

СОЦИАЛНОИКОНОМИЧЕСКА ТЕЖЕСТ НА ПСОРИАЗИСА И СЪПЪТСТВАЩИТЕ ГО ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Попова¹, М. Камушева², Хр. Боденска², Л. Митева¹ и Г. Петрова²

¹Катедра по дерматология и венерология, МУ – София

²Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Фармацевтичен факултет, МУ – София,

SOCIO-ECONOMIC BURDEN OF PSORIASIS AND ITS CONCOMITANT DISEASES

I. Popova¹, M. Kamusheva², M. Bodenska², L. Miteva¹ and G. Petrova²

¹Medical Faculty, Department of Dermatology and Venereology, MU – Sofia

²Faculty of Pharmacy, Department of organization and economy of Pharmacy, MU – Sofia

Резюме. Псориазисът е хронично кожно заболяване, характеризиращо се както със сериозни, повлияващи качеството на живот, симптоми, така и с риск от развитие на придружаващи заболявания, които допълнително влошават общото състояние на засегнатите индивиди. Целта на настоящата разработка е да се анализират клиничната, социалната и икономическата тежест на псориазиса като мултисистемно заболяване. Проведен е литературен преглед в базите данни с медицинска литература PubMed, Google Scholar, Scopus с ключови думи псориазис, коморбидност, разходи за лечение. Обхванати са 58 публикации, които са систематизирани според вида на съпътстващото заболяване и данните за разходите за лечението им. През последните години в терапевтичната практика се въвеждат иновативни биологични лекарства, които подобряват състоянието и качеството на живот. В редица проучвания е доказана връзката на псориазиса със заболявания като псориаичен артрит (35.5%), сърдечно-съдови заболявания (38.2%), психични заболявания (20.7%) и ендокринни болести (18.8%) – най-често диабет тип 2. Потвърдена е хипотезата за значително по-високите разходи за болнично лечение на псориазиса и съпътстващите го заболявания в сравнение с амбулаторното лечение. Значителен е броят на пациентите с псориазис, които страдат от съпътстващи заболявания, като разходите за лечение на тези състояния при тях са от съществено значение за здравната система. Тяхното идентифициране и изчисляване би спомогнало за оценка на финансовата тежест на псориазиса като системно заболяване.

Ключови думи: псориазис, съпътстващи заболявания, разходи за лечение, социална тежест

Abstract. Introduction: Psoriasis is a chronic dermatological disease, characterized with severe symptoms, influencing the quality of life, as well as with a risk of development of concomitant diseases, which additionally worsen the general health status of the individuals. **Aim:** The aim of this study is to analyze the clinical, social and economic burden of psoriasis as multisystem disease. **Materials and methods:** Literature search of the medical scientific databases as PubMed, Google Scholar, Scopus is performed with key words psoriasis, comorbidity, cost of therapy. Total of 58 publications were identified and systematized according to the type of the concomitant disease and type of therapy cost. **Results:** In recent years new therapeutic molecules as biological drugs have been introduced that improve the patients status and quality of life. Many studies prove the relation among the psoriasis and other diseases as psoriatic arthritis (35.5%), the cardiovascular (38.2%), psychiatric (20.7%) and endocrine diseases (18.8%) – most often type 2 diabetes. The hypothesis for the higher cost of hospital care is proved in case of psoriasis with concomitant diseases in comparison

with ambulatory therapy. **Conclusions:** Patients with psoriasis and concomitant diseases are a significant part from all psoriatic patients, and the cost of their therapy is substantial for the health care system. Their identification and calculation of the cost of therapy will support the evaluation of the financial burden of psoriasis as a systemic disease.

Key words: psoriasis, concomitant diseases, cost of therapy, social burden

ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът е системно, имуномедирано, хронично, рецидивиращо заболяване, което според експертни мнения засяга около 140 000 души в България, като 10% са с тежка форма на заболяването. При около 30% от болните се наблюдава спонтанна ремисия. Системният характер на псориазиса се дължи на факта, че е не само кожно заболяване, но засяга и сърдечно-съдовата, опорно-двигателната, ендокринната и нервната система. Физическите и психичните последици от псориазиса са сравними с тези от онкологични и сърдечно-съдови заболявания, диабет или депресия. Пациентите с псориазис се нуждаят от комплексна грижа от дерматолози, кардиолози, психолози, които да проследяват хода на развитие на заболяването и да назначат адекватно системно лечение.

Всяка страна членка на ЕС изготвя Национални критерии за прилагане на терапия за псориазис с оглед на своето икономическо, културно и политическо развитие. В България се налага мнението, че тези критерии са по-рестриктивни по отношение на достъпа на пациента до лечение [12], вероятно дължащо се на ограничените средства в бюджета на НЗОК [13] за терапия с лекарства по Приложение 1 на ПЛС.

Това насочи и интереса ни към тази тема като основната ни цел е литературно проучване на публикациите за коморбидните състояния, които съпровождат псориазиса и разходите за лечението им.

Проучването е насочено към изясняване на финансовата тежест на това системно заболяване за системата на здравеопазване в България и за пациентите.

Литературното проучване е проведено чрез търсене в базите данни с медицинска литература PubMed, Google Scholar, Scopus с ключови думи псориазис, коморбидност, разходи за лечение. Обхванати са 58 публикации, които са систематизирани според вида на съпътстващото заболяване и данните за разходите за лечението им.

Клинични и епидемиологични данни

Псориазисът е класическа имуномедирана еритемо-папуло-сквамозна дерматоза. Болестта е

известна още от древността, но е класифицирана като самостоятелно заболяване през 1808 г. от английския дерматолог Robert Willan. Днес се знае, че псориазисната болест представлява системно възпаление с разнообразие от клинични изяви по кожата и нейните придатъци, включително ставния апарат – червени петна по кожата, покрити от сребристи люспи, суха, напукана кожа на места с прокървяване, малки, капковидни лезии, покрити със сквами. Засяга и двата пола във всяка възраст по всички географски ширини, с по-висока честота в области с ограничено слънцегреене. Псориазисът е хронично възпалително заболяване с честота 1,5-3% от населението. Ставно засягане се установява при около 25% от случаите. Броят на болните от псориазис в Европа е около 5 600 000. Фамилната обремененост е установена в 25% от случаите. По данни на National Psoriasis Foundation от 2012 г. 30% от пациентите с псориазис развиват псориазисен артрит. В България по последни данни 140 хил. души боледуват от псориазис, или 2,5-3% от населението. В световен мащаб заболяването обхваща 3% от популацията, като в Скандинавските райони достига до 5 на сто. Честотата варира при различните етнически групи от 0.5% до 5.5% [1].

Има някои специфични методи за определяне тежестта на псориазиса:

- Body Surface Area (BSA) за определяне степента на засягане на кожата повърхност от патологичния процес;
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI) за определяне тежестта на дерматозата;
- Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) за определяне степента на засягане на нокътната плочка при псориазици с ониходистрофия;
- Dermatology Life Quality Index (DLQI) за определяне качеството на живот на пациентите [2].

