

ЛИТЕРАТУРНО ПРОУЧВАНЕ НА ФАРМАКОТЕРАПИЯТА И РАЗХОДИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС И ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

Л. Маринов, А. Савова, И. Николова и Г. Петрова
Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

A LITERATURE REVIEW OF THE PHARMACOTHERAPY AND COST OF ILLNESS OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

L. Marinov, A. Savova, I. Nikolova and G. Petrova
Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Цел на настоящата работа е да обобщи най-новите проучвания в областта на фармакотерапията и разходите за лечение на псориазис и псориаичен артрит. Проведено е литературно търсене в базата данни с медицинска литература PubMed с ключови думи псориазис, псориаичен артрит, фармакотерапия, разходи за терапия. Систематизирани са 25 публикации за псориазис и 12 за псориаичен артрит. Обхванатите проучвания показват, че с опознаването на генетичните и патогенетични механизми на развитие на псориазиса и псориаичния артрит се подобрява и лечението им. Разходите за лечение са значителни, като преобладават директните разходи за лекарства, здравни услуги, фототерапия и др.</p> <p>псориазис, псориаичен артрит, фармакотерапия, разходи за лечение</p> <p><i>Ирина Николова, Фармацевтичен факултет, ул. „Дунав” № 2, 1000 София, e-mail: nikolova60@gmail.com</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The goal of the current paper was to perform a literature review and summarize the articles for the contemporary pharmacotherapy and cost of illness of psoriasis and psoriatic arthritis. A systematic literature search was conducted using the PubMed database with key words psoriasis, psoriatic arthritis, cost of illness, pharmacotherapy. On total, 25 publications for psoriasis and 12 for psoriatic arthritis were systematized. Included studies show that with the increasing knowledge of the genetic and patogenetic mechanisms of both diseases, their therapy also improves. The therapy costs are high, with a predominance of direct medical costs, such as medication, health services, photo therapy etc.</p> <p>psoriasis, psoriatic arthritis, pharmacotherapy, cost of illness</p> <p><i>Irina Nikolova, Faculty of Pharmacy, 2, Dunav St., Bg – 1000 Sofia, e-mail: nikolova60@gmail.com</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът като една от най-разпространените хронични и повтарящи се дерматози, засягащи приблизително 2% от общото население в Западните страни се характеризира с доживотно протичане, дългосрочна терапия и високи разходи за лечение. *Псориазис вулгарис* е най-често срещаната форма, която засяга 80% от пациентите с

псориазис и изисква постоянно дерматологично лечение. Псориазисът често е свързан със системни заболявания, като болест на Крон, анкилозиращ спондилит, диабет тип 2 и други метаболитни нарушения, които увеличават разходите за лечение и влошават качеството на живот. Връзката между сърдечно-съдовите проблеми и псориазиса допълнително повишава риска за пациентите.

Псориазният артрит, като едно от честите и влошаващи качеството на живот на пациентите усложнения на псориазиса, е свързан с висока степен на инвалидност. Проучванията на разходите за лечение на псориазиса и псориазичния артрит са ограничени, поради необходимостта от събиране на разнородни данни. Те обаче разкриват, че има редица неизяснени фактори при формиране на разходите.

Тези данни насочиха вниманието ни и определиха като **цел** да се проучат и обобщат най-новите публикации в областта на фармакотерапията и разходите за лечение на псориазис и псориазичен артрит.

Проведено е литературно търсене в базата данни с медицинска литература PubMed с ключови думи псориазис, псориазичен артрит, фармакотерапия, разходи за терапия. Систематизирани са 25 публикации за псориазис и 11 за псориазичен артрит. Публикациите са обсъдени в две части – посветени на фармакотерапията и на разходите за лечение.

РЕЗУЛТАТИ ЗА ПСОРИАЗИС

В патогенетично отношение псориазисът е Т-клетъчно-медирано аутоимунно разстройство [3]. Счита се, че процесът се отключва при среща с провокираща околна среда, може би вирусен антиген, предизвикващ Т-клетките да произведат цитокини, които стимулират разпространението на кератиноцитите и производството на антигенни адхезионни молекули в кожните кръвоносни съдове. Тези адхезионни молекули допълнително стимулират Т-клетките да произведат цитокини, като по този начин удължават реакцията [4].

