 2002; 57:108-12.
17. Shah A, Sethi S, Agarwal MK. Human seminal plasma allergy in India. J Asthma 1988; 25:137-40.
18. Koelstra JB, Yunginger JW, Santrach PJ, Clark JW. In vitro studies of human seminal plasma allergy. J Allergy Clin Immunol 1980; 66:148-154.
19. Kint B, Degreef H, Doms-Goossens A. Combined allergy to human seminal plasma and latex: case report and review of the literature. Contact Dermatitis 1994; 30:711.
20. Matloff SM. Local intravaginal desensitization to seminal fluid. J Allergy Clin Immunol 1993; 91:12301.
21. De Cuypere C, Bogaerts Y, Vandekerckhove F, Gunst J. Intravaginal desensitization and successful pregnancy in a woman with seminal fluid allergy. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:1427-8.
22. Frisch C, Pujade-Lauraine MD, Leynadier F, Dry J. Rush hypodermic sensitization for allergy to seminal plasma. Lancet 1984; 1:1073.
23. Schimkat HG, Andary M, Clot J et al. Contact urticaria and allergic contact dermatitis to constituents of human seminal fluid. In: Froesch P, Doms-Goossens A, Lachapelle J-M, Rycroft RJG, Scheper RJ, eds. Current topics in contact dermatitis. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. 1989:465-9.
24. Jones WR, Gale AE. Concerning seminal plasma allergy. Ann Allergy 1978; 41:325.
25. Best CL, Walters C, Adelman DC. Fixed cutaneous eruptions to seminal-plasma challenge: a case report. Fertil Steril 1988; 50:532-4.

ДИСХИДРОЗИФОРМЕНА ЕКЗЕМА

Малена Й. Герговска*, Жана С. Казанджиева**, Димитър К. Господинов***

*Дерматологична клиника „Евродерма“ - София

**Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, МУ - София

***Сектор по дерматология и венерология, Медицински факултет, МУ - Плевен

DYSHIDROTIC ECZEMA

Malena Y. Gergovska*, Jana S. Kazandjieva**, Dimitar K. Gospodinov***

*Dermatology Clinic „Euroderma“ - Sofia

**Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty, Medical University - Sofia

***Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty, Medical University - Pleven

РЕЗЮМЕ

Дисхидрозиформената екзема е една от най-честите дерматози, която представлява хронично рецидивиращ везикуларен дерматит, засягащ симетрично длани и ходила и се смята за мулти-факторно заболяване. Дисхидрозиформената екзема се нарича още „помфоликс“ и се счита за реакция, дължаща се на различни ендогенни състояния и екзогенни фактори. Започва най-често внезапно и в началото се характеризира с наличието на везикули по кожата в областта на ръцете и краката, а впоследствие се появяват десквамация, фисури и лихенификация.

Дисхидрозиформената екзема засяга хора в различна възраст, най-често между 20 и 50 г. Счита се, че генетичните фактори могат да бъдат причина за развитието на дисхидрозиформената екзема, но в повечето случаи може да се дължи на алергични реакции към различни вещества от външната среда. Никелът, кобалтът, перувианският балсам и много други сенсibiliзиращи субстанции водят до алергични реакции, които в повечето случаи са причина за развитието на заболяването.

Дисхидрозиформената екзема нерядко нарушава качеството на живот на пациентите и води до временна или трайна нетрудоспособност.

Ключови думи: дисхидрозиформена екзема, помфоликс, сенсibiliзиращи вещества, алергични реакции

ABSTRACT

Dyshidrotic eczema is one of the most common skin conditions and is a chronic, recurrent, vesicobullous skin disease affecting the palms and soles symmetrically, which is believed to be multifactorial. Dyshidrotic eczema is also termed “pompholyx” and it is considered a reaction pattern caused by various endogenous conditions and exogenous factors. It is a skin condition with sudden onset that is characterized by pruritic vesicles on the hands or feet and later, scaling, fissures and lichenification may occur.

Dyshidrotic eczema can affect people of any age but it seems to be most common with people who are between the ages of 20 to 50 years. The condition seems to be related somewhat to genetic factors, but in most cases is thought to be an allergic response to different allergens in the environment. It is considered that nickel, cobalt, balsam of peru, and many other sensibili- zing substances may be likely to cause an allergic response in most cases of dyshidrotic eczema.

Dyshidrotic eczema often distorts the quality of life of patients and lead to temporary or permanent disability.

Keywords: dyshidrotic eczema, pompholyx, sensibili- zing substances, allergic reactions

ВЪВЕДЕНИЕ

Дисхидрозиформената екзема (ДЕ) е едно от най-често срещаните кожни заболявания, като засяга около 10% от общата популация. Според някои автори честотата в определени специализирани групи (професионални дерматози) достига до 50% [1]. Нарича се още „pompholyx” като названието идва от гръцкото „pom-foe-licks - воден мехур”. Някои автори отхвърлят диагнозите „дисхидрозиформена екзема” и „помфоликс” като остарели и предлагат термина “остър и рецидивиращ везикуларен дерматит на ръцете”. Счита се, че ДЕ заема 5-27% от всички случаи на екзема на ръцете [2, 3].

ДЕ представлява специфичен тип палмоплантарна екзема, характеризираща се с везикуларна ерупция, засягаща предимно латералните части на пръстите на ръцете и краката, както и кожата в областта на дланите и стъпалата [5].

ДЕ засяга хора в различна възраст, най-често между 20 и 50 г. Счита се, че някои генетични фактори могат да бъдат причина за развитието на ДЕ, но в повечето случаи може да се дължи на алергични реакции към различни вещества от външната среда. Никелът, кобалтът, перувианският балсам и много други сенсibiliзирани субстанции водят до алергични реакции, които в повечето случаи са причина за развитието на ДЕ [3].

Подобно на класическата екзема, дисхидрозата може да има различен ход на протичане - от остро настъпващ, с бързо обратно развитие до хронично рецидивиращ. Хроничната екзема на ръцете нерядко нарушава качеството на живот на пациентите и води до временна или трайна нетрудоспособност [5].

ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Етиопатогенезата е недостатъчно изяснена, но дисхидрозата се определя като мултифакторно заболяване, като в научната литература се обсъждат редица отключващи фактори – както ендогенни състояния, така и различни екзогенни причини. В исторически план се е считало, че заболяването е в резултат на нарушена функция на потните жлези и тяхното запушване при повишаване на температурата на околната среда. Проучване от 2009 г. предполага, че потните жлези не играят основната патологична роля при възникването на дисхидрозата [1].

Обект на много проучвания и публикации са хиперхидрозата на длани и ходила, микотичните инфекции, стресовите състояния, температурните разлики в професионалната среда. Съвременните схващания разглеждат контактно-алергичните реакции към редица сенсibiliзирани субстанции (никел, кобалт, перувиански балсам и др.) като ключова част от причините за развитието на дисхидрозиформената екзема. Според научни проучвания, честотата в определени специализирани групи (професионални дерматози) достига до 50% [4].

Генетични фактори

Филагриновите мутации играят основна роля в развитието на atopичния дерматит и ихтиозата, но нови данни сочат тяхното значение и за появата на ДЕ. Филагринът е структурен протеин в роговия слой на епидермиса и отговаря за бариерната функция на кожата. Филагриновите мутации водят до смутена кератинизация, промяна в състава на естествения овлажняващ фактор, повишена трансепидермална загуба на вода и повишен трансепидермален трансфер на антигени [1, 2]. Описани са и случаи в литературата на фамилна предиспозиция, като унаследяването е автозомно-доминантно [4].

Атопия

По научни данни около 50% от пациентите с дисхидроза имат лична или фамилна анамнеза за atopична диатеза (екзема, астма, алергичен ринит) [5]. Обикновено в тези случаи нивото на серумния IgE е завишено, но високи стойности се срещат и при пациенти без анамнеза за атопия. Смята се, че в някои случаи ДЕ е първата манифестация на atopичната диатеза [2]. Други автори оспорват това становище и не откриват статистически значима разлика в проявата на дисхидроза при наличен или липсващ atopичен дерматит [1].

Метали

Екзогенни фактори, като напр. алергични реакции към никел и кобалт, могат да отключат рецидиви на екземата. Тези антигени могат да действат като хаптени със специфичен афинитет към палмоплантарните протеини на епидермиса. Свързването на тези хаптени към тъканните рецептори може да инициира появата на помфоликс. Литературни данни доказват фактът, че инхалирането (приемането) на метални йони може да предизвика тип I или IV реакция на свръхчувствителност. В допълнение, тези йони могат също да действат като атипични хаптени, активирайки Т-лимфоцитите посредством пътя на HLA-комплекса, водещ до развитието на системен алергичен дерматит с клинична изява на ДЕ [3].

Свръхчувствителността към никел може да бъде фактор от основно значение при дисхидрозата. Контактната алергия към никел е доказана при 30% от пациентите с ДЕ [4]. При някои пациенти е отчетена повишена екскреция на никел в урината по време на рецидив на екземата [5]. Установено е, че диетата с ниско съдържание на никел в храните води до намаляване на честотата и тежестта на рецидивите при помфоликс [5].

Пероралният прием на кобалт по-рядко от никела води до системен алергичен контактен дерматит, както и до дисхидроза. При 25% от чувствителните към никел пациенти с помфоликс има и алергия към кобалт, като в тези случаи степента на екземата е много по-тежка. В такива случаи се препоръчва диета с храни с ниско съдържание на кобалт. Така се поддържат серумните нива на кобалт под прага,

необходим за развитието на рецидиви на дисхидрозата (под 12 mcg/d) [5]. Тази диета редуцира също и количеството на приетия с храната никел.

Контакт със сенсibiliзиращи субстанции

Рецидивите при дисхидротичната екзема се асоциират понякога с излагане на сенсibiliзиращи субстанции: хром, карба микс, парфюм микс, диаминодифенилметан бихромати, бензоизотиазолони, парафенилендиамин, перувиански балсам, формалдехид, парабени, тиурам микс и растения. Най-честите причини за възникване и/или провокация на ДЕ са свързани с контакт със субстанции, водещи до интолерантност, намиращи се в козметични, хигиенни, почистващи продукти (46.7%), алергия към метали (25%) и други (28.3%).

Емоционален стрес

Емоционалният стрес е рисков фактор при дисхидрозата, като при много пациенти се наблюдават рецидиви на екземата през стресови периоди.

Счита се, че стресът оказва силно въздействие върху процесите на имуномодулация в организма и появата на оксидативен стрес [6], което води до освобождаване на норадреналин и повишава миграцията на дендритните клетки от кожата към лимфните възли, което води до засилване на Т-клетъчния имуноен отговор [7].

Климатични промени

Факторите на околната среда /напр. сезонните промени, предимно високите температури/ доказано водят до екзацербация на дисхидрозата [5]. Има литературни данни и за т. нар фотоиндуцирана дисхидрозиформена екзема [8].

Тютюнопушене

Тютюнопушенето често се описва като тригериращ фактор за развитието на дисхидроза. Публикувани са данни от клинични проучвания, според които 48.3% от пациентите с ДЕ са пушачи спрямо 28% от контролната група от непушачи [1].

Интравенозни имуноглобулини

При лечението с интравенозни имуноглобулини има описани ерупции, които приличат на тези при дисхидроза [9]. Последните литературни данни сочат, че помфоликсът е често срещана странична реакция при приложението на интравенозни имуноглобулини и се среща в 62.5% от третираните пациенти [9]. Дисхидрозата от интравенозни имуноглобулини се характеризира с хронично рецидивиращ ход и добър терапевтичен отговор при приложението на локални кортикостероиди [9]. При повтарящи се апликации на интравенозни имуноглобулини може да настъпи влошаване на състоянието с агресивен ход на протичане и чести рецидиви. Единични случаи на провокация на ДЕ са наблюдавани и при приема на аспирин, орални контрацептиви, както и при тютюнопушене [10].

Ултравиолетови А (UVA) лъчи

Често пациенти с диагноза помфоликс развиват

морфологично и хистологично сходни лезии след провокация с UVA лъчи. Помфоликсът, причинен от излагане на UVA лъчи може да се счита за вариант на сезонния (летен) помфоликс и особено често се наблюдава в страни с по-топъл климат [1]. Интерес предизвиква обаче фактът, че ДЕ се влияе добре от лечението с UVB лъчи, както и от фотодинамична терапия.

Id-реакция

Id-реакцията е спорно понятие. При дисхидрозата тя се свързва с наличието на микотична инфекция (tinea pedis, kerion). В тези случаи състоянието се обозначава като „pompholyx dermatophytid”.

Хиперхидроза

Хиперхидрозата се смята за влошаващ състоянието фактор при 40% от пациентите с дисхидрозиформена екзема, като известно подобрене по отношение на сърбежа, еритема, везикулите, рагадите и десквамацията може да се наблюдава в случаите на приложение на ботулинов токсин А [1].

При някои случаи на ДЕ, в които има асоциация с фокална хиперхидроза, по повод на която може да се приложи лечение с оксипутинин, се наблюдава значително клинично подобрене на ДЕ [11].

Оксипутининът е антихолинергично средство, което компетитивно антагонизира M1, M2 и M3 подтиповете на мускариновите ацетилхолинови рецептори [11]. Антихолинергичните свойства на оксипутинина имат ефект върху ексцесивното потене, като в ниски дози и за дълъг период от време свежда до много ниски стойности потоотделянето, дори и при състояния на силен емоционален стрес, като оказва влияние и върху рецидивите на ДЕ [12].

Свърхчувствителност към акари на домашен прах

Все още не е напълно изяснено дали респираторният тракт е отговорен за появата на екземните лезии или е агравиращ фактор при пациенти с екзема на ръцете. По последни научни данни ДЕ се засилва след провокация от акари на домашен прах и предхожда по-късно развиващата се астматична реакция при сенсibiliзирани пациенти. При тези пациенти се отчита и по-високо средно ниво на тоталния IgE. Актуален проблем е растящият дебат относно потенциалната връзка между тип I и тип IV реакцията на свърхчувствителност, както е напр. при астматичните пристъпи, които се провокират при контакт с акари на домашен прах и ДЕ [1].

Роля на витамин Д

В последните години се натрупват литературни данни за връзка между намалените серумни нива на витамин Д и различни заболявания, свързани с метаболизма на калций, както и някои други метаболитни, неопластични и алергични болести. Витамин Д дефицитът се определя при серумни нива на 25 (ОН) витамин Д <10 ng/ml, и води до развитието на рахит при децата. Предполага се връзка между дефицита на витамин Д и атопични

заболявания, въпреки че липсват рандомизирани проучвания. Пътищата на метаболизма на витамин Д са добре известни, но точните механизми за влиянието му върху алергичните заболявания не са изяснени. Различни проучвания свързват нивата на витамин Д както с положително, така и с отрицателно влияние върху разпространението на алергичните заболявания. Тъй като част от метаболизма на витамин Д се извършва в кожата, въздействието на нивата на витамин Д върху алергичните кожни заболявания е от особен интерес. Експериментални проучвания демонстрират, че витамин Д потиска активирането на дендритните клетки под влиянието на контактни алергени. Ролята на витамин Д в патогенезата и лечението на алергодерматозите предстои да бъде обект на множество проучвания [13]. Локално прилаганите витамин Д аналози (калципотриен) намаляват имунния отговор към контактни алергени in vivo с 64% спрямо нетретирани индивиди [13].

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Дисхидрозиформената екзема се характеризира със симетрична сърбяща везикуларна ерупция, засягаща предимно латералните части на кожата на пръстите на ръцете (фиг. 1), дланите и понякога стъпалата. Везикулите са с малък размер (1-2 mm) и бистро съдържимо, разположени върху нормална кожа. Обикновено се локализируют по страничните и вътрешни повърхности на пръстите, но могат да обхванат и целите длани (фиг. 2) и стъпала. Везикулите могат да конfluират и да се превърнат в були. Обикновено епизодите на екзацербация са с трайност 1-2 седмици, след което се наблюдава десквамация. При 80% от пациентите се засягат само ръцете, а при 10% - само краката. При тежки форми, отново при около 10% от пациентите, заболяването засяга едновременно и ръцете, и краката.

ДЕ по-често се среща при жени, отколкото при мъже. Засяга различни възрастови групи, но най-често се проявява при млади индивиди. Подобно на класическата екзема, може да има различен ход на протичане – от остро настъпващ, с бързо обратно развитие до хронично рецидивиращ. Хроничната екзема на ръцете нерядко нарушава качеството на живот на пациентите и води до временна или трайна нетрудоспособност [5].

Проучванията установяват нарушения на дневната активност, избягване на социалните контакти, спиране на практикуването на различни видове хоби, нарушения в настроението и съня. Около 50% от пациентите смятат, че околните ги избягват поради възможността да се заразят [14]. Хроничната екзема на ръцете често е причина за смяна на професията (8% до 15.5% в някои професии) [15, 16]. Оценката на тежестта на заболяването върху качеството на живот на пациентите се осъществява посредством утвърдени въпросници, напр. DQoL. Те установяват лошо качество на живот при пациентите с екзема на ръцете, подобно на болните от астма и псориазис [17].

Според някои автори ДЕ има различни клинични варианти – везикулозен и булозен. Везикулозният тип дисхидроза е познат като „pompholyx“, докато булозният тип се нарича „cheiropodo-pompholyx“ (от cheiropody – подиатрист, педикюрис) [18].

Класификацията на Doshi и Kimbal [1] е различна и разделя дисхидрозиформената екзема в четири категории помфоликс, везикуларна екзема, хиперкератотична екзема и Id-везикуларна реакция.

Първата категория (помфоликс) е с клиничната картина на везикуларна палмоплантарна ерупция. Липсва еритем. След подсушаване на везикулите следва обилна десквамация, която продължава до 2-3 седмици. Тази форма се характеризира с чести рецидиви. Като „cheiropompholyx“ и „podopompholyx“ се описват формите със засягане само на ръцете или съответно само на краката.

Втората категория (везикуларна екзема) се характеризира с малки мехурчета по латералните части на пръстите. Тази форма се различава от помфоликса по хроничния ход на протичане. Везикуларната дисхидрозиформена екзема често прогресира до фисури и хиперкератози.

Третата категория (хиперкератотична екзема) засяга предимно мъже на възраст между 40 и 60 г. Проявява се със сърбящи хиперкератотични плаки, понякога с наличието на фисури. В най-общ смисъл се смята за мултифакторно заболяване и може да се дължи на алергичен контактен дерматит, иритация или фрикция.

В четвъртата категория попадат Id-реакциите. Те са с клиничната картина на везикуларна ерупция вследствие активен възпалителен процес. Често в тези случаи има гъбична инфекция, която не засяга ръцете и краката.

Вторичната суперпонирана бактериална инфекция се смята за усложнение на дисхидротичната екзема, като може да доведе до целулит, лимфангит и рядко до развитие на септицемия [2].

При всички пациенти се използва т.нар. „DASI“ индекс за оценка тежестта на екземата (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index), базирана на тежестта на брой везикули на см², еритем, десквамация, сърбеж, както и размер на засегнатата площ. Освен за оценка тежестта на дисхидрозиформената екзема, „DASI“ индексът се използва и за оценка на ефекта от проведеното лечение.

ДЕ е рисков фактор за появата на херпес зостер. Проучване върху голяма група хора за периода 1996-2011 г. [19] доказва връзката между двете заболявания, като открива, че пациенти с ДЕ, при които няма други придружаващи заболявания, са със значително по-висок риск да развият херпес зостер и трябва да бъдат информирани за тази възможност [19].

Хистологична картина

При ДЕ се отчита наличието на спонгиоза със

суперфициален лимфоцитен инфилтрат, интраепидермални везикули или були, като спонгиозформеният дерматит не може да се смята за характерен белег, който да различи тази екзема от останалите форми на дерматит.

ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

За изграждане на диагнозата, освен водещата клиничната картина, намират приложение и лабораторни методи като микробиологични и микологични изследвания, измерване на серумните нива на имуноглобулин Е, хистологично изследване и др. Кръвните тестове не носят информативна стойност за поставяне на диагнозата, като нивата на IgE обикновено са завишени над референтите стойности. При пациентите с дисхидроза епикутанното тестване все повече се налага като стандартен метод за прецизиране на точната диагноза. Потенциалните тригери трябва рутинно да бъдат търсени. По последни данни се отчита връзката на ДЕ с различни контактни алергени, като около 80% от пациентите имат поне една положителна реакция към един алерген. Според наши проучвания, най-висока честота на контактна алергия при пациенти с дисхидрозиформена екзема се отчита към металите: никел (42%) и кобалт (13%), консерванти в козметични средства – като катон (3%), парабен микс (0,9%), колофон (2%), лирал (1%), парфюм микс (3%). Около 39% от пациентите имат повече от една положителна реакция към повече от един алерген. Напоследък все по-висок брой положителни реакции от епикутанно тестване се отчитат към акарите на домашния прах – *Dermatophagoides Pteronyssinus*.

Хистологичната картина при ДЕ показва наличието на спонгиоза със суперфициален лимфоцитен инфилтрат, интраепидермални везикули или були. Находката не е специфична за дисхидрозиформената екзема и покрива целия спектър на екземата.

При пациентите с алергичен контактен дерматит към никел и анамнеза за екзема на лицето се дължи на потенциалната роля на никеловия трансфер към кожата на лицето посредством пръстите на пациентите. Нивата на трансферираните никелови частици могат да бъдат доказани чрез използването на мас-спектрометричен анализ [20].

В диференциално-диагностичен план се вземат под внимание иритативен (алергичен контактен дерматит, дисхидрозиформен пемфигоид [15] *tinea pedis* или *tinea manus*, палмо-плантарен пустулозен псориазис, дисхидрозиформен вариант на Т-клетъчна левкемия/лимфом) [18], булозно импетиго, IgA-линеарна дерматоза (с хеморагичен помфоликс, пителиазис рубра пиларис.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на рецидивиращата ДЕ е трудно. Превенцията на рецидивите се състои основно в избягването на провокиращите фактори. Медикаментозното лечение включва на първи място употребата на локални кортикостероиди. При

терапевтично резистентни случаи се преминава към системни кортикостероиди. Добро повлияване на ДЕ се наблюдава и при приложение на калциневринови инхибитори [2]. Алернативните методи за локално лечение включват катранови средства, локални ретиноиди и витамин Д-аналози (калципотриол).

При по-тежки случаи на ДЕ може да се приложи ПУВА-терапия [2]. Има съобщения и за прилагане на имуномодулатори (метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил) [2, 3]. Алитретиноин (Tocfino®) е ново средство за лечение на екзема на ръцете и се прилага при тежки, рефрактерни на друга терапия форми, включително и при помфоликс [2]. При наличието на суперпонирана бактериална инфекция към терапията се добавят антибиотици, а при наличието на микотична инфекция – антимикотици. Данни от проучване сочат, че в една трета от случаите настъпва подобрене на състоянието след лечение за *tinea pedis* [5]. Антихистамините се прилагат за повлияване на сърбежа.

При доказана контактна алергия към никел към основното лечение може да се прилагат и никелови хелатори, които понижават нивата на никел при сенсibiliзирани пациенти [2]. Тъй като сенсibiliзацията към никел и други метали в популацията остава между 10-12%, съвременен терапевтичен подход представлява прилагането на т. нар. протектиращи кремове – хелатори, които редуцират значително чувствителността към метали у пациентите с контактен дерматит. Тези продукти съдържат специфични агенти, които при специфични физико-химични условия свързват металните йони, които са отговорни за развитието на алергичната реакция при контакт на кожата с тях [21]. Според клиничните данни при 74% от пациентите, приложили протективните хелаторни кремове, се наблюдава клинично подобрене и възстановяване на кожата, както и превенция в случаите на алергичен контактен дерматит към никел. По този начин се избягва употребата на локални кортикостероиди или други противовъзпалителни лекарства [21].



Фигура 2. Везикулозна ерупция, ангажираща кожата в областта на дланта на ръката при дисхидрозиформена екзема



Фигура 1. Везикули с малък размер и бистро съдържимо, разположени върху нормална кожа по латералните части на пръстите на ръцете при дисхидрозиформена екзема

КНИГОПИС

1. Perry AD, Trafeli JP. Hand dermatitis: Review of etiology, diagnosis and treatment. J Am Board Fam Med. 2009, 22: 325-330.
2. Lee CS, Lim HW. Cutaneous diseases in Asians. Dermatol Clin. 2003, 21: 669-677.
3. Berth-Jones J. Eczema, Lichenification, Prurigo and Erythroderma. In Rooks Textbook of Dermatology, 8th Edition. Wiley-Blackwell. 2010, 2316-2319.
4. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Янкова Р, Берова Н, Тонев С, Кадурина М, Господинов Д, Христакиева Е, Николова А,

Мандаджиева М, Матеев Г, Василева С, Цанков Н и съавт. Национален Консенсус за диагностика и лечение на контактният дерматит. Дерматол и Венерол. 2011, 49: 2-16.