Псориазиците представляват 35,5%, което определя псориазиса като най-често лекуваната дерматоза в Клиниката през последните 5 години. Според E. Christophers около 1/4 от пациентите имат умерено тежък до тежък псориазис с BSA > 3, като жените са по-малко изложени на този риск от мъжете. Възрастовата характеристика на пациентите показва, че в интервала 45-59 год.

броят е най-висок (103-ма лекувани еднократно и 43-ма – многократно), следвани от лицата във възраст 60-75 год. Преобладават случаите със среднотезък до тежък псориазис тип 1. Около 30% от индивидите с псориазис имат обременена фамилна анамнеза с роднини по първа и втора линия [3].

С развитието на разбирането за болестта от заболяване с нарушено делене на кожните клетки, псориазисът вече се разглежда като нарушение на регулация на имунната система, движена от клетъчни медиатори, наречени цитокини. Възпалението, движещо патологията на псориазиса, е системно и има доказателства, че то допринася за имунологично-метаболитни промени. Сформира се порочен кръг, в който, от една страна, се усилва изявата на заболяването, от друга страна, се засилва развитието на съпътстващите заболявания. Порочен кръг на възпалението: клетки на възпалението се произвеждат в различни тъкани, което може да доведе до системна тежест на възпалителния процес. В патогенетично отношение псориазисът е Т-клетъчно-медирано аутоимунно разстройство [4].

Лечението все още представлява проблем, като не винаги е достатъчно ефективно. Същевременно, прилаганите системни лекарства могат да окажат негативен ефект върху псориазиса с провокирана дислипидемия, хипертония, костномозъчна депресия, предразположеност към инфекции и др., което допълнително влошава рисковия профил на заболяването. Българските дерматолози са пионери в таласотерапията на псориазис, чиято ефективност е многократно подчертавана на европейски и световни форуми. Терапията с туберкулостатици, доказва имуномодулаторните качества на Rifampicin и предполага връзка с латентна или изявена туберкулозна инфекция при псориазис, още преди да се докаже теорията за експресия на т.нар. антимикробни пептиди и протеини (AMPs) като функция на естествения имунитет [5].

Изборът на лечение се определя от тежестта и мястото на псориазиса, както и от нежеланите лекарствени реакции на лекарствата, профила на пациента и финансовите ограничения. Псориазисът не може да бъде излекуван. Леките форми на псориазис обикновено се лекуват с локални средства. Лечението на умерена и тежка форма на псориазис преди всичко се извършва с фототерапия и системни лекарства.

При **локална терапия** обикновено се използват локални средства за псориазис, включващи кортикостероиди, витамин D, каменовъглен кат-

ран и тазаротен. Локалните кортикостероиди са ефективни и се понасят добре при псориазис, но рискът от атрофия на кожата или тахифилаксия ограничава тяхната употреба. Комбинацията калципотриол и бетаметазон е доказано по-ефективна от монотерапиите, ако се прилага двукратно дневно с всеки от продуктите. Оралното приложение на ретиноиди е използвано известно време в терапевтичните схеми. Локалният ретиноид тазаротен е иновация, като се смята, че той действа на ниво ген чрез рецепторите за ретинова киселина, която посредничи за кератиноцитната пролиферация и диференциация.

Традиционно системно лечение на псориазис е с метотрексат (MTX), ретиноиди и циклоспорин, които са използвани в продължение на повече от 20 години. Според препоръките на Европейската агенция по лекарствата (EMA) тези средства все още представляват системно лечение от първа линия в Европа за пациенти с псориазис, които не могат да бъдат контролирани с локални продукти или фототерапия. Като резултат от признаването на тежките поражения от псориазиса върху живота на пациентите е доказаното нарастване на употребата на системни продукти при псориазис през последните 10 години в сравнение с преди. Особено важна стъпка е въвеждането на биологичните агенти в лечението на псориазис. Терапията с TNF инхибитори подобрява качеството на живот и функционалното състояние на пациенти с псориазис, псориазисен артрит, ревматоиден артрит и други ревматични заболявания. Широката употреба на TNF инхибиторите е възпрепятствана от високата им цена, която надвишава цената на традиционната терапия [6].

ПСОРИАЗИС – СЪПЪТСТВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Епидемиологични проучвания показват, че пациентите с псориазис страдат и от други хронични възпалителни заболявания с припокриваща се патология. Интересно е да се отбележи, че тези възпалителни механизми се откриват и при деца, и при младежи с псориазис. През 70-те и 80-те години на XX век изказаните и публикувани хипотези за системния характер на дерматозата и посочената коморбидност със сърдечно-съдова патология (Н. Ботев), дислипидемии (Н. Кирякова и А. Киряков) и диабет тип 2 (Л. Дъскарев) днес са вече общоприети от целия научен свят, като изследванията в тази насока продължават [7].

Съпътстващите (коморбидните) заболявания повлияват живота на болните с псориазис и неговото качество, като допринасят за 3- до 4-го-

дишна редукция в продължителността на живота при тежките форми на псориазис [8].

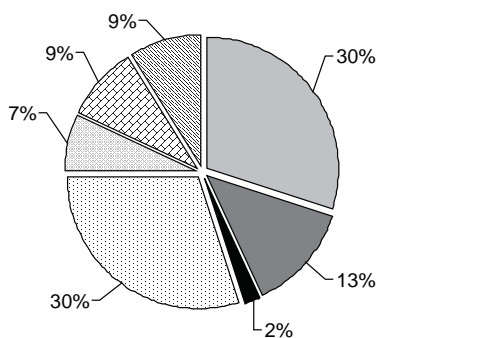
Световният регистър за псориазис (PSOLAR), включил почти 12 000 болни от Европа, Северна Америка и Латинска Америка до 2014 г., показва, че най-честите съпътстващи заболявания са **псориатичен артрит** (35.5%), **сърдечно-съдови заболявания** (общо 38.2%) – най-често хипертония, хиперлипидемия, атеросклероза, коронарна болест на сърцето, инфаркт на миокарда и др., **психични заболявания** (20.7%) – най-често депресия и тревожност, и **ендокринни болести** (18.8%) – най-често диабет тип 2, последван от нарушена функция на щитовидната жлеза [4]. Немският регистър (PsoBest), обхванал 2556 пациенти до 2013 г., показва, че най-честите съпътстващи заболявания при пациентите с псориазис са *артериалната хипертония, хиперлипидемията, захарен диабет тип 2 и депресия* [9]. Данни за болни с псориазис в България показват, че най-висока е честотата на сърдечно-съдовата коморбидност, последвана от псориатичен артрит и захарен диабет тип 2. При един болен е възможно наличието на повече от една съпътстваща болест. При близо половината от пациентите с псориазис, включени в проведен у нас анализ, е регистрирана поне една съпътстваща болест [7].

