Приложение
към член единствен

Фармако-терапевтично ръководство по кожни и венерически заболявания

I. АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

Въведение: Заболеваемостта от атопичен дерматит нараства през последните десетилетия, като честотата на болестта варира между 15% и 30% при децата и между 2% и 10 % сред възрастните. Атопичният дерматит (АД) е възпалителна, сърбяща, хронична или хронично-рецидивираща дерматоза, с характерна сухота на кожата и нарушена епидермална бариера. Морфологията и локализацията на обривите се променят в зависимост от възрастта на пациента. Атопичният дерматит е част от т. нар. атопична диатеза или атопичен синдром, включващ освен кожните симптоми, алергични прояви от страна на дихателната система (алергичен ринит, астма), очите (алергичен конюнктивит, блефарит), имунологични отклонения (увеличени имуноглобулини от клас IgE) и специфични характерови особености. Характерен феномен е атопичният марш, а именно преминаването на симптомите от едни органи и системи в други. Международните ръководства препоръчват успехът от лечението на атопичен дерматит да се измерва с постигане на EASI 50.

КОДОВЕ НА БОЛЕСТИ ПО МКБ-10

Атопичен дерматит
L20.8 Други форми на атопичен дерматит
Екзема:
• на гънките, НКД
• в детска възраст (остра)(хронична) • ендогенна (алергична) Невродермит:
• атопичен
• дифузен

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1.1. Системни антибиотици

Staphylococcus aureus може да се изолира при над 90% от кожните промени при АД. При изолиран S. aureus от кожата и наличие на пиодермия, крусти с медно-жълт цвят и/или фоликулит е необходима съответна системна антибиотична терапия. Изборът на системен антибиотик се базира на тежестта на инфекцията, наличието на системни симптоми, анамнезата на пациента и др.

Средство на избор от страна на системните антибиотици са бета-лактамните антибиотици. При свръхчувствителност към тази група се препоръчва включване на макролиден антибиотик.

Начин на прилагане:

Провеждат се кратки курсове - 5-10 дни, с цел избягване развитие на резистентност.

Желателно е да се вземе материал за културелно изследване, за да се изключи метицилин резистентен S. aureus.

Пациенти с рецидивиращи инфекции със S. aureus трябва да бъдат изследвани за хипер- IgE синдром.

1.2. Антихистаминови средства

Приложени системно антихистамините повлияват сравнително слабо сърбежа при АД. Облекчават основно проявите на астма, риноконюнктивит, уртикариален дермографизъм и уртикария.

Първа генерация седативни антихистамини (chloropyramine hydrochloride, promethazine hydrochloride) са полезни единствено за осигуряване на по-добър сън и се назначават вечер. Втората генерация антихистамини (desloratadine, fexofenadine hydrochloride, bilastine, cetirizine, levocetirizine dihydrochloride, rupatadine) повлияват сърбежа в по-високи дози.

1.3. Глюкокортикостероиди

Включват се при тежко-протичащи форми на АД, неповлияващ се от локална терапия.
Основно се прилагат при възрастни пациенти. Дневната доза зависи от телесното тегло, като началната доза отговаря на 0.5 до 1 мг/кг преднизонов еквивалент. Не се препоръчва прилагане на депо-стероидни препарати.

1.4. Azathioprine

Azathioprine е ефективно лечебно средство при АД, но има многобройни странични ефекти. Прилага се в доза 1-3 мг/кг. Броят на левкоцитите, чернодробните ензими и бъбречната функция трябва да се контролират преди започване и по време на лечението (всеки месец).

1.5. Cyclosporine A

Препоръчва се начална доза от 2,5-3,5 мг/кг/дневно като максималната дневна доза е 5мг/кг/дневно разделена на два приема. Дозата трябва да се редуцира с 0,51,0мг/кг/дневно на всеки две седмици. Лечение със системен cyclosporine се препоръчва при възрастни пациенти с тежък и рецидивиращ АД. Дозата е индивидуална при всеки пациент, като в някои случаи се препоръчва интермитираща доза. Пациентите трябва да бъдат проследяване по отношение на

кръвното налягане и бъбречните параметри. Нефротоксични ефекти се появяват обикновено ако дневната доза надвиши 5 мг/кг телесно тегло. Не се препоръчва комбиниране на медикамента с ултравиолетова терапия, поради възможност за развитие на кожни тумори.

1.6. Methotrexate

Лечението с methotrexate при АД е подходящо само ако cyclosporine е неефективен или е невъзможно да се използва.

При отделните клинични проучвания са прилагани начални дози от 10 до 25 мг/седмично, като дозата се увеличава от 10 мг с 2,5 мг седмично до постигане на клинична ефективност. Задължително е мониторирането на периферната кръвна картина и чернодробните ензими преди и в хода на терапията.

1.7. Mycophenolate mofetil

Използва се за лечение на АД при възрастни при липса на ефект или противопоказания за терапия с cyclosporine. Дозата е 40-50 мг/кг/дневно при деца и 30-40 мг/кг/дневно при възрастни. Страничните ефекти от терапията са основно гастроинтестинални – повръщане, диария. Те се появяват в началото на лечението и отзвучават при дълга терапия. В някои случаи се наблюдава левкопения или тромбоцитопения.

1.8. Montelukast

Представлява цистеинил левкотриенов рецепторен антагонист, който се използва за лечение на умерени, тежки и еритродермични форми на АД при възрастни и деца над 6-годишна възраст.
Прилага се в доза 10 mg дневно за период 1-3 месеца в зависимост от тежестта на заболяването. Понася се добре и има добър ефект.

1.9. Interferon Gamma

Използва се за лечение на възрастни пациенти с тежко протичащ АД, неповлияващ се от друга терапия. Употребата му остава ограничена поради нежеланите странични ефекти, изразяващи се в грипоподобни симптоми. Прилага се с подкожни инжекции в доза 50 μg/m2 телесна повърхност ежедневно или 3 пъти седмично в срок от 4 до 12 седмици.

1.10. Биологични средства

Биологични средства се препоръчват при пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит, които отговарят на следните критерии:
– Пациенти с атопичен дерматит с липса на ефект до 12 седмици от поне едно средство за системна терапия (съобразно консенсус на Българското дерматологично дружество, юли 2021 г.);

– Невъзможност за провеждане на фототерапия или стандартно системно лечение;
– Непоносимост към фототерапия или стандартно системно лечение поради възможност от развитие на сериозни странични ефекти;
– Наличие на заболявания, при които е противопоказано стандартно системно лечение;
– Пациенти с атопичен дерматит, при които EASI ≥ 15 или SCORAD ≥ 20.

1.10.1 Dupilumab

Dupilumab е изцяло човешко моноклонално антитяло, което инхибира IL-4 и IL-13 сигнализацията. Dupilumab инхибира IL-4 сигнализацията чрез тип I рецептора (IL-4Rα/γc), и IL-4 и IL-13 сигнализацията чрез тип II рецептора (IL-4Rα/IL-13Rα). срещу алфа рецептор на интерлевкин (IL)-4, което инхибира IL-4/IL-13 сигнализацията.

Dupilumab е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни и юноши, на възраст на и над 12 години, които се нуждаят от системна терапия.

Dupilumab е показан за лечение на тежък атопичен дерматит при деца на възраст от 6 месеца до 11 години, които се нуждаят от системна терапия.

Препоръчителната доза на dupilumab при възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg през седмица, прилагани като подкожна инжекция.

При юноши на възраст от 12 до 17 години и телесно тегло под 60 кг, началната доза на dupilumab е 400 mg (две инжекции от 200 mg), последвана от 200 mg през седмица. В същата възрастова група, но при телесно тегло 60 кг и повече, началната доза е 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg през седмица.

При деца на възраст от 6 до 11 години и телесно тегло от 15 кг до под 60 кг, началната доза на dupilumab е 300 mg на ден 1, последвана от 300 mg на ден 15, с последващи дози от 300 mg на всеки 4 седици, започвайки 4 седмици след дозата на ден 15. Въз основа на преценката на лекаря, при тези пациенти, дозата може да бъде увеличена на 200 mg през седмица. При деца на възраст от 6 до 11 години и телесно тегло 60 кг и повече, началната доза е 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg през седмица.