Изборът на лечение се определя от тежестта и мястото на псориазиса, както и от нежеланите лекарствени реакции на лекарствата, профила на пациента и финансови ограничения [5]. 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 фото-, химиотерапия и системни лекарства [6].

Фенотипната класификация на псориазиса от 2006 г. го подразделя на непустулозен псориазис (тип плака) и пустулозен псориазис, като всеки има редица подвидове [7].

При локално лечение обикновено се използват локални лекарства за псориазис, включ-

ващи кортикостероиди, витамин D, аналогов въглищен катран и тазаротен. Те могат да се използват поотделно или в различни комбинации [8].

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 [9].

Витамин D3 аналози (калцитриол) също са прилагани и са благоприятни в дългогодишен план за лечение, въпреки че се препоръчва да се избягва максималната седмична доза от 100 g поради риск от системна хиперкалциемия [10].

Оралното приложение на ретиноиди е използвано известно време в лечението на псориазис. Локалният ретиноид тазаротен е иновация – смята се, че действа на ниво ген, чрез рецепторите за ретинова киселина, която посредничи за кератиноцитната пролиферация и диференциация [11].

Дълго време катранът също е използван за лечение на псориазис. Основната използвана форма е въглищният катран, който е продукт на дестилация на въглища и съдържа повече от 10 000 съединения. Допуска се, че неговият ефект варира от потискането на ДНК [12].

За всички локални терапии най-често регистрираните нежелани лекарствени реакции са парене, сърбеж и еритема. Те са най-често при лица, при които се използват аналози на витамин D и тазаротен, и са преобладаващите нежелани реакции, посочвани от пациенти, получаващи кортикостероиди, като монотерапия или в комбинация [13].

Традиционното 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 последствия от псориазис върху живота на пациента е доказано нарастващото използване на системни продукти при псориазис през последните 10 години в сравнение с преди [14].

Таблица 1. Конвенционални терапии при лечението на умерен до тежък псориазис

Терапия	Дози и начин на приложение	Ефикасност	Нежелани реакции (НЛР)	Ограничения в дозировка-та/мониторинг при НЛР
Cyclosporine	l.v.; per os 2.5 до 3 mg/kg дневна доза	Потискаща терапия; ефективен при всички форми на псориазис	Бъбречна токсичност; хипертония; повишен риск от злокачествени заболявания и инфекции	Не е одобрен за продължителна употреба повече от година
Methotrexate	Per os или парентерално 30 mg седмична доза	Потискаща терапия, ефективна при всички видове псориазис и при пациенти с псориазисен артрит	Токсичност на костния мозък при кратко-, и на черния дроб при дългосрочна употреба. Повишен риск от злокачествени заболявания и инфекции поради имunosупресия	Чернодробна биопсия при кумулативни дози, по-големи от 1,5 g
PUVA	2-3 седмично за няколко месеца	Успокояваща терапия често комбинирана с локални или други системни лекарства	Рак на кожата	Не се препоръчва при пациенти с риск от рак на кожата
UVB	Многкратно седмично лечение	Супресивна терапия. Бързо начално действие	Еритема; везикули; преждевременно стареене на кожата	–

PUVA – псорален плюс ултравиолетова светлина А; UVB = ултравиолетова В светлина

Биологичните продукти са предназначени за пациенти, при които лечението с конвенционална терапия не дава ефект [15]. Основни биологични подходи в клиничната употреба включват лекарства, които са в противоречие с функцията на цитокините и тези, които потискат "вторичните сигнали", необходими за активиране на Т-клетки, както и агенти, които нарушават В-

клетките [16]. Тъй като тези лекарства оказват влияние върху имунната система и могат да я отслабят, съществуват съмнения, че те може да повишат риска от инфекция и онкологични заболявания [17]. Възможно е пациентите да не са податливи на лечението или да проявят непоносимост към лечението с TNF- α -антагонист [18, 23].