При **хоспитализирани пациенти с псориазис, диагноза на псориатичен артрит (ПА)** (според критериите на The European Spondyloarthropathy Study Group – ESSG) се наблюдава при 7.7% (71/936) от пациентите. Много по-често обаче се наблюдават парестезии (12.3%), артралгия (7%), скованост (4.2%), подутини (3.7%) и анкилоза (1.2%), без да се покриват всички критерии на ESSG за ПА. Други изследвания показват, че честотата на ПА при пациенти с псориазис е повече от 30%. Допълнително изследване на Zachariae et al. установява дори по-голям брой пациенти с псориазис и със засягане на ставите при 5795 участника от Скандинавските страни и 702-ма пациенти, прегледани от скандинавски дерматолози. Резултатите показват, че повече от 30% от всички пациенти с псориазис са и с диагноза артрит. В изследване на Madland et al., проведено сред населението на Норвегия, става ясно, че преобладаването на ПА е сред 2% на 1000 жители, което е 10% от пациентите с псориазис. Този резултат показва, че наличието на артрит при пациенти с псориазис е по-високо от първоначалната стойност от 7%. Възпаления на червата също се наблюдават по-често при пациенти с псориазис. Рискът от болестта на

Crohn (CD) също е повишен. Пациенти с CD са предразположени 7 пъти повече към псориазис. Наличието на атеросклероза е повишено при пациенти с хронични възпалителни симптоми като ревматоиден артрит (РА) и системен лупус. По-голяма смъртност поради коронарни болести на сърцето при РА пациенти се наблюдава за първи път през 1953 г. При изследване на 236 пациенти с РА, инцидентите със сърдечни болести са 3.96. След като се вземат предвид сърдечно-съдовите рискови фактори като възраст, тегло, тютюнопушене, броят спада на 3.17. Рискът от сърдечни болести се повишава при лицата, диагностицирани с болестта от повече от 10 години. Има доказателства за повишена заболяемост от артеросклероза в ранна фаза на РА. Профилът на пациентите с РА е директно засегнат от систематична възпалителна реакция (активните възпаления намаляват HDL холестерола, което води до повишен сърдечен риск). Ендотелната дисфункция, която е предпоставка за развитието на плаки, се свързва със системни възпаления като С-реактивен протеин (CRP), разтворими адхезионни молекули (sICAM-1 и sE-selectin), IL-6 и TNF-alpha (TNFα). В действителност лечението с анти-TNFα вещество infliximab, което засилва изброените по-горе маркери, подобрява ендотелната функция при пациентите с РА [10].

Според Световната здравна организация появата на хронични болести е растящ глобален проблем. През 2005 г. всички хронични болести са 72% от заболяванията при населението над 30 години. Повече от 80% от хроничните болести се наблюдават при хора под 70-годишна възраст. Въпреки че псориазисът причинява значителен брой съпътстващи заболявания, не се асоциира със смъртност, но състоянията, свързани с него, се свързват с висока смъртност. Например жените пушачи с псориазис, които са на средна възраст, са предразположени в по-висока степен към рак на белите дробове. Сред 5687 регистрирани пациенти, наблюдавани в периода между 1973 г. и 1995 г., се установява висока смъртност, дължаща се на приема на алкохол и на тютюнопушене [11].

Наблюдава се повишен брой на сърдечни инциденти при пациенти с псориазис, като възрастта на болния и стадият на болестта са от значение. На глобално ниво сърдечните болести са причина за 30% от смъртните случаи през 2005 г. Идентифицирането и лечението на симптомите при пациентите с псориазис може да намали заболяванията и смъртността при пациентите [11].



- Заразни, вродени, периналани състояния и хранителен дефицит
- Рак
- Захарен диабет
- Сърдечно-съдови заболявания
- Хронични респираторни заболявания
- ▨ Други хронични заболявания
- ▨ Наранявания

Фиг. 1. Разпространение на хроничните заболявания в световен мащаб [адаптирано от RS Stein, RA Kleinerman, JA Parris et al. (1980) Phototoxic reactions to photoactive drugs in patients treated with PUVA. Arch Dermatol 116:1269-1271. Pubmed]

Проучване сравнява разпространението на сърдечно-съдовите заболявания и техните рискови фактори между пациенти с РА, ПА и анкилозиращ спонделит (АС) и контролни показатели. В сравнително проучване са оценени резултатите на пациенти, включени в единна база данни за резултати между януари 2001 г. и декември 2002 г., от International Classification of Disease 9th Revision Codes, за 714 лица с РА, 696 – с ПА, и 720 с АС. Контролните групи са определени за всеки пациент от групата (в съотношение 1:4) и са селектирани на базата на години, пол, географски регион, начин на живот. Кохортите с РА, ПА, АС са съставени съответно от 28 208, 3066 и 1843 пациенти. Преобладаващо съотношение за ИБС (1.5:1.3:1.2), атеросклероза (1.9:1.4:1.5), периферни съдови заболявания (2.4:1.6:1.6), застойна сърдечна недостатъчност (2.0:1.5:1.8), цереброваскуларни заболявания (1.6:1.3:1.7), диабет тип 2 (1.4:1.5:1.2), хиперлипидемия (1.2:1.2:1.2) и хипертония (1.3:1.3:1.3) са завишени при болните в сравнение с контролната група. За РА, ПА и АС е по-честа употребата на ангиотензин конвертиращи ензимни инхибитори, Са-антагонисти, диуретици, нитрати (вазодилатори), антикоагуланти и антихиперлипидемични ЛП. Авторите заключават, че сърдечно-съдовите заболявания и рисковите фактори, свързани с тях, са по-често срещани при пациенти с РА, ПА и АС в сравнение със съпадащите контроли [12].

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит (ПА) е класифициран като серонегативна спондилоартропатия и се характеризира със синовит, ентезит, дактилит и спондилит като обикновено се проявява при пациенти с псориазис на ноктите и кожата. Разпространението на ПА при пациенти с псориазис варира от 6 до 39% и е с еднаква вероятност за поява и при двата пола. Относителният риск за ПА сред родственици от първа степен показва силна генетична свързаност. ПА е свързан с човешкия левкоцитен антиген (HLA) клас 1 алели. ПА се диагностицира трудно, тъй като липсват специфични серологични маркери. Затова той най-добре се описва като възпалителен артрит, свързан с псориазис, но възникващ при липса на положителен ревматоиден фактор и ревматоидни възли. Лечението на ПА е подобно на това на псориазис с една разлика: за болката и възпалението се използват нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС). Те често се прилагат като начално лечение, предписано за периферни и аксиални заболявания.

Псориатичният артрит обикновено настъпва от 7 до 10 години след началото на кожното заболяване, но в близо 10% от случаите може да протича като самостоятелно заболяване без кожно ангажиране. При 15% от случаите проявите на ПА съвпадат с началото на кожната симптоматика на псориазиса. Висок риск за изявата на ПА съществува при фамилно обременени лица с псориазис, пациенти с ранно начало на дерматозата, нокътни дистрофии, умерено изразен до тежък псориазис, пустулозен псориазис. В Клиника по кожни и венерически болести в Плевен е проведен клинично-епидемиологичен анализ на пациенти с тежък псориазис и съпътстващите заболявания за 5-годишен период. Резултатите показват, че от 174 хоспитализирани с псориазис и съпътстващи заболявания лица, при повече от половината (92-ма души) е налице и псориатичен артрит [14].