5. Lehucher-Michel MP, Koeppel MC, Lanteaume A, Sayag J. Dyshidrotic eczema and occupation: a descriptive study. Contact Dermatitis. 2000, 43: 200-205.
6. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. Surr Opin Allergy Clin Immunol. 2005, 5: 23-29.
7. Saint-Mezard P, Chavangac C, Bosset S et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell function in vivo. J Immunol. 2003, 171: 4073-4080.
8. Man I, Ibbotson SH, Ferguson J. Photoinduced pompholyx: a report of 5 cases. J Am Acad Dermatol. 2004, 50: 55-60.
9. Gerstenblith MR, Antony AK, Junkins-Hopkins JM, Abuav R. Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy. J Am Acad Dermatol. 2011, 19: 23-25.
10. Molin S, Vollmer S, Weiss EH, Ruzicka T, Prinz JC. Filaggrin mutations may confer susceptibility to chronic hand eczema characterized by combined allergic and irritant contact dermatitis. Br J Dermatol. 2009, 161(4): 801-807.
11. Markantoni V, Kouris A, Armyra K. Remarkable improvement of relapsing dyshidrotic eczema after treatment of coexistent hyperhidrosis with oxybutynin. Dermatologic Therapy. 2014, 27: 365368.
12. Maillard H, Fenot M, Bara C, Celerier P. Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis. Ann Dermatol Venereol. 2011, 138: 652656.
13. Дърленски Р, Герговска М, Казанджиева Ж, Цанков Н. Роля на витамин Д за алергичните кожни заболявания. Медикарт. 2013, 3: 35-37.
14. Egan C, Rallis M, Meadows K et al. Low-dose oral methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. J Am Acad Dermatol. 1999, 40(4): 612614.
15. Veien NK. Bullous pemphigoid masquerading as recurrent vesicular hand eczema. Acta Derm Venereol. 2010, 90(1): 45.
16. Petersen C, Menne T. Cyclosporin A responsive chronic severe vesicular hand eczema. Acta Derm Venereol. 1992, 72(6): 436437.
17. Ruzicka T, Larsen F, Galewicz D et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial. Arch Dermatol. 2004, 140(12): 1453-1459.
18. Bittencourt AL, Mota K, Oliveira RF, Farrñ L. A dyshidrosis-like variant of adult T-cell leukemia/lymphoma with clinicopathological aspects of mycosis fungoides. A case report. Am J Dermatopathol. 2009, 31(8): 834-837.
19. Hsu C-Y, Wang Y-C, Kao C-H. Dyshidrosis is a risk factor for herpes zoster. JEADV. 2015, 29: 2177-2183.
20. Isnardo D, Vidal J, Panyella D, Vilaplanab J. Nickel Transfer by Fingers. Actas Dermosifiliogr. 2015, 106(5): 23-26.
21. Briand E, Skintifique R&D. Paris, France.

ТЕРАПИЯ НА КОЖНИТЕ БОЛЕСТИ

НОВ ОПТИЧЕН МЕТОД ЗА ПРЕОДОЛЯВАНЕ НА ТЪКАННА ХИПОКСИЯ

Александър И. Гизбрехт*, Сергей О. Мамилев**

*Институт по електроника, БАН - София

**Институт по биофизика - Киев

A NOVEL OPTICAL METHOD FOR ELIMINATION OF TISSUE HYPOXIA

Alexandar I. Gisbrecht*, Sergey O. Mamilov**

*Institute of Electronics - Bulgarian Academy of Sciences, Sofia

**Institute of Applied Problems of Biophysics - Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

РЕЗЮМЕ

Предложен е оптичен метод за лазерно-индуцирана оксигенация на тъканите. Показано е, че в зоната на въздействието на лазерно облъчване локалната концентрация на кислорода се увеличава. Експериментално е потвърдено, че ефектът на лазерно-индуцираната дисоциация на оксигемоглобин води до допълнителна екстракция на кислород в кръвоносните съдове. Този механизъм би могъл да бъде използван за регулиране на локалната концентрация на свободен молекулярен кислород в тъканите с цел стимулация на аеробни реакции, преодоляване на тъканна хипоксия и значително подобряване на ефективността на терапевтичните методи, включително и фотодинамичната терапия в онкологията.

Ключови думи: оксигенация, фотодисоциация, оксигемоглобин, лазерна терапия

ABSTRACT

Novel optical method of tissue oxygenation based on the laser-induced photodissociation of oxyhemoglobin in cutaneous blood vessels is proposed. It is shown that the value of the local oxygen concentration in the irradiated area increases significantly during the laser irradiation. Monitoring the kinetics of tissue oxygenation gives the possibility to control the normal aerobic cell metabolism. The laser-induced tissue oxygenation may become a helpful instrument in the therapy of hypoxia, including the method of photodynamic therapy.

Keywords: tissue oxygenation, photodissociation, oxyhemoglobin, laser therapy

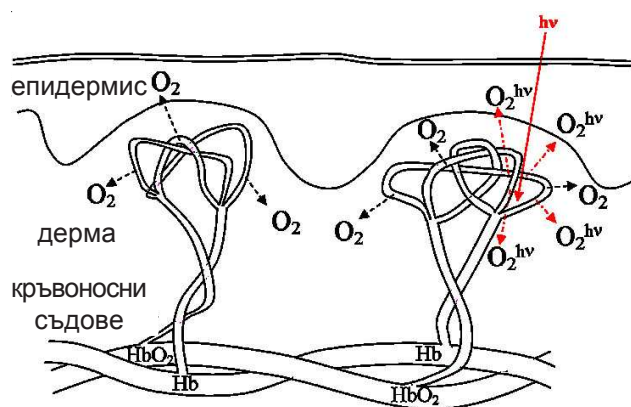
УВОД

Кислородът (O_2) е ключов елемент в метаболизма на клетките и концентрацията му в тъканите играе важна роля в протичането на много биохимични реакции. Ефективността на повечето терапевтични методи е силно зависима от адекватното снабдяване на клетките с кислород, а дефицитът му в биологичните тъкани (хипоксия) значително усложнява лечението на рани, изгаряния, анаеробни инфекции, рани от залежаване. Контролирането на оксигенацията е важна задача в съвременната медицина с цел постигане на оптимален терапевтичен ефект [1-3].

В клиничната практика, в зависимост от вида и тежестта на клиничните прояви на хипоксията, се използват различни методи за оксигенация. От неинвазивните методи най-използвани са методите на принудителна белодробна вентилация с чист кислород и на хипербарна терапия в специални барокамери. Тези методи на оксигенация се основават на доставката на допълнителен кислород отвън в човешкото тяло и са разработени преди повече от 30 години. По една или друга причина (сложна и скъпа апаратура, опасност от интоксикация с чист кислород, ниска ефективност при селективно и локално използване) те имат ограничения в широкото клинично приложение и проблемът с преодоляване на локалната хипоксия в тъканите остава актуален.

М. Asimov и сътр. предлагат принципно нов метод за оксигенация на тъканите, алтернативен на гореописаните, който се основава на създаването на допълнителен кислород вътре в самите тъкани

чрез екстракция на O_2 в кожните кръвоносни съдове директно от оксигемоглобина (HbO_2), чиято основна биологична функция е да транспортира кислород към клетките. Известно е, че при поглъщане на фотон с енергия на активация, част от молекулите на HbO_2 дисоциират, в резултат на което се освобождава молекулярен кислород и се образува деоксигемоглобин. Фотодисоциация е една от най-простите химични реакции, при която химично съединение се разпада под действието на фотони. Този процес се явява пусков механизъм и за последващите фотохимични реакции с участие на свободен кислород. Установено е [5], че в зоните на въздействие на лазерно лъчение (ЛЛ), локалната концентрация на O_2 в тъканите се увеличава и този механизъм би могъл да бъде използван за допълнителна оксигенация на тъканите с цел стимулация на аеробни реакции и подобряване на ефективността на терапевтичните методи. Фигура 1 илюстрира този процес.



Фигура 1. Илюстрация на лазерно-индуцирана оксигенация на кожна тъкан чрез допълнително излъчване на кислород от HbO_2 в артериалната кръв

В лявата част на фигурата е показан нормалният механизъм на захранването на тъканите с кислород, който се доставя в резултат на кръвообращението. Количеството му е функция от процентното съдържание на HbO_2 в артериалната кръв и дяла на кислорода, освободен в кръвната плазма. Чрез лазерно-индуцирана дисоциация на HbO_2 в зоната на облъчването е възможно да се увеличи локалната концентрация на свободен O_2 (дясната част на фигурата). В резултат на това, общата концентрация на освободения кислород е сумата от концентрацията на O_2 , получен по обичайния начин и в резултат на лазерно-индуцирана дисоциация на HbO_2 в артериалната кръв:

$$\Sigma[O_2] = [O_2] + [O_2^{hv}]$$

По този начин става възможно да се контролира локалната концентрация на O_2 в тъканите. Поважният извод е, че се появява научнообоснована база за разработването на нов метод за оксигенация, основан на контрола на сумарната концентрация на O_2 в зоната на въздействие на ЛЛ.

Ефективността на метода трябва да се увеличи при максимално поглъщане на лазерно лъчение непосредствено от HbO_2 . За тази цел е необходимо да се изчислят както абсорбционните спектри на HbO_2 , така и трансформациите на спектъра на падащата светлина в зависимост от дължината на вълната на ЛЛ и дълбочината на проникване в кожата. Достатъчно подробно числено моделиране на разпространението на светлината в кожата е направено от М. Asimov и сътр. Използван е трислоен оптичен модел на кожната тъкан и се отчита взаимодействието на светлината с основните хромофори в дермалната тъкан. Резултатите на моделирането демонстрират съществено различие между спектрите на поглъщането на HbO_2 *in vivo* и *in vitro*. С увеличаването на дълбочината максимумът на абсорбционния спектър се измества към по-дълговълновата част на спектъра, което е свързано със силното поглъщане на меланина в епидермиса и на Hb, и HbO_2 в дермата. Според получените от М. Asimov и сътр. резултати HbO_2 поглъща с по-висока ефективност светлината с дължина на вълната $\lambda = 590-600$ nm до дълбочина от около 2л3 mm в тъканта, а в по-дълбоки съдове, лежащи под дълбочина 2,5 mm, доминираща роля при поглъщането на ЛЛ играе излъчването в инфрачервения диапазон.

ПУЛСОКСИМЕТРИЧЕН МЕТОД ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА СТЕПЕНТА НА ОКСИГЕНАЦИЯ

Ефектът на фотодисоциацията на HbO_2 *in vivo* трябва еднозначно да се отрази в промяната на степента на насищането на кръвта с кислород под въздействието на ЛЛ. За провеждане на измерванията *in vivo* беше избран методът на пулсоксиметрия като един от най-простите и надеждни неинвазивни методи. Както е известно, пулсоксиметърът определя степента на насищането на кръвта с кислород като сатурация (SpO_2), където величината SpO_2 се определя от концентрацията на HbO_2 с отчитане на ролята на хемоглобина [Hb].

$$SpO_2 = \{[HbO_2] / ([HbO_2] + [Hb])\} 100$$

Под въздействие на ЛЛ, фотодисоциацията на HbO_2 води до локалното освобождаване на O_2 , което се проявява в намаляване на величината на SpO_2 в зоната на облъчване: $\Delta SpO_2 = SpO_2 - SpO_2^{hv}$, където SpO_2 е степента на насищане на кръвта с HbO_2 без лазерно въздействие, а SpO_2^{hv} – с въздействие.

В експериментите за измерване на величината SpO_2 в артериалната кръв бе използван лабораторен (оригинална разработка на авторите [7]) високочувствителен пулсоксиметър-спектрофотометър на базата на многоканален измерителен блок с микроконтролер, който управлява параметрите на работа на излъчвателни светодиоди и фотодетектор, събиране и трансфер на данните с последващата им компютърна обработката. Използването на целия масив от експериментални данни и съответстваща им обработка обезпечават

точността при определяне величината на сатурация с точност 0.3-0.5%, което значително надвишава точността на комерсиалните апарати.

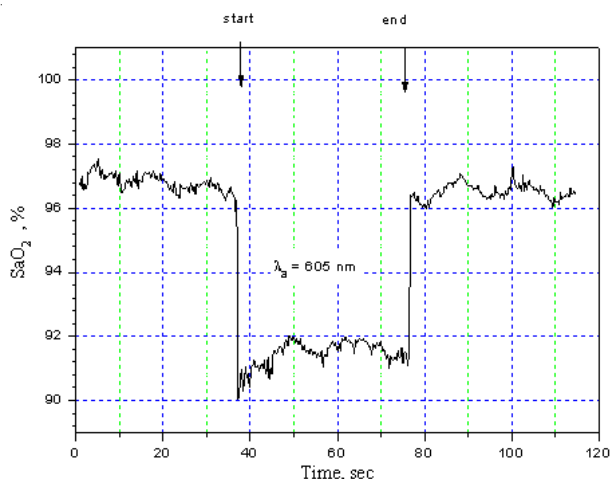
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА РЕГИСТРАЦИЯ НА ОКСИГЕНАЦИЯТА НА ХЕМОГЛОБИНА

Пулсоксиметричният датчик се закрепва върху първата фаланга на показалеца, а ЛЛ (LED L-934SEC, P = 14 mW) с дължина на вълната 605 nm, попадаща в един от спектралните максимуми на ефективното поглъщане на HbO₂, е насочено в областта между първата и втората фаланга. Съответстващата плътност на оптичката мощност върху кожата е около 80 mW/cm² и е в диапазона на нискоинтензивното терапевтично въздействие. Разстоянието между точките на облъчване и фотодетектора е около 2.0 cm.

Измерванията бяха извършени на пръстите на 10 здрави доброволци от мъжки пол, непущачи, за да се редуцира въздействието на HbO₂ по отношение на точността на пулсоксиметрията. Всички процедури, извършени в изследването, са били в съответствие с етичните стандарти за информираното съгласие, получено от всеки доброволец.

Предварително се определя началната стойност на артериалната кислородна сатурация без лазерно облъчване. Средните нива на първоначалните SpO₂ във всички групи от измервания не се различават значително и са в обхвата от 95.5 до 97.5% (средна стойност 96.5 ± 0.5_{SD} %).

След задействане на ЛЛ се регистрира изменение на сатурацията. Промяната на тази величина се регистрира от пулсоксиметър-спектрофотометър. Една типична спектрофотограма е показана на фигура 2.



Фигура 2. Изменение на сатурацията под въздействието на лазерно лъчение

Моментът на започването на облъчване съответства на 40-та секунда, а завършването на 80-та секунда. Както е видно от фигурата, въздействието на ЛЛ в рамките на няколко секунди намалява първоначалните стойности на SpO₂ от 97% до 92%.

Наблюдаваният ефект продължава през целия период на лазерното облъчване, а началното ниво на SpO₂ се възстановява почти едновременно с прекъсването на процеса на облъчване, което очевидно е свързано с притока на артериална кръв.

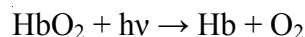
В анализа са включени само измервания, които са в диапазона +/-20% стандартни отклонения от средната стойност. Всички резултати са представени като средна стойност ± (SD). Статистически резултати със стойност на p < 0.05 (t-тест се използва за статистически изчисления) се разглеждат като значими за всички групи. Оценката се извърши с помощта на програмата "Origin 7.5".

ОБСЪЖДАНЕ

В общия случай енергията на светлинния поток, падащ върху биоткани, в зависимост от характера на поглъщането, може да се преобразува в топлинна, да стимулира фотохимическите реакции, или флуоресценция. Във всеки конкретен случай характерът на преобразуването в голяма степен се определя от преобладаващите хромофори за дадената тъкан.

Фотохимичният процес на поглъщане на светлината от хемоглобин и оксигемоглобин в кожните кръвоносни съдове разгледахме накратко в увода. Фотодисоциацията е една от най-простите химични реакции, при която химично съединение се разпада под действието на фотони.

Фотофизичният процес е свързан с безизлъчвателни преходи между различните нива и загуба на енергията на възбуждане, като топлината се прехвърля към стените на кръвоносните капиляри с характерно време за термическа релаксация 0.05-1.2 ms [8]. Този ефект може да доведе до локално повишаване на температурата в диапазона 0.1-0.3°C [9] и в най-добрия случай да доведе до известно подобрение в микроциркулацията. Според литературни данни [10] процесите на фотодисоциация на HbO₂ играят определяща роля за повишаване на ефективността за освобождаване на O₂. Реакцията на фотодисоциация на оксигемоглобин може да се опише по следния начин:



Квантовият добив (отношението на броя на реагиралите молекули към общия брой на погълнатите светлинни кванти) на реакцията във видимия диапазон на спектъра е приблизително постоянен и съставлява 5-8% в зависимост от температурата и други фактори. При малка интензивност на светлинна енергия, недостатъчна за инициация на процеса на фотодисоциация, разпределената в белтъка енергия може да предизвика само конформационни изменения в неговата структура.

Нашите експериментални резултати ясно потвърждават хипотезата за намаляването на сатурацията SpO₂ в артериалната кръв под въздействието на ЛЛ, именно поради фотодисоциацията на HbO₂ в

кръвния поток. Допълнително доказателство за този факт е експериментално измереното от М. Asimov и сътр. 50% увеличение на тъканната оксигенация (PO_2) в кожата след 10 min. лазерно облъчване и с 15%, дори при принудително индуцираната исхемия в зоната на облъчването (стегната превръзка). По този начин кислородът, освободен от HbO_2 , първоначално значително увеличава PO_2 в кръвната плазма, след което дифундира в тъканите.

По този начин методът на лазерно-индуцираната дисоциация на HbO_2 *in vivo* може да даде допълнителни възможности за регулиране на локалната концентрация на O_2 в тъканите с нарушена микроциркулация на кръв и в тъканите в състояние на хипоксия – например в тумори, изгаряния, рани и язви.

Ще посочим няколко конкретни примера. Известно е използването на светлина при фотодинамична терапия (ФДТ) на злокачествени образувания. Недостатъкът на тази терапия е, че по време на прилагането ѝ, не се компенсира характерния за онкозаболявания дефицит на молекулярния кислород в близките области на злокачественото образувание. Това води до хипоксията в участъка на облъчването, ограничаваща ефективността на метода.

Предлаганата технология за преодоляване на хипоксия в засегнатите тъкани ще позволи да бъде съществено увеличена ефективността на метода на ФДТ, ако едновременно *in vivo* се индуцира фотодисоциация на HbO_2 в кръвоносните съдове [11]. Отличителната особеност на тази технология е нейната селективност и локално действие.

Друго интересно и перспективно приложение на предлаганата технология е лазерно-индуцирана дисоциация на оксимиеоглобина (MbO_2) в мускулната тъкан, който може да свързва до 14% от общото количество на кислород в организма и има голямо значение за снабдяването с кислород на работещите мускули. Докато фотодисоциацията на HbO_2 води до освобождаване на O_2 в кръвната плазма и последващата му дифузия в тъкани, фотодисоциацията на MbO_2 води до освобождаване на O_2 директно в мускулните тъкани. Тези резултатите биха представлявали интерес за

спортната медицина и фототерапия.

Много важен факт е, че в резултат на този процес се освобождава само необходимия за клетките молекулярен O_2 и никакви експериментално измерими стойности на синглетен кислород не са наблюдавани по време на фотодисоциацията [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлаганият метод на тъканната оксигенация е принципино нов и е основан на екстракцията на допълнителните количества O_2 вътре в тъканта, използвайки наличните ресурси на HbO_2 в кожите кръвоносни съдове. Отличителна особеност на тази технология е нейната селективност и локално действие. Предлаганият метод за преодоляване на хипоксия в засегнатите тъкани ще позволи повишаването на ефективността и на други терапевтични методи.

КНИГОПИС

1. Москвин С.В., Эффективность лазерной терапии. Москва, Техника, 2003.
2. Whitney J.D., Physiologic effects of tissue oxygenation on wound healing. Heart and Lung, 1989; 18: 466-74.
3. Abergel, R.A., Lyons, R.F., Castel, J.C., Biostimulation of wound healing by lasers. Dermatol. Surg. Oncol., 1987; 13:127-33.
4. Asimov, M., Asimov, R., Mirshahi, M. et al. Effect of laser induced photodissociation of oxyhemoglobin on biomedical processes. Proc. SPIE., 2000; 4397: 390-4
5. Asimov, M.M., et al., Investigation of the influence of laser irradiation on the relative concentration of HbO_2 in the blood. Proc. SPIE., 2004; 5830: 409-13.
6. Asimov, M., Asimov, R., Rubinov, A. et al. The physics of biomedical effect of blood oxyhemoglobin photodissociation. J Basic Applied Physics, 2012; 1: 37-42.
7. Asimov, M., Asimov, R., Mamilov, S. High sensitive pulsoximeter spectrophotometer for laser optical dosimetry in biology and medicine. Proc. SPIE 2006; 6251: 147-54.
8. Saffran, W., Gibson, Q., Photodissociation of ligands from heme and heme proteins. J Biol Chem. 1977; 252:7955-7962.
9. Basford, J.R. Low-energy laser therapy: Controversies and new research findings. Lasers Surg.Med. 1989; 9:1-5.
10. Dzhagarov, B.M., Chirvoni, V.S., Gurinovich, G.P. Electronic excited states and photodissociation of oxyhemoglobin. Laser picosecond spectroscopy and photochemistry of biomolecules. M. "Nauka", 1987, 203-212.
11. Гизбрехт, А.И. и др., Система за фотодинамична терапия на онкологични заболявания, 2012, Патент РБ № 66257.
12. Lepeshkevich, S., et al. Does photodissociation of molecular oxygen from myoglobin and hemoglobin yield singlet oxygen. J Photochem Photobiol B, 2013; 120: 130-141.

ВИСОКОПЛАНИНСКО КЛИМАТОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДЕЦА С АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

Здравка В. Демерджиева, Николай К. Цанков

Отделение по дерматология и венерология – Токуда Болница, София

HIGH MOUNTAIN CLIMATOTHERAPY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Zdravka V. Demerdjieva, Nikolay K. Tsankov

Department of Dermatology and Venerology – Tokuda Hospital, Sofia

РЕЗЮМЕ

Високопланинската климатотерапия е едно от големите достижения на българската дерматологична школа. От 2010 г. колектив от кожна клиника при Токуда болница е провел организирано лечение на 88 деца с atopичен дерматит в местността Белмекен (Рила планина, 2050 м. надморска височина). Установява се, че след 14-дневен престой в базата Белмекен, 37.5% от децата се изписват клинично здрави, 30.6% са с голямо клинично подобрене, 26.1% са с умерено подобрене, 4.5% са без изменение в състоянието, а влошаване на състоянието има при 2.3% от децата.

Високопланинската климатотерапия е алтернативна терапия, която позволява спиране на активната терапия и осигурява дълги ремисии на това нелечимо към днешна дата заболяване.

Ключови думи: високопланинска климатотерапия, atopичен дерматит, детска възраст

ABSTRACT

High-mountain climatotherapy is one of the greatest achievements of the Bulgarian dermatology. A study group from the Dermatological Department of Tokuda Hospital - Sofia has conducted an organized climatotherapy of 88 children with atopich dermatitis for a 5 years period (2010-2015) in Belmeken resort (Rila Mountain, 2050 m above sea level).

It was proven that after a 14 days stay at Belmeken resort, 37.5% of the children were clinically healthy; 30.6% had demonstrated big clinical improvement;

26.1% had moderate clinical improvement; 4.5% had no clinical changes; deterioration occurred in 2.3% of children.

High-mountain climatotherapy is an alternative therapy, that allows us to stop the active treatment, and provides long-term clinical remissions of this so far incurable disease.

Keywords: high mountain climatotherapy, topic dermatitis, childhood

Атопичният дерматит (АД) представлява възпалителна, сърбяща, хронично рецидивираща дерматоза, с характерна сухота на кожата и нарушена епидермална бариера [1]. Морфологията и локализация на обривите се променят в зависимост от възрастта на пациента. АД често се появява в семейства с други atopични заболявания (бронхиална астма и/или алергичен риноконюнктивит). Честотата му в световен мащаб се увеличава и това е едно от най-често срещаните заболявания в детска възраст.

АД е заболяване на цивилизацията. Наблюдава се по-често в държавите с висок социално-икономически стандарт и замърсена градска среда.

Сърбежът е ключовия симптом на АД, който води до нарушение на съня, явно неспокойствие, плач, превъзбуда, особена привързаност към майката. Силният нощен сърбеж е труден за овладяване и отнема много време [2]. Родителите са будни по цели

нощи, а на следващия ден са нетрудоспособни.

Качеството на живот и на децата, и на родителите е значително намалено [3, 4].

Експозицията на иританти и алергени [5, 6], промените в заобикалящата ни среда (запрашеност, влажност), инфекциозни агенти и психосоциални фактори са сред основните тригер фактори за обострянето на АД [1].

Лечението на АД се базира на контрол върху възпалението, инфекцията, хидратацията и елиминиране на тригериращите фактори.

Терапевтичният спектър според Европейския гайдлайн включва противовъзпалителни средства, локални имunosупресори (дерматокортикостероиди, калциневрининови инхибитори) и антибактериални агенти [7, 8]. В по-тежките случаи се налага включване на фототерапия и/или системни кортикостероиди [7, 8]. Поради хроничния характер на заболяването, както и поради бързо разпространяващата се кортикофобия [9], пациентите и техните родители все повече се интересуват от алтернативни методи на лечение на АД.

Високопланинската климатотерапия се прилага от десетилетия при лечението на АД, като ефектът е потвърден и систематизиран в редица статии и публикации. В литературата са налични множество обзорни статии, които обобщават резултатите при 40 148 пациенти, както и някои рандомизирани проучвания, които обхващат 2 670 пациенти, проследявани за период от 1 година [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Всички тези проучвания еднозначно потвърждават, че високопланинската климатотерапия при пациенти с АД е ефективна, икономически целесъобразна, че пациентите доказано се повлияват положително и постигат дългосрочни ремисии [15, 17, 18].

Разнообразните географски климатични условия, с които нашата страна е така щедро надарена от природата, предлагат широки възможности за развитието на високопланинското климатолечение.