Таблица 2. Характеристики на най-често използваните биологични лекарства

Терапия	Доза и начин на приложение	Нежелани лекарствени реакции
Etanercept [19]	50 mg субкутанно два пъти седмично за три месеца, след това дозата се намалява на 50 mg субкутанно на седмица	Реакции на мястото на инжектиране, коремни болки
Infliximab [20]	доза от 5 mg/kg през 0-2 и 6 седмици, последвано от поддържаща инфузия на 6-8 седмици	Инфекция, обостряне или ново начало на хронична сърдечна недостатъчност, цитопения, хепатит, интерстициален пневмонит, фиброза, левкоцитокластен васкулит, лупус еритематодес, множествена склероза или други демиелинизиращи заболявания, оптичен неврит, панкреатит, сепсис и тежки инфекции
Adalimumab [21]	Субкутанно – първоначална доза от 80 mg, последвана от 40 mg всяка седмица	Еритема, сърбеж, болка, подуване, кръвотечение, инфекции, алергични реакции, злокачествени заболявания
Efalizumab [22]	1 mg/kg седмично субкутанно	Грипоподобни синдроми с треска, гадене; тръпки; главоболие; най-често придружаващи първата доза и изчезващи след третата доза на приложение на лекарството.

РЕЗУЛТАТИ ЗА ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

Псориазисният артрит (ПсА) 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 [24]. Разпространението на ПсА при пациенти с псориазис варира от 6% до 39% и е с еднаква вероятност от

поява при мъжете и жените [25]. Протичането на ПсА може да варира и да бъде непредсказуемо, от лека и недеструктивна форма, до ерозивен и деформиращ артрит, наблюдаван при 40-60% от пациентите. При нелекуваните може да има устойчиви възпаления, прогресивно увреждане на ставите, тежки физически ограничения, инвалидност и увеличено ниво на смъртност [26].

Относителният риск за ПсА сред родственици от първа степен показва силна генетична свързаност [4]. ПсА е свързан с човешкия левкоцититен антиген (HLA) клас 1 алели. Доказана е връзката с късото рамо на хромозома 6, демонстрирайки асоциации с HLA-B13, B-17, B-27, B-38, B-39, HLA-Cw6 и HLA-DRB1 * 07 [27, 28].

ПсА 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 ревматоиден възли [29]. Като цяло ПсА засяга по-малко стави от ревматоиден артрит (РА), често присъщо е асиметрично разпределение на засегнатите стави за разлика от симетричния модел, наблюдаван при РА [30].

Лечението на ПсА е подобно на лечението на псориазис с една разлика: за болката и възпалението се използват нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Те са често използвани като начално лечение, предписано за периферни и аксиални заболявания [31].

Влошаването на кожните заболявания при започване на терапия с НСПВС се наблюдава както при неспецифичните, така и при циклооксигеназа-2-специфичните НСПВС [32, 33, 34] вследствие заобикалянето на метаболизма на арахидоновата киселина, левкотриеновият път се постулира като механизъм на действие, въпреки че контролирани изследвания предполагат, че това не е от голямо клинично значение [35]. Не е докладвана необичайна токсичност, свързана с употребата на НСПВС.

ПРОУЧВАНИЯ НА РАЗХОДИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС И ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

През последните години сме свидетели на забележителен напредък в лечението на ревматичните заболявания. Една от най-важните стъпки е въвеждането на биологични агенти и по-специално на тумор-некротичен фактор- α (TNF- α). Терапия с TNF-инхибитори подобрява качеството на живот и функционалното състояние на пациенти с псориазис, псориаитичен артрит, ревматоиден артрит и други ревматични заболявания. Широка употреба на TNF-инхибиторите е възпрепятствана от високата им цена, която надвишава цената на традиционната терапия. Поради тази причина изследователският интерес във фармакоикономическия анализ в тази област е висок. Всъщност са необходими задълбочени анализи, за да се изчисли истинската "стойност" на всички нови терапии. За да бъдат автентични, фармакоикономическите ана-

лизи трябва да съдържат не само разходите за лекарства, но и всички други преки и непреки разходи и резултати.

Индексът на тежестта на псориазиса по зони на тялото (PASI) е метод за оценка на тежестта на псориазис, разработен през 1978 г. Този индекс оценява четирите части на тялото (глава, корем, горните и долните крайници), свързани с еритема и телесната повърхност (BSA), засегната от псориазис. BSA се измерва в резултатите от 1 до 6, които по-късно се представят в проценти 1-100% (1 < 10%; 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89%, 6 = 90-100%) [38].

Дерматологичният индекс за качеството на живот (DLQI) е въпросник за попълване от пациента, който е развит през 1994 г., като един лесен начин да се прецени сериозността на кожните заболявания в клиничната практика. Той се състои от 10 въпроса от различно естество – оценка на симптоми и чувства; ежедневните дейности, за отдих и спорт; работата и отношенията; лични отношения и лечението [39].