По данни на Националната фондация за псориазис (National Psoriasis Foundation) от 2012 г. псориатиците с артропатична форма на болестта са предразположени към сърдечно-съдов коморбидитет с висок риск за хипертония, стенокардия и миокарден инфаркт [14]. В допълнение болните с ПА са с повишен риск от остеопороза, водещ до последващо влошаване на костната тъкан, повишена чупливост на костите, вероятност за фрактури и възпалително чревно заболяване [15, 16].

Група от Европейската лига срещу ревматизъм (EULAR) предложи нови препоръки за лече-

ние на ПА, които бяха представени на годишния конгрес на организацията – EULAR 2010. Новите препоръки са изготвени специално за ревматолозите, отбелязва д-р Laure Gossec от René Cochin Hospital в Париж. Това е единственото ръководство за лечение на ПА, разработено от Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) със значително дерматологично участие. Новите препоръки са базирани на рандомизирани контролирани проучвания, мета-анализи и други проучвания, експертни мнения, като се фокусират върху фармакологичната терапия и не включват топични терапевтични подходи. В новото ръководство залягат пет основни принципа:

1. ПА е хетерогенно и потенциално тежко заболяване, изискващо мултидисциплинарно лечение;

2. Терапията на ПА трябва да се базира на най-добрата медицинска практика, като решенията трябва да се вземат от пациенти и ревматолози;

3. Ревматолозите следва да лекуват мускулоскелетните прояви и да търсят съдействие от дерматолози при кожно засягане;

4. Главната цел на терапията е максимизиране на качеството на живот, като ремисията е главна точка за постигането на тази цел;

5. Ревматолозите трябва да проследяват пациентите си и да адаптират правилно тяхната терапия.

Списъкът с новите препоръки включва **НСПВС**, които могат да се използват като терапия от първа линия на мускулоскелетните симптоми при ПСА със ставно засягане; **болест-модифициращи антиревматични средства (DMARD)** – methotrexate, sulfasalazine и leflunomide, следва да бъдат прилагани при ранно лечение на пациенти с активно заболяване и прояви на структурна увреда + възпаление. При активен ПА и клиничен псориазис трябва да се избере DMARD, което подобрява самия псориазис (например methotrexate) – пациентите с активен ПА и неадекватен отговор към поне едно системно DMARD като methotrexate, е необходимо да се лекуват с инхибитор на тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF- α инхибитор). TNF инхибиторите трябва да се вземат под внимание като терапия от първа линия при пациенти с активен ентезит и/или дактилит, при лица с преобладаващо аксиално заболяване без адекватно повлияване от нестероидни противовъзпалителни средства или локални стероиди. При пациенти със силно активен ПА без провеждана DMARD терапия – особено при лица с подути стави, структурно

увреждане с налично възпаление; при наличие на клинично значими екстраставни прояви – най-вече кожно засягане, при неуспех с даден TNF инхибитор пациентът трябва да се прехвърли на друг TNF инхибитор – при нагаждане на терапията, освен активността на заболяването, трябва да бъдат вземани под внимание съпътстващите заболявания и безопасността на терапевтичния режим [17].

В представените пред Националния институт по здравеопазване и грижи (NICE) доказателства за клиничната и разходната ефективност на ustekinumab за лечението на активен ПА, са включени данни относно 2 групи пациенти:

1) приемали TNF α инхибитори;

2) подложени на TNF α инхибитор, които са получавали последния вид (най-новия) TNF α инхибитор.

Групата по преглед на данните изразява опасения относно липсата на информация за ефикасността на ustekinumab в дългосрочен план, ограничената налична информация за разглежданото население и липсата на намерения за последователна употреба на лечението. Въз основа на оригиналния модел на производителя групата, преглеждаща данните, дефинира, че ustekinumab се доминира от golimumab при anti-TNF-inhibitor-naïve население, ICER от £29,843, приспособен към качеството на годините живот срещу конвенционалния мениджмънт при изследваното население. В анализите на групата по преглед на данните се подчертава фактът, че има значителна несигурност относно резултатите от този модел. Освен това изследователските анализи за стойностната ефективност, които предполагат последователната употреба на TNF α инхибитори, твърдят, че ustekinumab не биха били разходно ефикасни, ако се използват като второстепенно лечение. Първоначалните препоръки на NICE са, че ustekinumab не се препоръчва за лечение на активен PsA. Обаче производителят е представил следконсултационен модел, включващ схема за достъп на пациента (PAS), намалявайки на половина цената на единица ustekinumab 90 mg на £2147 (същата цена като за доза от 45 mg). Окончателните препоръки на NICE са, че в зависимост от включването на схема за достъп на пациента (PAS), ustekinumab се препоръчва като възможен (незадължителен), в комбинация с methotrexate за лечение на активен ПА при възрастни само когато лечението с TNF α инхибитор е противопоказно (но при други случаи би било предприето), или ако пациентът се е лекувал с един или повече TNF α инхибитора, но е без успех [18].

Сърдечно-съдови заболявания

Сърдечно-съдовите заболявания са **най-важната причина за болестност и смъртност** при пациентите с псориазис. Тази теза е изказана през 1973 г. от Mc Donald и Calabries. Няколко са факторите, свързани с повишен риск за развитие на сърдечно-съдови заболявания – възраст, високо артериално налягане, затлъстяване, тютюнопушене и фамилна обремененост. Много от тези фактори са широко разпространени и при болните с псориазис [8].

При млади индивиди с тежък псориазис вероятността за поява на миокарден инфаркт е 3 пъти по-висока в сравнение със здрави индивиди. Коронарни плаки се наблюдават 2 пъти по-често при болните с псориазис, сравнено с контроли, а рискът за фатален инфаркт на миокарда или инсулт е повишен при болните, хоспитализирани поради псориазис [8]. При псориазисно болните има повишена честота на исхемична болест на сърцето, мозъчносъдови и периферносъдови заболявания спрямо лицата без псориазис [8]. Данните от проведен в България епидемиологичен анализ при 174 пациенти с псориазис и съпътстващи заболявания показва, че 96 от болните са с артериална хипертония, 33-ма са с исхемична болест на сърцето, 12 са преживели миокарден инфаркт, 6 – мозъчен инсулт, и 3-ма са с тромбози и емболии. Данни от друго проучване, проведено у нас, показват, че при болните с псориазис давността на артериалната хипертония е 9.83 години спрямо 6.67 години за контролите, т.е. може да се направи изводът, че хипертонията при псориазис се изявява по-рано ($p = 0.05$) [19].

Проучване в Маями (САЩ) върху 5700 амбулаторни пациенти, в това число 3236 души с псориазис, за периода 1985-2005 г. установява, че болните от псориазис са със 78% по-голяма вероятност да развият ИБС, 70% по-голяма вероятност да получат мозъчен инсулт, почти два пъти по-голяма вероятност да развият периферносъдова болест и с 86% по-висока смъртност, сравнени с останалите пациенти в проучването. При тези лица са значително по-разпространени някои установени рискови фактори, като затлъстяване, хипертония, дислипидемия, нарушение на въглехидратната обмяна [20].