При деца на възраст от 6 месеца до 5 години и телесно тегло от 5 кг до под 15 кг, началната доза на dupilumab е 200 mg, последвана от 200 mg на всеки 4 седмици. В същата възрастова група, но при телесно тегло от 15 кг до под 30 кг, началната доза е 300 mg, последвана от 300 mg на всеки 4 седмици.

Dupilumab може да се използва със или без локални кортикостероиди. Могат да се използват локални инхибитори на калциневрина, но те трябва да се запазят само за проблемни области като лицето, шията, областите между гънките и гениталната област.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 16-седмично лечение. Някои пациенти с начален частичен отговор впоследствие може да се подобрят при продължаване на лечението след 16 седмици. Някои пациенти с начален частичен отговор впоследствие може да се подобрят при продължаване на лечението повече от 16 седмици. Ако се налага прекъсване на лечението с dupilumab, пациентите могат да бъдат успешно лекувани повторно.

Най-честите нежелани реакции са: реакции на мястото на инжектиране, конюнктивит, херпес на устата, артралгия и еозинофилия.

1.10.2 Tralokinumab

Tralokinumab е изцяло човешко IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва специфично с цитокина от тип 2 – интерлевкин-13 (IL-13), и инхибира взаимодействието му с рецепторите за IL-13. Препоръчителната доза Tralokinumab при възрастни пациенти се състои от начална доза 600 mg (четири инжекции по 150 mg), последвана от 300 mg (две инжекции по 150 mg), прилагани през седмица като подкожна инжекция. Tralokinumab може да се използва със или без локални кортикостероиди. Може да се използват локални инхибитори на калциневрин, но те трябва да бъдат запазени само за проблемните зони, като например лицето, шията, интертригинозните и гениталните области. Най-честите нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища, реакции на мястото на инжектиране, конюнктивит и алергичен конюнктивит.

1.11 Малки молекули – инхибитори на янус киназите (JAK)

Инхибиторите на янус киназите (JAK) се препоръчват при пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит, които имат липса на задоволителен терапевтичен ефект при предшестващо приложение на поне едно средство за системна имуносупресираща/имуномодулираща терапия (кортикостероид, азатиоприн, циклоспорин, метотрексат) в комбинация с локална терапия при продължителност на лечението, както следва: от 1 до 2 седмици при приложение на кортикостероид или циклоспорин; от 8 до 12 седмици при приложение на метотрексат или азатиоприн (според актуалните Европейски препоръки за лечение на атопичен дерматит EuroGuiDerm)

1.11.1 Upadacitinib

Upadacitinib е селективен янус киназа 1 инхибитор. Прилага се перорално. Показан е за лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, които са кандидати за системна терапия. При възрастни препоръчителната доза upadacitinib е 15 mg или 30 mg веднъж дневно въз основа на индивидуалното състояние на пациента. Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща за пациенти с по-голяма тежест на заболяването. Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща за пациенти с неадекватен отговор към 15 mg веднъж дневно. Трябва да се има предвид най-ниската ефективна поддържаща доза. При пациенти на възраст ≥ 65 години препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно. При юноши (на възраст от 12 до 17 години) препоръчителната доза Upadacitinib е 15 mg веднъж дневно за юноши с тегло най-малко 30 kg. Ако пациентът няма адекватен отговор към 15 mg веднъж дневно, дозата може да бъде повишена до 30 mg веднъж дневно. Upadacitinib може да се използва със или без локални кортикостероиди. Може да се използват локални калциневринови инхибитори за чувствителни области, като лицето, шията, интертригинозните и гениталните области. Най-често съобщаваните нежелани реакции са: инфекция на горните дихателни пътища, акне, херпес симплекс, главоболие, повишена CPK, кашлица, фоликулит, коремна болка, гадене, неутропения, пирексия и грип.

1.11.2 Abrocitinib

Abrocitinib е инхибитор на Janus киназа (JAK)1. При биохимични тестове abrocitinib има по-висока селективност към JAK1, отколкото към другите 3 JAK изоформи. Лекарственият

продукт трябва да се приема перорално веднъж дневно със или без храна приблизително по същото време всеки ден. Abrocitinib е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, които са кандидати за системна терапия. Препоръчителната начална доза е 100 mg или 200 mg веднъж дневно въз основа на индивидуалните характеристики на пациента. Доза 200 mg веднъж дневно може да е подходяща при пациенти с висок болестен товар, при пациенти с незадоволителен отговор към 100 mg веднъж дневно и пациенти, които не са с по-висок риск от венозна тромбоемболия, големи нежелани сърдечносъдови събития и злокачествено заболяване. При овладяване на заболяването дозата трябва да бъде понижена до 100 mg веднъж дневно. Ако контролът върху заболяването не се поддържа след понижаване на дозата, може да се обмисли повторно лечение с 200 mg веднъж дневно. При юноши (на възраст от 12 до 17 години) с тегло от 25 kg до < 59 kg се препоръчва начална доза 100 mg веднъж дневно. Ако при пациента не се получи задоволителен отговор към 100 mg веднъж дневно, дозата може да се повиши до 200 mg веднъж дневно. При юноши с тегло най-малко 59 kg може да е подходяща начална доза 100 mg или 200 mg веднъж дневно. Препоръчва се начална доза 100 mg веднъж дневно при пациенти на възраст ≥ 65 години. Трябва да се обмисли най-ниската ефективна поддържаща доза. Abrocitinib може да се използва със или без локална медикаментозна терапия за атопичен дерматит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене, главоболие, акне, херпес симплекс, повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повръщане, замаяност и болка в горната част на корема.

1.11.3 Baricitinib

Baricitinib е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия. Препоръчителната доза baricitinib е 4 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно е подходяща за пациенти на възраст ≥ 75 години и може да е подходяща за пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции. Доза от 2 mg веднъж дневно може да се има предвид също и за пациенти, постигнали траен контрол на активността на заболяването с 4 mg веднъж дневно и отговарящи на изискванията за постепенно намаляване на дозата. Baricitinib може да се използва със или без локални кортикостероиди. Могат да се използват локални инхибитори на калциневрин, но те трябва да бъдат запазени само за чувствителни зони, като например лицето, шията, интертригинозните и гениталните области. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които няма доказателства за терапевтична полза след 8 седмици лечение. Най-често съобщаваните нежелани реакции с baricitinib са повишени стойности на LDL холестерол, инфекции на горните дихателни пътища, главоболие, херпес симплекс и инфекции на пикочните пътища

1.12. Фототерапия

При лечении на пациенти с рефрактерен АД, тесноспектърните UVB (NB-UVB) лъчи са по-ефективни от широкоспектърните (BB-UVB). PUVA терапията представлява прием на псоралени (8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen и trisoralen) 1-2 часа преди облъчване с UVA лъчи и е индицирана при неповлияващи се на друга фототерапия пациенти. Старинчни ефекти от фототерапията са повишен риск от изгаряне, провокиране на фотодерматози и развитие на

злокачествени тумори на кожата.

1.13. Антимикотици

Антимикотици се препоръчват при пациенти с локализации на дерматитните промени в областта на кожата на главата, шията и раменатa - т.н. „глава-шия вариант" на атопична екзема, често асоцииран с *Malassezia spp*. суперинфекция. Системно включване на кетоконазол, итраконазол и локални антимикотици повлиява значително екземата в рамките на 4 седмици.

1.14. Антивирусни средства

Herpes simplex суперпонирана инфекция изисква незабавно лечение със системна антивирусна терапия (aciclovir или valaciclovir).

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

2.1. Локални кортикостероиди

Локалните стероиди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. При АД се използват различни локални кортикостероиди в зависимост от стадия на заболяването, локализацията на лезиите и възрастта на пациента:
Много мощни и мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05%, methylprednisolone aceponate 0.1 %.
Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%, 5
Слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

Начин на прилагане:
- ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на остра екзема и 4-6 седмици за постигане на ремисия при хроничен АД
- ЛКС се прилагат 30 минути преди прилагане на емолиент. Отношението на употребявания ЛКС и емолиента трябва да отговаря приблизително на отношението 1:10
- Необходимо е да се обясни на пациента или родителите количественото дозиране на ЛКС. От полза е правилото, че количеството ЛКС отговарящо на една "fingertip" единица (първата фаланга на показалеца) е достатъчно за площ с размер 100 см2 или приблизително с размера на една длан

2.2. Локални калциневринови инхибитори

Локалните калциневринови инхибитори (нестероидни имуномодулатори) са ефективна алтернатива на кортикостероидите при лечението на АД. Съществуват два продукта от тази група: pimecrolimus крем (1%) и tacrolimus унгвент (0.03% и 0.1%).