Първоначалните климатотерапевтични проучвания на българската дерматологична школа датират от 1962 г. и са свързани с наблюдение на болни, при които високопланинското климатолечение се оказва средство на избор със значителна финансова ефективност [16].

В продължение на 30 години работна група от Катедрата по дерматология, под ръководството на проф. П. Попхристов, проучва и преценира индикациите и контраиндикациите за климатолечение на редица хронично протичащи алергодерматози, както и механизма на действие на факторите на околната среда [20].

Местността Белмекен е известна на здравната карта на Европа с уникалния си климат и благоприятното съчетание на слънце, въздух, растителност и вода през всичките годишни времена и се използва за подготовка на елитни спортисти.

Климатичните особености на планинските курорти се обуславят от надморското равнище и релефа на местността.

За високопланинския климат са характерни интензивната слънчева радиация, висока йонизация на въздуха, резки и значителни денонощни колебания на температурата, относителна сухота на въздуха, ниско атмосферно налягане, намалено парциално налягане на кислорода.

Следователно планинският климат има стимулиращ характер както поради разреждането на въздуха и намаленото количество на кислорода, така и поради резките температурни промени, понякога силни ветрове и дъждове.

Слънчевата радиация в планината е значително по-интензивна, отколкото край морето и бързо може да причини изгаряне, ако не се използва силна фотопротекция. Ултравиолетовата радиация усилва биологичните процеси в човешкия организъм и има благоприятно лечебно въздействие върху редица дерматози в това число и при атопичния дерматит.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Високопланинската терапия се провежда в част от специализирания комплекс на спортната база по биатлон в Белмекен (Рила планина, с надморска височина 2050 м.). Средната температура през месеците май, юни и юли е 14-18°C, скоростта на вятъра е между 0.52-1.52 m/sec., а влажността на въздуха варира между 65-70%.

Пациентите, провели високопланинското си климатолечение в спортната база по биатлон на Белмекен на 2050 м. надморска височина за периода 2010-2015 год. се състоеше от 88 деца, с възрастов диапазон от 3 до 18 год. От тях 87 пациенти с *Dermatitis atopica* и 1 дете с *Erythrokeratoderma figurata variabilis*.

Пациентите, включени в климатотерапията, бяха със стабилизирани форми на заболяванията си, без системна КС терапия. Пациентите провеждаха лечението си за период от 14 дена, бяха на свободен режим и обща храна (при единични изключения). Почти през цялото време бяха на открито, сутрин правеха гимнастика и всеки ден походи и слънчеви бани (натурална фототерапия). Болните се обслужваха от лекар-дерматолог, мед. сестра и местен персонал.

По време на престоя си на Белмекен, съгласно протокола се прилагаха единствено хидратиращи кремове и фотопротекция. Организирах се преходи – минимум 3-5 km, максимум – 10 km. След 16:30 ч. децата играеха игри на открито. Не се прилагаха локални и парентерални КС или други имunosупресиращи средства.

Резултатите от проведеното 14-дневно климатолечение бяха отчетени като: клинично здрав, голямо подобрение, подобрение, без промяна, с влошаване (вж. легенда). Бе проучена и самооценката на

родителите относно резултатите от проведеното лечение.

Времетраенето на ремисиите даде много противоречиви данни, базирани на твърденията на родителите, част от които бяха получени по телефона, а не установени при клиничен преглед. Поради тази причина не сме включили този показател в проучването.

Състоянието на пациентите по време на престоя им постепенно се стабилизира, без да се налага приложение на кортикостероиди.

РЕЗУЛТАТИ

Разпределението на болните по пол и възраст е отразено в таблица 1. Прави впечатление, че най-голям брой пациенти - 45 са във възрастта между 3 и 5 години.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по пол и възраст

ГОДИНА	БР. ПАЦИЕНТИ	МОМЧЕТА	МОМИЧЕТА	ВЪЗРАСТ					
				3-5	5-7	7-9	9-12	12-18	
2010	13	7	6	9	2	1	1	0	
2011	12	8	4	6	3	2	1	0	
2012	15	7	8	8	5	1	0	1	
2013	13	8	5	6	5	2	0	0	
2014	15	10	5	7	5	1	1	1	
2015	20	8	12	9	7	4	0	0	
Общо	88	48	40	45	27	11	3	2	

Таблица 2. Клинични резултати от проведеното климатолечение

ГОДИНА	БР. ПАЦИЕНТИ	КЛ. ЗДРАВИ	ГОЛЯМО ПОДОБРЕНИЕ	ПОДОБРЕНИЕ	БЕЗ ПРОМЯНА	С ВЛОШАВАНЕ
2010	13	6	5	2	0	0
2011	12	5	2	4	1	0
2012	15	4	4	5	1	1
2013	13	6	3	4	0	0
2014	15	4	5	4	1	1
2015	20	7	8	4	1	0
Общо	88	32	27	23	4	2
Общо %	100%	37.5%	30.6%	26.1%	4.3%	1.5%

Легенда:

Клинично здрав – Няма обриви и ексориации по кожата, гънките са свободни от болестни изменения. Налице е дискретна xerosis cutis.

Голямо подобрене – Единични папули, единични ексориации, гънките са свободни от болестни изменения. Налице е дискретна xerosis cutis.

Подобрение – Единични екземни плаки в обратно развитие, леко изразен еритем в гънките. Налице е умерено изразена xerosis cutis.

Без промяна – Няма промени в дерматологичния статус.

Влошаване – Увеличаване броя на обривите, засилване на кожата ксероза и влошаване на симптомите.

Прави впечатление високият процент на децата, получили клинично оздравяване - 37,5 % и/или голямо подобрене - 30,6 % от общия брой, провели високопланинска климатотерапия. Нашите данни показват тенденция за удължаване на периодите на ремисия, което ще бъде предмет на обстойно бъдещо проучване.

Таблица 3. Самооценка на родителите

ГОДИНА	БР. ПАЦИЕНТИ	С ПОДОБРЕНИЕ	БЕЗ ПРОМЯНА	С ВЛОШАВАНЕ
2010	13	12	1	0
2011	12	10	2	0
2012	15	13	1	1
2013	13	11	2	0
2014	15	12	2	1
2015	20	19	1	0
Общо	88	77	9	2

ОБСЪЖДАНЕ

Механизмът на действие на биотропните метеорологични и климатолечебни фактори в условията на високата планина е добре проучен и научно обоснован. Подобряването на статуса на пациентите и постигането на дългогодишни ремисии се дължи на хипосенсибилизиращото действие на климатолечебните фактори – извеждане на болните от заобикалящата ги среда и изолирането им от цивилизацията, стимулиране дейността на надбъбречните жлези и повишаване нивото на плазмения кортизол [21], повишаване фагоцитарната и пероксидазната активност на левкоцитите [23], нормализиране на нивото на лизозомните ензими [22].

Резките промени на температурата, вятъра и влажността са дразнители, водещи до трениране и стимулиране на терморегулационните и имунологичните процеси [24] на кожата и в човешкия организъм като цяло, с което се увеличават и неговите защитни сили. Ето защо планинският климат има благоприятен, тонизиращ, стимулиращ, закаляващ и лечебен ефект при всички алерго-дерматози.

Промените в клиничните показатели говорят за благоприятното комплексно въздействие на климатичните фактори върху целия организъм най-вероятно чрез нормализиране на неспецифичната реактивност.

В планинския въздух се намира по-голямо количество озон и повишена йонизация с леки отрицателни йони, които влияят благоприятно върху организма. Намаленото количество кислород предизвиква стимулиране на резервите на организма, преустройвайки работата му, с цел да поеме

по-голямо количество кислород и да го транспортира до клетките на всички органи и тъкани. Това предизвиква учестване на сърдечната дейност и дишането. Увеличава се вентилацията на белите дробове и скоростта на кръвотока, стимулират се кръвотворните функции. След първата реакция на задъхване, сърцебиене, неспокойствие и др., организмът се справя с недостига на кислород и преминава към по-икономична работа. Организмът се адаптира към новата среда, повишава се общата му резистентност не само към планинските условия, но и към неблагоприятните въздействия на факторите на околната среда.

Пациентите, които прекарват определен период от време на голяма надморска височина с оздравителна цел се подлагат на въздействието на следните климатични фактори:

- ♦ Понижаване на парциалното налягане на кислорода;
- ♦ Повишена слънчева радиация;
- ♦ Студови въздействия;
- ♦ Намалено съдържание на водните пари във вдишвания въздух;
- ♦ Въздушно-електричен комплекс (отрицателни аеройони).

Комплексното влияние на климатичните фактори върху целия организъм е базата, въз основа на която се провежда научно обоснованата климатотерапия и климатопрофилактика в нашата страна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Високопланинското климатотерапия е едно от големите достижения на българската дерматологична школа, донесло заслужен авторитет и признание в света [25].

От 1962 г. до 1993 г. вкл. колективът на Университетската кожна клиника провежда високопланинското климатолечение в хижа „Вихрен“ (Пирин планина), хижа „Средец“ (Витоша), курорта „Пампорово“, а впоследствие е изградена и базата „Саръ-Гьол“ (Рила планина) на 2018 м. надморска височина [26]. За посочения период над 2800 болни с atopичен дерматит, хронична уртикария, различни алерго-дерматози, пациенти със стабилизирани форми на булозни дерматози (пемфигус, булозен пемфигоид) и начални форми на микозис фунгоидес са провели високопланинско климатолечение.

Поради настъпилите промени в здравеопазването през 1994 г. базата в Саръ-Гьол беше закрыта.

От 2010 година колективът на кожната клиника при Токуда болница възстанови тази традиционна за българската дерматологична школа високопланинска терапия в местността Белмекен. Получените много добри резултати ни дават основание да очакваме нов тласък в това традиционно за българската дерматовенерология направление.

КНИГОПИС

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-1494.
2. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011;23:778-783.
3. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:284-290.
4. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006;60:984-992.
5. Borelli S, Michailov P, Ene-Popescu C. Changes in the environment dependent allergic reactivity in patients with neurodermatitis constitutionalis following high-altitude climate therapy. *Hautarzt* 1967;18:456-458.
6. Petermann F, Gulyas AF, Niebank K, Warschburger P. Effects of allergen avoidance at high altitude on children with asthma or atopic dermatitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2004;17:1524.
7. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-1060.
8. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-1193.
9. Кортикофобия при родители на деца с atopичен дерматит в България. Дърленски Р., Демерджиева З., Цанков Н. *Дерматол и Венерол* 2015; 53:27-30.
10. Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin Exp Allergy* 2011;41:775-782.
11. Vocks E. Climatotherapy in atopic eczema. In: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T editors. *Handbook of Atopic Eczema*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 507-523.
12. Marchionini A, Borelli S. Climatotherapy of neurodermatitis disseminata. *Dtsch Med Wochenschr* 1956;81:811-816.
13. Schuh A, Nowak D. Evidence-based acute and long-lasting effects of climatotherapy in moderate altitudes and on the seaside. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136:135-139.
14. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, Hashimoto S, Bel EH, Weersink EJ. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012; 40:1374-1380.
15. Drzimalla K, Wagner SA, Disch R. Long-term results after high-altitude climatotherapy in Davos - A follow-up study. *Allergologie* 1999;22:S29.
16. Tsankov N. High mountain climatotherapy; *Clin Dermatol*. 1998;16(6): 699-707.
17. Hofschneider PH. Climatotherapy of neurodermatitis disseminata. *Die Medizinische* 1958;43:1715-1717.
18. Simon D, Weigl L, Disch R. Influence of high-altitude climate therapy on atopic eczema. *Allergologie* 1999;22:S26.
19. A Porta B, Barandun J, Wuthrich B. Therapy of atopic dermatitis in high mountain climate. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:1147-1153.
20. Попхристов, П., Ботев Щ. Върху методите за изследване влиянието на климатичните фактори върху кожата. *Трудове НИКВИ*, 1964, 10, 146-159. Климатолечение на кожните болести. П/р Ботев.
21. Лалова, А. Вариации в нивото на плазмения кортизол при болни с уртикария и невродермит, провели високопланинско климатолечение. *Дерматол и венерол*, 1975;14(4):246-248.
22. Mihailov P, Lalova A, Tsankov N. et al. Dynamic lysosomal Enzyme bei Patienten mit Allergodermatosen vor und nach Hochgebirgsklimatherapie. *Hautarzt*, 1981,32,417-419.
23. Томов Г., Михайлов П. Цитохимично изследване на пероксидазната активност на левкоцитите при болни от уртикария, провели високопланинско климатолечение. *Дерматол и венерол*, 1973; 12(2),100-105.
24. Triebelskorn A, Guhring H, Gloor M, Borelli S. Hydration of the horny layer and barrier function in atopic dermatitis before and after therapy in high-altitude climate. *Z Hautkr* 1991;66:145-147.
25. Климатолечение на кожните болести. П/р Никола Ботев-Златков. С., Медицина и физкултура, 1989.
26. Михайлов П., Борова Н., Лалова А. и съавт. Исторически аспекти на високопланинското климатолечение в НРБ. Юбилейна научна сесия на НИДВ, С., 1983.

РЕДКИ КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

ERYTHROKERATODEMIA VARIABILIS FIGURATA –

РЯДКО НАБЛЮДАВАНА ГЕНОДЕРМАТОЗА В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Деница Х. Желева*, Здравка В. Демерджиева*, Кирил Д. Праматаров**, Николай К. Цанков*

*Отделение по дерматология и венерология – Токуда Болница, София

**УМБАЛ „Лозенец“, МФ, СУ - София

ERYTHROKERATODEMIA VARIABILIS FIGURATA –

A RARELY OBSERVED GENODERMATOSIS IN THE CLINICAL PRACTICE

Denitza H. Zheleva*, Zdravka V. Demerdjieva*, Kiril D. Pramatarov**, Nikolay K.

Tsankov*

*Department of Dermatology and Venereology – Tokuda Hospital, Sofia

**Department of Dermatology and Venereology - University Hospital “Lozenets”, Faculty of Medicine, Sofia University - Sofia

РЕЗЮМЕ

Erythrokeratodermia variabilis figurata (EVF) спада към групата на рядко наблюдаваните кератодемии в ранна детска възраст. Заболяването се среща в световната литература под името “Синдром на Мендес да Коста”, описано за първи път през 1925 година. Заболяването се унаследява по автозомен доминантен път с непълна пенетрантност и вариабилна експресивност. Характеризира се с наличието на рядко отграничени, преходни еритемни лезии и фиксирани хиперкератотични плаки. Представяме случай на 8-годишно момиче с клинично и хистологично доказана диагноза. Предвид трудното терапевтично повлияване и продължителните и чести екзацербации, представяме този случай, изискващ интердисциплинарен подход от страна на дерматолози, педиатри, психолози, учители и родители.

Ключови думи: рядко наблюдавани генодерматози, кератодермии, еритрокератодемия вариабилис фигурата

ABSTRACT

Erythrokeratodermia variabilis figurata (EVF) belongs to a group of rarely seen keratodermatoses in infancy. The disease occurs in the world literature under the name “Mendes Da Costa’s syndrome”, described for

the first time in 1925 years. It is inherited in an autosomal dominant way with incomplete penetration and variable expression. It is characterized by the presence of sharply bounded, transient erythematous lesions and fixed hyperkeratotic plaques. We present a case of 8-year-old girl with clinically and histologically proven diagnosis. The difficult therapeutic response and the prolonged and frequent exacerbations in such cases requires an interdisciplinary team of dermatologists, pediatricians, psychologists, teachers and parents.

Keywords: rare genodermatoses, keratodermas, erythrokeratodermia variabilis figurata

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме момиче на 8 години, хоспитализирано за първи път по повод заболяване с хронично рецидивиращ ход и датиращо от няколко дни след раждането. Лекувана с локални средства - емолиенти, кортикостероидни кремове, калциневринови инхибитори – в продължение на години. Родителите съобщават за влошаване в състоянието през последната 1 година. На фона на адекватна локална и системна терапия, високопланинско лечение и ежедневна грижа за кожата, състоянието на детето се влошава.

Патологичните изменения ангажират кожата на лицето, скалпа, трункуса, горните и долни крайници. В областта на лицето се наблюдават еритемни папули, покрити с фини сквами с развитие на ектропион в областта на двете очи (фиг. 1). В останалите области се наблюдава силно изразена сухота на кожата, с развитие на преходни, добре отграничени еритемо-ливидни лезии с ануларна, фигуратна и полициклична форма и фина белезникава дескамация в периферията (фиг. 2-5). Появяват се в рамките на часове и променят формата, цвета и локацията си за дни или седмици. В областта на гениталните гънки и интерглутеално е налице интензивен еритем с изразена мацерация. Субективно съобщава за силно изразен сърбеж и усещане за парене.

Общият статус е без отклонения с изключение на лека отпадналост и безапетитие.

Лабораторната находка включва повишени стойности на левкоцити, СУЕ и CRP.

Хистопатологичното изследване показва леко изразена хиперкератоза тип "плетена кошница" с единични дискератотични клетки, увеличен гранулозен слой, изразена равномерна акантоза на места отчасти с псориазиформен характер и лека спонгиоза. В горната дерма се наблюдава слабо изразен кръглоклетъчен възпалителен инфилтрат около дилатирани кръвоносни съдове, които на места в папилите са групирани на върха им.

Хистологичната картина е съвместима с диагнозата еритрокератодермия вариабилис фигурата. Терапията включва системен антибиотик от групата на аминопеницилините (Amoksiklav®), емолиенти и локални кортикостероидни препарати. В рамките на проследяването се отчете временно подобрене на състоянието, но с чести и тежки екзацербации. Това наложи включването на орален ретиноид Acitretin (Neotigason®) с постепенна редукция на дневната доза предвид тежките нежелани лекарствени реакции, които бяха наблюдавани. Към момента терапията продължава с ниска, поддържаща доза Acitretin (Neotigason®) със значително подобрене в локалния статус и без отклонения по отношение на лабораторната находка.



Фигура 1. Еритемни папули, покрити с фини сквами с развитие на ектропион в областта на двете очи



Фигура 2. Генерализирано засягане на трункуса



Фигура 3. Полициклични лезии с фина, белезникава дескамация по периферията



Фигура 4. Отграничени еритемо-ливидни лезии с ануларна и фигурирана форма



Фигура 5. Бърза промяна във формата, цвета и локализацията на лезиите в рамките на дни или седмици

ОБСЪЖДАНЕ

Erythrokeratodermia variabilis figurata (EVF) спада към групата на наследствените дерматози вследствие на хетерозиготни мутации в гените, кодиращи connexin-31 (GJB3) и connexin-30.3 (GJB4) [1]. Има доказателства също и за автозомно-рецесивна форма на EVF, причинена от хомозиготна мутация в гена GJB3. EVF с erythema gyratum repens-like лезии също се причинява от мутации в ген GJB4.

В миналото са се разглеждали две форми за заболяването – еритрокератодермия вариабилис (erythrokeratodermia variabilis - EKV) и прогресивна симетрична еритрокератодермия (erythrokeratodermia progressiva symmetrica - EKPS). През 1991 г. е докладван случай, при който двете форми на еритрокератодермия са наблюдавани в рамките на едно семейство, като ултраструктурните биопсии са били неразличими. Това предполага, че EKPS е генетично еднакъв с EKV, тъй като чрез генетични проучвания по-късно се идентифицира една и съща мутация при двете състояния [2-4]. Това обяснява използването на термина “erythrokeratodermia variabilis et progressiva” за означаване на тази клинична картина и синонимите еритрокератодермия вариабилис фигурата и синдром на Mendes da Costa.

Заболяването се характеризира с променлива клинична картина, с развитие на широко разпространени еритемни плаки (стационарни или преходни) в съчетание със стационарни хиперкератотични плаки. Състоянието обикновено се развива непосредствено след раждането или през първата година, като рядко може да започне по-късно. Патологичните изменения преференциално засягат лицето, седалището и флексорните повърхности на крайниците. Наблюдават се еритемни, добре отграничени макули с различен интензитет, понякога заобиколени от хипипигментно хало. Могат да се слеят помежду си в обширни фигуратни плаки или да формират target-like лезии. В такива случаи се касае за EVF с erythema gyratum repens-like lesions. Отличителен белег за състоянието е променливостта в броя, размера, формата, местоположението и времетраенето на еритемните лезии.

Друг характерен белег е хиперкератозата. Тя бива локализирана или генерализирана, но може да се представя под формата на фино залющване. Обикновено се характеризира с наличието на стационарни, жълто-кафяво-сиви крусти или изразен, груб кожен релеф. Може да засяга както палмарната и плантарната повърхност на дланите и стъпалата, така и скалпа и изложените на механично триене части на тялото. Палмоплантарна кератодермия се наблюдава в около половината от случаите. Косата, ноктите и зъбите остават незасегнати. Не се наблюдават изменения по отношение на общия статус и нервно-психическото развитие.

Диагнозата се поставя на базата на клиничните изменения и хистопатологичната картина, като в

диференциално диагностичен план е важно да се изключи псориазис. Хистопатологичните изменения включват ортокератоза, умерена до тежка акантоза и папиломатоза. Докато тези изменения са неспецифични, то хиперкератозата тип "плетена кошница" специфично насочва в посока EVF. Допълнително се наблюдават дилатирани и продълговати капиляри със слабо изразено периваскуларно възпаление в папиларната дерма. Силно изразена папиломатоза със супрапапиларно изтъняване може да доведе до church-spire конфигурация на епидермиса.

Рядко се наблюдава спонтанна ремисия, въпреки че с израстването в голям процент от случаите се наблюдава значително подобрене по отношение на дерматологичния статус. Терапията е симптоматична в съответствие с клиничните прояви. В големи случаи се използват емолиенти, локални кортикостероидни препарати и калциневринови инхибитори, както и кертолитични средства (урея, алфа-хидрокси киселини, салицилова киселина). Използването на локални ретиноиди (тазаротен) също дава добри резултати [5]. При генерализиране на състоянието с голям успех се прилагат орални ретиноиди, които са основно средство на избор. Най-често използваните лекарства са ацитретин и етретинат в дози, вариращи между 0,5 до 1.0 mg/kg [6]. Ефектът на ацитретин или етретинат превъзхожда този на изотретиноин [7]. Използването на ретиноиди трябва да се обмисли внимателно, тъй като е необходима дългосрочна терапия за постигане на устойчиви резултати. Редовното проследяване следи за ефективността на лечението и възникването на нежелани лекарствени ефекти. Фототерапията показва добра ефективност, свързана с леко подобрене.

Изключително важно е обучението на родителите и детето по отношение ежедневната грижа и непрекъснатата хидратация на кожата. Не на последно място се изисква непрекъснатата грижа за психоемоционалното състояние на болните предвид адаптацията в обществото и личното им самочувствие. Такива деца имат нужда от много внимание и обич, от разбиране и специално отношение. В тази връзка случаят е изключително труден и изисква интердисциплинарен подход от страна на дерматолози, педиатри, психолози, учители и родители. Изграждането на дългосрочни отношения с пациентите е важно за непрекъснатата оценка на ефективността от локалната терапия и насочване на семействата към подходящи ресурси за социално и семейно подпомагане. Предвид напредъка на медицинската генетика и развитието на молекулярната диагностика е препоръчително провеждането на изследване за възможни мутации в гените за connexin GJB3 и GJB4 [8]. Резултатите ще дадат възможност за подходяща генетична консултация на пациента и семейството, особено по отношение на риска при бъдещи бременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме рядък случай на генодерматоза с изключително тежко протичане. Детето подлежи на динамично проследяване с комплексна грижа за неговото физическо и психоемоционално състояние. Това изисква системен подход и професионално отношение от страна на всички, включени в лечебния процес.

КНИГОПИС

1. Bilan P., Levy A., Sin C. et al. Erythrokeratoderma variabilis. *Ann Dermatol Venereol* 2013; 140: 129-33.
2. Richard G., Brown N., Rouan F. et al. Genetic heterogeneity in erythrokeratoderma variabilis: novel mutations in the connexin gene GJB4 (Cx30.3) and genotype-phenotype correlations. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 601-9.
3. Richard G., Smith LE., Bailey RA. et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet* 1998; 20: 366-9.
4. van Steensel MA., Oranje AP., van der Schroeff JG. et al. The missense mutation G12D in connexin 30.3 can cause both erythrokeratoderma variabilis of Mendes da Costa and progressive symmetric erythrokeratoderma of Gottron. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 657-61.
5. Yoo S., Simzar S., Han K. et al. Erythrokeratoderma variabilis successfully treated with topical tazarotene. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 382-5.
6. Guaraldi Bde M., Jaime TJ., Guaraldi Rde M. et al. Progressive symmetrical erythrokeratoderma - case report. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 109-12.
7. Singh N., Thappa DM. Erythrokeratoderma variabilis responding to low-dose isotretinoin. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 111-3.
8. Wei S., Zhou Y., Zhang TD. et al. Evidence for the absence of mutations at GJB3, GJB4 and LOR in progressive symmetrical erythrokeratoderma. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 399-405.