С индекса на неспособност от псориазис (PDI) се оценява качеството на живот на пациенти с псориазис, в които се измерват специфични показатели за въздействието на болестта върху всекидневния начин на живот.

Проучванията на Carrascosa et al., 2006, в Испания [40], Коломбо et al., 2008, в Италия [41], Navarini et al., 2010, в Швейцария [42], Fowler et al., 2005 г., в САЩ [43] оценяват разходите на заболяването при пациенти с псориазис. Въпреки разликите в разглежданите разходи, четирите проучвания имат сходни резултати. Директните разходи далеч надхвърлят индиректните. В различни проучвания това се дължи на различни части от директните разходи. При Carrascassa et al. основните фактори при отчитане на разходите са локалните и системни терапии с € 502,9, или 46,6% от общите разходи на човек годишно, следвани от медицински дейности с разходи, възлизащи на 34,5%. Според Colombo et al. [41] най-значителни са разходите за хоспитализация с 30% от общите разходи за болестта, следвани от разходите за амбулаторните посещения и лабораторните изследвания. Друг извод е, че разходите зависят от тежестта на псориазиса. Колкото по-голяма е тя, толкова по-високи са директните и индиректните разходи за неговото овладяване.

Седем проучвания сравняват различни фармакоикономически аспекти на ПсА. Четири от седемте проучвания сравняват директни и индиректни разходи [44-47]. Те са направени в различни страни и в различни години. Въпреки това имат подобни резултати с изключение на Zhu TY

et al., 2010 [44], при които изследването е направено в Хонконг. В него, както и в другите проучвания за псориазис директните разходи са по-високи от индиректните (директни разходи са \$ 4141, а индиректни \$ 3127). Това се дължи на факта, че 42% от пациентите не са имали индиректни разходи. Друга разлика е, че в това проучване водещите разходи са за болнична помощ, следвани от разходите за посещения на медицински центрове.

Другите три проучвания, направени в САЩ [45], Германия [46] и Унгария [47], имат общо заключение за директните разходи, а именно, че основните директни разходи са за лекарства.

Изследването на Harold et al., 2002 [45], направено в САЩ, стига до заключението, че разходите за хоспитализация са били по-ниски през 1997 г., отколкото показват резултатите от проучванията на Kranning и Odland, 1978 [48] и на Kueger et al., 1983 [49]. Това се дължи на намаления брой дни, прекарани в болница).

В изследванията на Huscher et al., 2002 [46], проведено в Германия, и на Brodszky et al., 2009 [47], проведено в Унгария, директните разходи са по-ниски от индиректните за разлика от останалите проучванията за псориазис. В тези проучвания те сравняват разходите за лечението на жените и на мъжете, а също така и в зависимост от продължителността на лечението. Директните и индиректните разходи са по-ниски при мъже, отколкото при жени. При жените се наблюдават значително по-високи преки немедицински разходи и по-високи разходи поради отпуск по болест и ранно пенсиониране. С увеличение на продължителността на заболяването се наблюдава повишение в индиректните разходи, но това се дължи главно на постоянна нетрудоспособност и преждевременно пенсиониране. Промяната при директните разходи, свързана с продължителността на болестта, е незначителна.

Другите три проучвания сравняват разходите за една година живот, съобразена с качеството (QALY), при използване на биологични и модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs) [50-52]. Дали биологично лечение ще бъде рентабилно, или не, зависи от продължителността на лечението и на праговете на рентабилност за QALY във всяка страна. Колкото по-дълго са лекувани пациентите с TNF- α антагонисти, толкова по-голям е шансът лечението да бъде рентабилно. Например в изследване на Vansback et al., 2006 [50], направено в Обединеното кралство, е изчислено, че за период от 10 години около 58% от пациентите ще бъдат на границата на рентабилността. Дру-

го проучване, осъществено в Италия от Olivieri et al., 2008 [51], показва, че за период от 6 месеца лечението е рентабилно при 96% от пациентите. Тази разлика може да се обясни с размера на прага, в Италия (€ 60 000), който е по-голям, отколкото в Обединеното кралство (£ 30 000 \approx € 35 000). Проучването на Woolacoot et al., 2006 [52] показва промяната на разходите за QALY.