Тъй като не причиняват атрофия на кожата, тези лекарствени средства са от особена полза при лечение на екзацербациите на АД, засягащи лицето, включително и периоралната и периорбиталната област.

Начин на прилагане:
- Прилагат се два пъти на ден до преминаване на екземата
- Препоръчва се нанасяне 2 часа преди или след прилагане на емолиент
- Възможно е да предизвикат кожна иритация на мястото на приложение
- Не трябва да се изписват при активна кожна бактериална, гъбична или вирусна инфекция
- Да не се изписват при кожни тумори, бременност, кърмене, имунен дефицит, синдром на Netherton
- При проактивно лечение за профилактика на рецидивите се прилага tacrolimus два пъти седмично.
- За определяне нужното количество медикамент отново се прилага правилото за "fingertip" единица (първата фаланга на показалеца).

2.3. Емолиенти

Емолиентите са част от основната терапевтична стратегия при пациенти с АД. Те се използват не само за симптоматично лечение, но и за етиопатогенетично - като средства укрепващи кожната бариера.
За идеално се смята нанасянето на емолиенти на 4 часа или поне 3-4 пъти на ден.
Емолиентите трябва да бъдат прилагани в достатъчно количество – за емолиентен крем/унгвент се изисква минимум от 250 г седмично при деца и 600 г седмично при възрастни. За практиката важи правилото на количество емолиенти към количество кортикостероиди 10:1.

2.4. Мокри компреси:

при деца с остър, средно-тежък и тежък АД.

Начин на прилагане:
- Продължителност на приложението - средно 2 седмици, 1 - 2 пъти на ден
- Продължителността на прилагане на компреса е максимум 2 часа

2.5. Антисептици

Вещества с противомикробно действие се прилагат локално върху кожата с оглед редуциране на стафилококовата колонизация. Препоръчва се комбинирано лечение с локални кортикостероиди и антисептици като triclosan, octenidine dihydrochloride и polyhexanide в неалкохолен вехикулум.

2.6. Локални антибиотици:

Прилагат се в случай на импетигинизация - самостоятелно или в комбинирани препарати с ЛКС.
Основни правила за прилагане на локални антибиотици при АД:
- Прилагат се по преценка на дерматолога и в зависимост от тежестта на инфекцията.
-Не се прилагат локално антибиотици, които намират системно приложение
- Между 3 и 5 ден от лечението трябва да се направи преоценка на ефективността на избрания антибиотик.

II. СЕБОРЕЕН ДЕРМАТИТ

Себореен дерматит
L 21.1 Себореен дерматит в детска възраст

Себорейният дерматит е често срещано заболяване на кожата, което се характеризира с поява на зачервени петна, залющване и сърбеж по кожата на скалпа, лицето - носа, веждите, клепачите, областта зад ушите и по срединната част на гърдите. Заболяването има хронично-рецидивиращ ход

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

1.1. Системни антимикотици: ketoconazole, fluconazole, itraconazole – използва се при лечение на тежки форми на себореен дерматит, които не се повлияват от локално лечение

1.2. Системни кортикостероиди: dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone в дози 0,5 -1,5 mg/kg (преднизонов еквивалент) дневно P.O., I.M. или I.V.– при неповлияване от локално лечение

1.3. Системни антибиотици – при наличие на суперинфекция

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

2.1. Локални антимикотични средства
Заболяването се повлиява добре от приложението на ketoconazole, naftifine, ciclopirox, zinc pyrithione– крем, гел или шампоан

2.2. Комбиниране на локални антимикотици с локални кортикостероиди – крем или унгвент

2.3. Локални кортикостероиди – прилагат се при тежки форми

Локалните стеориди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. В зависимост от тежестта на заболяването се използват:много мощни и мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05%, methylprednisolone aceponate 0.1 %: средни по сила на действие кортикостероиди -

betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%, слаби кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%. ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на острия стадий.

2.4. Сяра-съдържащи препарати
използват се основно при шампоани за лечение на себореен дерматит на капилициума.

III. КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ

Контактният дерматит е най-честото кожно заболяване в развитите страни и второ по честота, след инфекциозните дерматози, в развиващите се страни. В световен мащаб болестността варира от 2.7 до 13.6 случая на 1000. Контактният дерматит е най-честото професионално кожно заболяване и достига до 30% от всички заболявания и до 90% от всички дерматози, възникнали в работната среда. Контактният дематит се разделя на алергичен и иритативен.

Алергичен контактен дерматит (АКД)
Включва: алергична контактна екзема
Данните за заболеваемостта от АКД варират между 5 и 15 % годишно. АКД е 7% от всички професионални заболявания в САЩ и е причината годишно да се изразходват 250 000 000 млн. щатски долара за обезщетения от работодателя, медицински грижи и загубена трудоспособност.

L23.3 Алергичен контактен дерматит от лекарства при контакта им с кожата
При необходимост от идентифициране на лекарственото средство се използва допълнителен код за външни причини (клас XX).

L23.4 Алергичен контактен дерматит от бои

L23.5 Алергичен контактен дерматит от други химични средства
Цимент
Инсектициди
Пластмаса
Каучук

L23.7 Алергичен контактен дерматит от растения

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

1.1. Кратки курсове със системни КС в умерено високи дози са показани в остри или хронично-рецидивиращи случаи.

1.2. Новите ретиноиди - alitretinoin са лицензирани за терапия при тежка хронична екзема на

ръцете, която не се повлиява от локално и системно кортикостероидно лечение. Alitretinoin има противовъзпалително и имуномодулиращо действие и се приема един път на ден - капсула от 30 mg за 3 до 6 месеца. 2/3 от пациентите нямат рецидиви в продължение на 6 месеца. Лечението е подходящо при възрастни над 18 години с хронична, рефрактерна на терапия екзема на ръцете.

1.3. Приложението на системни антихистаминови средства е оправдано при придружаващ сърбеж, с цел патогенетичното му повлияване.
→При деца се препоръчва прилагането на т.н. нова генерация антихистамини
→При бременни се препоръчва избягване на употребата на АХ; при случаи на много изразена субективна симптоматика е възможна терапия с нова генерация антихистаминови средства.

1.4. Лечение със системни имуномодулатори (Cyclosporin A, Methotrexate, Azatioprin, Mycofenolate mofetil и др.) може да се приложи в индивидуални случаи и при неповлияване от конвенционалната терапия.

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

2.1. Кортикостероиди (КС)

Препоръчва се лечение със средни по сила до силни локални КС. При хронични екземи може да се използва интермитентна терапия с КС.
Локалните стероиди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. При АКД се използват различни локални кортикостероиди в зависимост от стадия на екземата (остър, подостър, хроничен), локализацията на лезиите и възрастта на пациента:
При хронична екзема: мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%. При подостра и остра контактна екзема: Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%. За поддържаща терапия: слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

Начин на прилагане:
ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на остра екзема и 4-6 седмици за постигане на ремисия при хронична екзема

2.2. Локални калциневринови инхибитори

Използват се два продукта от тази група: tacrolimus унгвент (0.03% и 0.1%) и pimecrolimus крем (1%).

Начин на прилагане:
- Прилагат се два пъти на ден до преминаване на екземата
- Не трябва да се изписват при активна кожна бактериална, гъбична или вирусна инфекция
- Да не се изписват при кожнитумори, бременност, кърмене, имунен дефицит,

2.3. Емолиенти:

Емолиентите се използват не само за симптоматично лечение, но и за етиопатогенетично - като средства укрепващи кожната бариера.