Все повече автори изтъкват ролята на псориазиса като независим сърдечно-съдов рисков фактор. През последните години са натрупани многобройни доказателства за ключовата роля на възпалението като свързващо звено между псориазиса и атеросклерозата. Активирането на

имунитета и проинфламаторните цитокини (IL-6, 7, 8, 12, 15, 18, TNF-alfa, IFN-gama) има водещо значение в патогенезата и на двете заболявания. Двата патологични процеса имат идентично Т-хелпер 1-свързано нарушение на клетъчния имунитет и активация на експресията на едни и същи адхезионни молекули (VCAM-1, L-selectin, ICAM-1). Оттук произтича и необходимостта да се потисне хроничния възпалителен процес и при двете заболявания (псориазис и атеросклероза). Приложението на лекарства от групата на статините носи ползи, надхвърлящи чистото понижаване на холестерола (т.нар. „плейотропни“ ефекти на статините). Няколко проучвания доказват ползи отвъд липидопонижаващия ефект след приложението на статини при пациенти с псориазис. Например проучване, използващо симвастатин, показва освен очакваното понижаване на общия холестерол и LDL холестерола, и повишение на HDL холестерола и намаляване на PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [21]. Проучването на Wolkenstein и сътр. обхваща 10 000 пациенти, 365 от които са диагностицирани с псориазис. Това проучване потвърждава връзката между затлъстяването, тютюнопушенето и употребата на бета-блокери с псориазиса, но отчита и намален риск от развитие на псориазис при прием на статини [22].

Традиционното системно лечение на псориазиса с метотрексат и циклоспорин може да редуцира сърдечно-съдовия риск чрез потискане на хроничното възпаление. Тези терапии обаче са със сравнително ограничено приложение поради потенциалните нежелани ефекти, включващи хипертония, дислипидемия, нефро- и хепатотоксичност. Много надежди се възлагат на новите биологични противовъзпалителни агенти, като Efalizumab – моноклонални антитела срещу CD 11-а субединица на LFA-1, и Infliximab – блокер на TNF-alfa [21, 24, 25].

Пациентите с псориазис се нуждаят от комплексни интердисциплинарни (включващи дерматолози и кардиолози) грижи, за да бъдат адекватно лекувани и профилактиранни както кожните, така и атеросклеротичните усложнения на заболяването.

Психични заболявания

Редица проучвания разкриват негативното влияние на дерматологичните заболявания върху психичния живот на засегнатите пациенти. При тези болни се срещат значително по-често

депресия, тревожност, патологична представа за изгледа на собственото тяло, нарушено качество на живот и социални смущения [13]. Психичният стрес влияе на хода на псориазиса, а стигматизацията на болните усилва съпътстващото депресивно разстройство [13]. Влиянието, което псориазисът оказва върху психиката на болните, е съпоставимо с това при други тежки хронични болести като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и онкологични заболявания [26].

Голямо епидемиологично проучване във Великобритания установява, че годишно 10 400 случая на депресия, 7100 случая на тревожност и 350 самоубийства могат да се отдадат на съпътстващ псориазис [13]. Друго проучване, проведено в САЩ, показва, че при 32% от болните е потвърдена депресия и е установена връзка между депресивните симптоми и влошеното качество на живот. Повече от 16% от болните с тежка форма на депресия са лекувани с антидепресанти [27]. Най-рискови са пациентите в млада възраст с тежка форма на псориазис, както и болните от мъжки пол [13]. 57% от болните с псориазис съобщават в проведена анкета сред 17 425 души, страдащи от заболяването, че околните са смятали болестта им за заразна. Около 7% от участвалите в анкетата споделят, че са обмисляли самоубийство [28].

Данни от проучване, проведено в България сред пациенти с хронични кожни заболявания (повечето, от които с псориазис), показват, че при тях водеща е съпътстващата депресивност, маскирана със симптоми на тревожност. Според епидемиологичен анализ, проведен у нас – от депреси и психози страдат около 17% от болните с псориазис [7, 13].

Ендокринни заболявания

Епидемиологични проучвания показват, че затлъстяването води до повишен риск от развитие на псориазис. За мастната тъкан е установено, че е част от вродената имунна система. Мастните клетки играят важна роля при патогенезата на инсулиновата резистентност и са свързани с метаболитни усложнения, като дислипидемия, хипертония и преждевременно сърдечно заболяване [29]. Многобройни проучвания при болни от псориазис демонстрират повишена честота на метаболитния синдром и неговите отделни компоненти, което води и до по-висока честота на сърдечно-съдови заболявания и диабет тип 2 [13]. Освен с отделните му компоненти, псориазисът е асоцииран и с метаболитния синдром като цяло. Проучване анализира данните на 625

болни, хоспитализирани за псориазис, и 1044 хирургично лекувани контроли. Резултатите показват, че при лицата с псориазис значително по-често се срещат хиперлипидемия, артериална хипертония, коронарна болест, захарен диабет тип 2, повишени нива на индекс на телесната маса. Едновременното присъствие на тези симптоми при един болен, известно като метаболитен синдром, е поне 2 пъти по-често срещано при псориазиците в сравнение с контролите [13].

Много съвременни проучвания разкриват, че честотата на затлъстяване, диабет и метаболитен синдром е по-висока при пациенти с псориазис в сравнение с общата популация, независимо от присъствие на главните рискови фактори наследственост, възраст, обезитет, хипертония и дислипидемия. Th-1 проинфламаторните цитокини, вкл. TNF- α , са с повишени нива както в кожата, така и в серума при болните от двете заболявания. TNF- α се секретира и в адипозната тъкан, което е важна особеност за хроничното възпаление и инсулиновата резистентност, общи и при двете заболявания. Адипоцитите са друг важен компонент на възпалението със склонността си да продуцират цитокини като TNF- α и IL-6 и CRP, като поддържат хода на хроничното възпаление, което е причина нивата да CRP да нарастват успоредно с увеличение на теглото на индивида. Това показва, че псориазицната болест с хроничната си еволюция, или като следствие на продължителната терапия, предразполага за изява на диабет. Една от вероятните причини за повишената честота на метаболитния синдром при псориазис е системното възпаление. В подкрепа на тази теория е и факта, че честотата на метаболитния синдром е увеличена по-скоро при болните с тежко протичащо заболяване, появило се в по-ранна възраст, т.е. пациенти, които са изложени по-продължително и в по-голяма степен на системното заболяване, причинено от възпалителните псориазицни лезии в кожата на болния [13]. Данни от България установяват, че честотата на метаболитен синдром при болните с псориазис е по-висока и при тях се проявява 2,3 пъти повече в сравнение с контролна група от пациенти, неболедуващи от псориазис [7].

Влошеното качество на живот на пациентите с псориазис е отдавна доказан факт, дори е съизмеримо с това при тежко болни с малигнни заболявания, хипертонична болест, диабет и др. системни заболявания. Оценката на качеството на живот при псориазиците е информативна за потискането на физическите, психологическите и социалните функции на индивида. През 2005 г.