TNF-антагонистите са много по-скъпи, отколкото DMARDs и сумата, необходима да се доплати за една QALY, е също много висока ICER от £ 28 000 на QALY в сравнение с лечение с циклоспорин и ICER от £ 38 000 на QALY в сравнение с цефлуономид.

В България има сравнително ограничени данни за фармакоикономиката при лечение на псориазисен артрит и при артрозни заболявания, но авторите подчертават, че това е заболяване, което значително намалява трудоспособността, повишава разходите за здравната система и натоварва бюджета на болниците [53, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обхванатите проучвания показват, че с опознаването на генетичните и патогенетични механизми на развитие на псориазиса и псориазисния артрит се подобрява и лечението им. Разходите за лечение са значителни, като преобладават директните разходи за лекарства, здравни услуги, фототерапия и др.

Библиография

1. Pastore, S. et al. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. – *Biol. Targ. Ther.*, **2**, 2008, № 4, 687-697.
2. National Psoriasis Foundation. About psoriasis: statistics. http://www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics. Accessed on 1/14/10.
3. Ozawa, M. et S. Aiba. Immunopathogenesis of psoriasis. – *Curr. Drug Targ. Inflamm. Allergy*, **3**, 2004, 137-144.
4. Asadullah, K., H. D. Volk et W. Sterry. Novel immunotherapies for psoriasis. – *Trends Immunol.*, **23**, 2002, 47-53.
5. Zeichner, J. A. Use of topical coal tar foam for the treatment of psoriasis in difficult-to-treat areas, MDm Mount Sinai Medical Center, New York. – *J. Clin. Aesthet. Dermat.*, 2010, № 3, 9.
6. Christa, C. et al. Therapy of moderate and severe psoriasis. – *GMS Health Technol. Assess.*, **2**, 2006.
7. Griffiths, E. et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype C.E.M. – *Br. J. Dermatol.*, **156**, 2007, 258-262.
8. Menter, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. – *J. Am. Acad. Dermatol.*, **60**, 2009, № 4, 643-659.
9. Guenther, L. et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double blind, vehicle controlled clinical trial. – *Br. J. Dermatol.*, **147**, 2002, 316-323.