2.4. Мокри компреси:

Прилагат се при остър АКД

Начин на прилагане:
- Продължителността на приложението им е средно 5 дни, 1 или 2 пъти на ден
- Продължителността на прилагане на компреса е максимум 2 часа

2.5. Антисептици:

Вещества с противомикробно действие се прилагат локално върху кожата с оглед редуциране на стафилококовата колонизация. Препоръчва се комбинирано лечение с локални кортикостероиди и антисептици като triclosan, octenidine dihydrochloride, 2-phenoxyethanol, polyhexanide в неалкохолен вехикулум

2.6. Локални антибиотици:

Прилагат се в случай на импетигинизация - самостоятелно или в комбинирани препарати с ЛКС.

Основни правила за прилагане на локални антибиотици при АКД:
- Прилагат се по преценка на дерматолога и в зависимост от тежестта на инфекцията.
- Не се прилагат локално антибиотици, които намират системно приложение
- Между 3 и 5 ден от лечението трябва да се направи преоценка на ефективността на избрания антибиотик.

2.7. Други локални средства
- Пречистени катрани могат да се използват поради противовъзпалителното и антипролиферативното действие.
- При хиперкератотичният палмоплантарен дерматит се препоръчват антипсориатични средства – dithranol, Вит.Д аналози, 5-10% салицилови унгвенти, препарати с високо съдържание на урея

2. Терапия с рентгенови лъчи се препоръчва в някои случаи, но те са изключително редки, поради опасността от радиационен дерматит
3. Йонофореза може да се използва при дисхидрозиформена екзема

IV. ИРИТАТИВЕН КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ

Включва: иритативна контактнаекзема
Въведение: *Иритативният контактен дерматит* (ИКД) представлява остра или хронична възпалителна реакция в резултат от контакта на кожата с екзогенни вещества, които оказват директно увреждащо въздействие. ИКД е дозо-зависима реакция, определя се от времето на експозиция с иританта и се развива на мястото на контакта с дразнещата субстанция.

L24.4 Иритативен контактен дерматит от лекарства при контакта им с кожата
При необходимост от идентифициране на лекарството се използва допълнителен код за външни причини (клас XX).

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

1.1. Кортикостероиди

Кратки курсове със системни КС в умерено високи дози са показани при остри или хронично-рецидивиращи случаи.
Системни кортикостероиди: dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone в дози 0,5 -1,5 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.

1.2. Ретиноиди

Новите **ретиноиди** - alitretinoin е показан за терапия на тежка хронична екзема на ръцете, която не се повлиява от локално кортикостероидно лечение. Alitretinoin има противовъзпалително и имуномодулиращо действие и се приема един път на ден в капсула от 30 mg за 3 до 6 месеца. 2/3 от пациентите нямат рецидиви в продължение на 6 месеца. Лечението е подходящо при възрастни над 18 години с хронична, рефрактерна на терапия екзема на ръцете.

1.3. Антихистамини

Приложението на **системни антихистаминови средства** е оправдано при придружаващ сърбеж, с цел патогенетичното му повлияване
→При деца се препоръчва прилагането на т.н. нова генерация антихистамини
→При бременни се препоръчва избягване на употребата на АХ; при случаи на много изразена субективна симптоматика е възможна терапия с нова генерация антихистаминови средства

1.4. Системни имуномодулатори

Лечение със **системни имуномодулатори** (cyclosporin A, methotrexate, Azatioprin, mycofenolate mofetil и др.) може да се приложи в индивидуални случаи и при неповлияване от конвенционалната терапия.

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

2.1. Кортикостероиди (КС)

Препоръчва се лечение със средни по сила до силни локални КС. При хронични екземи може да се използва интермитентна терапия с локални КС.
Локалните стеориди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. При АКД се използват различни локални кортикостероиди в зависимост от стадия на екземата (остър, подостър, хроничен), локализацията на лезиите и възрастта на пациента: при хронична екзема: мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05%, methylprednisolone aceponate 0.1 %; при подостра и остра контактна екзема: средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%.
За поддържаща терапия се използват слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

Начин на прилагане:
ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на остра екзема и 4-6 седмици за постигане на ремисия при хронична екзема

2.2. Локални калциневринови инхибитори

Използват се два продукта от тази група: tacrolimus унгвент (0.03% и 0.1%) и pimecrolimus крем (1%).

Начин на прилагане:
- Прилагат се два пъти на ден до преминаване на екземата
- Не трябва да се изписват при активна кожна бактериална, гъбична или вирусна инфекция
- Да не се изписват при кожни тумори, бременност, кърмене, имунен дефицит

2.3. Емолиенти

Емолиентите се използват не само като симптоматично лечение, но и като етиопатогенетично лечение. Емолиентите са средства, укрепващи кожната бариера.

2.4. Мокри компреси при остър АКД

Начин на прилагане:
- Продължителността на приложението им е средно 5 дни, 1 или 2 пъти на ден
- Продължителността на прилагане на компреса е максимум 2 часа

2.5. Антисептици

Вещества с противомикробно действие се прилагат локално върху кожата с оглед редуциране на стафилококовата колонизация. Препоръчва се комбинирано лечение с локални кортикостероиди и антисептици като triclosan, octenidine dihydrochloride, 2- phenoxyethanol,

polyhexanide в неалкохолен вехикулум.

2.6. Локални антибиотици:

Прилагат се в случай на импетигинизация - самостоятелно или в комбинирани препарати с ЛКС.

Основни правила за прилагане на локални антибиотици при АКД:
- Прилагат се по преценка на дерматолога и в зависимост от тежестта на инфекцията.
- Не се прилагат локално антибиотици, които намират системно приложение
- Между 3 и 5 ден от лечението трябва да се направи преоценка на ефективността на избрания антибиотик.

2.7. Други локални средства

• Пречистени катрани могат да се използват поради противовъзпалителното и антипролиферативното действие.
• При хиперкератотичният палмоплантарен дерматит се препоръчват антипсориатични средства – dithranol, Вит. Д аналози, 5-10% салицилови унгвенти, препарати с високо съдържание на урея.

V. ДЕРМАТИТ ОТ ВЪТРЕШНО ПРИЕТИ СУБСТАНЦИИ

L27.0 Генерализиран кожен обрив от лекарства

При необходимост от идентифициране на лекарството се използва допълнителен код за външни причини (клас XX).

Въведение:
45% от всички лекарствени реакции са с кожна манифестация. Всички лекарства, независимо от начина на прилагане, могат да предизвикат лекарствени екзантеми, особено новите лекарства, приети в последните 8 седмици преди кожната поява

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1.1.Спиране на лекарството, което е причина за кожния обрив

Симптоматична терапия:

1.2. Антихистамини
a. Първа генерация
b. Втора генерация

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

2.1. Локални кортикостероиди – особено във фазата на десквамация
Локалните стероиди се използват под форматана крем и/или унгвент.

Мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%;
Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%.
За поддържаща терапия се използват слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

2.2. Емолиенти

3. ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМ НА СТИВЪНС-ДЖОНСОН (SJS)

3.1. Интравенозни имуноглобулини (IVIG)
Терапията започва 24-72 часа след появата на булите
Препоръчват се високи дози до 3г/кг в продължение на 3 дни

3.2. Системни кортикостероиди

dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone в дози 0,5 -1,5 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.