АКТУАЛИЗИРАН КОНСЕНСУС ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС

И. Богданов¹, И. Гроздев², И. Ботев³, С. Василева³, Д. Господинов⁴, Д. Грозева⁵,
Л. Грозева⁵, З. Демерджиева¹, Л. Димитрова⁶, Х. Добрев⁷, К. Дреновска³, Р. Дърленски¹,
М. Кадурина⁸, Ж. Казанджиева³, К. Кирчева⁹, Г. Матеев³, Н. Методиева¹⁰, Л. Митева³,
Е. Обрешкова¹¹, К. Праматаров¹², М. Санкева¹³, С. Тонев¹⁴, М. Трашлиева⁴,
Е. Христакиева¹⁵, Т. Черкезов¹⁶, Р. Янкова¹⁷, Н. Цанков¹

¹Отделение по дерматология и венерология – МБАЛ „Токуда болница“, София

²Department of Dermatology, Children's Hospital Queen Fabiola – Brussels, Belgium

³Катедра по дерматология и венерология – МФ, МУ, София

⁴Клиника по кожни и венерически болести – МФ, МУ, Плевен

⁵АСИМП по кожни и венерически болести ИП - Русе

⁶Отделение по дерматология и венерология – МБАЛ „Търговище“, Търговище

⁷Клиника по дерматология и венерология – УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив

⁸„Сити клиник“ - София

⁹Специализирана болница за рехабилитация Тузлата, Балчик

¹⁰МБАЛ „Пазарджик“ - Пазарджик

¹¹Катедра по дерматовенерология и алергология – ВМА, София

¹²УМБАЛ „Лозенец“ – МФ, СУ, София

¹³Клиника „Акта медика“, Севлиево

¹⁴Български червен кръст

¹⁵Клиника по кожни и венерически болести – УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, Стара Загора

¹⁶МБАЛ „Д-р Атанас Дафовски“, Кърджали

¹⁷Катедра по дерматология и венерология – МФ, МУ, Пловдив

UPDATED CONSENSUS FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS

I. Bogdanov¹, I. Grozdev², I. Botev³, S. Vassileva³, D. Gospodinov⁴, D. Grozeva⁵, L. Grozeva⁵,
Z. Demerdjieva¹, L. Dimitrova⁶, H. Dobrev⁷, K. Drenovska³, R. Darlenski¹, M. Kadurina⁸,
J. Kazandjieva³, K. Kircheva⁹, G. Mateev³, N. Metodieva¹⁰, L. Miteva³, E. Obreshkova¹¹,
K. Pramatarov¹², M. Sankeva¹³, S. Tonev¹⁴, M. Trashlieva⁴, E. Hristakieva¹⁵,
T. Cherkeзов¹⁶, R. Yankova¹⁷, N. Tsankov¹

¹Department of Dermatology and Venereology – “Tokuda Hospital”, Sofia

²Department of Dermatology – Children's Hospital Queen Fabiola, Brussels, Belgium

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

⁴Department of Dermatology and Venereology – Faculty of Medicine, Medical University, Pleven

⁵Center of Dermatology and Venereology, Russe

⁶Department of Dermatology and Venereology – “Targovishte” Hospital, Targovishte

⁷Department of Dermatology and Venereology – University Hospital “Saint George”, Plovdiv

⁸City Clinic - Sofia

⁹Specialized Hospital for Rehabilitation Tuzlata, Balchik

¹⁰Department of Dermatology and Venereology – “Pazardzhik” Hospital, Pazardzhik

¹¹Department of Dermatovenereology and Allergology – Military Medical Academy, Sofia

¹²Department of Dermatology and Venereology – University Hospital “Lozenets”, Faculty of Medicine, Sofia University, Sofia

¹³„Acta medica“ Clinic - Sevlievo

¹⁴Bulgarian Red Cross

¹⁵Department of Dermatology and Venereology – University Hospital “Prof. Dr. Stoyan Kirkovich”, Stara Zagora

¹⁶Department of Dermatology and Venereology – “Dr. Atanas Daffovski” Hospital, Kardzhali

¹⁷Department of Dermatology and Venereology – Faculty of Medicine, Plovdiv

Българското дерматологично дружество (БДД) представя проект за актуализация на консенсуса за лечение на псориазис вулгарис от 23 февруари 2013 г., базиран на съвременни данни от литературата и наличните консенсуси на дерматологичните дружества на другите европейски страни. Актуализацията на консенсуса е приета на заседание на Управителния съвет на БДД съвместно с водещите специалисти в страната на 20 февруари 2016 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“): засегната 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“): засегната 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 им 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 салици-

лати, 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 хидроксидни киселини, 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 подобрене или пълно изчистване на псориазисните 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 подобрене 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 (НЛР), 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 псориазисните

лезии и с възрастта на пациента (свърхмощни 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). Едновременното 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 унгвент 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 приложението 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, интертригинозните 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, еритродермичната 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 подобрене 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 nm) 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 УВ 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 фототера-**

пия пациентите трябва да подписват 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 УВ светлина, приета от пациента. Покачването на дозата на УВ светлина преди дадена процедура трябва да става след клиничен контрол за наличие на еритем, предизвикан от УВ 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 УВ 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 УВ доза. При пациенти, провели продължителна фототерапия и получили значителна УВ 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 УВ-Б 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 УВ-Б фототерапия се започва с начална доза от 70% от изчислената МЕД. При системната ПУВА началната доза УВ-А лъчи е 75% от изчислената МФД, докато началната доза при локалната и балнео-ПУВА терапията е 20-30% от МФД. Дозата на УВ-Б и УВ-А 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 УВ лъчетерапия с локални средства има синергичен

ефект. **ПУВА терапията не се комбинира с циклоспорин, но може да се комбинира с перорално приложение на ретиноиди (RePUVA).**

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 **лазери с дължина на вълната от 308 нанометра (excimer laser)** се ограничава до третиране на единични хронични псориазисни плаки, не повлияващи се от други видове лечения [11].

Метотрексат (Мтк)

Мтк е показан за лечение на средна до тежка степен на протичане на ПВ. Мтк 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 Мтк в продължение на 16 седмици, се постига значително подобрене 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. Като алтернатива на чернодробната биопсия може да се използва изследване на нивата на тип 3 проколаген, който е маркер за чернодробна фиброза. 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, ко-тримоксазол, цитостатици, пробенецид, барбитурати, фенитоин, ретиноиди, тетрациклини, рифампицин, сулфонилурейни препарати, хлорамфеникол повишават риска от **нежелани лекарствени реакции.** Абсолютно задължително по време на приема на Мтк е **въздържанието 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 и изисквания за лабораторен контрол по време на терапията. Препоръчва се **началото на приема на Мтк да се осъществи в болнични условия** [13, 14].

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), Левкоцити (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		

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 подобрене 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,

урей; 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, анамнеза 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, кръвотечение от носа, алоpecia), 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 УВ 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 предполагат инхибиция на кератиноцитната пролиферация и насочване на имунния отговор от Th1-доминантен към Th2-тип. Подходящи са за лечение на среднотезжки форми на заболяването. Най-честите **странични явления** включват пристъпен еритем на лицето (флъш), диария, гадене, 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 принци-

пи 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 базалноклетъчния 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: медикаменти, които увеличават нивата на циклоспорин (алопуринол, калциеви антагонисти, амиодарон, макролиди, доксициклин, гентамицин, хинолони, кетоконазол, орални контрацептиви, високи дози метилпреднизолон, ранитидин, циметидин, сок от грейпфрут); **медикаменти, които намаляват нивата на циклоспорин** (карбамазепин, фенитоин, барбитурати, метамизол); медикаменти, 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 трансплантирани 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 показате-

лите, 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 лекарствени взаимодействия налагат **началото на терапията с препарата да стане в болнични условия.**

Таблица 2. Необходими изследвания преди и по време на лечение с Цс според европейските стандарти

	Преди лечението	2-ра седмица	4-та седмица	8-ма седмица	12-та седмица	16-та седмица
Пълна кръвна картина (Хб, Хг, Еритроцити (Ер), Левкоцити (Левк), Тромбоцити (Тр), ДКК)	х	х	х	х	х	х
АСАТ, АЛАТ, ГГТ, албумин (алб), билирубин (бил), лактатдехидрогеназа (ЛДХ)	х	х	х	х	х	х
Електролити (натрий, калий)	х	х	х	х	х	х
Серумен креатинин	х	х	х	х	х	х
Анализ на урината със седимент	х		х			х
Пикочна киселина	х		х	х	х	х
Тест за бременност	х					
Холестерол, триглицериди	х				х	х
Магнезий (при наличие на крампи)	х				х	х
Хепатит В и С	х					
ХИВ	х					

Рифампицин (Рп)

Рп е полусинтетичен макроцикличен 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 Рп 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 имуносупресивно действие.

Противопоказания са: чернодробни и бъбречни увреждания.

Странични явления: кожни обриви; главоболие; атаксия; тромбоцитопения, левкопения. Рп 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 Рп.

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

Рп 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 неколнократни 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 душеве. Могат да се комбинират с фототерапия или излагане на естествена слънчева светлина за повишаване ефективността на лечението. Калолечението може да се прилага при плакетен псориазис, както и при псориазисен артрит извън острата 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, еритро-дермични и пустулозни форми на псориазис; бременност; хипертония, протичаща с хипертонични кризи; състояние след инфаркт; злокачествени заболявания.

Странични явления са: изгаряния; активирание 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 5 такива препарата, три от които представляват антагонисти на тумор-некротичен фактор алфа (TNF α) (infliximab, adalimumab, etanercept), един е антагонист на субединицата p40 на интерлевкин 12 (IL-12p40) и интерлевкин 23 (IL-23p40) (ustekinumab) и един антагонист на интерлевкин 17A (IL-17A) (secukinumab).

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:

- a) 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.
- b) Непоносимост към стандартното системно лечение.
- c) Липса на отговор на стандартното системно лечение.
- d) Наличие на други сериозни заболявания, при които е контраиндицирано използването на стандартната системна терапия.
- e) Наличие на тежки, нестабилни или животозастрашаващи заболявания.

Adalimumab: Препоръчителната доза adalimumab за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза.

Продължителната терапия след 16 седмици трябва внимателно да бъде преоценена при пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период.

След 16 седмици пациентите с недостатъчен отговор може да имат положителен ефект от повишаването на честотата на дозиране до 40 mg седмично. Ползите и рисковете от продължителната ежеседмична терапия с adalimumab трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след повишаване на честотата на дозиране. Ако бъде постигнат задоволителен отговор с повишена честота на дозиране, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Adalimumab е показан за лечение на тежък хроничен плакетен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Препоръчителната доза adalimumab е 0,8 mg на kg телесно тегло (до максимално 40 mg на доза), приложена подкожно веднъж седмично за първите две дози и след това през седмица. Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време. Обемът за инжектиране се избира въз основа на теглото на пациентите (табл. 3).

Таблица 3.

Доза на adalimumab според теглото, при пациенти с псориазис в детска възраст

Телесно тегло (kg)	Доза при псориазис в детска възраст
13 - 16	0,2 ml (10 mg)
17 - 22	0,3 ml (15 mg)
23 - 28	0,4 ml (20 mg)
29 - 34	0,5 ml (25 mg)
35 - 40	0,6 ml (30 mg)
41 - 46	0,7 ml (35 mg)
47+	0,8 ml (40 mg)

Странични явления са: гадене, главоболие, световъртеж, мускуло-скелетни болки, обриви, астено-адинамичен 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 теглото 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 подобряване на ефекта или за намаляване на риска от образуване на антитела срещу Infliximab.

Странични явления са: инфузионни реакции; повишение на чернодробните трансаминази; 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.

Secukinumab: Прилага се подкожна инжекция в

доза от 300 mg, като първоначално се прилага на седмица 0, 1, 2 и 3, а впоследствие като ежесечна поддържаща доза, като се започва от седмица 4. Всяка доза от 300 mg се прилага като две подкожни инжекции от 150 mg.

Ефектът от лечението се отчита на 16-та седмица от започването му и ако няма такъв то се прекратява. При част от пациентите, при които първоначално има частично повлияване, е възможно подобрене, при продължаване на лечението след 16-та седмица.

При необходимост лечението може да бъде временно преустановено. То може да бъде започнато повторно, като болните постигат бързо (в рамките на седмица 12) същия терапевтичен отговор.

Secukinumab е показан за лечение на умерен до тежък плакетен псориазис при възрастни които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (Мтк) или фототерапия, както и за лечение на умерен до тежък плакетен псориазис при пациенти в юношеска възраст на 12 години и по-възрастни при които има недостатъчен контрол или непоносимост към други системни терапии или фототерапии

Странични явления са: инфекции на горни дихателни пътища (най-често назофарингит, ринит), които не изискват преустановяване на лечението, умерени лигавични и кожни кандиди инфекции, редки случаи на уртикария и и анафилактични реакции, сърдечно-съдови инциденти [23].

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. Ваксинирането 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 имунен 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 – рентге-

нологично 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 [24, 25].

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

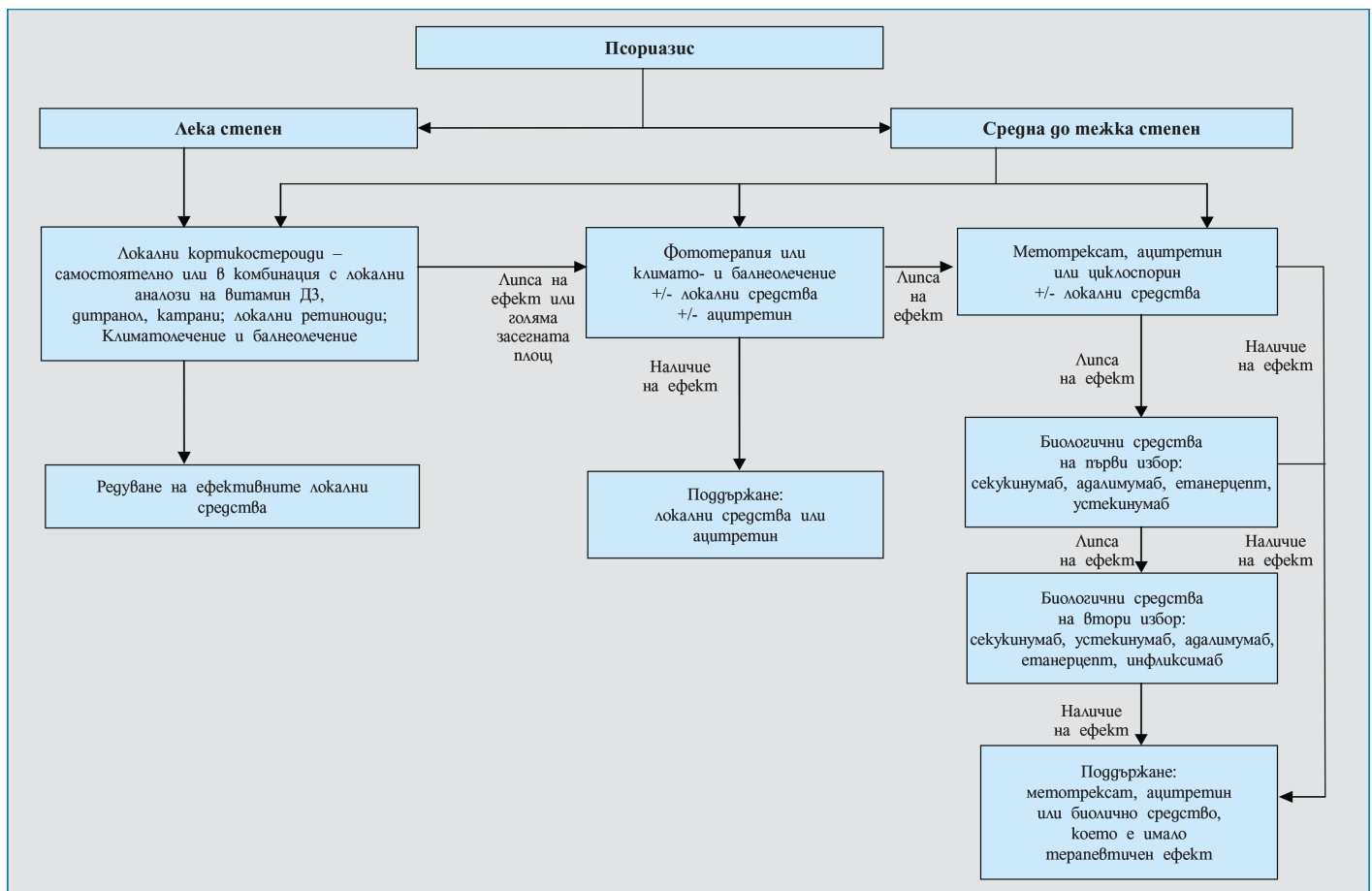
С. Утвърдени терапевтични схеми и личен опит на водещи специалисти по специалността в България и чужбина, подкрепени от съответни литературни данни, базирани на доказателства

(виж приложената схема на следващата страница)

Книгопис

1. Mrowietz, U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2012;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;23 Suppl 2: 1-70.
3. Pathirana, D., Nast, A., Ormerod, A. D. 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;24(12): 1458-67.
4. Samarasekera, E., Sawyer, L., Parnham, J. et al. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. *B Med J.*, 2012; 345: e6712.
5. Albrecht, L., Bourcier, M., Ashkenas, J., et al. Topical psoriasis therapy in the age of biologics: evidence-based treatment recommendations. *J Cutan Med Surg.*, 2011;15(6): 309-21.
6. Papp, K., Gulliver, W., Lynde, C. et al. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg.*, 2011;15(4): 210-9.
7. Hsu, S., Papp, K. A., Lebwohl, M. G. et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;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;37 Suppl 1:13-8.
9. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U. et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2012;10 Suppl 2: 1-95.
10. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U. et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.*, 2012;304(2): 87-113.
11. Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A. 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;65(1): 137-74.
12. Nast, A., Spuls, P. H., Ormerod, A. D. 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;23(7): 782-7.
 13. Strober, B. E., Clay Cather, J., Cohen, D. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. *Dermatol Ther.*, 2012;2(1): 1.
 14. Strober, B. E., Clay Cather, J., Cohen, D. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 2. *Dermatol Ther.* 2012;2(1): 2.
 15. Nast, A., Kopp, I., Augustin, M. et al. German evidencebased guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.*, 2007;299(3): 111-38.
 16. Hoefnagel, J. J., Thio, H. B., Willemze et al. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2003;149(2): 363-9.
 17. Tsankov, N., Grozdev, I. Rifampicin-a mild immunosuppressive agent for psoriasis. *J Dermatol Treat.*, 2011;22(2): 62-4.
 18. Ботев-Златков, Н. Проучвания на таласотерапията при псориазис. Дис. (ДМН), С., 1974.
 19. Гроздев, И. Терапевтични подходи при пациенти с псориазис. Дис. (ДМ), МУ - София; 2007.
 20. Климатолечение на кожните болести. П/Р Никола Ботев-Златков, София: Медицина и физкултура; 1989.
 21. Богданов, И., Гроздев, И., Кирчева, К., и съавт. Комбинирано климатолечение на болни с Psoriasis vulgaris в Специализирана болница за рехабилитация „Тузлата“. *Дерматол и Венерол.*, 2012;50(2): 48-53.
 22. Smith, C. H., Anstey, A. V., Barker, J. N. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.*, 2009;161(5): 987-1019.
 23. Cosentyx (secukinumab). Кратка характеристика на продукта. Достъпна на сайта на ЕМА на 18 ян. 2016 г. <http://www.ema.europa.eu/>
 24. Tan, J. K., Wolfe, B. J., Bulatovic, R., et al. Critical appraisal of quality of clinical practice guidelines for treatment of psoriasis vulgaris, 2006-2009. *J Invest Dermatol.*, 2010;130(10): 2389-95.
 25. Warren, R. B., Brown, B. C., Grindlay, D. J. et al. 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;35(7): 688-91.



АКТУАЛИЗИРАНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС С БИОЛОГИЧНИ ПРОДУКТИ НА БЪЛГАРСКОТО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

И. Богданов¹, М. Кадурина², И. Ботев³, С. Василева³, Д. Господинов⁴, З. Демерджијева¹, Л. Димитрова⁵, Х. Добрев⁶, К. Дреновска³, Р. Дърленски¹, Ж. Казанджиева³, К. Кирчева⁷, Г. Матеев³, Н. Методиева⁸, Л. Митева³, Е. Обрешкова⁹, К. Праматаров¹⁰, С. Тонев¹¹, М. Трашлиева⁴, Е. Христакиева¹², Т. Черкезов¹³, Р. Янкова¹⁴, Н. Цанков¹

¹Отделение по дерматология и венерология – МБАЛ „Токуда болница“, София

²„Сити клиник“ - София

³Катедра по дерматология и венерология – МФ, МУ - София

⁴Клиника по кожни и венерически болести – МФ, МУ - Плевен

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

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

⁷Специализирана болница за рехабилитация Тузлата - Балчик

⁸МБАЛ „Пазарджик“ - Пазарджик

⁹Катедра по дерматовенерология и алергология – ВМА - София

¹⁰УМБАЛ „Лозенец“ – МФ, СУ - София

¹¹Български червен кръст

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

UPDATED GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS BY BIOLOGICAL PRODUCTS OF BDS

I. Bogdanov¹, M. Kadurina², I. Botev³, S. Vassileva³, D. Gospodinov⁴, Z. Demerdjieva¹, L. Dimitrova⁵, H. Dobrev⁶, K. Drenovska³, R. Darlenski¹, J. Kazandjieva³, K. Kircheva⁷, G. Mateev³, N. Metodieva⁸, L. Miteva³, E. Obreshkova⁹, K. Pramatarov¹⁰, S. Tonev¹¹, M. Trashlieva⁴, E. Hristakieva¹², T. Cherkezov¹³, R. Yankova¹⁴, N. Tsankov¹

¹Department of Dermatology and Venereology – “Tokuda Hospital”, Sofia

²City Clinic - Sofia

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

⁴Department of Dermatology and Venereology – Faculty of Medicine, Medical University - Pleven

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

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

⁷Specialized Hospital for Rehabilitation Tuzlata - Balchik

⁸Department of Dermatology and Venereology – “Pazardzhik” Hospital - Pazardzhik

⁹Department of Dermatovenereology and Allergology – Military Medical Academy - Sofia

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

¹¹Bulgarian Red Cross

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

¹³Department of Dermatology and Venereology – “Dr. Atanas Dafovski” Hospital - Kardzhali

¹⁴Department of Dermatology and Venereology – Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът е системно заболяване, което преимуществено засяга кожата и ставния апарат, показва хронично рецидивиращ ход и често се асоциира с други заболявания. Ставно засягане се установява при около 25% от случаите [1]. Псориазисът води до намаляване на качеството на живот и обуславя нуждата от дългосрочен контрол над болестта [2]. Локализираните форми на заболяването се контролират с приложението на локални средства, докато умерено тежките и тежките форми често налагат системно лечение.

Фототерапията и стандартната системна терапия са с добър терапевтичен ефект, но често водят до поява на нежелани странични реакции и нерядко

се наблюдава терапевтична резистентност [3]. Последните данни за патогенезата на заболяването водят до разработването и внедряването на нова група ефективни медикаменти – биологични средства, повлияващи имунологичните нарушения при това заболяване.

Биологичните агенти представляват протеини, които могат да бъдат извлечени от животински тъкани или получени чрез рекомбинантна ДНК технология. Те блокират специфични етапи от имунопатогенезата на псориазиса. Въвеждането на тези продукти бележи нова ера в системното лечение на пациенти със средно тежък до тежък плакетен псориазис и псориаитичен артрит.

2. ЦЕЛ

Крайната цел на това ръководство е да предостави съвременни, базирани на доказателства препоръки за използването на биологични средства, регистрирани в България (infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab) за лечение на всички форми на псориазис и псориаатичен артрит при възрастни, както и на adalimumab, etanercept и ustekinumab за лечение на всички форми на псориазис и псориаатичен артрит при деца.

3. ИЗКЛЮЧЕНИЯ

Това ръководство не включва биологични продукти, лицензирани извън България, както и такива, чиито индикации не включват псориазис и псориаатичен артрит.

4. МЕТОДИ

Публикации за клинични проучвания с „Публикации за клинични проучвания с infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab бяха потърсени в базите данни EBSCO, Medline и публикации и научни трудове в българската литература за периода 1990-2015 г. Данни за ефикасността на продуктите бяха взети от единственото в България 5-годишно сравнително проучване на infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab и methotrexate [4], както и други обширни рандомизирани контролирани проучвания за хроничен плакетен псориазис [5-9]. Данните за ефикасността на secukinumab бяха взети от 7 големи, рандомизирани клинични проучвания (с участие на български пациенти с хроничен плакетен псориазис в 2 от тях) [10-16]. Използвани бяха и данните за безопасност на биологичните продукти, които бяха предоставени от фирмите производители. Ръководството е прието на заседание на Борда на Българското дерматологично дружество (БДД) съвместно с водещи специалисти по дерматология от страната.

5. ОГРАНИЧЕНИЯ

Ръководството е утвърдено от БДД и отразява всички налични данни към момента на публикуването. Бъдещи публикации могат да доведат до промяна на препоръките и заключенията на този консенсус. Това ръководство не представлява универсално решение за терапевтично поведение при всички пациенти. Придържането към него не гарантира защита срещу нежелан ход на заболяването и предоставя алтернатива на лечение при неповлияващи се от стандартната терапия пациенти.

6. ПЛАН ЗА РЕВИЗИЯ НА КОНСЕНСУСА

Сферата на биологичните продукти за лечение на псориазис е динамична и ревизия на съдържанието

на този консенсус се предвижда да бъде извършвана на всеки 5 години. Промени в ръководството ще бъдат обсъждани на заседания на БДД и публикувани в списание „Дерматология и Венерология“ или интернет сайта на дружеството.

7. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С БИОЛОГИЧНИ ПРОДУКТИ

Повечето пациенти с умерен до тежък псориазис постигат контрол на заболяването (значително или пълно изчистване на лезиите) след краткосрочно приложение на някои от утвърдените системни агенти [3]. Дългосрочният контрол на заболяването включва приложение на системна терапия за продължителен период от време, което се свързва със закономерен риск от токсичност. По отношение на безопасността и ефективността от превключването към биологични продукти при терапевтично резистентни групи пациенти са необходими повече доказателства от дългосрочни наблюдения върху голям брой пациенти. Широкото приложение на тези средства при леки до умерено тежки форми на псориазис е необосновано и не се препоръчва в настоящото ръководство.

Към лечение с биологични продукти се пристъпва след клинична оценка на тежестта на псориазиса (табл. 1), както и оценка на влиянието му върху качеството на живот на пациента. Всички съществуващи методи за определяне на тежестта на заболяването са субективни [17-19] и повечето от тях изискват практически опит от страна на изследващия. Прилагат се методите PASI, BSA, PAGA, NAPS и DLQI.

Системата е въведена през 1978 година и се приема за златен стандарт в оценяване тежестта на хроничен плакетен псориазис и ефекта от проведеното лечение при клинични проучвания, въпреки че не се прилага рутинно в клиничната практика [18]. Прието е PASI да се изчислява преди, по време на и в края на лечението. PASI се представя като цифрова стойност от 0 до 72, която отразява степента на еритем (E), инфилтрация (I), десквамация (D) и площта на засягане (A) в четири области от човешкото тяло: глава (h), трункус (t), горни (u) и долни крайници (l). Степента на еритем, инфилтрация и десквамация се оценява с точки от 0 до 4, а процентът на засегнатата площ се оценява с точки от 0 до 6. Тъй като главата, горните крайници, трункусът и долните крайници отговарят съответно на 10%, 20%, 30% и 40% от телесната повърхност, PASI се изчислява по следната формула:

$$PASI = 0.1(Eh+Ih+Dh)Ah + 0.2(Eu+Iu+Du)Au + 0.3(Et+It+Dt)At + 0.4(El+Il+Dl)Al / 139 /$$
 (табл. 2).

Таблица 1.

Форми на псориазис според тежестта на протичане

ЛЕКА	Псориазис, ангажиращ по-малко от 10% от повърхността на кожата (BSA < 10%), или PASI < 10. Добър контрол с локални средства.
СРЕДНОТЕЖКА	Засягане на повече от 10% от повърхността на кожата (BSA > 10%), но локалното лечение е приложимо.
СРЕДНОТЕЖКА ДО ТЕЖКА	Засягане на повече от 10% от повърхността на кожата и липса на контрол с локални средства. BSA < 10% или PASI < 10, но с ангажиране на зони като глава, ръце, ходила и гениталии, с намаляване качеството на живот на болния.
ТЕЖКА ФОРМА	Засягане на повече от 20% от повърхността на кожата (BSA > 20%) или PASI > 20 и нужда от системно лечение. Засягане на 10-20% от кожата повърхност, но с намаляване качеството на живот на болния, или нестабилен (бързо прогресиращ) псориазис.

PASI (Psoriasis Area Severity Index)

Таблица 2. Изчисляване на PASI

	Степен на тежест	Точки	Глава (h)	Горни крайници (u)	Трункус (t)	Долни крайници (l)
Еритем (E)	Липса на симптоми	0				
Инфилтрация (I)	Лек	1				
Десквамация (D)	Умерен	2				
	Изразен	3				
	Силно изразен	4				
Площ на засягане (A)	0%	0				
	<10%	1				
	10-29%	2				
	30-49%	3				
	50-69%	4				
	70-89%	5				
	90-100%	6				
$PASI = 0.1(Eh+Ih+Dh)Ah + 0.2(Eu+Iu+Du)Au + 0.3(Et+It+Dt)At + 0.4(El+Il+Dl)Al$						

Колкото по-висока е стойността на PASI, толкова по-тежко е състоянието. Терапевтичният ефект се измерва с процента на редукция на PASI. За постигане на клинично значим резултат от лечението с даден продукт в клинични проучвания най-често се цели намаление на PASI със 75% (PASI 75). Съществуват обаче убедителни доказателства, че редукцията на PASI с 50% (PASI 50) също се смята за клинично значима [20, 21]. Главен недостатък на PASI е ниската чувствителност при пациенти с малка площ на засягане, особено при засягане на области с голямо влияние върху качеството на живот (глава и шия, гениталии, длани и ходила) [20].

PASI ≥ 10 е един от критериите за определяне на заболяването като тежко, с изключение на случаите, при които се засягат области с голямо влияние върху психичното състояние и качеството на живот на болния. В случаите, при които PASI е неприложим (например пустулозен псориазис), трябва да се вземе под внимание процентът на засегнатата кожна повърхност, като за тежък се приема псориазис, ангажиращ повече от 10% от кожната повърхност (BSA ≥ 10) [22].

Body Surface Area (BSA)

Съществуват два метода за определяне на площта на засегнатата кожна повърхност – методът на длановия отпечатък и правилото на деветките.

Съгласно първия метод около 1% от телесната повърхност се равнява на отпечатъка на дланта (от китката до върха на пръстите), при напълно разгънат длан със събрани един до друг пръсти и палец, разположен леко встрани [23].

Според правилото на деветките, всяка част от тялото е процент от BSA, делим на девет. Това правило е надежден метод за определяне на процента на кожно засягане при пациенти с тегло от 10 до 80 kg [24] (табл. 3).

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

При оценяване на тежестта на нокътното засягане при псориазис посредством NAPSI индекса нокътната плочка се разделя на четири квадранта с помощта на две въображаеми (надлъжна и напречна) линии. Всеки нокът се оценява за наличие на промени в нокътния матрикс (0-4 точки) и нокътното легло (0-4 точки). При оценяване на нокътния матрикс всеки квадрант се оценява за наличие на някои от следните промени: точковидни депресии, левконилия, еритемни макули в лунулата и онихорексис. При оценяване на нокътното легло всеки квадрант се оценява за наличие на някои от следните промени: онихолиза, ивицовидни хеморагии, субунгвална хиперкератоза и „мазни петна“. Всеки нокът получава обща оценка, която представлява сбора от оценките на нокътния матрикс и нокътното легло (0-8 точки). Всеки нокът се оценява по този начин, като сборът от общите оценки на всички нокти определя NAPSI индекса – 0-80) или 0-160, ако се включат и ноктите на краката (табл. 4) [25].

Таблица 3. Правило на деветките за определяне на BSA

	ВЪЗРАСТНИ (%) BSA	ДЕЦА (%) BSA
Глава	9	18
предна повърхност	4.5	9
задна повърхност	4.5	9
Трункус	36	36
предна повърхност	18	18
задна повърхност	18	18
Ингинална област	1	1
Горен крайник	9	9
предна повърхност	4.5	4.5
задна повърхност	4.5	4.5
Долен крайник	18	13.5
предна повърхност	9	
задна повърхност	9	

Същата техника може да се приложи, като се оценяват всичките осем параметъра – точковидни депресии, левконилия, еритемни макули в лунулата, онихорексис, онихолиза, ивицовидни хеморагии, субунгвална хиперкератоза и „мазни петна“ във всеки квадрант на даден нокът, като последният получава оценка 0-32 [25].

Система за оценка на терапевтичния ефект при пациенти с псориатичен артрит

Критериите за наличие на клиничен отговор от проведено лечение при пациенти с псориатичен артрит са предложени от Американската школа по ревматология (American College of Rheumatology, ACR), като системата е известна като ACR20/50/70. ACR20 клиничен отговор ($\geq 20\%$ редукция на определени показатели – табл. 5) се приема за основна крайна цел на повечето клинични проучвания при псориатичен артрит, докато ACR50/70 (съответно 50% и 70% подобрение) са с второстепенно значение [26].

При оценяването е важно да се имат предвид дисталните интерфалангиални стави на ръцете и краката, както и проксималните интерфалангиални стави на краката [27].

Psoriatic Arthritis Global Assessment (PAGA)

Лекарят дава обща оценка (0-4) за състоянието на псориатичния артрит, съответно асимптоматичен, лек, средно тежък, тежък и много тежък.

Таблица 4. Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

НОКЪТ	НОКЪТНИ ПРОМЕНИ	ОЦЕНКА НА ПРОМЕНЕТЕ
Нокътен матрикс	Точковидни депресии, левконихия, еритемни макули в лукулата и онихорексис	0 = липсват 1 = наличие в 1 квадрант 2 = наличие в 2 квадранта 3 = наличие в 3 квадранта 4 = наличие в 4 квадранта
Обща оценка на нокътния матрикс: 0-4		
Нокътното легло	Онихолиза, ивицовидни хеморагии, субунгвална хиперкератоза и „мазни петна“	
Обща оценка на нокътното легло: 0-4		
Обща оценка на нокътя: 0-8 = оценка на нокътния матрикс+оценка на нокътното легло		
NAPSI = сумата от общите оценки на всички нокти (0-80 или 0-160)		

Таблица 5. Критерии на American College of Rheumatology - ACR20 за оценка на клиничния отговор от лечение при псориатичен артрит

1.	≥20% редукция на броя на болезнените стави.
2.	≥20% редукция на броя на оточните стави.
3.	≥0% редукция в 3 от 5 допълнителни показатели: Усещането за болка от пациента. Общата оценка на пациента за активността на заболяването. Общата оценка на лекаря за активността на заболяването. Индексът на инвалидност (от въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire). Острофазовите реактанти, например СУЕ, CRP.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Системата за оценка на качеството на живот на болния представлява въпросник, който съдържа 10 въпроса, отнасящи се до симптомите (1 въпрос), чувствата (1 въпрос), ежедневните занимания (2 въпроса), свободното време за отдих и развлечения (2 въпроса), работата/училището (1 въпрос), взаимоотношенията с другите хора (2 въпроса) и лечението (1 въпрос) за последните седем дни. Пациентът отговаря посредством поставяне на отметка в квадратче, избирайки един от четири възможни отговора. Всеки въпрос се оценява с точка от 0 до 3, като стойността на индекса може да варира от 0 (липса на нарушение в качеството на живот) до 30 (максимално нарушение на качеството на живот [28] (табл. 6).

DLQI > 10 е критерий за тежко протичане на заболяването [22]. Валидността на този индекс може да бъде компрометирана поради езикови или други комуникативни нарушения [29]. При лечение с биологични продукти за адекватен терапевтичен

отговор се приема подобрение в DLQI с 5 и повече точки [30, 31].

Необичайни обстоятелства

В някои случаи меодите PASI и DLQI не могат да отразят точно тежестта на заболяването. Например при ограничено засягане на области като гениталии, ръце, крака, глава и шия (с PASI < 10) може да се наблюдават сериозни нарушения в качеството на живот на пациентите. DLQI може да бъде слабо чувствителен метод за определяне на емоционалните нарушения при езикови и други комуникативни проблеми.

Препоръки: Включващи критерии за лечение с биологични продукти

Решението за започване на терапия с биологичен продукт трябва да бъде взето съвместно с пациента и след внимателна оценка на рисковете и ползите, които произтичат от него. Показания за преминаване към биологична терапия са тежките форми на псориазис и/или псориатичен артрит (PASI ≥ 10, или BSA ≥ 10 и DLQI > 10) или като изключение от това правило, засягане на области с голямо влияние върху функционалното или психичното състояние на пациента (глава, длани, ходила, гениталии) и когато фототерапията и алтернативната стандартна системна терапия са противопоказани, или при липса на ефект или поява на странични реакции от последната [31].

Таблица 6. Dermatology Life Quality Index (DLQI)

ВЪПРОС	ВЪЗМОЖЕН ОТГОВОР НА ВСЕКИ ВЪПРОС	ТОЧКИ
Общо 10 въпроса	Няма влияние	0
	Слабо	1
	Голямо	2
	Много голямо	3

Включващи критерии

Подходящи за лечение с биологични продукти са пациенти с:

- тежък псориазис (PASI ≥ 10, или BSA ≥ 10, в случаите, при които PASI е неприложим и DLQI > 10); и по изключение - при засягане на области с голямо влияние върху функционалното или психичното състояние на пациента (глава, длани, ходила, гениталии);

и които отговарят на ≥ 1 от следните критерии:

- фототерапията* или алтернативната стандартна системна терапия** са противопоказани или не могат да бъдат приложени поради развитието на или повишения риск от развитие на токсичност;

*Фототерапията може да е неподходяща при пациенти:

- които са надвишили допустимите безопасни граници на експозиция (150-200 процедури PUVA или 350 процедури NB-UVB [25];
- които са резистентни на лечението или правят бързи рецидиви;
- които са с анамнеза за прекарани неоплазии на кожата или чести тежки слънчеви изгаряния;
- които са нетолерантни към експозиция с ултра-виолетови лъчи, особено кожен фототип I;
- поради материално-технически съображения;
- непоносимост към стандартната системна терапия;
- неповлияване от стандартна системна терапия;
- наличие на сериозно придружаващо заболяване, което възпрепятства приложението на системни средства като Cyclosporin или Methotrexate;
- наличие на тежко, нестабилно, животозастрашаващо заболяване.

****Стандартната системна терапия включва Cyclosporin (2,5-5 mg/kg/дневно) и при мъже и жени без риск от забременяване, Methotrexate (единична доза от 15-25 mg/седмично – перорално, подкожно или интрамускулно) и Acitretin 25-50 mg/дневно.**

2. непоносимост към стандартната системна терапия;
3. неповлияване от стандартната системна терапия;
4. наличие на сериозно придружаващо заболяване, което възпрепятства приложението на системни средства като Cyclosporin или Methotrexate;
5. наличие на тежко, нестабилно, животозастрашаващо заболяване.

Критерии за включване на пациенти с кожно и ставно засягане

- активен псориаитичен артрит с изразена кожна симптоматика;
- тежък псориаитис и псориаитичен артрит, които са резистентни на лечение с Methotrexate или употребата на последния е противопоказана.

8. Каква е дефиницията за терапевтичен отговор?

Клиничният отговор от приложеното лечение се оценява в определените по лиценз срокове за всеки продукт, като под адекватен клиничен отговор се разбира редукция на PASI с 50% или повече, в сравнение с първоначалната стойност (PASI 50) (или в % BSA, когато PASI е неприложим), и подобрение в DLQI с пет или повече точки, или редукция на PASI със 75%, в сравнение с първоначалната стойност (PASI 75) [33].

9. Механизъм на действие на биологичните продукти

9.1. TNF- α инхибитори

TNF- α съществува като свободна, разтворима молекула под формата на неактивен мономер или

като активен комплекс от три мономера, наречен тример. Среца се и трансмембранен TNF- α , който е прикрепен към клетките, които го продуцират, а също и рецепторно-свързан TNF- α , който се открива на повърхността на таргетните клетки (в кожата това са: кератиноцити, Лангерхансови клетки, Т-клетки и ендотелни клетки) [34]. Като разтворимият, така и трансмембранный TNF са биологично активни и се свързват с един от двата различни рецептора: TNF рецептор 1 (TNFR1, p55) и TNF рецептор 2 (TNFR2, p75). Това води до активация на NF- κ B, което стимулира възпалението и/или клетъчната апоптоза. В допълнение, трансмембранный TNF може сам по себе си да действа като лиганд на принципа на обратната връзка, като по този начин индуцира активацията на клетките, супресията на цитокини или апоптозата на клетките, по чиято повърхност се намира. Съществуват и разтворими форми на TNF рецептори, които свързвайки и неутрализирайки разтворимия TNF, могат да действат като естествени TNF антагонисти [35].

TNF- α инхибиторите са група биологични агенти, които въпреки различията си по отношение на структура, епитопи, плазмен полуживот, способност за клетъчна лиза *in vitro* и дозиране, притежават сходен механизъм на действие. Те имат способността да свързват както разтворими, така и трансмембранны молекули TNF- α , като по този начин предотвратяват взаимодействието им с TNF- α рецепторите на повърхността на таргетните клетки [36].

9.1.1. Etanercept

Etanercept е първият TNF- α антагонист, одобрен за лечение на пациенти със средно тежък до тежък плакетен псориаитис и/или псориаитичен артрит, ревматоиден артрит, ювенилен ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. Той представлява рекомбинантен човешки димерен фузионен протеин, състоящ се от Fc-частта на IgG1 и екстрацелуларната (свързваща) част на TNF- α рецептор (TNFR2, p75) [37].

Предполага се, че Etanercept може да свързва само разтворими и трансмембранны TNF тримери, но не и мономери и димери. Димерната структура на Etanercept позволява свързването му с две молекули TNF- α , което определя по-голямата му анти-TNF- α активност в сравнение с естествено циркулиращите моновалентни, разтворими форми на TNF- α рецептори [38]. Посредством *in vitro* анализи е доказано, че стабилността на комплексите Etanercept – TNF- α е по-малка, в сравнение с тази на Infliximab – TNF- α комплексите. Установено е също, че въпреки наличието на Fc-регион, Etanercept не води до комплемент-медирана цитолiza *in vitro* [37]. Резултатите от проучвания с Etanercept при пациенти с псориаитис, псориаитичен артрит и ревматоиден артрит показват, че имуногенността на продукта е много слаба [39]. За разлика от Infliximab и Adalimumab, Etanercept може да се свързва и с лимфотоксин- α (TNF- β), като биологичното значение на това е неясно [40].

9.1.2 Infliximab

Infliximab е одобрен за лечение на псориазис, псориаичен артрит, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и възпалителни ентеропатии и представлява химерно моноклонално антитяло, състоящо се от вариабилната част на миши и константната част на човешки IgG1- α .

Infliximab може да се свързва както с разтворими, така и с трансмембранни молекули TNF- α , мономери и тримери, като се спекулира, че може да свързва дори и рецепторно свързания TNF- α . Доказано е, че при антигенен излишък една молекула Infliximab може да свърже два различни TNF- α тримера, докато при излишък на антитела 3 молекули Infliximab свързват един TNF тример. Високият афинитет на Infliximab намалява възможността на биоактивните TNF- α молекули да се откачат от неговата молекула. Предполага се, че освен директно да неутрализира TNF- α , Infliximab може да забави или предотврати образуването на биологично активни тримери, а също и да осъществи антитяло-зависима или комплемент-медирана цитотоксичност на клетки, експресиращи трансмембранен TNF- α . За разлика от Etanercept, Infliximab не може да се свързва с лимфотоксин- α (TNF- β). Високата авидност на Infliximab значително намалява възможността за дисоциация на TNF- α от формирания комплекс. Наличието на миши ДНК последователности обаче обуславя високата му имуногенност [34, 40].

9.1.3 Adalimumab

Adalimumab е одобрен за лечение на псориазис, плакетен псориазис при деца, псориаичен артрит, гноен хидраденит, ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит – АС и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), болест на Крон, болест на Крон при педиатрични пациенти и улцерозен колит. [41]

Adalimumab е първото рекомбинантно човешко моноклонално IgG1-антитяло, което специфично свързва и неутрализира TNF- α . Adalimumab може да се свързва както с разтворими, така и с трансмембранни молекули TNF- α , предотвратявайки по този начин взаимодействието им с TNF-рецепторите, но не може да се свързва с лимфотоксин- α (TNF- β) [42].

9.2. Биологични продукти, насочени срещу р40 субединицата на IL-12/23

9.2.1. Ustekinumab

Ustekinumab е лицензиран за употреба при пациенти със средно тежък до тежък плакетен псориазис и представлява човешко моноклонално антитяло, което специфично свързва р40 субединицата на IL-12 и IL-23, предотвратявайки по този начин взаимодействието им с клетъчните рецептори, и оттук диференциацията на Т-клетките към Th1 и Th17 и секрецията на проинфламаторни цитокини [43]. Интерлевкините IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирания антиген-

презентиращи клетки, и споделят единна обща протеинова субединица р40. От значение за псориазиса е, че IL-12 активира CD4 и NK клетките, които индуцират експресията на тип 1 цитокини (TNF и интерферон- γ), докато IL-23 подпомага оцеляването и пролиферацията на Т-клетъчната редица, което продуцира IL-17 (Th17). Последните имунологични [44] и генетични проучвания отредят централна роля на IL-23 в патогенезата на псориазиса [45].

9.3. Биологични продукти, насочени срещу интерлевкин 17-А (IL-17A)

9.3.1. Secukinumab

Secukinumab е изцяло човешко IgG1/к моноклонално антитяло, което селективно се свързва и неутрализира проинфламаторния цитокин интерлевкин – 17А (IL-17А). Secukinumab действа като се свързва с IL-17А и инхибира взаимодействието му с IL-17 рецептора, който се експресира върху различни видове клетки, включително кератиноцитите. В резултат на това secukinumab инхибира освобождаването на проинфламаторни цитокини, хемокини и медиатори на тъканна увреда и намалява IL-17А-медирания принос в развитието на автоимунните и възпалителните заболявания. Secukinumab достига клинично значими нива в кожата и намалява нивото на локалните маркери на възпаление. Като директен ефект лечението със secukinumab намалява еритема, отока и десквамацията, които са налице в лезиите при плакетен псориазис [40].

10. Ефективност на терапията с биологични продукти

10.1. Etanercept

10.1.1. Etanercept при хроничен плакетен псориазис

Etanercept се прилага подкожно в инициращата доза (C0-C12) 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично. Поддържащата доза при пациенти, постигнали PASI 75 (или минимум PASI 50) след 12-седмично лечение, е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично, а за тези, които не са постигнали клиничен отговор след 12-седмично лечение, е 50 mg два пъти седмично [47].

Резултатите от единственото в България сравнително клинично проучване показват, че Etanercept е ефективен при лечение на хроничен плакетен псориазис, като при повече от половината от пациентите се постига набелязаната първоначална крайна цел на проучването - PASI 75 още на С6. На С30 се запазва броя на пациентите с подобрение PASI 50 (100%), при всички пациенти се отчита подобрение PASI 75 и нараства броят на пациентите с подобрение PASI 90 (80%), което показва, че при продължително лечение с Etanercept се наблюдава тенденция към трайно подобрение без признаци на релапс на заболяването [4]. Подобна висока

ефективност на Etanercept е отчетена и при три други големи рандомизирани проучвания [5, 48, 49].

10.1.2. Etanercept при хроничен плакaten псориазис в комбинация с други системни медикаменти

Methotrexate

Комбинирането на Etanercept с Methotrexate показва по-голяма ефективност и липса на повишена токсичност при лечение на ревматоиден артрит, в сравнение с прилагането им като монотерапия. Резултатите от малко на брой проучвания показват, че включването на Methotrexate може да доведе до по-добра ефективност на Etanercept при лечението на псориазис [50, 51].

Acitretin

Данните от рандомизирано контролирано проучване показват, че ефектът от комбинираната терапия Etanercept 25 mg седмично с Acitretin 0,4 mg/kg дневно е съпоставим с този, при който Etanercept е прилаган в доза 25 mg два пъти седмично, както и че двете схеми на лечение са по-ефективни, в сравнение с Acitretin монотерапия [52]. Тези резултати показват, че поне в краткосрочен план комбинираната терапия предлага по-голяма ефективност, но също така и липса на по-голяма токсичност.

10.1.3. Тежест на доказателствата

Резултатите от проспективни проучвания показват съпоставими терапевтични резултати при пациенти от ежедневната практика, резистентни към предхождаща системна терапия. Всичко това доказва, че данните от рандомизирани контролирани проучвания могат да бъдат приложени в клиничната практика [53-55]. Известно е, че дозиране по схема 50 mg два пъти седмично е по-ефективно от 25 mg два пъти седмично. Липсват данни, че повишаването на дозата при пациенти, които не постигат или не запазват адекватни терапевтични резултати при дози 25 mg два пъти седмично, води до клинично подобрене.

10.1.4. Разрешен за употреба при следните индикации:

Etanercept е лицензиран за употреба при средно тежък и тежък псориазис в доза 50 mg два пъти седмично или 25 mg два пъти седмично за първите три месеца, след което 25 mg два пъти седмично до 24-та седмица. Продължителна терапия над 24 седмици е подходяща при някои по-възрастни пациенти. Приложението на Etanercept в доза 50 mg два пъти седмично при тежък плакaten псориазис не е рентабилно, в сравнение с приложението на доза от 25 mg два пъти седмично, която следва да бъде прилагана при отговор към терапията до третия месец. В противен случай лечението се прекратява.

Препоръки: Etanercept

- Etanercept се препоръчва за лечение на

пациенти с тежък псориазис, които отговарят на всички критерии за тежест на заболяването.

- Терапията с Etanercept може да бъде започната от доза 50 mg два пъти седмично или 25 mg два пъти седмично до поява на клиничен отговор в рамките на 3-4 месеца
- Изборът на доза зависи от тежестта на заболяването и телесната маса
- Пациенти, започнали лечение с Etanercept 25 mg два пъти седмично, могат да бъдат превключени на доза от 50 mg веднъж седмично, тъй като наблюдаваните терапевтични ефекти са еквивалентни.
- При наличие на терапевтичен отговор лечението може да бъде продължено до достигане на желания ефект, въпреки че има информация за дълготраен ефект до 2 години.
- Лечението може да бъде прекъснато без риск от рецидив, въпреки данните за по-слаб терапевтичен отговор при повторно започване на терапията.
- Methotrexate може да се използва като придружаваща терапия при определени клинични обстоятелства, напр. асоциирана артропатия или за подобряване на ефикасността.

10.2. Infliximab

10.2.1. Infliximab при хроничен плакaten псориазис

Infliximab се прилага като краткотрайни интравенозни инфузии за период от около 2 часа и обща доза на инфузията 5 mg/kg. Според протокола за лечение на плакaten псориазис инфузиите се извършват на седмици 0, 2 и 6 (индукционна фаза) и след това на всеки 8 седмици (поддържащо лечение) [56].