A. Finlay въвежда „правилото на десетките“ („the rule of tens“), което е залегнало при определяне на тежестта на псориазиса – PASI > 10, BSA > 10% и DLQI > 10. Проучените 123-ма пациенти отговарят на посочените критерии за тежест на псориазиса, а в най-голяма степен са повлияни техните физически („симптоми и усещания“ – 62,5%) и социални функции („работа и обучение“ – 52,8%) [30].

РАЗХОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАЗИС

Проучванията на Carrascosa et al. 2006 в Испания, Коломбо et al. 2008 в Италия, Navarini et al. 2010 в Швейцария, Folwer et al. 2005 в САЩ оценяват разходите на заболяването при пациенти с псориазис. Основните фактори при отчитане на разходите са локалните и системни терапии с €205,9 или 46,6% от общите разходи на човек годишно, следвани от медицински дейности с разходи, възлизали на 34,5%. Според Коломбо et al. най-значителни са разходите за хоспитализация с 30% от разходите за болестта, следвани от разходите за амбулаторните посещения и лабораторните изследвания. Друг извод е, че разходите зависят от тежестта на псориазиса [31].

В Гърция е проведено проучване, целящо да определи намаляването на нивата на заплащане от страна на пациенти при локални и системни лечения на псориаитични плаки като основание за устойчивата промяна във фармацевтичната политика на страната. Проучването оценява ефекта върху бюджета на *Националната организация за грижа за здравето* при смяна на реимбурсирането на лечението на псориазис с локални и системни средства, небологични (75%) и биологични (100%) агенти в Гърция. Използвана е базата данни на ЕОРУУ (The National Organization for Healthcare Provision), за да се идентифицират и осигурят анализи на пациенти с псориаитични плаки. ЕОРУУ е отговорна за финансирането на здравните и фармацевтичните грижи за приблизително 95% от населението на държавата. Предварително са определени ICD-10 кода, за да се идентифицират пациенти с псориаитични плаки и най-малко едно реимбурсирано предписание между 1 януари 2014 г. и 31 май 2015 г. Резултатите от проучването сочат, че от всички 45 581 пациенти, избрани чрез анонимна информация в електронна система, 72% са на локална терапия, като разходите за тях съставляват 5% от разходите за лечение на псориазис на ЕОРУУ. Други 9% са на methotrexate или per os системен агент и представляват 2.35% от общите разходи.

Приблизително 12% от всички пациенти са на лечение, съдържащо биологични съставки и са 90% от общите разходи. Пациентите с режим, съдържащ биологични агенти, са по-млади от тези с локално и системно лечение. Тежестта за ЕОРУУ в случай на 100% реимбурсация при лечение с локални, системни и небологични методи е изчислена на €2.05 за пациент на месец за локално лечение (монотерапия) и допълнителни €9.5 на пациент на месец за лечение с methotrexate, POS систематични агенти и комбинациите им с локални такива. Тези допълнителни разходи се очаква да бъдат компенсирани чрез предотвратяване на нуждата от лечение на 200 ранни случая на година със скъпи биологични методи. Значение има и свързаността на болестите и съпътстващата терапия за дългосрочното лечение на пациенти с псориазис [32].

Лечението на псориаитични плаки драстично се промени в последните 10 години с продължаваща смяна от болнично към амбулаторно лечение. Това развитие се дължи основно на амбулаторна наличност от високо ефективни и относително добре приемащи се лекарства, особено на биологични лекарства. В допълнение, болничното лечение е скъпо и временно, съпроводено с консумиране на здравните разходи. Въпреки това болничното лечение с УВ лъчи и дитранол е все още основната терапия на псориазис в Германия. Немско изследване се стреми към сравнение на общите разходи при амбулаторно и при болнично лечение, следейки амбулаторното лечение с различни методи (кремове и емолиенти, фототерапия, класическа системна терапия с биологични средства) за период от 12 месеца. За целта е извършено ретроспективно изследване на разходите сред 120 пациенти, лекувани в University Medical Centre Mannheim между 2005 и 2006 г. **Болничната терапия е свързана със значително по-високи медицински годишни разходи в сравнение с амбулаторното лечение** (€13 042 срещу € 2984). Хипотезата е потвърдена от регресионен анализ, показващ покачване на разходите със 104.3% при болнично лечение. Пациенти, приемащи биологични лекарства, консумират най-високи разходи, докато амбулаторното лечение с класически системни лекарства за лечение на псориазис е по-евтино. Настоящият анализ е проведен като 12-месечна ретроспекция, фокусирайки се поотделно на болнична и амбулаторна терапия. 391 пациенти са лекувани от псориазис между януари 2005 и юли 2006 г. в болнична или в извънболнична обстановка в The Department of Dermatology of the

University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg. От 202-ма отговорили пациенти, 149 са съгласни да участват. 120 пациенти са извикани за интервю и са включени в изследването. Интервютата са проведени до юли 2007 и са използвани 17 стандартни въпроса, наблягайки на характеристики като възраст, пол, годишен доход, трудов статус, работни часове на седмица, застраховка, лечения, проведени за псориазис (болнично или амбулаторно лечение, продължителност, честота и местоположение на лечение, брой на посещенията в лекарски кабинет или в клиника, вид и номер на рецепти), индивидуални разходи (доплащания по рецепти, разходи за терапии, непокрити от застраховките, включително продукти за грижа за кожата и заплатени с лични средства лечения в курорти, разходи за транспорт), както и дните, в които пациентът е в болнични, поради псориазис. Подробна информация за продължителността и честотата на амбулаторното и болничното лечение е взета също и от медицински архиви заедно с медицинска информация като Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Dermatology Life Quality Index (DLQI), наличие или липса на псориазисен артрит и коморбидност. Стадият на болестта е класифициран, използвайки максималното PASI, записано в изследвания период в съчетание с критерия за класификация на Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). За лица, лекувани амбулаторно, разходите са оценени за 12-месечен период между януари 2005 и юли 2006 г. За болничната терапия съответната информация е събирана за месеците на хоспитализиране. Разходите са класифицирани на директни медицински, директни немедицински и непреки разходи според икономически анализи от социална перспектива. Директните медицински разходи са за болнично лечение, лекарства, консултация и диагностика, също и за продукти за грижа за кожата. Тези разходи са оценени според наръчните на DRG ("Diagnosis Related Groups") и EBM ("Einheitlicher Bewertungsmaßstab", Uniform Value Scale), както и до съответните цени на лекарствата в Германия [34].