1. Cyclosporin A
В доза 3-4mg/kg/дневно за кратко време.

4. ДРУГИ ПАПУЛОСКВАМОЗНИ УВРЕЖДАНИЯ L44.0 ПИТИРИАЗИС РУБРА ПИЛАРИС

4.1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

4.1.1. Деривати на вит. А киселина

4.1.1.1. Acitretin

4.1.1.2. Isotretinoin

4.1.2. Имуносупресори – прилагат се в дози като при плакатен псориазис

4.1.2.1. Cyclosporine

4.1.2.2. Azathioprine

4.1.2.3. Methotrexate

4.2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

4.2.1. Локални кортикостероиди

Препоръчва се лечение със средни по сила до силни локални КС.
Локалните стероиди се използват под формата на крем и/или унгвент.
Мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%;
Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%.
За поддържаща терапия се използват слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

4.2.2. Емолиенти

ВРОДЕНА ИХТИОЗА

Q80.0 Ихтиозис вулгарис
Q80.8 Други форми на вродена ихтиоза

Ихтиозите са наследствено обусловени заболявания с различен начин на унаследяване.
Касае се за генетичен дефект в процесите на кератинизация, при което е налице забавена пролиферативна активност на епидермалните клетки. Честотата на вродената ихтиоза е 1:250

Локална терапия

1. Локални ретиноиди
1.1. Tretinoin
1.2. Tazarotene
2. Алфа-хидрокси киселини (млечна к-на, гликолова к-на, пирувикова к-на)
3. Кератолитични средства (салицилова киселина, уреа)
4. Локални кортикостероиди за успокояване на сърбежа

VI. ПЪРВИЧНИ КОЖНИ ЛИМФОМИ

Въведение

Първичните кожни лимфоми са група Неходжкинови лимфоми. Характеризират се с клонална пролиферация на неопластични Т-лимфоцити и са на второ място по честота сред екстранодалните лимфоми. Двете основни форми са Mycosis fungoides (MF), който е най-често срещаният кожен Т-клетъчен лимфом и неговата левкемична форма – Синдром на Sézary (SS). Повечето пациенти с MF имат единствено кожни прояви без висцерално засягане и без

сериозни усложнения. Ранното поставяне на диагнозата е изключително трудно и се базира на хистологични, имунохистохимични, хематологични и молекулярно-генетични изследвания. Терапията при кожните Т- клетъчни лимфоми зависи от клиничния стадий на заболяването.

Терапевтични възможности

Особено важно е всички новооткрити случаи с кожни Т-клетъчни лимфоми да бъдат разгледани и уточнени от мултидисциплинарен екип, включващ дерматолог, патолог, хематопатолог и онкохематолог. Целта е да бъдат направени необходимите изследвания, за да се постави точната диагноза, да се определи клиничният стадий на заболяването и терапевтичното поведение.

Лечението при първичните кожни Т-клетъчни лимфоми включва постигане на клинична ремисия с цел подобряване качеството на живот на пациентите и удължаване на преживяемостта им. Изборът на лечение зависи от типа на първичния кожен лимфом и от стадия на заболяването. При определянето на терапевтичния подход е важно да се помни, че прогнозата на заболяването е отлична в ранните стадии, докато прогнозата при SS, трансформиран (CD30+) mycosis fungoides, при засегнати лимфни възли и органни метастази е определено неблагоприятна.

1. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

Неагресивна локална терапия

1.1. Хелиотерапия

Включва излагане на естествен източник за UVB (280-320 nm).

UV-лъчите показват множество ефекти върху лимфопролиферативните инфилтрати, поради директното им въздействие върху лимфоцитите или поради индиректното им въздействие върху клетъчния и хуморален имунитет. Т-лимфоцитите са много чувствителни към UV-лъчите, които имат имуносупресивно действие и предизвикват апоптоза. Хелиотерапия се прилага в ранните стадии на първичен кожен Т-клетъчен лимфом.

1.2. UVA, UVB и фотохимиотерапия (PUVA)

Ефектите на изкуствените UV-източници са подобни на тези от хелиотерапия. Тесният спектър UVB лъчи (311-312 nm) повлиява кожните лезии, като предизвиква по- незначителна иритация в сравнение с широкия спектър UVB лъчи (290-320 nm). Проучвания показват, че тесноспектърните UVB (NB-UVB) облъчвания са по-ефективни от широкоспектърните (BB-UVB) и PUVA и се прилагат в ранните стадии на микозис фунгоидес.

PUVA-терапията е широко разпространена, тъй като е лесна за приложение, с ниска токсичност и сравнително евтина. Псораленитe (8-methoxypsoralen) се прилагат 1 до 3 часа преди облъчването с UVA лъчи. Пациентите се третират 2-3 пъти седмично. Клинично подобрение може да се очаква след 8-12 седмично лечение. UV или PUVA терапията се комбинира с ретиноиди или интерферон-алфа.

1.3. Локални кортикостероиди

Играят важна роля в лечението на различни възпалителни кожни заболявания, но са изключително ефективни и при лимфопролиферативните заболявания. Поради ограничена пенетрация локалните глюкокортикостероиди се прилагат в началните стадии на лимфопролиферативните заболявания. Приложението на мощни и свръхмощни глюкокортикостероиди един или два пъти дневно води до клинично подобрение на лезиите след около 2 седмици. Поддържаща терапия може да се провежда със слаби котртикостероиди – всеки втори ден за 6-8 седмици. Оклузията значително повишава перкутанната абсорбция. Интралезионални инжекции с кристални суспензии глюкокортикостероиди, разредени с lidocaine в съотношение 1:2 могат да повлияят добре особено плътните инфилтрати. Локалните глюкокортикостероиди се комбинират с всички видове агресивна и неагресивна локална и системна терапия.

1.4. Мека лъчетерапия

Началните плаки или тумори при кожните Т-клетъчни лимфоми са силно радиочувствителни и отговарят на ниски дози йонизираща терапия. За локализирани лезии радиотерапията се прилага в ниски дози по 2 Gy на седмични интервали, или 3 пъти седмично, докато започне обратно развитие. Общата доза от 20 до 50 Gy е достатъчна за повечето лезии. За еритродермичните форми се използва телерентгенова терапия с меки рентгенови лъчи. Прилага се на дистанции от 2 m за облъчване на цялата кожна повърхност.

1.5. Хирургично лечение

Въпреки че малигнените лимфоми, включително и кожните лимфоми са системни неоплазии, ексцизия на локализирани солитарни или групирани тумори може да доведе до подобрение и дори до дълга пълна ремисия или излекуване. Най-често хирургична ексцизия може да се приложи при CD30+ Т-клетъчни лимфоми, но поради системния характер на заболяването хирургичната ексцизия не гарантира пълно оздравяване.

2. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

Неагресивна системна терапия

2.1. Ниски дози химиотерапия с chlorambucil

Основните показания са еритродермичен кожен Т-клетъчен лимфом и Syndroma Sézary с упорит сърбеж. Добри резултати се наблюдават прилечение с ниски дози chlorambucil – 4 mg/дн., в комбинация с prednison – 20 mg/дн. Може да се комбинира с локален nitrogen mustard.

2.2. Ниски дози химиотерапия с methotrexate

Methotrexate е класически антиметаболит иинхибитор на ензима дихидрофолатредуктаза. Той е първа линия средство на избор при повечето пациенти с еритродермичен кожен Т-клетъчен лимфом. Ефективно контролира заболявания като лимфоматоидна папулоза и CD30+ лимфопролиферативни заболявания. Прилага се в ниски дози от 15 до 25 mg седмично. Може да се комбинира с bleomycine, doxorubicine, etoposid и локален nitrogen mustard и да доведе до клинично подобряване на пациенти с напреднал стадий на mycosis fungoides. За избягване на страничните ефекти се препоръчва прием на фолиева киселина – 3х2 табл. в деня на апликацията на methotrexate.

2.3. Interferon-alpha (IFN-α)

Притежава противовирусен, антипролиферативен, противотуморен и имуномодулиращ ефект. Прилага се при mycosis fungoides, синдром на Sézary и CD30+ лимфопролиферативните заболявания в доза от 3 до 36 млн. UI седмично. В туморен стадий се предпочита интралезионално инжектиране. Могат да се наблюдават редица странични ефекти – грипоподобно състояние (треска, повишена температура, миалгии), гастроинтестинални прояви (гадене, повръщане), световъртеж, обърканост, цитопения и др. Комбинира се с ретиноиди и PUVA.

2.4. Ретиноиди

Представляват деривати на витамин А, които индуцират клетъчна диференциация, апоптоза и ДНК-фрагментация в Т-клетките. Най-често използваните ретиноиди са Acitretin и Isotretionoin в доза 1 mg/kg/ дневно. Bexarotene е трета генерация ретиноид и се прилага в доза 300 mg/m2/дневно. Ретиноидите са силно тератогенни. Най-често срещаните странични ефекти са сухота на кожата и мукозните мембрани, сърбеж, повишаване на чернодробните ензими, хипетриглицеридемия, хиперхолестеролемия, артралгии, миалгии и дефлувиум. Ретиноидите могат да се комбинират с PUVA (Re- PUVA), IFN-α и химиотерапия.