Резултатите от единственото сравнително проучване в България с Infliximab показват, че този продукт е изключително ефективен при лечението на тежък плакaten и еритродермичен псориазис, като още на С6 87% от пациентите достигат 50% подобрене на PASI, 67% достигат PASI 75 и 27% достигат PASI 90 [4].

Тези резултати са съпоставими с резултатите от проучванията на Chaudhari и сътр. [56] и Pitarch и сътр. [57].

В хода на лечението с Infliximab може да се наблюдава загуба на терапевтичен ефект, което може да се обясни с образуването на неутрализиращи антитела [4]. Установено е, че честотата на поява на тези антитела варира между 8 и 61% [58, 59]. Наличието на високи титри антихимерни антитела е предиктор за повишен риск от поява на инфузионни реакции и кратък терапевтичен ефект. В допълнение, вероятността за образуване на антитела срещу Infliximab е помалка при продължително лечение в сравнение с прекъснатите схеми, при които Infliximab се включва при нужда [60]. Infliximab значително повлиява ставната симптоматика

тика при пациентите с псориатичен артрит. Резултатите от клиничното проучване на Кадурина [4] доказват ефективността на Infliximab при пациенти с псориатичен артрит и потвърждават данните, публикувани от Gottlieb и сътр. [61].

10.2.2. Infliximab при хроничен плакaten псориазис в комбинация с други системни медикаменти

Комбинирането на системни конвенционални антипсориатични средства с биологични продукти, в частност TNF- α антагонисти, е все по-широко застъпено поради добрата им синергичност и липсата на значими странични действия. Известно е, че едновременното приложение на имunosупресивни средства (ниски дози Methotrexate) намалява честотата на наблюдаваните инфузионни реакции и формирането на антитела, като по този начин се постига подълготраен клиничен ефект [58, 60, 62].

10.2.3. Разрешен за употреба при следните индикации:

Infliximab е лицензиран за употреба при умерен до тежък плакaten псориазис в доза 5 mg/kg i.v.) на всеки 8 седмици. Приложението на Infliximab при пациенти с много тежък псориазис (PASI $\geq$ 20, DLQI $\geq$ 18) за повече от 10 седмици е одобрено само при пациентите, достигнали определени точки на ефективност.

Препоръки: Infliximab

- Infliximab е показан за лечение на пациенти с тежък псориазис, които отговарят на критериите за тежест на заболяването.
- Терапията с Infliximab трябва да бъде започната в доза 5 mg/kg i.v. на седмици 0.2 и 6 и терапевтичният ефект да бъде оценяван на 3 месеца.
- При пациенти, които се повлияват от терапията с Infliximab, последващите инфузии (5mg/kg) трябва да бъдат извършвани на 8-седмични интервали, въпреки че са налице дългосрочни данни за период до 1 година.
- Трябва да се избягва прекъсване на терапията, с оглед повишения риск от инфузионни реакции и по-слабия контрол на болестта.
- Methotrexate може да се включва като придружаваща терапия при определени клинични обстоятелства, напр. при съпътстваща артропатия, за подобряване ефикасността на биологичния продукт или за намаляване на риска от развитие на антитела към Infliximab.

10.3. Adalimumab

10.3.1. Adalimumab при хроничен плакaten псориазис

Adalimumab се прилага подкожно, като първоначалната иницираща доза е 80 mg s.c., последвана от 40 mg през седмица (поддържащо лечение). Фазата на поддържащо лечение започва една седмица след индукционната фаза [63].

Резултатите от българското сравнително проучване показват, че Adalimumab е изключително ефективен при лечение на пациенти с тежък плакaten и еритродермичен псориазис. Началото на действието му е бързо и се отчита още на С2 от започване на терапията, като максимална ефективност се наблюдава между С14 и С22 от лечението. Тези данни говорят за стабилен терапевтичен ефект без признаци на релапс до крайния срок на проучването [4]. Тези данни съответстват на данните от три големи рандомизирани клинични проучвания, публикувани в литературата [7, 64, 65].

Ефикасността на adalimumab се запазва за повече от 3 години лечение на пациенти със стабилен начален отговор PASI 75. Поддържането на ефикасността е била най-добра при отговор PASI 100 [66].

Безопасността и ефикасността на adalimumab са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойнослепо проучване REACH. На 16-та седмица статистически значимо по-голям процент от пациентите, получили adalimumab, са достигнали „чист“ или „почти чист“ PGA отговор за длани и/или стъпала, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30.6% спрямо 4.3%, съответно [P = 0.014]) [42].

10.3.2. Adalimumab, сравнен със стандартната системна терапия при хроничен плакaten псориазис

Данните от проучвания [4, 66], сравняващи ефикасността на Adalimumab с тази на Methotrexate, показват, че Adalimumab е значително по-ефективен от Methotrexate.

10.3.3. Adalimumab при хроничен плакaten псориазис в комбинация с други системни медикаменти

Включването на Methotrexate към лечението с Adalimumab при ревматоиден артрит води до намаляване на имуногенността без увеличаване на нежеланите реакции. Досега няма проспективни проучвания, които да потвърждават потенциалната полза от съвместното прилагане на Adalimumab с Methotrexate при псориазис [64, 66].

10.3.4. Лицензирани индикации

Adalimumab е лицензиран за употреба при умерен до тежък псориазис в доза 40 mg s.c. всяка втора седмица (започва се с 80 mg инициална доза на седмица 0), като продължение на терапията повече от 16 седмици трябва да бъде обмислено внимателно при пациенти без терапевтичен отговор в тези срокове.

Препоръки: Adalimumab

- Adalimumab се препоръчва за терапия на пациенти с тежък псориазис, които отговарят на посочените критерии за тежест на заболяването.

- Терапия с Adalimumab трябва да се започне в лицензиран дозов режим (80 mg подкожно на седмица 0, последвано от 40 mg на седмица 1 и същата доза всяка следваща втора седмица), като ефектът от лечението се отчита на 3-4 месеца.

- Продължителната терапия след 16 седмици трябва внимателно да бъде преоценена при пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период.

- След 16 седмици пациентите с недостатъчен отговор може да имат положителен ефект от повишаването на честотата на дозиране до 40 mg седмично. Ползите и рисковете от продължителната ежеседмична терапия с adalimumab трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след повишаване на честотата на приложение. Ако бъде постигнат задоволителен отговор с повишена честота на приложение, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица. [42]

- Adalimumab е показан за лечение на тежък хроничен плакетен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Препоръчителната доза adalimumab е 0,8 mg/kg телесно тегло (до максимално 40 mg на доза), приложена подкожно веднъж седмично за първите две дози и след това през седмица. Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време. Обемът за инжектиране се избира въз основа на теглото на пациентите (табл. 7).

Таблица 7. Доза на adalimumab според теглото, при деца с псориазис.

ТЕЛЕСНО ТЕГЛО (kg)	ДОЗА ПРИ ПЕДИАТРИЧЕН ПСОРИАЗИС
13 - 16	0.2 ml (10 mg)
17 - 22	0.3 ml (15 mg)
23 - 28	0.4 ml (20 mg)
29 - 34	0.5 ml (25 mg)
35 - 40	0.6 ml (30 mg)
41 - 46	0.7 ml (35 mg)
47+	0.8 ml (40 mg)

- При пациенти, които постигат терапевтичен отговор, лечението може да бъде продължено според клиничните нужди, като данни за ефикасността са налични за период за повече от 3 години [65].

- При необходимост лечението може да бъде преустановено, като при стартиране на повторно лечение се наблюдава достигане на отговор PASI 75 при 87.2% от пациентите на 16-та седмица, независимо от това дали е настъпил рецидив [67].

- Methotrexate може да се препоръча като комедикация при определени клинични условия,

напр. при асоциирана артропатия или за повишаване на ефикасността.

- Съществуват данни, че метотрексат и/или TNF антагонисти може да намалят риска от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с псориазисен артрит/псориазис [68].

10.4. Ustekinumab

10.4.1. Ustekinumab при хроничен плакетен псориазис

Ustekinumab се прилага подкожно в доза 45 mg (при пациенти с тегло под 100 kg) и 90 mg (при пациенти с тегло над 100 kg) на седмица 0.4 и след това на всяка 12-та седмица. При пациенти в юношеска възраст на 12 години и по-възрастни ustekinumab се прилага в доза 0.75 mg/kg за пациенти с тегло под 60 kg, в доза от 45 mg за пациенти с тегло между 60 и 100 kg и в доза от 90 mg при пациенти с тегло над 100 kg. За улеснение в приготвянето на инжекцията с точната доза за пациентите под 60 kg може да се ползва таблица 8.

Таблица 8. (KXII Stelara юни 2015)

Телесно тегло на пациента в момента на инжектирането (kg)	Доза (mg)	Обем на инжекцията (mL)
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Данните в научната литература показват, че Ustekinumab е изключително ефективен при лечение на тежки форми на псориазис [4, 8, 9]. Началото на действието му е бързо и се отчита още на С4 от започване на терапията, като максимална ефективност се наблюдава между С16 и С28 от лечението. В допълнение, данните от нашето наблюдение показват, че терапевтичният ефект е

стабилен, без признаци на релапс до крайния срок на проучването – С52. Тази терапевтична ефективност се поддържа с приложение на продукта на 12-седмични интервали, което го прави изключително удобен за пациента и лекаря, в сравнение с другите биологични продукти и стандартните системни средства за лечение на псориазис [4].

При пациенти, които не са се повлияли от лечение до 28 седмици, трябва да се обмисли прекратяване на терапията [69].

Данните в научната литература показват, че ustekinumab е изключително ефективен при лечение на тежки форми на псориазис [4, 8, 9]. Ефикасността при ustekinumab започва бързо – още на 2-ра седмица се достига PASI 50, а на 4-та седмица – PASI 75 [8].

Тази терапевтична ефективност се поддържа с приложение на продукта на 12-седмични интервали, което го прави изключително удобен за пациента и лекаря, в сравнение с всички други биологични продукти и стандартните системни средства за лечение на псориазис [4, 8].

10.4.2. Ustekinumab сравнен с etanercept при хроничен плакетен псориазис

В клинично сравнително проучване ефикасността на ustekinumab превъзхожда тази на висока доза etanercept при повече от 12-седмичен период [70].

10.4.3. Ustekinumab при дългосрочна терапия на хроничен плакетен псориазис

Ustekinumab демонстрира стабилен клиничен отговор през 5 години непрекъсната терапия. Процентът пациенти от Общата популация, които са постигнали PASI 75 на Седмица 76 са подобни на тези, наблюдавани на Седмица 244, показвайки че повечето пациенти са достигнали и поддържали клиничен отговор през цялото време. Петгодишната непрекъсната терапия с ustekinumab е най-дългосрочната оценка на ефикасността и безопасността, от всички проучвания за псориазис с биологични продукти, проведени досега [71].

Профилът на безопасност на ustekinumab остава благоприятен в това 5-годишно лечение [72].

10.4.4. Ustekinumab и дългосрочно придържане към терапията при хроничен плакетен псориазис

849 пациенти от общо 1 212 (70.0 %) са завършили лечението на Седмица 244 (5-та година) [73].

Дългосрочното придържане към биологичната терапия при пациенти с псориазис е най-голямо при ustekinumab, сравнено с etanercept, adalimumab и infliximab [74].

10.4.5. Ustekinumab и липса на rebound-псориазис при временно прекъсване терапията на хроничен плакетен псориазис

Няма съобщен rebound-псориазис с ustekinumab при пациентите, временно оттеглени от лечението. От 40-та седмица, пациенти достигнали PASI 75

са били ре-рандомизирани да продължат поддържаща терапия с ustekinumab или са били оттеглени от активна терапия. 85.6% от подновилите лечение пациенти достигат PASI 75 в рамките на 12 седмици, с подобни нива на отговор, като във всички групи [8].

10.4.6. Разрешен за употреба при следните индикации:

Ustekinumab е регистриран [69]:

- за лечение на умерен до тежък плакетен псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи ацитретин, циклоsporин, метотрексат (MTX) или фототерапия;
- за лечение на умерен до тежък плакетен псориазис при пациенти в юношеска възраст на 12 години и по-възрастни, при които има недостатъчен контрол или непоносимост към други системни терапии или фототерапии;
- за лечение на активен псориаитичен артрит при възрастни пациенти, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориаитичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD) е бил недостатъчен.

Препоръки: Ustekinumab

- При ustekinumab липсва контраиндикация „Сърдечна недостатъчност клас III/IV по NYHA“, както и поява на демиелинизиращи заболявания, за разлика от TNF α антагонисти [69].
- Максимална ефикасност при лечението с ustekinumab се постига между седмица 24 и седмица 28
- Ustekinumab 90 mg е с доказана възможност за по-висока ефикасност при пациенти с тегло 100 kg, без риск от повишение на нежеланите реакции [8]
- Няма разлика в ефективността на ustekinumab при пациенти неизползвали анти-TNF α терапия, сравнена с тази, при пациенти неотговорили на предишни анти-TNF α лечения [75]
- С ustekinumab е клинично доказана възможността за постигане PASI 75% при „неотговорили“ пациенти (PASI 50% 75% на седмица 28-ма и 40-та) чрез намаляване интервала между приложенията (от 12 месеца на 8 месеца) [71]
- Намаляването на интервала и увеличаването на дозата на ustekinumab (от 45 mg на 90 mg) води до по-голяма ефикасност (достигане PASI 75/90/100%) при пациенти, на които за първи път е направено регулиране на дозата след седмица 52 (при 244 седмици проследяване) [73, 76].

10.5. Secukinumab

10.5.1. Secukinumab при хроничен плакaten псориазис

Secukinumab е лицензиран за лечение на умерено тежък до тежък плакaten псориазис при възрастни, които са кандидати за системна терапия, в доза 300 mg s.c. през първите 4 седмици от лечението (натоварваща доза – общо 5 приложения за този период), след което терапията продължава с приложение на 300 mg s.c. на всеки 4 седмици (поддържаща доза) [46].

Данните от 7 големи, рандомизирани клинични проучвания (с участие на български пациенти с хроничен плакaten псориазис в 2 от тях), публикувани в литературата, показват бързо начало на ефекта от лечението със secukinumab и запазването му до третата година от терапията при благоприятен профил на безопасност [10-16].

10.5.2. Secukinumab, сравнен с други биологични продукти при хроничен плакaten псориазис

Налице са директни сравнителни данни на secukinumab спрямо etanercept и спрямо ustekinumab. Secukinumab показва превъзходство по отношение на ефикасност спрямо etanercept за период до 1 година. Ефектът от лечението със secukinumab настъпва по-бързо спрямо този при etanercept и се запазва във времето за периода до втората година от лечението [10,16]. Secukinumab показва превъзходство спрямо ustekinumab по отношение на ефикасност, изразено чрез отговор PASI 90 на седмица 16 от лечението [15].

10.5.3. Secukinumab при хроничен плакaten псориазис в комбинация с други системни медикаменти

Secukinumab е лицензиран за самостоятелно приложение при хроничен плакaten псориазис [46].

10.5.4. Разрешен за употреба при следните индикации:

Secukinumab е лицензиран за лечение на умерено тежък до тежък плакaten псориазис при възрастни, които са кандидати за системна терапия, в доза 300 mg s.c. през първите 4 седмици от лечението (натоварваща доза – общо 5 приложения за този период), след което терапията продължава с приложение на 300 mg s.c. на всеки 4 седмици (поддържаща доза) [46].

Препоръки: Secukinumab

- При лечение на плакaten псориазис със secukinumab наличните данни показват, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 16 седмици лечение [46].
- Необходимо е да се обмисли преустановяване на лечението със secukinumab при пациенти, които не показват повлияване до 16-та седмица от лечението. При част от пациентите, при които първоначално има частично повлияване, е възможно подобрене, при продължаване на

лечението след 16-та седмица [46].

- При пациенти, които постигат терапевтичен отговор, лечението може да бъде продължено според клиничните нужди, като към момента на публикуване на настоящия Консенсус, данни за ефикасността на secukinumab са налични за период до 3 години [77].
- При необходимост лечението може да бъде временно преустановено. То може да бъде започнато повторно, като 94.8 % от болните постигат отговор PASI 75 в рамките на 12-та седмица и 70.3% от подновилите лечението пациенти постигат PASI 90 на 12-та седмица [16].

11. Ефект от терапията с биологични продукти при пустулозен псориазис

Генерализиран пустулозен псориазис

Съществуват малко данни относно лечението на генерализиран пустулозен псориазис с биологични продукти, което се обяснява с рядката поява на заболяването и липсата на достатъчно опит при лечението с биологичните продукти. Infliximab е прилаган успешно в лечението на генерализиран пустулозен псориазис [78, 79]. Etanercept също показва ефективност при лечението на генерализиран пустулозен псориазис [80]. Ограничени са данните за лечение на генерализиран пустулозен псориазис при деца с биологични продукти [81, 82].

12. Ефект от терапията с биологични продукти при еритродермичен псориазис

В единственото проведено в България проучване се отчита добър ефект от приложението на всички биологични продукти при еритродермичен псориазис [4]. Съществуват и други проучвания, които показват добро повлияване на пациенти с еритродермичен псориазис след приложение на Etanercept [83] и Infliximab [84-86].

Препоръки: при редки типове псориазис, включително пустулозен и еритродермичен

- Биологичните продукти до момента не са показани за лечение на палмоплантарен псориазис.
- TNF- α антагонистите могат да са средство на избор при пациентите с тежка, инвалидизираща акропустулоза (Acrodermatitis continua тип Hallopeau), които не отговарят на стандартната системна терапия.
- TNF- α антагонистите са средство на избор при пациенти с генерализиран пустулозен псориазис.
- TNF- α антагонистите (Infliximab и Etanercept) са средство на избор при еритродермичен псориазис.

13. Използването на биологични продукти в комбинация с фототерапия

Все още няма достатъчно доказателства в подкрепа на комбинацията на NB-UVB фототерапията с биологични продукти. Необходими са рандомизирани проучвания с контроли, сравняващи ефекта

от комбинираното лечение и монотерапията с биологични агенти.

14. Нежеланите ефекти

14.1. Преглед на нежеланите ефекти

14.1.1. Etanercept

Etanercept се отличава с относителна безопасност при краткосрочно лечение, като рискът от органна недостатъчност (като например бъбречна или чернодробна) е минимален [87]. Най-често наблюдаваните странични реакции, свързани с приложението на Etanercept, са кожни реакции на мястото на апликация, главоболие и инфекции на горните дихателни пътища. Местните реакции от страна на кожата възникват средно 3-5 дни след апликацията на Etanercept и по правило не налагат преустановяване на терапията. Честотата на тези реакции през първия месец от започване на лечението е най-голяма и намалява при последващите приложения. Лечението с TNF- α антагонисти е свързано с повишен риск от поява на инфекции [4, 47]. В около 21% от случаите се засяга кожата, като етиологични агенти могат да бъдат бактерии, вируси или гъби, с разпределение съответно в 53%, 30.5% и 6.5% от случаите [47]. Резултатите от проучванията на Papp и сътр. [48] и Tying и сътр. [87] показват, че от общо 108 пациенти, завършили 48-месечен курс на лечение с Etanercept, поносимостта на продукта е добра и липсват данни за кумулативна токсичност. Не се наблюдава повишение на честотата на нежеланите ефекти, както и на тежките странични реакции, включително инфекции, неоплазии и сърдечносъдови инциденти при продължително лечение с Etanercept. Най-често съобщавани са инфекциите от страна на синусите, назофаринкса и горните дихателни пътища. Липсват съобщения за развитие на туберкулоза или опортюнистични инфекции, както и за поява на лимфом или малигнен меланом в хода на клиничните наблюдения. Tying и сътр. [87] съобщават за 12 случая на немеланомни кожни тумори и 7 на извънкожни неоплазии, без да се отчита повишение на честотата на тежките малигнени заболявания в хода на провежданото лечение с Etanercept. Пряка връзка между развитието на тежки сърдечносъдови инциденти и терапията с Etanercept е установена при два случая на миокарден инфаркт и един на застойна сърдечна недостатъчност.

14.1.2. Infliximab

Българският опит в лечението с Infliximab показва добра поносимост на продукта и наличие на сериозни странични действия при 16% от случаите, включително полиорганна недостатъчност и екзитус (3%) [4]. Тези данни са близки до резултатите от проучването на Chaudhari и сътр. [56], при което честотата на поява на сериозни странични реакции достига 18%. При лечение с Infliximab често се установява повишение на чернодробните трансаминази, обикновено преходно и асимптоматично, но в литературата са описани и редки случаи

на развитие на тежък хепатит и остра чернодробна недостатъчност, водещи до трансплантация или екзитус.

При пациенти, лекувани с TNF- α блокери, често се образуват ANA и anti-dsDNA, като появата им може да служи като маркер за предстояща загуба на терапевтична ефективност [88]. Появата на тези антитела рядко се манифестира клинично, като при симптоматични пациенти анти-TNF-индуцираният лупус може да се манифестира като хроничен, субакутен или системен лупус еритематозус. Клиничната и лабораторна находка наподобява тази на идиопатичното заболяване, но много рядко се засягат ЦНС и бъбреците и заболяването по правило отзвучава след преустановяване на лечението [89].

Приложението на TNF- α инхибитори е свързано с повишен риск от поява на инфекции, като най-често срещани са инфекциите на горните дихателни пътища [90]. Развитието на тежки инфекции е необичайно, като рискът за появата им е по-голям при пациенти с подлежащо предразполагащо заболяване. Според Brimhall и сътр. [91], редки опортюнистични инфекции, включително Histoplasmosis, Listeriosis, Coccidioidomycosis, Cryptococcosis, Aspergillosis, Candidosis, Pneumocystis carinii пневмония и атипични микобактерии, се срещат по-често при пациенти, лекувани с Infliximab или Adalimumab, в сравнение с тези, лекувани с Etanercept. Резултатите от проспективно клинично наблюдение на Dixon и сътр. показват по-голяма честота на бактериални кожни инфекции – Erysipelas, Furunculosis, Abscessus, Cellulitis и Paronychia, гъбични и вирусни – Herpes zoster инфекции, в групата на TNF- α блокери [92]. Най-често срещани нежелани реакции, свързани с приложението на Infliximab, са леки до средни по тежест инфузионни реакции, които по правило не налагат преустановяване на лечението. Прието е реакции, които възникват в първите 24 часа след инфузията, да се означават като остри, докато тези, манифестиращи се в срок от 24 часа до 14 дни след инфузията, да се означават като реакции от забавен тип. При повечето пациенти, които развиват инфузионни реакции, се установяват повишени титри на антитела срещу Infliximab [40]. В проучването на Кадурина [4] са наблюдавани леки форми на инфузионни реакции, включващи мравучкане и сърбеж, втрисане и общо неразположение с обща физическа слабост, опресия в гръдната област, преходни ставни болки, обхващащи малките стави, гадене, главоболие и фебрилитет. Тези странични действия се проявяват основно при първата апликация на продукта.

Според Smith и сътр. [2], терапията с TNF- α блокери е свързана с риск от поява или влошаване на демиелинизиращи заболявания на централната или периферна нервна система, включително множествена склероза, като в някои случаи клиничните симптоми намаляват, въпреки продължаването на терапията с тези агенти, докато в други

резолюция на оплакванията настъпва след преустановяване на лечението. Спорен е въпросът относно включването на TNF- α антагонисти при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Brimhall и сътр. [91] установяват повишена смъртност в резултат на конгестивна сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с Infliximab във високи дози – 10 mg/kg. Hanaue и сътр. [93] доказват много по-малка вероятност от развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с Infliximab, в сравнение с тези, които не провеждат такова.

Известно е, че при пациенти с псориазис рискът от развитие на кожни тумори е по-голям в сравнение с общата популация, главно поради предхождаща терапия с карциногенни средства и тяхната кумулативна токсичност. Menter и сътр. [60] установяват развитие на немеланомни кожни тумори – Carcinoma spinocellulare и Carcinoma basocellulare, при пациентите в групата на Infliximab, като при всички засегнати пациенти са налице анамнестични данни за проведена в миналото фототерапия.

14.1.3. Adalimumab

Adalimumab се отличава с относителна безопасност при дългосрочно лечение на пациенти със средно тежък до тежък плакетен псориазис [4, 7, 66]. Повечето нежелани реакции се определят като леки, което не налага преустановяване на терапията с Adalimumab. Adalimumab има установен профил на безопасност, доказан при псориазис и при останалите индикации. ESPRIT (10-Year post-marketing surveillance registry of adalimumab) е 10-годишен регистър за проспективно наблюдение, който оценява дългосрочната безопасност и ефикасност на лечението на 6059 пациенти с умерено до тежък плакетен псориазис с adalimumab в рутинната клинична практика. Регистърът е стартирал през септември 2008 г. и все още продължава. Публикувани са пет годишните резултати от ESPRIT, които подкрепят данните за консистентен дългосрочен профил безопасност на adalimumab, без наличие на нови сигнали [92].