Преки немедицински разходи включват разходи за пътуване или за лично иницирани лечения в курорти. Информация за тях е взета директно от интервюирания пациент. Индиректните разходи произтичат от загуба на време за работа и са изчислени от чистия доход на пациента, съобразно метода на човешкия капитал (human capital approach), който е един от най-

често използваните методи за изчисление на лични загуби, поради загуба на работно време. Предимство на този метод е, че регистрира и загуби поради намалени дейности, извършвани на хонорар. При изчисляване на разходите за пациент, общите годишни разходи на пациент са нараснали до 7,092 €, средните преки медицински разходи – 4,978 €, директните немедицински разходи – 598 €, и непреките разходи поради загуба на работно време – 1515 €. В категорията преки медицински разходи болничното лечение е довело до най-високи разходи на пациент на година (2,311 € на пациент за година, 46.4% от всички директни медицински разходи), следвани от разходи за извънболнично лечение (1,987 €, 39.9%). Разходите за извънболнично лечение, визити и диагнози, както и за лечение на кожата са сравнително по-ниски [33].

РАЗХОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА, СЪПЪТСТВАЩИ ПСОРИАЗИСА

Разходи за лечение на псориазисен артрит

Проучване оценява ефективността на разходите и икономичността на терапията с анти-TNF агенти при пациенти с ПА с неадекватен отговор към конвенционалната терапия. Всички 107 пациенти от 9 ревматологични клиники в Италия с различни форми на псориазис получават анти-TNF агенти, по-специално Етанерцепт (87%). Информация за използваните ресурси, качеството на живот, развитие на заболяването, функционални и лабораторни показатели са събрани за 12-месечна терапия. Разходите (в € през 2007 г.) и полезността, измерена от EuroQol преди и след анти-TNF терапията, са сравнени с цел да се оценят допълнителните разходи за единица QALY (quality adjusted life year), представени с кривата разход-ефективност. В края на 12-те месеца се наблюдава увеличение на директните разходи, поради увеличение на разходите за лекарства (TNF агенти). В последните 6 месеца от терапията директните разходи се увеличават с €5052, разходи за Националната здравна система (National Health System – NHS) с €5044 и социалните разходи с €4638. Въпреки това ползата от 0,12 QALY има за резултат €40 876 за 1 придобито QALY от гледна точка на NHS и €37 591 от гледна точка на обществото. Кривата разход-ефективност представя 97% вероятност терапията с анти-TNF агенти да е рентабилна при праг от €60 000 за придобито QALY [34].

Атеросклероза и псориазис

С нарастване на честотата на сърдечно-съдовите заболявания при пациенти с псориазис е доказана връзка между тежестта на заболяването и възрастта им [35-39]. Често докладвано е нарастване на инцидентите на обичайните сърдечно-съдови рискови фактори. [36, 40, 41]. При пациенти с псориазис и с предшествашо посещение в болница, поради псориазис, има 50% нарастване на сърдечно-съдовата смъртност, в сравнение с общата популация (стандартизационен коефициент на смъртност SMR = 1.52). При тези пациенти с ≥ 3 болнични посещения SMR нараства до 1.82, а при посетилите в млада възраст (23-39 год. за 1-во посещение) нараства до 2.62 [36]. Въпреки това SMR не се повишава при терапия в амбулаторни условия – посочена е единствено обвързаност с тежестта на заболяването. При пациенти с ПА, нарастване на смъртността е наблюдавана SMR = 1.65 при мъже и 1.59 при жени, като основна причина за нея се смята миокардният инфаркт (27.6%) [42].

Псориазис и атеросклероза са Т-клетъчно медирирани възпалителни състояния и е голям броят на приликите в патологията на техния механизъм на действие. От тях с особено внимание бяха посочени повишаване серумните нива при пациенти с псориазис, вкл. аполипотеин Е (Аро Е), съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF), SICAM-1, IL-8, разтворим интерлевкин 2-рецептор (SIL-2R) TNF-alfa [45, 46, 47, 48]. SICAM-1 и SIL-2R са разтворими в Т-клетъчни продукти. Аро Е играе централна роля в липопротеиновия метаболизъм и беше открит значително увеличен такъв при пациенти с псориазис – индикации за този абнормен метаболизъм при липопротеините съществува при псориазици [47]. При псориазис VEGF насърчава локализираната ангиогенеза и тежкия псориазис може да въздейства на реналния васкуларитет и да индуцира хиперпермебилитет, последван от протеинурия [44].

Псориазис и болест на Крон (CD)

Съществуват няколко ефективни начини за лечение както за псориазис, така и при CD. Азатиоприн и 6-меркаптопурин са често използвани при CD и имат показани ефекти при PsA в малки, неконтролирани изпитвания. Въпреки това токсичните им ефекти ограничават тяхната употреба. Ниски дози метотрексат показват ефект при пациенти с CD, резистентни към друга терапия. Ползата от него за дълъг период е доказана [48]. Infliximab показва ефект като поддържаща терапия при пациенти с CD [49], както и при лечение

на интестинални кожни манифестации [52]. Обратно на това, Etanercept не показва ефект при лечение на пациенти с CD и дори може да влоши състоянието [53].

Сърдечно-съдови заболявания и псориазис

Намерени са доказателства за подобрене-то на псориазис-асоциирания сърдечно-съдов риск, последвано от лечение с метотрексат на псориазис или ревматоиден артрит [54]. Пациентите, на които е предписан метотрексат, са със значително редуциран риск от съдови заболявания, в сравнение с нелекуваните с метотрексат [за псориазис резултативен риск (RR) = 0.73 и за ПА, RR = 0.83]. Освен това редуцираният риск е значителен, в сравнение с полученият от приема на ниски кумулативни дози метотрексат (за псориазис RR = 0.50, за ПА, RR = 0,65) и този при пациенти, приемащи едновременно и фолиева киселина (за псориазис RR=0,56 и за ПА, RR = 0,77). Бъдеща работа при ПА предлага анти-TNF-alfa терапия, осигуряваща сърдечно-съдова защита [53]. Сравнението на две кохорти – една, получена от TNF-alfa инхибитори, и друга – получена от стандартна терапия (данни, извлечени от регистър на пациентите), разкри променена възрастово-полова зависимост спрямо разпространението на първи сърдечно-съдови събития при приемащите TNF-alfa инхибитори, в сравнение с контролната група. (14,0/1000 човека годишно с риск срещу 35,4/1000 човека за година). След контрол на уврежданията е получено отношение с честота 0,46 ($p = 0,013$) при пациенти с TNF-alfa лечение, представено като кохорта и сравнено с кохортата на нетретираните пациенти.

Статини се използват при повишени нива на липиди при хора със сърдечно-съдов риск и са установени редуцирани сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Статините демонстрират противовъзпалителни свойства – те понижават експресията на Th-1 хемокинови рецептори от Т-клетки, както и блокират експресията на TNF-alfa и интерферон-гама при макрофаги [54-56]. Двойносляпо, плацебо-контролирано проучване със 116 пациенти с ПА, демонстрира, че 40 mg. Аторвастатин дневно, в допълнение към съществуващата ПА терапия, продуцират значителна редукция на болестната активност ($p = 0,004$), значителна редукция на възпалителните маркери (CRP 50%, $p < 0.0001$, ESP 28%, $p = 0.005$) и значително редуциране на подуване на ставите (-2,69 срещу -0,53, $p = 0,0058$), в сравнение с плацебо [55]. В допълнение лечението със ста-

тини показва значително редуциране на серумните нива CRP и TNF-alfa при пациенти с РА и подобрене на ендотелните функции. Като извод може да се предположи, че статините ще имат благоприятен ефект при кожни възпаления, вкл. и псориазис, но тепърва се очакват резултати от контролни проучвания за това [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение следва да се отбележи, че псориазисът е комплексно системно заболяване. Значителен брой пациенти са засегнати от съпътстващи го заболявания, като псориазисен артрит, миокарден инфаркт, депресия, сърдечно-съдови заболявания, метаболитен синдром. Разходите за лечение на тези коморбидни състояния са от съществено значение за здравната система. Тяхното идентифициране и изчисляване би спомогнало за оценка на финансовата тежест на псориазиса като системно заболяване.