VII. ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕЖКО-ПРОТИЧАЩИ БУЛОЗНИ ДЕРМАТОЗИ

Въведение

Булозните дерматози са хетерогенна група хронични и инвалидизиращи заболявания, чиито отличителен белег е появата на мехури и ерозии по кожата и видимите лигавици вследствие нарушение на адхезията на ниво интеркератиноцитни връзки или в зоната на кожната базално-мембранна зона. В по-голямата си част, булозните дерматози представляват придобити органо-специфични автоимунни болести, медиирани отциркулиращи автоантитела, които in vivo атакуват кожата, отлагайки се към съответните им таргетни антигени, което има доказано патогенетично значение.

Терапевтичният подход при булозните дерматози е основно лекарствен и почива на патогенетични принципи, като в центъра му стои продължителното приложение на

имуносупресивни средства – кортикостероиди и цитостатици. То намира приложение както при започване на активната терапия до постигане на морбистаза, така и в поддържащи дози продължително време до евентуално постигане на клинична ремисия на фона на минимална терапия. Основна цел на лечението е да се постигне контрол върху производството на автоантитела и да се ограничи свързването им в тъканите.
Друг важен аспект е превенция на загубата чрез ексудата на булите на важни съставки на кръвта - белтъци, в т. ч. имуноглобулини, електролити, витамини с цел избягване на имунодефицит и кахексия. Основен елемент в терапията на булозните дерматози е профилактиката и лечението на вторично бактериални и микотични усложнения, предпоставка за които е наличието на входни врати в областта на разкъсаните булозни елементи на фона на имунодефицит. Въпреки значително намалената смъртност през последните десетилетия, автоимунните булозни дерматози остават инвалидизиращи и животозастрашаващи, като главната причина за фатален изход са усложненията от терапията.
Лекарственото лечение се назначава и прилага от лекари с призната специалност дерматология и венерология, работещи в специализирани структури за болнична помощ (клиники или отделения по кожни и венерически болести), запознати много добре с фармакологичните характеристики на имуносупресивните лекарства.
Проследяването на болните с булозни дерматози, провеждащи поддържаща кортикостероидна и/или цитостатична или друга (адювантна) терапия, се извършва в специализирани кожно-венерически структури под формата на диспансерно наблюдение, а също и от лично-практикуващите лекари, които осигуряват контрол, профилактика и лечение на страничните ефекти от продължителната медикаментозна терапия.
Представените терапевтични препоръки нозологични единици са съобразени с препоръките на Европейския Дерматологичен Форум (EDF), EADV и BAD.

1. ПЕМФИГУС

Обобщава група хронични автоимунни дерматози, които протичат с появата на хлабави мехури и ерозии по кожата и видимите лигавици. Централна роля в патогенезата на заболяването играят автоантитела срещу дезмозомни антигени, чието отлагане в епидермиса е свързано със загуба на междуклетъчната адхезия и формиране на интраепидермална, супрабазална или субкорнеална акантолитична була, характерни респективно за pemphigus vulgaris и pemphigus foliaceus.

Класификация на различните видове пемфигус:
L10.0 Pemphigus vulgaris
L10.1 Pemphigus vegetans
L10.2 Pemphigus foliaceus
L10.3 Pemphigus braziliensis (fogo selvagem)
L10.4 Pemphigus erythematosus (Синдром на Senear-Usher)
L10.5 Пемфигус, предизвикан от лекарства
L10.8 Други видове пемфигус
Паранеопластичен пемфигус и IgA пемфигус

Препоръчителното системно лечение при пемфигус включва следните групи лекарства:
- Кортикостероиди;
- Имуносупресори;
- Биологично лечение;
- Средства, възстановяващи водно-електролитния и белтъчен баланс;
- Антибиотици, антимикотици.

Прилагат се и следните групи локални средства:
- Антисептици;
- Кортикостероиди;
- Антибиотици.

1.1. Лекарства от първа линия

1.1.1. Системни кортикостероиди

- Dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone в дози 0,5-1,5 mg/kg (преднизонов еквивалент) дневно P.O., I.M. или I.V.
- Prednisolone (или преднизолонов еквивалент) в начална доза 0.5 до 1.5 mg/kg/ден.

При липса на ефект до 2 седмици, дозата може да се увеличи до 2 mg/kg/ден. Системните кортикостероиди се прилагат като монотерапия или в съчетание с други (адювантни) имуносупресори. Съществуват различни схеми на приложение.

Обикновено началната доза prednisolone, 40–60 mg/дневно i.m. или i.v. при леките случаи до 60-100 mg/дневно при тежките форми (при средно телесно тегло 60 kg), се прилага до липсата на поява на нови лезии и епителизиране на значителна част от съществуващите ерозии. При липса на ефект в рамките на 2 седмици, дозата може да се увеличи на 2 mg/kg/ден. След постигане на морбистаза, следва прогресивно намаляване на дозата (намаляване с 25% през двуседмични периоди, а при достигане на доза 20 mg още по-бавно) с перорален прием до поддържащо лечение с минимална ефективна доза (5-10 mg/ден). Поддържащото лечение е продължително и подлежи на внимателно мониториране поради значителните странични ефекти.

1.2. Имуносупресивна адювантна терапия

1.2.1. Адюванти от първа линия

- *Azathioprine* в доза 1-3 mg/kg/ден.

Започва се с доза 50 mg/дневно през първата седмица от лечението, за да се прецени евентуалното наличие на реакции на непоносимост, след което дозата се увеличава до назначената такава.

- *Mycophenolate mofetil* 2 g/ден или микофенолова киселина 1440 mg/ден.

Дневната доза може да се покачва с 1 g/ден за по-добра гастро-интестинална поносимост.

1.2.2. Адюванти от втора линия*, **

- *Cyclophosphamide* 1-2 mg/kg/ден или еднократно (болус) вливане на 500 mg i.v.
- *Methotrexate* 10-20 mg/седмично
- *Cyclosporine* 5-10 mg/kg/ден

1.3. Биологично лечение

Rituximab

Препоръчителната доза на rituximab за лечение на пемфигус вулгарис е 1000 mg, приложена като интравенозна инфузия, последвана от втора интравенозна инфузия на 1000 mg две седмици по-късно, в комбинация с курс на глюкокортикоиди в постепенно намаляваща доза.

Поддържащо лечение
Поддържаща инфузия с 500 mg интравенозно трябва да се приложи на 12-ия и 18-ия месец и след това на всеки 6 месеца, ако е необходимо, въз основа на клиничната оценка.

Лечение на рецидив
В случай на рецидив, пациентите може да получат 1000 mg интравенозно. Лекарят трябва също да обмисли възобновяване или повишаване на дозата на глюкокортикоидите при пациента въз основа на клинична оценка.

Следващи инфузии могат да се прилагат не по-рано от 16 седмици след предшестващата инфузия.

1.4. Алтернативно лечение:

1.4.1. Златни препарати

Sodium thiomalate 50 mg i.m. 22

1.4.2. Сулфони

Показани предимно при пемфигус фолиацеус и пемфигус вегетанс dapsone 100 mg/kg/ден или ≤1.5 mg/kg/ден

1.4.3. Ретиноиди

1.4.4. Синтетични антималарици

Chloroquine (hydroxychloroquine) 250 mg/ден p.o. или hydroxychloroquine 200 mg/ден p.o., ефективен при пемфигус фолиацеус с подчертана фоточувствителност

1.4.5. Никотинамид

Nicotinamide 1.5 g/ден p.o.

1.4.6. Тетрациклини и други антибиотици

- Tetracycline 2 g/ден p.o.
- Doxycycline 2 x 100 mg/ден p.o.
- Minocycline 2 x 100 mg/ден p.o.

1.4.7. Плазмафереза

1.5. Локална терапия

Локалната обработка на булите и ерозиите е от съществено значение за предотвратяването на суперпонирани инфекции и подпомагане на епителизацията.
Използват се антисептични разтвори, кремове и адхезивни превръзки, анилинови бои, антибиотични средства и кортикостероидни кремове. При орално засягане са подходящи локални антисептици и овладяване на оралната кандидоза.