Според Smith и сътр. [2], реакциите на мястото на апликация (еритем, сърбеж, болка, оток, хеморагии) се срещат при 15% от лекуваните пациенти, но обикновено не водят до преустановяване на терапията. В проучването на Кадурина [4] се отчита сходна честота на поява на инжекционни реакции, изразяващи се с еритем, сърбеж, хеморагии, болка и подуване. Тези локални реакции показват преходен характер и отзвучават в рамките на няколко часа до 1 ден, като хеморагичният обрив претърпява обратно развитие в рамките на 7 дни. Степента им на проявление е окачествена като лека и нито един пациент не е преустановил лечението по този повод. В същото проучване страничните реакции, проявяващи се непосредствено след апликацията на Adalimumab, са свързани със субективно усещане за главоболие, грипоподобен синдром, проявяващ се с лек

фебрилитет до 37.5°C, общо неразположение и мускулна слабост [4]. Характерът на тези проявления е бързопреходен и няма пряка зависимост с поредността на апликацията. Найчесто наблюдаваните странични действия в проучването на Gordon и сътр. [64] при лечение с Adalimumab са назофарингит и инфекции на горните дихателни пътища, без авторите да установяват пряка зависимост от приложението на Adalimumab и без нужда от прекратяване на това лечение.

Честотата на поява на инфекции при лечение с Adalimumab е ниска [4, 64].

Поява на сериозни странични действия (мигрена, бронхит, остеоартрит, нефролитиаза, палпитации, исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдови инциденти, карцином на млечната жлеза, аденокарцином на стомаха и малигнен меланом) е наблюдавана при пациентите, получаващи Adalimumab [65].

Menter и сътр. [7] отчитат добра поносимост към Adalimumab и не установяват пряка връзка между терапията с Adalimumab и честотата на поява на тежки инфекции. Те не съобщават за развитие на лимфом, lupus-like syndrome или демиелинизиращи заболявания сред пациентите, лекувани с Adalimumab, което се потвърждава и от проучването на Кадурина [4].

14.1.4. Ustekinumab

Данните от проучвания върху безопасността от приложение на Ustekinumab показват, че честотата на поява на странични реакции по време на лечението с Ustekinumab е близка до тази в плацебо групата и не показва зависимост от дозата или честотата на дозирането. Най-често съобщаваните странични реакции при пациентите на поддържаща терапия с Ustekinumab са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, артралгия и др. [4, 8, 9].

Най-често наблюдаваните местни странични реакции при апликация на Ustekinumab са еритем и сърбеж. Страничните реакции, проявяващи се непосредствено след апликацията на Ustekinumab, включват: главоболие, общо неразположение, мускулна слабост, артралгична болка, засягаща предимно големите стави – раменни, коленни и глезенни, и лек фебрилитет до 37.5°C, като честотата им варира от 5 до 8%. Характерът на тези проявления е бързопреходен и няма пряка зависимост с поредността на апликацията [4, 8, 9].

Честотата на поява на инфекции по време на лечението с Ustekinumab е ниска и според различни проучвания достига до 15% [4, 8, 9]. Досега в литературата няма съобщения за появата на туберкулоза, лимфоми или демиелинизиращи заболявания при пациенти, лекувани с Ustekinumab.

14.1.5. Secukinumab

Обобщените данни от проучвания показват, че най-честите странични действия при secukinumab са инфекции на горни дихателни пътища (най-често

назофарингит, ринит). В плацебо-контролирания период на клиничните проучвания при плакетен псориазис инфекции се съобщават при 28.7% от пациентите на лечение с secukinumab спрямо 18.9% при пациентите на лечение с плацебо. Болшинството от инфекциите не са били сериозни и са били леки до умерени по тежест инфекции на горни дихателни пътища, като назофарингит, които не изискват преустановяване на лечението [46]. Повишената честота на леки до умерени лигавични и кожни кандида инфекции със secukinumab е консистентна с ролята на IL-17A при защитата на гостоприемника от кандидози. Според обобщен анализ на 10 проучвания – кандидоза се появява с ниска честота. Честотата е по-висока при secukinumab 300 mg, докато при secukinumab 150 mg е сходна с плацебо и etanercept. Всички случаи на кандидоза отшумяват или самостоятелно или са отговорили на стандартно антимикотично лечение. Нито един от случаите не е довел до спиране на лечението [93]. В клиничните проучвания при псориазис неутропения се наблюдава по-често при secukinumab отколкото при плацебо, но повечето случаи са леки, преходни и търпят обратно развитие [46]. Данни от проучвания показват редки случаи на уртикария и анафилактични реакции към secukinumab [46]. По отношение на сърдечно-съдови инциденти, сравнителни данни на secukinumab спрямо etanercept показват, че честотата им е сравнима за едногодишен период на лечение [94]. Данните по отношение на имуногенност в дългосрочен план – до 3-годишна терапия, показват, че при <1% от болните с псориазис, лекувани със secukinumab, се образуват антитела срещу медикамента [77].”

14.2. Терапия с TNF-α антагонисти

14.2.1. Инфекции: бактериални, микобактериални, вирусни

Данните от клиничните проучвания показват високи нива на развитие на инфекции, но не повисоки в сравнение с плацебо групата. Базата данни показва висок риск от кожни и мекотъканни инфекции (Erysipelas, Cellulitis, Furunculosis, Folliculitis, Paronychia и др.), в сравнение със стандартните антиревматични лекарства (DMRADs) [95]. Повишен риск от поява на Herpes zoster се наблюдава при пациенти с ревматологични заболявания, провеждащи лечение с TNF-α моноклонални антитела (без Etanercept) [96]. При съпоставяне на тази честота с възрастта, тежестта на ревматоидния артрит и употребата на кортикостероиди се установява по-висок риск от терапията с моноклоналните антитела.

14.2.2. Реактивация на туберкулоза

Рискът от развитие на туберкулоза е по-голям при лечението с моноклоналните антитела (Infliximab и Adalimumab), в сравнение с Etanercept [97, 98].

Препоръки: биологични продукти и риск от инфекция

- Пациентите на биологични продукти трябва да

се мониторира за ранни признаци и симптоми на инфекция през целия период на лечение.

- Пациентите на биологични продукти трябва да бъдат предупреждавани за риска от поява на Salmonella и Listeria и не трябва да консумират сурови или частично термично обработени млечни, рибни и месни продукти, както и непастеризирано мляко и млечни продукти.
- Всички пациенти трябва да бъдат скринирани за наличието на активна и латентна туберкулоза преди стартиране на лечението с биологични продукти, с повишено внимание към рисковите групи.
- Пациенти с активна или латентна туберкулоза трябва да проведат съответно лечение преди включване към биологична терапия.
- По време на лечението с биологични продукти, както и 6 месеца след приключването му, е необходимо проследяване на пациентите за развитие на туберкулоза, с особен акцент върху екстрапулмоналните, атипични и дисеминирани форми на инфекция, както и при пациенти със съпътстваща имunosупресив на терапия.

14.2.3. Малигненост

Най-общо не се установява повишен риск от злокачествени заболявания при пациенти с псориазис, провеждащи терапия с TNF-α антагонисти. Данните от пациенти с ревматологични заболявания не показват повишен риск от развитие на лимфом или солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-α антагонисти, в сравнение със стандартната антиревматична терапия [99]. Противоречиви данни относно риска от развитие на малигнен лимфом има при пациенти с тежък ревматоиден артрит, поради факта, че самият ревматоиден артрит е рисков фактор за развитие на лимфом. Приложението на Infliximab и Adalimumab рядко се асоциира с развитие на Т-клетъчен лимфом [100]. Повишен риск от развитие на немеланомни кожни тумори и тенденция към повишен риск от меланом се съобщават в обширно проучване, сравняващо честотата на неоплазии при пациенти с ревматоиден артрит, провеждащи биологична терапия, с тази в общата популация [101].

Ретроспективният анализ на Lebwohl и сътр. [102] при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Etanercept, не показва повишена честота на поява на Carcinoma spinocellulare.

Препоръки: Биологична терапия и малигнени заболявания

- Всички пациенти трябва да се скринират преди включване на биологично лечение (анамнеза за настоящи или минали злокачествени заболявания) и проследявани за поява на такива в хода на лечението.
- Пациентите трябва да бъдат насърчавани в участието в скринингови програми за злокачествени заболявания.
- Приложението на биологични средства трябва да се избягва при пациенти с анамнеза за

неоплазии, освен ако последните не са диагностицирани и лекувани преди повече от 5 години и/или когато вероятността за излекуване е голяма (това включва адекватно лекувани немеланомни кожни тумори).

- Препоръчва се рутинна и щателна дерматологична оценка за наличие на кожни тумори, включително меланом по време на лечението с биологични продукти, особено при пациенти с повишен риск, установен при първоначалната визита.
- Относителна контраиндикация за провеждане на биологично лечение са предхождаща PUVA (>200) и/или UVB (>350) фототерапия, особено ако е последвана от Cyclosporin.

14.2.4. Сърдечносъдови заболявания

Рисковете от терапия с TNF- α антагонисти в контекста на сърдечната недостатъчност са посочени за първи път при проучвания при тежка застойна сърдечна недостатъчност [New York Heart Association (NYHA) клас III и IV, левокамерна фракция на изтласкване <35%], като лечението е прекратено преждевременно поради увеличената смъртност при приложението на високи дози Infliximab. Подобно проучване с Etanercept не показва такива ползи [103].

Препоръки: Сърдечносъдови заболявания и TNF антагонисти

- Терапията с TNF антагонисти трябва да се избягва при пациенти с тежка (NYHA клас III и IV) сърдечна недостатъчност.
- На пациентите с компенсирани (NYHA клас I и II) сърдечна недостатъчност трябва да бъде извършена скринираща ехокардиография, а на тези с фракция на изтласкване <50% от нормалната не трябва да се прилага терапия с TNF-антагонист.
- Лечението трябва да бъде прекратено при появата на нови симптоми или влошаване на предшестваща сърдечна недостатъчност.

14.2.5. Неврологични заболявания

Терапията с TNF-антагонисти е асоциирана с развитие или влошаване на демиелинизиращи заболявания, въпреки че липсват убедителни доказателства за причинно-следствена връзка. Такива случаи са докладвани и при трите продукта от групата на TNF- α блокерите (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) [104].

Препоръки: демиелинизация и TNF- α антагонисти

- TNF- α антагонисти трябва да се избягват при пациенти с анамнеза за демиелинизиращо заболяване и да се прилагат с повишено внимание при лица с фамилна обремененост.
- Ако по време на лечение с TNF- α блокери се развият неврологични симптоми, предполагащи демиелинизация, лечението трябва да бъде прекратено и да се потърси специализирана медицинска помощ.

14.2.6. Парадоксални явления

В литературата са описани повече от 120 случая на индукция или екзацербация на псориазис при пациенти, третирани с TNF- α антагонисти по повод ревматологични заболявания или псориазис [105, 106].

Има съобщения за поява на грануломатозни реакции, в частност засягащи белия дроб (в някои случаи неотличими от саркоидоза [107]), васкулит на малките кръвоносни съдове [108] и увеит [109] при пациенти, лекувани с TNF- α антагонисти по повод ревматологични заболявания.

14.3. Терапия с биологични продукти, насочени срещу интерлевкин 17A

14.3.1. Инфекции

Secukinumab има потенциал да повишава риска от инфекции. В клиничните изпитвания са наблюдавани инфекции при пациентите, получаващи secukinumab. Повечето от тях са били леки до умерени по тежест инфекции на горни дихателни пътища като назофарингит и не са изисквали преустановяване на лечението. Необходимо е повишено внимание, когато се обмисля употребата на secukinumab при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивираща инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи наличието на инфекция. Ако някой пациент развие сериозна инфекция, той трябва внимателно да се наблюдава и secukinumab не трябва да се прилага, докато инфекцията отзвучи [46].

14.3.2. Реактивация на туберкулоза

Не се съобщава за повишена податливост към туберкулоза от клиничните изпитвания [46].

Препоръки: реактивация на туберкулоза и биологични продукти, насочени срещу интерлевкин 17A

Secukinumab не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза. Трябва да се обмисли провеждането на противотуберкулозна терапия преди започване на лечението със secukinumab при пациентите с латентна туберкулоза [46].

14.3.3. Болест на Крон

Необходимо е повишено внимание при назначаване на secukinumab при пациенти с болест на Крон, тъй като по време на клиничните изпитвания е наблюдавано обостряне на болестта на Крон, в някои случаи сериозно както в групата на secukinumab, така и в групата на плацебо [46].

Препоръки: Болест на Крон и биологични продукти, насочени срещу интерлевкин 17A

Пациентите, които са на лечение със secukinumab и имат болест на Крон трябва да бъдат проследени внимателно [46].

14.3.4. Реакции на свръхчувствителност

В клиничните изпитвания са наблюдавани редки

случаи на анафилактични реакции при пациенти, лекувани със secukinumab [46].

Препоръки: Реакции на свръхчувствителност и биологични продукти, насочени срещу интерлевкин 17A

Ако се появи анафилактична реакция или други реакции на свръхчувствителност, приложението на secukinumab трябва незабавно да се спре и да се започне съответната терапия [46].

15. Препоръки за употреба на биологична терапия през периоперативния период в плановата хирургия

- До натрупването на повече доказателства относно риска от периоперативно приложение на биологични средства при псориазис и/или псориазисен артрит се препоръчва терапията с TNF- α антагонисти да бъде прекратена за срок не по-малък от четири полуживота на лекарствения продукт преди сериозна операция (2 седмици за Etanercept, 6-8 седмици за Adalimumab, 4-6 седмици за Infliximab).
- Въпреки че няма данни за Ustekinumab, се препоръчва прекратяване на приложението му 12 седмици преди големи операции (което е четири полуживота преди операцията).
- Биологичната терапия може да бъде започната отново постоперативно, ако няма данни за инфекция и зарастването на раната е задоволително.

16. Употребата на биологична терапия при пациенти с хронични вирусни инфекции (включително хепатит В и С и HIV)

16.1. Хепатит С

TNF- α участва в хепатит С-индуцираното увреждане на хепатоцитите и в резистентността на лечение с Interferon alfa-2b. Ролята на TNF- α блокадата е обект на проучване в едно рандомизирано, плацебоконтролирано проучване във фаза II на клинично изпитание, при което Etanercept (24 седмици, 19 пациенти) е прилаган като адювантна терапия на Ribavirin и Interferon [110]. Резултатите показват, че Etanercept подобрява вирусното изчистване, без да се наблюдава значително увеличение на страничните ефекти. Данните от редица публикувани клинични случаи [111-113] също говорят в полза на успешната употреба на TNF- α терапията при ревматологични заболявания и при хепатит С-позитивни пациенти, без нарастване на хепатотоксичността или вирусната репликация.

16.2. Хепатит В

За разлика от хепатит С, TNF- α може да играе роля в изчистването и контрола на хепатит В вируса. Има съобщения за тежка (и понякога фатална) реактивация на латентна хепатит В-вирусна инфекция [114].

16.3. HIV

Безопасността на биологичната терапия в контекста на една HIV инфекция е неясна, но тази

група заслужава особено внимание. Парадоксално, TNF- α участва в прогресията на заболяването при HIV-асоциираната туберкулоза. Данните от проучване [115] относно предимствата на Etanercept като адювантна терапия в тези случаи показват тенденция към подобрене в групата на Etanercept, както и липса на повишена токсичност, в сравнение със стандартната антитуберкулозна терапия. Има няколко съобщения за успешна употреба на TNF- α инхибитори при пациенти с ревматологични заболявания, които са HIV позитивни [114].

16.4. Херпесни вируси

Рисковете от реактивация на латентна херпесвирусна инфекция при пациенти с псориазис са неизвестни, въпреки че има спорадични случаи на тежки дисеминирани инфекции с CMV и Varicella-zoster [114] в хода на лечението с TNF- α инхибитори. Данните в литературата показват също повишен риск от развитие на Herpes zoster при лечение с Adalimumab и Infliximab при пациенти с ревматологични заболявания [96].

При пациенти с болест на Крон, лекувани с Infliximab, няма данни за реактивация на JCV, Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus (HHV)-6, HHV-7, HHV-8 или CMV в серума на болните посредством полимеразно-верижна реакция (PCR) [116]. Подобно проучване, измерващо вирусната ДНК в плазмата и в периферни кръвни мононуклеарни клетки при пациенти с ревматоиден артрит през първите 6 седмици от лечението с Infliximab, не открива доказателства за реактивация на EBV, CMV или HHV-6. Друго дългосрочно проучване проследява само EBV (измерван в мононуклеарни клетки чрез PCR) при пациенти с ревматоиден артрит, за период до 5 години показва стабилни нива при пациентите на Etanercept и Infliximab [117].

Рисковете от реактивация на херпесвирусна инфекция при лечението с Efalizumab и Ustekinumab са неизвестни. По отношение на Efalizumab обаче съществуват доказателства за възможна реактивация на JCV.

Препоръки: Употребата на биологични средства при пациенти с хронични вирусни инфекции

- Няма достатъчно данни, за да се препоръча лечение с биологична терапия при пациенти с доказани хронични, потенциално опасни вирусни инфекции и клиницистите трябва да се допитват до специалист за всеки отделен случай.
- Няма достатъчно данни в подкрепа на приложението на Etanercept при пациенти, носители на хепатит С вирус, при условие че те са акуратно изследвани и проследявани в хода на лечението.
- TNF- α терапията трябва да се избягва при хронични носители на хепатит В вирус поради риска от реактивация на последния.

17. Употреба на биологичната терапия и ваксинация

Едновременно със secukinumab не трябва да се прилагат живи ваксини. При пациентите, получаващи secukinumab могат да се прилагат инактивирани

или убити ваксини. Налице са данни от едно проучване, според които след прилагане на менингококова ваксина и инактивирана ваксина срещу грип, сходен процент здрави доброволци, третирани със secukinumab 150 mg и такива, третирани с плацебо, са били в състояние да изградят адекватен имунен отговор от поне 4-кратно повишаване на титъра на антителата срещу приложените менингококова и противогрипна ваксина. Данните предполагат, че secukinumab не потиска хуморалния имунен отговор към менингококова и противогрипна ваксина [46].

Живите и живите атенюирани ваксини – BCG, морбили-паротит-рубеола, жълта треска и орална полиомиелитна, могат да причинят тежки или фатални инфекции при имunosупресирани индивиди, поради екстензивната репликация на ваксиналните щамове, и следователно са контраиндицирани при пациенти, провеждащи биологична терапия [118]. Няма достатъчно данни, за да бъдат препоръчани безопасни срокове за започване на биологична терапия след приложението на живи ваксини. Специфични указания са дадени само в упътването за Ustekinumab (например да не се включва 15 седмици преди и 2 седмици след приложението на жива ваксина). Няма данни относно рисковете при пациенти на биологична терапия, контактни с лица, на които е приложена жива ваксина (риск от вторично предаване на инфекция от живите ваксини). Прието е, че ваксинациите не са контраиндицирани при роднини на пациентите, които са имunosупресирани [118].

Инактивираните ваксини са безопасни за пациентите на биологична терапия [118]. Няколко проучвания, имащи за цел да дадат отговор на въпроса дали ваксинацията осигурява адекватна протекция срещу инфекции, установяват, че по отношение на пневмококовата ваксина няма данни за значително нарушение в хуморалния имунитет при монотерапия с Infliximab, Etanercept или Adalimumab [119-121], въпреки че данните за Adalimumab се ограничават в измерването на хуморалния отговор до 1 седмица след терапията [122]. Резултатите от рандомизирано, контролирано проучване при пациенти с псориатичен артрит показват, че приложението на Methotrexate е свързано със значително намаление на хуморалния отговор към пневмококовата ваксина, в сравнение с Etanercept или плацебо групата [121]. В подкрепа на тези резултати са и данните от други проучвания, които показват, че монотерапията с Methotrexate или комбинираната терапия на Methotrexate с TNF- α антагонист е свързана с намалено образуване на антитела и е важен индикатор за слаб отговор [119, 120]. По отношение на противогрипната ваксина данните показват, че хуморалните реакции са намалени при пациенти на лечение с Infliximab, Etanercept или Adalimumab [123], въпреки че антителата достигат нива, осигуряващи клинична протекция при повечето пациенти. Нормален отговор към противогрипната ваксина е установен в голямо рандомизирано проучване с Adalimumab (сравнен с плацебо), въпреки че това рефlekтира от факта, че

ваксинацията е направена само 1 седмица след лечението [122].

Има малко данни за това какъв период трябва да има от прекратяването на лекарствения продукт до приложението на инактивирана ваксина, за да се постигне оптимален имунологичен отговор.

Препоръки: Употребата на биологични продукти и ваксини

- Изискванията за ваксинации трябва да бъдат преразгледани и дискутирани преди началото на биологичната терапия в съответствие с указанията на Здравното министерство.
- Пациентите не трябва да получават живи или живи атенюирани ваксини по-малко от 2 седмици преди, по време на и 6 месеца след прекратяването на биологичната терапия.
- Инактивираните ваксини са безопасни за приложение едновременно с биологичната терапия.
- По възможност инактивираните ваксини трябва да се прилагат 2 седмици преди започването на терапията, за да се осигури оптимален имунен отговор.
- Клиницистите трябва да знаят, че TNF- α монотерапията може да доведе до редуциране на хуморалния отговор към противогрипната ваксина, както и че TNF- α антагонистите в комбинация с Methotrexate (само) могат да доведат до редуциране на хуморалния отговор към пневмококовата ваксина.
- Пациентите трябва да бъдат информирани относно поставянето на пневмококова ваксина и противогрипна ваксина ежегодно в хода на биологичната терапия.

18. Как да назначаваме терапия?

18.1. Информирано съгласие на пациента

Пациентите трябва подробно да бъдат информирани относно ползите и рисковете от терапията с биологични средства. Необходимо е да се получи писмено информирано съгласие, като на пациента трябва да бъде предоставено достатъчно време за обмисляне на такова решение.

18.2. Предлечебна оценка и мониториране

Преди започване на терапия с биологични средства, с оглед изключване на евентуални противопоказания за провеждането, се препоръчва снемане на щателна анамнеза от пациента, извършване на пълен физикален преглед, кръвни тестове - ПКК с ДКК, показатели за чернодробна и бъбречна функция, хепатитни маркери (HBV, HCV), автоантитела (ANA, antidsDNA), анализ на урина (включително тест за бременност при жени в детеродна възраст), Mantoux тест, рентгенографско изследване на гръден кош и ЕКГ.

Оценка на риска от туберкулоза при пациенти с предстояща TNF- α терапия

Голяма роля при оценка на риска от туберкулоза

при пациенти, подложени на имunosупресивно лечение, имат IGRA тестовите (interferon gamma release assay) – QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Ltd.Carnegie, Vic., Australia) и T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, U.K.). Тези тестове представят *in vitro* тестове, основаващи се на освобождаването на interferon gamma при стимулация с *Mycobacterium tuberculosis*-специфични антигени (ESAT-6, CFP-10, TB7.7). QuantiFERON е по-евтин от T-SPOT®.TB, но се отличава с по-малка чувствителност. Предимство на тези тестове дава по-голямата им специфичност, поради липсата на кръстосана реакция с BCG или повечето (но не всички) атипични микобактерии. Те са доказали своята приложимост в идентифицирането на латентна туберкулоза, но тяхното място в скринирането на нискорискови индивиди е все още неясно. Повторните туберкулинови кожни тестове могат да доведат до усилено освобождаване на interferon gamma *in vitro*, и оттук до фалшиво-позитивен резултат.

18.3. Мониторирание

Необходимо е проследяване за развитие на туберкулоза по време на и до 6 месеца след спиране на лечението с биологични продукти. Към високорисковите пациенти се причисляват: скорошни имигранти от страни с висока честота на заболяването, наркомани и работещи във високорискова среда (затвори, домове за бездомни), медицински персонал, лица с рискови заболявания, като диабет, хронична бъбречна недостатъчност, хематологични заболявания, състояния, изискващи продължителна употреба на кортикостероиди или друга имunosупресивна терапия, мастектомия/йеюноилеален байпас [124].

Препоръки: Оценка и мониториране на туберкулозата

- Предпочитани скринингови тестове преди започване на лечение при пациенти, които не провеждат имunosупресивна терапия остават рентгенографското изследване на гръден кош и Манту тестът.
- Туберкулиновият тест не е валиден при пациенти, които вече са подложени на имunosупресивна терапия (напр. Methotrexate). IGRA тестовите могат да се приложат в тези случаи. T-SPOT®.TB тестът показва по-голяма чувствителност при пациенти на имunosупресивна терапия.
- Пациенти, показващи признаци на туберкулоза или с анамнеза за провеждано в миналото лечение на туберкулоза, трябва да бъдат насочени към специалист фтизиатър.
- Пациенти, чиито резултати показват наличие на латентна туберкулоза, трябва да бъдат оценени от гледна точка на риска и да се включат на профилактично антитуберкулозно лечение.
- Когато е показано започване на антитуберкулозно лечение, пациентите трябва да завършат 2-месечен курс на лечение, преди да започнат

биологичната терапия – или с Isoniazid (пълнен курс на лечение – 6 месеца), или с Rifampicin плюс Isoniazid (пълнен курс на лечение – 3 месеца), или само с Rifampicin (пълнен курс на лечение – минимум 4 месеца).

- Необходимо е проследяване за развитие на туберкулоза по време на и до 6 месеца след спиране на лечението с биологични продукти, особено при пациентите с висок риск.
- При пациентите, които провеждат биологична терапия за повече от 1 година и показват негативни скринингови тестове за туберкулоза при започването на терапията, се препоръчва ежегодно извършване на някой от достъпните IGRA тестове.

18.4. Как пациентите трябва да преминават от една терапия на друга?

В практиката се налага превключване от стандартна системна терапия към биологична терапия, от една биологична терапия към друга (същата или от друг клас) или от биологична терапия към стандартна системна терапия. Необходимо е да се направи пауза (продължителността на която е дискутирана по-долу) между приема на едно лекарство средство и този на друго, като по този начин претерапевтичните изследвания се извършват при минимална имunosупресия. По-често обаче този период на превключване обхваща последователно преминаване от една терапия към друга без „изчистване“ или припокриване между двете терапии, особено в случаите, при които внезапното спиране на лечението е свързано с риск от влошаване на заболяването.