Библиография

1. Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr; 70 (4):691-8.
2. Кадурина М., Василева С., Господинов Д. и сътр. Ръководство за лечение на псориазис с биологични продукти на Българското дерматологично дружество 2013, *Дерматология и венерология*, 2013; 51 (Прил.1) 15-39.
3. Тинави, С. Сравнителни проучвания върху фототерапията на псориазис с narrow band UVB, Excimer laser и ПУВА терапия, Дис. за присъждане на научна и образователна степен – Доктор, 2011.
4. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al, From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008 Jan; 9(1):46-56.
5. Йорданова, И. Българските дерматолози са пионери в терапията на псориазис. – http://www.puls.bg/health/hot-news/news_18558.html.
6. Гроздев, И. и кол., Консенсус за лечение на псориазис. *Дерматология и венерология*, LI, Supplement 1/2013 2013; 15-39, <http://www.bg-derm.org/wp-content/uploads/2013/06/01-Consensus-for-the-Treatment-of-Psoriasis.pdf>.
7. Господинов, Д. Псоратична болест – клинично-епидемиологичен анализ, коморбидност и качество на живот. Автореф. на дис., Плевен, 2012. – достъпен на: <http://www.mu-pleven.bg/procedures/24/Avtoreferat.pdf>.
8. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Mar;26 Suppl 2:3-11.
9. Augstin M et al, *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014 Jan;12(1):48-57.
10. Mrowietz U et al., The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients, *Arch Dermatol Res.* 2007 Dec; 298(7): 309-319.
11. Stein RS Kleinerman RA, Parris JA et al Phototoxic reactions to photoactive drugs in patients treated with PUVA. *Arch Dermatol.*, 1980, 116:1269-1271. Pubmed.
12. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2167-72. Epub 2006 Sep 1.
13. Цанков Н. и кол. Псориазисът – системно заболяване. Спейс Вижън София, 2013 г.
14. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D et al Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol.*, 2006, 154:345-352.
15. Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health *J Nutr.* 2007 Nov;137(11 Suppl):2507S-2512S.
16. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes, E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T.* 2010 Dec; 35(12): 680-689.
17. EULAR 2010: Нови препоръки за лечение на псориазисен артрит специално за ревматолози. <http://www.revmatologia.org/блог/category/псориазисен-артрит>.
18. O'Connor J, Rice S, Smith A et al. The Clinical and Cost Effectiveness of Ustekinumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Critique of the Evidence. *Pharmacoeconomics.* 2016 Apr;34(4):337-48.
19. Тишева С. и Господинов Д., Лечение на артериална хипертония при Psoriasis vulgaris – едно терапевтично предизвикателство, *Наука Кардиология* 5/2012, стр. 231-238.
20. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol.* 2009 Jun;145(6):700-3.
21. Ghazizadeh, R, Shimizu, H, Tosa, M et Ghazizadeh, M. Pathogenic Mechanisms Shared between Psoriasis and Cardiovascular Disease, *Int J Med Sci.* 2010; 7(5): 284-289.
22. Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC. et al. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology.* 2009;218:103-9
23. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Sep;57(3):529-31.
24. Werther WA, Gonzalez TN, O'Connor SJ. et al. Humanization of an anti-lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. *J Immunol.* 1996;157:4986-95.
25. Reich K, Nestle FO, Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366:1367-74.
26. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
27. Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 2007, 215 (1): 17-27.
28. Krueger G, Koo J, Lebwohl M et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001 Mar;137(3):280-4.
29. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010 Jul;130(7):1785-96.
30. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005 May;152(5):861-7.

31. Литературно проучване на фармакотерапията и разходите за лечение на псориазис и псориаичен артрит - Медицински преглед, 49, 2013, № 4, 39-44.
32. Souliotis K, Golna C, Kani C, Litsa P. Reducing patient copayment levels for topical and systemic treatments in plaque psoriasis as a case for evidence-based, sustainable pharmaceutical policy change in Greece. *J Med Econ.* 2016 Jun 3:1-6.
33. Steinke SI, Peitsch WK, Ludwig A, Goebeler M. Cost-of-illness in psoriasis: comparing inpatient and outpatient therapy. *PLoS One.* 2013 Oct 23;8(10):e78152.
34. Olivieri et al. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Nov; 47(11): 1664-1670.
35. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica,* 1986, 172:298-304.
36. Mallbris L, Akre O, Granath F et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004, 19:225-230.
37. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978, 99:469-475.
38. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum,* 2004, 34:585-592.
39. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001, 303:33-39.
40. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol,* 1995,32:982-986.
41. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkal E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol,* 1999, 135:1490-1493.
42. Wong K, Gladman DD, Husted J et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum,* 1997, 40:1868-1872.
43. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol,* 2006, 154:345-352.
44. Belgore F, Blann A, Neil D et al. Localisation of members of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family and their receptors in human atherosclerotic arteries. *J Clin Pathol,* 2004, 57:266-272.
45. De Pita O, Ruffelli M, Cadoni S et al. Psoriasis: comparison of immunological markers in patients with acute and remission phase. *J Dermatol Sci,* 1996, 13:118-124.
46. De Rie MA, Zonneveld IM, Witkamp L et al. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) is a marker of disease activity in psoriasis: a comparison of sIL-2R, sCD27, sCD4, sCD8 and sICAM-1. *Acta Derm Venereol,* 1996, 76:357-360.
47. Xiao T, Yang C, Xiao Y, Song F. Serum apolipoprotein levels of psoriatic patients with normal serum lipid levels. *Chin Med Sci J,* 1997, 12:224-228.
48. Schroder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol,* 2003, 98:530-537.
49. Hanauer SB, Feagan BG, Lichenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002, 359:1541-1549.
50. Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E et al. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol.,* 2005, 34:387-391.
51. Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol,* 2005, 32:752-753.
52. Prodanowich S, Ma F, Taylor JR et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005,52:262-267.
53. Jacobsson LTH, Turesson C, Gulfe A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32:1213-1218.
54. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med,* 2005, 352:1685-1695.
55. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet,* 2004, 363:2015-2021.
56. Namazi MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol,* 2004, 13:337-339.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Д-р Мария Камушева
 Фармацевтичен факултет
 Медицински университет
 ул. "Дунав" № 2
 1000 София
 e-mail: maria.kamusheva@yahoo.com