1.5.1. Първа линия локални средства са мощни кортикостероиди за локално приложение (кремове, унгвенти, гелове, спрей-форми)

- *Clobetasol dipropionate*
- *Betamethasone*
- *Dexamethasone*

1.5.2. Антисептици

- Бани/компреси с разтвори, съдържащи антисептици–*Калиев хиперманганат, chlorhexidine, jod-povidone, сребърни соли*
- Акридинови багрила – *solutio fuchsini, pyoctanini, eosini* и др.

1.5.3. Антибиотици

Антибиотични и йод-повидонови кремове, унгвенти, спрей-форми, превръзки със сребърен сулфадиазин

1.5.4. Емолиенти

1.5.5. Епителотонични средства:
Неадхезивни превръзки, хидрогел или хидроколоид
Разтвори и гелове, ускоряващи епителизацията на ерозиите, вкл. в устната кухина

1.5.6. Адстрингентни средства

1.6. Профилактика на страничните действия от приложеното лечение

Лекарства	**Индикация**
Калциеви продукти и витамин D	Остеопороза
Антивирусни средства	Вирусни инфекции
Системни антимикотици	Микотичен сепсис
Системни антибиотици	Бактериални инфекции
H2-блокери и инхибитори на протонната помпа	Стомашна/дуоденална язва
Антитромботични	Повишен риск от тромбози

МЕДИЦИНСКИ КРИТЕРИИ ЗА ДЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

- Достигане на морбистаза;
- Контрол върху страничните действия от лечението;
- Насочване към диспансерно наблюдение от лекар-дерматолог.

2. ПЕМФИГОИД
Обобщава група хронични субепидермална автоимунни дерматози, които се характеризират с наличие на автоантитела, насочени срещу антигени в зоната на базалната мембрана. Засяга предимно лица в напреднала възраст (над 60-70 години) и има сравнително благоприятен ход, освен при много възрастни пациенти с множество коморбидности.

Класификация на различните видове пемфигоид:
Не включва: херпес гестационис (O26.4) импетиго
херпетиформис (L40.1)
L12.0 Булозен пемфигоид
L12.1 Цикатризиращ пемфигоид
Доброкачествен пемфигоид на лигавиците
L12.2 Хронична булозна болест в детска възраст
Ювенилен дерматитис херпетиформис
L12.3 Придобита булозна епидермолиза
Не включва: булозна епидермолиза (вродена) (Q81.—)

L12.8 Други видове пемфигоид

Други булозни увреждания
L13.0 Дерматитис херпетиформис
Болест на Duhring
L13.8 Други уточнени булозни увреждания

Препоръчителното лечение при пемфигоид включва следните групи лекарства:
- Кортикостероиди;
- Имуносупресори;
- Антибиотици;
- Локални кортикостероиди.

2.1. БУЛОЗЕН ПЕМФИГОИД

2.1.1. Лекарства от първа линия

2.1.1.1. Системни кортикостероиди

Prednisolone (или преднизолонов еквивалент) в начална доза 0.5 - 0.75 mg/kg/ден.
След двуседмично приложение на началната доза, сърбежът и появата на нови були се овладяват, което позволява постепенно редуциране на кортикостероида в продължение напоследващите 6 месеца.

2.1.1.2. Локални кортикостероиди

Clobetasol propionate 30 - 40 g/дневно (2-2.5 туби от 15mg), приложен първоначално 2 х дневно върху цялото тяло, в т.ч. булите и ерозиите (без лицето);

Първоначалната доза следва да се се редуцира 2 седмици след постигане на контрол на заболяването до следната схема на локално приложение през последващите месеци:
месец 1: 1 х дневно;
месец 2: 1 х през ден;
месец 3: 2 х седмично;
месец 4: 1 х седмично.
Независимо от по-добрия профил на безопасност на локалните кортикостероиди, лечението с тях е сравнително скъпо, а и трудно приложимо от възрастни пациенти.

2.1.2. Адювантна терапия

2.1.2.1. Тетрациклини

- *Oxytetracycline* 2 g/ден p.o.

- *Doxycycline* 200 mg/ден p.o. самостоятелно или в комбинация с nicotinamide до 2 g/ден p.o.;

2.1.2.2. Имуносупресори

• *Azathioprine* в доза 1-3 mg/kg/ден.
Започва се с доза 50 mg/дневно през първата седмица от лечението, за да се прецени евентуалното наличие на реакции на непоносимост, след което дозата се увеличава до назначената такава.

• *Mycophenolate mofetil* 2 g/ден или микофенолова киселина 1440 mg/ден.
Дневната доза може да се покачва с 1 g/ден за по-добра гастро-интестинална поносимост.

• *Methotrexate* – до 15 mg седмично p.o., s.c. или i.v.

• *Chlorambucil* 2 - 4 mg/ден p.o.4411

• *Ciclosporine* 3-5 mg/kg/ден.

• *Сулфони* (Dapsone) до 1.5 mg/kg/ден p.o.

• *Cyclophosphamide* (при резистентни на другите средства случаи)

2.1.3. Допълнителна терапия

• Анти-IgE моноклонално антитяло

• Имуноглобулини за интравенозно приложение

• Плазмафереза

• Имуноадсорбция

2.1.4. Допълнителна локална терапия

• Бани/компреси с разтвори, съдържащи антисептици – *Калиев хиперманганат, Chlorhexidine, Iod-Povidine, сребърни соли*

Акридинови багрила – *solutio Fuchsini, Pyoctanini, Eosini* и др.

• Антибиотични и йод-повидонови кремове, унгвенти, спрей-форми, превръзки, сребърен сулфадиазин
• Епителотонични средства

2.1.5. *Профилактика на страничните действия от приложеното лечение*

Лекарства	**Индикация**
Калциеви продукти и витамин D	Остеопороза
Антивирусни средства	Вирусни инфекции

Системни антимикотици	Микотичен сепсис
Системни антибиотици	Бактериални инфекции
H2-блокери и инхибитори на протонната помпа	Стомашна/дуоденална язва

2.2. ЦИКАТРИЗИРАЩ ПЕМФИГОИД

Цикатризиращият (мукозно-мембранен) пемфигоид представлява, сам по себе си, хетерогенна група автоимунни булозни дерматози, които се характеризират с предилекционно засягане на видимите лигавици, с хронично прогресиращ ход и склонност към цикатризиране и сраствания. В зависимост от вида на засегнатите лигавични повърхности, се различават окуларен, орален, генитален, ларингеален и пр. варианти на цикатризиращ пемфигоид.
Лечението се провежда със системни и локални медикаментозни средства, а в случаите на тежки функционални увреждания вследствие адхезивните процеси, е показано хирургичното отстраняване на формираните синехии.

2.2.1.Лекарства от първа линия

2.2.1.1. Леки форми на ЦП (локализирани орални лезии без очно засягане)

- мощни локални кортикостероиди oclobetasol propionate
- локални калциневринови инхибитори (tacrolimus, pimecrolimus)
- интралезионални кортикостероиди
- сулфони (dapsone 50 - 100 mg/дневно) или salazopyrine

2.2.1.2. Умерени/тежки орални форми или засягане на множество лигавици:

• Системни кортикостероиди: *dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone* в дози 1-2 mg/kg/ден

- Сулфони (dapsone 50 - 100 mg/дневно)
- Salazopyrine

Циклини (tetracycline 2 g/ден p.o., minocycline 100 mg/ден p.o., doxycycline 100 mg/ден p.o.)