10. Mason, J., A. R. Mason et M. J. Cork. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systemic review. – Br. J. Dermatol., 146, 2002, 351-364.
11. Duvic, M. et al. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. – J. Am. Acad. Dermatol., 37, 1997, Issue 2, Part3, S18-S24.
12. Walter, J. F., R. B. Stoughton et P. R. DeQuoy. Suppression of epidermal proliferation by ultraviolet light, coal tar and anthralin. – Br. J. Dermatol., 99, 1978, 89-96.
13. Bruner, Ch. R. et al. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. – Dermatol. Online J., 9, 2003, № 1, 2.
14. Strowd, L. C. et al. Increasing use of more potent treatments for psoriasis. – J. Am. Acad. Dermatol., 60, 2009, 478-481.
15. Conti, F. et al. Switching tumour necrosis factor α antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. – Ann. Rheum. Dis., 66, 2007, 1393-1397.
16. Ninan, J. et al. Biologic Agents – A panacea for inflammatory arthritis or not? – Int. J. Rheumatol., 2009, Article ID 420759, 5 pages.
17. Bongartz, T. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. – JAMA, 295, 2006, 2275-2285.
18. Rudwalrit, M., F. Van den Bosch et M. Kron. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. – Arthritis Res. Ther., 12, 2010, R117.
19. Kelly, M. L. et D. L. Stulberg. Chronic plaque psoriasis. – Am. Fam. Physic., 73, 2006, № 4, 636-644.
20. Bahner, J. D., L. Y. Cao et N. J. Korman. Biologics in the management of psoriasis. – Cosm. Invest. Dermatol., 2, 2009, 111-128.
21. Pathirana, D. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. – J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 23, 2009, S 2, 1-70.
22. Pastore, S. et al. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. 2008 Pastore et al., publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. – Biol. Targ. Ther., 2, 2008, № 4, 687-697.
23. Kunz, M. Current treatment of psoriasis with biologics. – Curr. Drug Discovery Technol., 6, 2009, 231-240.
24. Mease, P. J. Psoriatic arthritis update on pathophysiology, assessment, and management. – Bull. NYU Hosp. Jt. Dis., 68, 2010, № 3, 191-198.
25. Lee, S., A. Mendelsohn et E. Sarnes. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. – P&T, 35, 2010, № 12, 680-689.
26. Gottlieb, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. – J. Am. Acad. Dermatol., 58, 2008, 851-864.
27. Gladman, D. D. et al. HLA is a candidate region for psoriatic arthritis. Evidence for excessive HLA sharing in sibling pairs. – Hum. Immunol., 64, 2003, 887-889.
28. Gladman, D. D. et al. HLA antigens in psoriatic arthritis. – J. Rheumatol., 13, 1986, 586-592.
29. Helliwell, P. S. et V. Wright. Psoriatic arthritis: clinical features. – In: Rheumatology. J. H. Klippel et P. A. Dieppe PA. (Eds.). Mosby, St. Louis, 1994.
30. Yu, A. P. et al. Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity. – Curr. Med. Res. Opin., 25, 2009, № 10, 2429-2438.
31. Nash, P. et D. O. Clegg. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. – Ann. Rheum. Dis., 64, 2005, Suppl. II, ii74-ii77.
32. Meyerhoff, J. O. Exacerbation of psoriasis with meclofenamate. – N. Engl. J. Med., 5, 1983, 309-496.
33. Clark, D. W. et D. M. Coulter. Psoriasis associated with rofecoxib. – Arch. Dermatol., 139, 2003, 1223.
34. Ben-Chetrit, E. et A. Rubinow. Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. – Cutis, 38, 1986, 45.
35. Sarzi-Puttini, P. et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. – Clin. Exp. Rheumatol., 19, 2001, S17-S20.
36. Marilyn, D. S. et al. Health care cost, quality, and outcomes. ISPOR book of terms. Washington, ISPOR, 2003.
37. Petrova, G. et al. Pharmacoeconomics, Sofia, Info-pharma, 2010.
38. Costa de Faria, J. R. et al. Inter-rater concordance study of the PASI (Psoriasis Area and Severity Index). – An. Bras. Dermatol., 85, 2010, № 5, 625-628.
39. Torres, R. A. T. et al. Comparison of quality of life questionnaires and their correlation with the clinical course of patients with psoriasis. – An. Bras. Dermatol., 86, 2011, № 1, 45-49.
40. Carrascosa, J. M. et al. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: Phase II). – JEADV, 20, 2006, 840-845.
41. Colombo, G. L. et al. Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy. 2008 Dove Medical Press Limited. – Ther. Clin. Risk Manag., 4, 2008, № 2, 559-568.
42. Navarinia, A. A. et al. Estimation of cost-of-illness in patients with psoriasis in Switzerland. – Swiss Med. Wkly, 140, 2010, № 5-6, 85-91.
43. Fowler, J. F. et al. The impact of psoriasis on health care costs and patient work loss. – J. Am. Acad. Dermatol., 59, 2008, № 5, 772-780.
44. Zhu, T. Y. et al. Socioeconomic burden of psoriatic arthritis in Hong Kong: direct and indirect costs and the influence of disease pattern. – J. Rheumatol., 37, 2010, № 6, 1086-1096.
45. Javitz, H. S. et al. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. – J. Am. Acad. Dermatol., 6, 2002, № 46, 850-859.
46. Huscher, D. et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. – Ann. Rheum. Dis., 65, 2006, 1175-1183.
47. Brodsky, V. et al. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. – Rheumatol. Int., 30, 2009, 199-205.
48. Kranning, K. K. et G. F. Odland. I. Psoriasis. – J. Invest. Dermatol., 73, 1979, 402-413.
49. Krueger, G. G. et al. Psoriasis. – J. Am. Acad. Dermatol., 11, 1984, 937-947.
50. Bansback, N. J. et al. Estimating the cost and health status consequences of treatment with TNF antagonists in patients with psoriatic arthritis. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology 2006. – Rheumatology, 45, 2006, 1029-1038.
51. Olivieri, I. et al. for the PACE working group. 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, 47, 2008, 1664-1670.
52. Woolcott, N. et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. – Health Technol. Assess., 31, 2006, № 10.
53. Николов, Н., М. Панчовска и Зл. Коларов. Икономически анализ в ревматологията. – Ревматология, 2011, № 4, 5-13.
54. Бояджиева, Вл., Р. Стоилов и Г. Петрова. Теоретични основи и значение на фармакоикономическите анализи в ревматологичната практика. – Ревматология, 2013, № 2.