Всички цитирани рандомизирани контролирани проучвания изискват прекратяване на стандартната системна терапия за минимум 4 седмици и биологичната терапия (за проучванията с Ustekinumab) за 3 месеца преди започване на биологично лечение.

В случаите, когато периодът на „изчистване“ е невъзможен, трябва да се отбележи, че данните относно безопасността на TNF- α инхибиторите показват допълнителен риск от поява на инфекция при едновременно приложение на имunosупресори. В допълнение, при неуспешно лечение загубата на терапевтична ефективност към дадено средство при псориазис не е равнозначна на цялостна загуба на фармакологична активност. Това се отнася особено за превключването от една биологична терапия на друга, имайки предвид факта, че макар тези лечения да са таргетни, последващите имунологични процеси са сложни. Стандартното лечение трябва да бъде рационализирано, когато това е възможно, и спряно (или да се намали дозата) при постигане на терапевтичен отговор към биологичното лечение. Едновременното приложение на Methotrexate и TNF- α антагонисти, както и комбинираното приложение на Etanercept и Acitretin, не е свързано с повишена токсичност.

При преминаване от една биологична терапия на друга биологична терапия е необходимо да се избягва припокриването на терапиите. По правило времето, необходимо за изчистването на дадено лекарство от организма, се равнява на 4 пъти терминалният полуживот на това лекарство и следователно това е препоръчителният интервал между терапиите.

Препоръки: Преминаване от една терапия на друга

- Стандартната терапия (с изключение на methotrexate) трябва да бъде прекратена за 4 седмици преди започването на биологична терапия, когато е възможно, за да се минимализира рискът от инфекция и да се установи тежестта на заболяването преди започване на лечението. Когато е необходимо, methotrexate ко-терапията може да бъде продължена с минимална доза.
- Където спирането на стандартната системна терапия е свързано с риск от изостряне или дестабилизиране на болестта, употребата на съпътстваща системна терапия трябва да се рационализира по време на транзитния период и да се спре в момента, в който се установи терапевтичен ефект от биологичната терапия.

- Когато се преминава от една биологична терапия на друга биологична, трябва да се избягва наслагване, като препоръчителният интервал е 4 пъти полуживотът на лекарството.

18.5. Какви са индикациите за прекратяване на терапията?

Терапията трябва да бъде преустановена при липса на адекватен терапевтичен отговор или при невъзможност за запазване на този терапевтичен ефект.

Спирането на лечението е показано също така при следните случаи:

Сериозен страничен ефект, като например неоплазии (с изключение на немеланомни кожни тумори), тежка лекарствена токсичност, тежка интеркурентна инфекция (временно прекратяване).

Бременност (временно прекратяване).

Планови хирургични интервенции.

19. Биологични продукти - лабораторен контрол

Необходимите лабораторни изследвания, които трябва да бъдат назначавани по време на лечение с infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab и secukinumab и тяхната честота са представени в таблици 9, 10, 11, 12, 13.

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	2 седмици	6 седмици	след 6 седмици, преди всяка инфузия
ПМК и ДМК	x	x	X	x
Чернодробни ензими	x	x	X	x
Серумен креатинин	x	x	X	x
Урина (седимент)	x	x	X	x
Тест за бременност (урина)	x	x	X	x
СУЕ/CRP	x	x	X	x
HBV/HCV	x			
HIV	x			

Таблица 9.

Infliximab – лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	4 седмици	12 седмици	след 12 седмици, на всеки 3 мес.
ПМК и ДМК	x	x	X	x
Чернодробни ензими	x	x	X	x
Серумен креатинин	x	x	X	x
Урина (седимент)	x	x	X	x
Тест за бременност (урина)	x	x	X	x
СУЕ/CRP	x	x	X	x
HBV/HCV	x			
HIV	x			

Таблица 10.

Etanercept - лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	4 седмици	12 седмици	след 12 седмици, на всеки 3 мес.
ПМК и ДМК	x	x	x	x
Чернодробни ензими	x	x	x	x
Серумен креатинин	x	x	x	x
Урина (седимент)	x	x	x	x
Тест за бременност (урина)	x	x	x	x
СУЕ/CRP	x	x	x	x
HBV/HCV	x			
HIV	x			

Таблица 11.

Adalimumab - лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	4 седмици	след 4 седмици, на всяка 12-та седмица
ПКК и ДКК	x	x	x
Чернодробни ензими	x	x	x
Серумен креатинин	x	x	x
Урина (седимент)	x	x	x
Тест за бременност (урина)	x	x	x
CYE/CRP	x	x	x
HBV/HCV	x		
HIV	x		

Таблица 12.

Ustekinumab - лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ*	ПРЕДИ ЛЕЧЕНИЕТО
ПКК и ДКК	x
Чернодробни ензими	x
Серумен креатинин	x
Урина (седимент)	x
Тест за бременност (урина)	x
CYE/CRP	x
HBV/HCV	x
HIV	x

Таблица 13.

Secukinumab - лабораторен контрол

*Лабораторен контрол след започване на терапията със secukinumab - според преценката на лекуващия лекар.

Книгопис

- Zachariae, H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.*, 2003; 4: 441-7.
- Smith, C. H., Barker, J.N.W.N. Psoriasis and its management. *BMJ*, 2006; 333: 380-4.
- Griffiths, C. E. M., Clark, C. M., Chalmers, R. J. G., et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess*, 2000; 4: 1-125.
- Кадурина, М. Биологични продукти при лечение на Psoriasis vulgaris. Терапевтични, хистологични и имунохистохимични аспекти. Дис. (ДМН), С., 2012.
- Leonardi, C. L., Powers, J. L., Matheson, R. T., et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.*, 2003; 349: 2014-22.
- Pitarch, G., Sanchez-Carazo, J. L., Mahiques, L., et al. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*, 2008; 216: 312-16
- Menter, A., Tying, S. K., Gordon, K., et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.*, 2008; 58: 106-15.
- Leonardi, C. L., Kimball, A. B., Papp, K., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008; 371: 1665-74.
- Papp, K., Langley, R. G., Lebwohl, M., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 2008; 371: 1675-84.
- Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38
- Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):27-36.
- Thazi D, Humeniuk J, Frambach Y et al. Secukinumab in psoriasis: randomized, controlled phase 3 trial results assessing the potential to improve treatment response in partial responders (STATURE). *Br J Dermatol.* 2015;173(3):777-87.
- Blauvelt A, Prinz J, Gottlieb A et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015;172(2):484-93
- Paul C., Lacour J.P., Tedremets L. et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1082-90
- Thazi D, Blauvelt A, Reich K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with: moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400-9
- Blauvelt A, et al. Secukinumab Treatment Maintains Efficacy in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Through Second Year of Treatment: A Randomized Extension of the ERASURE and FIXTURE Studies. AAD 2015. Abstract F010.8.
- Garduno, J., Bhosle, M. J., Balkrishnan, R., et al. Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: a systematic review. *J Dermatolog Treat.*, 2007; 18: 223-42.
- Ashcroft, D. M., Li Wan Po, A., Williams, H. C., et al. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol.*, 1999; 142: 185-91.
- Both, H., Essink-Bot, M-L, Busschbach, J., et al. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.*, 2007; 127: 2726-39.
- Fredriksson, T., Pettersson, U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-44.
- Carlin, C. S., Feldman, S. R., Krueger, J. G. et al. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Score (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2004; 50: 859-66.
- Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.*, 2005; 152: 861-7.
- Langley, R. G., Ellis, C. N. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global assessment, and Lattice System Physicians Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.*, 2004; 51 (4): 563-9.
- Livingston, E. H., Lee, S. Percentage of burned body surface area determination in obese and nonobese patients. *J Surg Res.*, 2000; 91 (2): 106-10.
- Rich, P., Scher, R. K. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2003; 49 (2): 206-12.
- Menter, A., Feldman, S. R., Weinstein, G. D., et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2007; 56 (31): 1-15.
- Galdman, D. D., Helliwell, P., Mease, P. J., et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 24-35.
- Finlay, A. Y., Khan, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.*, 1994; 19: 210-16.
- Both, H., Essink-Bot, M-L, Busschbach, J., et al. Critical review

- of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.*, 2007; 127: 2726-39.
30. Khilji, F. A., Gonzales, M., Finlay, A. Y. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol.*, 2002; 147 (suppl. 62): 50.
 31. Melilli, L. Minimum clinically important difference in Dermatology Life Quality Index in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab. *J Am Acad Dermatol.*, 2006; 54: 2894.
 32. Rostami-Yazdi, M., Clement, B. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.*, 2010; 302 (7): 531-8.
 33. Shikar, R., Willian, M. K., Okun, M. M. et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes*, 2006; 4: 71.
 34. Scallon, B. J., Moore M. A., Trinh. H., et al. Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF α and activates immune effector functions. *Cytokine*, 1995; 7: 251-259.
 35. Aderka, D., Engelmann, H., Maor, Y., et al. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med.*, 1992; 175: 323-9.
 36. Calabrese, L. H. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol.*, 2003; 21: 241-8.
 37. Etanercept (package insert). Seattle, W. A.: Immunex Corporation and Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, 2002.
 38. Poppel, K., Crawford, D., Beutler, B. A tumor necrosis factor receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J Exp Med.*, 1991; 174: 1483-9.
 39. Foerder, C. A., Rogge, M. C. Immunogenicity of etanercept (Enbrel): Clinical Trial Observations. EULAR, 2002.
 40. Gottlieb, A. B., Masud, S., Ramamurthi, R., et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor - α monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.*, 2003; 48: 68-75.
 41. Adalimumab (Humira). Кратка характеристика на продукта от 19.11.2015г. Достъпна на сайта на ЕМА на 25 фев. 2016 г. <http://www.ema.europa.eu/>
 42. Scheinfeld N. Adalimumab (Humira): a review. *J Drug Dermatol.*, 2003; 2: 375-377.
 43. Krueger, G. G., Langley, R. G., Leonardi C., et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.*, 2007; 356: 580-92.
 44. Wilson, N. J., Boniface, K., Chan, J. R., et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.*, 2007; 8: 950-7.
 45. Blauvelt, A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.*, 2008; 128: 1064-7.
 46. Cosentyx (secukinumab). Кратка характеристика на продукта. Достъпна на сайта на ЕМА на 18 ян. 2016 г. <http://www.ema.europa.eu/>
 47. Pathirana, D., Ormerod, A. D., Saiag, P., et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J EADV*. 2009; 23 (Suppl 2): 5-61.
 48. Papp, K. A., Tying, S., Lahfa, M., et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.*, 2005; 152: 1304-12.
 49. Tying, S., Gottlieb, A. B., Papp, K., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 2006; 367: 29-35.
 50. Zachariae, C., Mork, N. J., Reunala, T., et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* (Stockh) 2008; 88: 495-501.
 51. Driessen, R. J. B., van de Kerkhof, P. C. M., De Jong, M. G. J. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 460-3.
 52. Gisondi, P., Del Giglio, M., Cotena, C., et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.*, 2008; 158: 1345-9.
 53. De Groot, M., Appelman, M., Spuls, P. I., et al. Initial experience with routine administration of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2006; 155: 808-14.
 54. Berends, M. A., Driessen, R. J., Langewouters, A. M., et al. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J Dermatolog Treat.*, 2007; 18: 76-83.
 55. Ahmad, K., Rogers, S. Two years of experience with etanercept in recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2007; 156: 1010-14.
 56. Chaudhari, U., Romano, P., Mulcahy, L. D., et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 2001; 357: 184-7.
 57. Pitarch, G., Sanchez-Carazo, J. L., Mahiques, L., et al. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*, 2008; 216: 312-16.
 58. Baert, F., Noman, M., Vermeire, S., et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.*, 2003; 348: 601-8.
 59. Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*, 2002; 359: 1541-9.
 60. Menter, A., Feldman, S. R., Weinstein, G. D., et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2007; 56 (31): 1-15.
 61. Gottlieb, A., Korman, N. J., Gordon, et al. Guidelines of care and management of psoriasis and psoriatic arthritis; Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for the treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.*, 2008; 58: 851-64.
 62. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1227-36.
 63. Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.*, 2008; 117: 244-279.
 64. Gordon, K. B., Langley, R. G., Leonardi, C., et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.*, 2006; 55: 598-606.
 65. Gordon K., Papp K., Poulin Y. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Feb;66(2):241-51.
 66. Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.*, 2008; 158: 556-566.
 67. K.B. Gordon, A.B. Gottlieb, R.G. Langely et al. Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption. *J EADV* 2015;29:767-776
 68. Roubille C et al. *J Rheumatol* First Release July 15 2015; doi:10.3899/jrheum.141112
 69. Ustekinumab (Stelara) Кратка характеристика на продукта от юни 2015
 70. Griffiths C., et al., Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis, *N Engl J Med*, 362; 2, 2010.
 71. Kimball AB1, Papp KA, Wasfi Y, Chan D et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J EADV*. 2013;27(12):1535-45.
 72. Papp K.A., et al., Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up, *Brit J Dermatol*, 2013;168:844-54.
 73. Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G. et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371-83.
 74. Ross C., Marshman G., Grillo M. et al. Biological therapies for psoriasis: Adherence and outcome analysis from a clinical perspective. *Australas J Dermatol.* 2016 May;57(2):137-40.
 75. Clemmensen A., Spon M., Skov L. et al. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J EADV*. 2011;25(9):1037-40.
 76. Igarashi A., Kato T., Kato M., et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical

- trial. *J Dermatol.* 2012 Mar;39(3):242-52.
77. Bissonnette R., et al. Secukinumab maintains high levels of efficacy through 3 years of treatments: results from an extension to a phase 3 study (SCULPTURE). Presented as a late breaking abstract at the European Academy of Dermatology and Venerology 2015. October 10 2015. <http://multimediacapsule.thomsonone.com/novartis/novartis-presents-new-data-at-24th-eadv>
78. Elewski, B. E. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2002; 47: 796-7.
79. Poulalhon, N., Begon, E., Lebbe, C., et al. A followup study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 329-36.
80. Esposito, M., Mazzotta, A., Casciello, C., et al. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology*, 2008; 216: 355-60.
81. Pereira, T. M., Vieira, A. P., Fernandes, J. C., et al. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology*, 2006; 213: 350-2.
82. Callen, J. P., Jackson, J. H. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat.*, 2005; 16: 350-2.
83. Esposito, M., Mazzotta, A., de Felice, C., et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 156-9.
84. Lewis, T. G., Tuchinda, C., Lim, H. W., et al. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. *J Drugs Dermatol.*, 2006; 5: 546-8.
85. Lisby, S., Gniadecki, R. Infliximab (Remicade) for acute, severe pustular and erythrodermic psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 247-8.
86. Rongioletti, F., Borenstein, M., Kirsner, R., et al. Erythrodermic, recalcitrant psoriasis: clinical resolution with infliximab. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 222-5.
87. Tying, S., Gordon, K. B., Poulin, Y., et al. Longterm safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.*, 2007; 143: 719-26.
88. Pink, A. E., Fonia, A., Allen, M. H., et al. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumor necrosis factor- α therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol.*, 2010; 162: 780-5.
89. Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Capsoni, F., et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 38: 507-18.
90. Schmitt, J., Zhang, Z., Wozel, G., et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 513-26.
91. Brimhall, A. K., King, L. N., Licciardone, J. C., et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 274-85.
92. Menter A, Thazi D, Papp KA et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):410-9.
93. Reich K. et al, Candidiasis in Secukinumab-Treated Subjects Is Non-serious and Transient: A Pooled Analysis of Data From 10 Phase 2 and 3 Clinical Trials in Psoriasis POSTER #3046 Poster presented at: The Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) Annual Meeting; 25-28 June 2014; Chicago, Illinois, USA
94. Leonardi C. et al, Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events With Secukinumab: A Pooled Analysis of Data From 10 Phase 2 and 3 Clinical Trials in Psoriasis, POSTER #3057 Poster presented at: The Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) Annual Meeting; 25-28 June 2014; Chicago, Illinois, USA
95. Woolacott, N. F., Khadjesari, Z. C., Bruce, I. N., et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.*, 2006; 24: 587-93.
96. Strangfeld, A., Listing, J., Herzer, P., et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*, 2009; 301: 737-44.
97. Dixon, W. G., Hyrich, K. L., Watson, K. D., et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSR biologics register (BSRBR). *Rheumatology*, 2008; 47: 171.
98. Dharamsi, J. W., Bhosle, M., Balkrishnan, R., et al. Using number needed to treat to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2009; 161: 605-16.
99. Zink, A., Askling, J., Dixon, W. G., et al. European biologicals registers - methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.*, 2009; 68: 1240-6.
100. Rosh, J. R., Gross, T., Mamula, P., et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohns disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis.*, 2007; 13: 1024-30.
101. Wolfe, F., Michaud, K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 2886.
102. Leibold, M., Blum, R., Berkowitz, E., et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol.*, 2005; 141: 861-4.
103. Mann, D. L., McMurray, J. J., Packer, M. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*, 2004; 109: 1594- 602.
104. Mohan, N., Edwards, E. T., Cupps, T. R., et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.*, 2001; 44: 2862-9.
105. Wollina, U., Hansel, G., Koch, A., et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.*, 2008; 9: 1-14.
106. Collamer, A. N., Guerro, K. T., Henning, J. S., et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care Res.*, 2008; 59: 996-1001.
107. Massara, A., Cavazzini, L., La Corte, R., et al. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new class effect paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.*, (in press).
108. Ramos-Casals, M., Brito-Zern, P., Mucoz, S., et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine*, 2007; 86: 242-51.
109. Lyndell, L. L., Frederick, W. F., James, T. R. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry based study *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 3248-52.
110. Zein, N. N. Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.*, 2005; 42: 315-22.
111. Aslanidis, S., Vassiliadis, T., Pypasopoulou, A., et al. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol.*, 2007; 26: 261-4.
112. Cecchi, R., Bartoli, L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J.*, 2006; 12:4.
113. Marotte, H., Fontanges, E., Bailly, F., et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology*, 2007; 46: 97-9.
114. Domm, S., Mrowietz, U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 1217-28.
115. Wallis, R. S., Kyambadde, P., Johnson, J. L., et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS*, 2004; 18: 257-64.
116. Lavagna, A., Bergallo, M., Daperno, M., et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohns disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2007; 13: 896-902.
117. Balandraud, N., Guis, S., Meynard, J. B. et al. Longterm treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 57: 762-7.
118. Department of Health. The Green Book: Immunisation against Infectious Disease. 2009. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/healthprotection/Immunisation/Greenbook/DH_4097254 (last accessed 28 August 2009).
119. Gelinck, L. B., van der Bijl, A. E., Visser, L. G., et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Ann Rheum Dis.*, 2006; 65: 191-4.
120. Kapetanovic, M. C., Saxne, T., Sjöholm, A., et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody re-

- sponses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2006; 45: 106-11.
121. Mease, P., Ritchlin, C, Martin, R W, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol.*, 2004; 7: 1356-61.
122. Kaine, J. L., Kivitz, A. J., Birbara, C., et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.*, 2007; 34: 272-9.
123. Fomin, I., Caspi, D., Levy, V., et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.*, 2006; 65: 191-4.
124. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG033FullGuideline.pdf> (last accessed 28 August 2009).

ПРЕДСТОЯЩИ МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ

19-22 МАЙ 2016

XIII ПРОЛЕТЕН СИМПОЗИУМ НА EADV - АТИНА, ГЪРЦИЯ

2 МАЙ 2016

КАМПАНИЯ “ДЕТСКА ЕВРОМЕЛАНОМА”

3-4 ЮНИ 2016

МАСТЪРКЛАС ПО ПЕДИАТРИЧНА ДЕРМАТОЛОГИЯ - РЕЙНБОУ ПЛАЗА, СОФИЯ, БЪЛГАРИЯ

11-15 ЮНИ 2016

ГОДИШНА СРЕЩА НА ЕВРОПЕЙСКАТА АКАДЕМИЯ ПО АЛЕРГИИ И КЛИНИЧНА ИМУНОЛОГИЯ -
ВИЕНА, АВСТРИЯ

7-9 ЮЛИ 2016

V КОНГРЕС НА МЕЖДУНАРОДНАТА ПСОРИАТИЧНА МРЕЖА - ПАРИЖ, ФРАНЦИЯ

31 АВГУСТ - 3 СЕПТЕМВРИ 2016

XVI СВЕТОВЕН КОНГРЕС ЗА РАК НА КОЖАТА - ВИЕНА, АВСТРИЯ

14-17 СЕПТЕМВРИ 2016

XIII КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКОТО ДРУЖЕСТВО ПО КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ - МАНЧЕСТЪР,
ВЕЛИКОБРИТАНИЯ

28 СЕПТЕМВРИ - 2 ОКТОМВРИ 2016

XXV КОНГРЕС НА EADV - ВИЕНА, АВСТРИЯ

3-5 НОЕМВРИ 2016

СОФИЙСКИ ДЕРМАТОЛОГИЧНИ ДНИ 2016 - СОФИЯ, БЪЛГАРИЯ

2-3 ДЕКЕМВРИ 2016

XIX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКА КОНФЕРЕНЦИЯ - ТРЯВНА, БЪЛГАРИЯ

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Изпращането на ръкописите става по електронен път на email: buldermsociety@gmail.com

В списанието се публикуват статии, които не са публикувани в други български или чуждестранни списания. Всички статии подлежат на рецензия. Авторите могат да предложат от 1 до 3 рецензенти, като задължително изпращат и техните email адреси.

Списание "Дерматология и венерология" публикува статии в следните рубрики:

- ♦ уводни статии;
- ♦ обзори;
- ♦ оригинални научни статии
- ♦ терапия на кожните болести и болестите, предавани по полов път;
- ♦ редки клинични случаи;
- ♦ писма до редакцията;
- ♦ репортажи и съобщения за предстоящи конгреси, новини от международната дерматологична общност и дейността на БДД.

Авторите посочват рубриката, за която считат, че е насочена тяхната статия.

Окончателното решение за това може да бъде взето от главния редактор.

Начин за написване на статията:

Всяка страница от изпратената статия трябва да бъде номерирана, като се започне от заглавната страница. Тя трябва да съдържа:

1. Заглавие на статията

2. Имената на авторите, които са изписани както следва: собствено име, инициал на бащино име, фамилно име (Иван П. Великов)

3. Пълен адрес на университетската клиника, болницата, отделението, ДКЦ или частния кабинет на автора. Служебните адреси се отбелязват със звездичка (*), поставена след името на автора. Ако статията е написана от автори, работещи на различни места, адресът на следващия автор се отбелязва с две звездички (**) и т.н.

Например:

Иван П. Великов, Иванка К. Пенчева**, Кирил С. Ганев ****

** Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, София*

*** Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, Пловдив*

**** Отделение по дерматология и венерология, ОБ, Кърджали*

Към адресите следва да бъде поставен и email на автора.

Изпратените статии трябва да имат следната структура:

1. Заглавна страница
2. Резюме на български и английски език не повече от 250 думи
3. Ключови думи (3-5). Поставят се след резюметата, съответно на български и английски език
4. Въведение
5. Материал и методи
6. Резултати
7. Обсъждане на резултатите
8. Литература
9. Таблицы (номерирани) и заглавията към таблиците се поставят непосредствено след номера на таблицата
10. Фигури (номерирани) и заглавията към фигурите се поставят непосредствено след номера на фигурата.

Книгопис:

1. Имена на авторите
2. Заглавие на статията
3. Година на издаване; том; страници от-до.

Пример:

Петров Н., Иванов Н., Иванов Г. Атопичен дерматит. Дерматол и Венерол, 2016;53:34-39.

Barband A., F. Granel, How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? Eur J Dermatol 2011; 21: 667-674.

Монографии, учебни помагала и книги се цитират по следния начин:

1. Автор и/или автори. Заглавие. Под редакцията (П/р) на редактор(и). Град, Издателство, Година.

Пример:

Дурмишев А., Дурмишев Л. Приложна дерматотерапия. С., Марин Дринов, 2004.

(град София се изписва като „С.“)

Manual of Gender Dermatology. Parish L.C., Brenner S., Parish J.L. Editors. London, Jones&Bartlett Learning. 2011.

Глави от монографии, учебни помагала и книги се цитират по следния начин:

Автор(и), Заглавие. В: Редактор(и). Заглавие на монографията, учебното помагало, Книга. Град, Издателство, Година, Страници от-до.

Пример:

Берова Н., Попов Я., Златков Н. Уртикария, Пруриго, Пруритус. В: Никола Ботев-Златков (Редактор). Дерматология и сексуално предавани болести. София (С.), Арсо, 1997, 217-234.

Weinstein L., Swartz M. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Zoderman W. jr., Zoderman W, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia. Saunders, 1974, 457-472.

Когато авторите на съответните статии, учебници, монографии са повече от трима се цитират имената само на първите трима автори, като се добавя за българските публикации: **„и съавт.“**, а за чуждестранните публикации: **„et al.“**.

Дисертации се цитират по следния начин:

Автор. Заглавие. Описание на дисертацията (д.м. или д.м.н.) Катедра или Клиника, Факултет или Болница, Град, Година.

Пример:

Иван С. Гроздев. Терапевтични подходи при болни от псориазис. Дис., Д.М. Катедра по дерматология и венерология, МФ, С., 2008.

Редакционна колегия на списание „Дерматология и Венерология“