- Имуносупресори (в случай на липса на ефект от предходните след 3 месеца);
- Mycophenolate mofetil
- Azathioprine 1-4 mg/kg/ден
- Cyclophosphamide 1-3 mg/kg/ден p.o. или 50 – 200 mg/ден p.o. или пулс с 750 mg/m2 i.v./месец
- Methotrexate 5-25 mg/седмично

• Интравенозни имуноглобулини 2-3 g/kg/цикъл (разделен на 3-5 дни)

2.2.1.3. Ларингеално засягане

- Cyclophosphamide 750 mg/m2 i.v.
- Системни кортикостероиди: *dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone* в дози 0,5 -1,5 mg/kg дневно

2.2.1.4. Тежки и резистентни форми

• Имуносупресори

• Биологични средства

• Имуноглобулини за интравенозно приложение

3. ХРОНИЧНА БУЛОЗНА БОЛЕСТ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ (ЛИНЕАРНА IgA ДЕРМАТОЗА)

3.1. Лекарства от първа линия

• Сулфони (dapsone 2 mg/kg/ден), sulfapyridine 1.5 – 3.0 g/ден, salazopyrine 1.5 – 3.0 g/ден

• Системни кортикостероиди: *dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone*

3.2. Адювантна терапия

• Цитостатици

• Metothrexate

• Cyclophosphamide

• Широкоспектърни антибиотици (макролиди или oxacylline)

3.3. Локална терапия

• локални кортикостероиди

4. ПРИДОБИТА БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА

4.1.Лекарства от първа линия

4.1.1.Системни кортикостероиди

• Prednisolone (или преднизолонов еквивалент) ниски дози p.o. или

- Methylprednisolone пулс - x 500 mg/ден i.v. в 3 последователни дни

4.1.2.Имуносупресори

- Ciclosporin 2.5 – 5 mg/kg/ден
- Mycophenolate mofetil 1-2 g/ден
- Metothrexate 7.5 mg/седмично
- Cyclophosphamide пулс - 500 mg/еднократно i.v. 28

4.2. Лекарства от втора линия

- Colchicine като монотерапия или в комбинация
- Имуноглобулини за интравенозно приложение
- Анти CD20 моноклонално антитяло (rituximab)
- Плазмафереза

4.3. Локална терапия

- локални кортикостероиди
- неадхезивни превръзки
- антисептици
- адстрингентни

5. ДЕРМАТИТИС ХЕРПЕТИФОРМИС (МОРБУС ДЮРИНГ)

Основните терапевтични средства при херпетиформения дерматит са две:

- Безглутенова диета;
- Медикаментозно лечение

5.1. Лекарства от първа линия

- Сулфони (dapsone 2 mg/kg/ден)

5.2. Лекарства от втора линия

- Sulfasalazine 1-2 g/ден
- Sulfapyridine (sulphamethoxypyridazine) 0.25 – 1.5 g/дневно (при непоносимост към dapsone);

• Антихистамини (3 генерация)

5.3. Лекарства от трета линия

• Системни кортикостероиди: *dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone*

5.4. Локална терапия

• Локални кортикостероиди

VIII. ТЕЖКОПРОТИЧАЩИ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА - ПИОДЕРМИИ

Въведение

Пиодермиите са остри възпалителни заболявания на кожата, причинени от бактерии – стафилококи, стрептококи, коринебактерии, пропионибактерии, ешерихия коли, псеудомонас аеругиноза, протеус и др. В тесен смисъл пиодермиите са заболяванията на кожата причинени от гноеродните бактерии – пиококи, предимно стафилококи и стрептококи. Често се установяват едновременно и двата микроорганизма.

Пиодермиите се появяват бързо, може да прогресират и често налагат лечение в болница. При забавяне на лечението са възможни усложнения и прогресиране на заболяването.

Пиодермиите включват:

A46 Еризипел

Целулит - Остър лимфангит

L03.1 Целулит на други части на крайниците

Аксила
Бедро
Раменен пояс

L03.2 Целулит на лицето

L03.3 Целулит на торса

Коремна стена
Гръб [всяка част]
Гръдна стена
Ингвинална област
Перинеум
Пъп

L03.8 Целулит с други локализации

Глава [всяка област без лицето]
Окосмена част на главата

Други локални инфекции на кожата и подкожната тъкан

L08.0 Пиодермия

Дерматит

Гноен

Септичен

Супуративен

L88 Гангренозна пиодермия

Гангренозен дерматит

Гангренозна пиодермия

СПЕШНИТЕ ИНДИКАЦИИ ЗА ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПИОДЕРМИИТЕ СА:

• силно изразена локална възпалителна реакция с ширина над 5 см и палпируемо уплътнение в дълбочина на засегнатия участък;
• дисеминирани пиодермични лезии;
• кожно възпаление с изразена общотоксична симптоматика;
• резистентни на амбулаторно лечение пациенти или влошаване на състоянието при установен етиологичен причинител;
• бактериална инфекция на кожата при пациенти със следните съпътстващи хронични заболявания и състояния - диабет, сърдечно-съдови нарушения, ХБН, хипотрофия, хепатопатии, хеморагични състояния, неоплазии, колагенози, дебилност, вродени тежки аномалии, вродени или придобити имунодефицитни състояния;
• херпес-зостерна инфекция на кожата с импетигинизация;
• рецидив, който не може да бъде овладян в амбулаторни условия след 10 дни;
• лимфаденит - лимфни възли с големина на лешник, в участъка до кожното възпаление.

Водещи в лечението на кожните инфекции са антибиотиците. В допълнение се използват лекарства, които повлияват нарушенията, настъпили от възпалението (неспецифични стимулиращи средства, кортикостероиди, съдовоукрепващи и антикоагулантни средства, витамини, нестероидни противовъзпалителни средства, дезинтоксикационни средства). Локалната терапия заема важно спомагателно положение в лечението. През острия период се препоръчват антисептични компреси с калиев перманганат или компресол. За предпазване от остатъчни прояви и от усложнения се прилагат физиотерапевтични процедури, които се предписват след консултация с физиотерапевт. Необходимо е лечение на входните врати, придружаващите заболявания, възпалителните фокуси и избягване на провокиращите фактори.

1. ОСНОВНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОЦЕДУРИ ПРИ ТЕЖКОПРОТИЧАЩИТЕ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА СА:

1.1. Етиологична терапия

Оптималната антибактериална терапия е съобразена с антибиограмата на изолирания

етиологичен агент.

Пеницилини:

– Пеницилини при стрептококова инфекция (benzylpenicillinum, benzathine benzylpenicillin)

– Пеницилини за стабилни или протектирани широкоспектърни пеницилини при стафилококова инфекция (ampicillin, amoxicillin, cloxacillin, oxacillin, methicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/alavulanic acid).

Цефалоспорини при стафилококови и смесени инфекции:

– първо поколение (cefalexin, cefalotin, cefazolin, cefadroxil)

– второ поколение (cefoxitin, cefuroxime, cefamandol, cefaclor)

– трето поколение (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefixime и други)

– пето поколение- ceftaroline fosamil за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани при новородени, кърмачета, деца, юноши и възрастни.

Карбапенеми при стафилококови и смесени инфекции (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem)

Метицилинрезистентни щамове – пеницилиназастабилни полусинтетични пеницилини (cloxacillin, oxacillin, methicillin,)

Мултирезистентен/оксацилин резистентен Стафилококус ауреус – Гликопептиди (vancomycin)

Макролиди и хинолони - при алергични към пеницилини пациенти (azithromycin, clindamycin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)

Добавена анаеробна инфекция – metronidazole

1.2. Патогенетична терапия

Антикоагуланти

Съдоукрепващи средства

Нестероидни противовъзпалителни средства

Кортикостероиди – на фона на антибактериални продукти

Витаминна терапия

Неспецифична стимулираща терапия

Имунотерапия

Антиоксиданти

Хипербарна оксигенация

1.3. Локални средства - заемат основно място при ограничени и леки пиодермични лезии, а важно спомагателно положение - при дисеминирани и тежко проявени.

Разтвори и антисептици

Антибиотични кремове и унгвенти

1.4. Други

Хирургични процедури:
Хирургична инцизия и дренаж
Хирургична ексцизия
Електрокоагулация
Лазерхирургия.
Физиотерапия
Ултрависокочестотна терапия
Електрофореза
Хидропроцедури
Лазерна терапия

1.5. Лечение на придружаващите заболявания.

Микози - локални антимикотици
Заболявания на периферните съдове - перорални съдоукрепващи и локални средства
Огнища на хронична стафилококова/стрептококова инфекция - саниране с:
локален антибиотик и/или с локален антисептик

Диабет - диета със или без общи антидиабетни средства

При Херпес зостер [herpes zoster] /отнесен към пиодермии/ - Дисеминирана херпес зостер инфекция, Херпес зостер с други усложнения

Обща терапия

Противовирусни продукти (acyclovir, valacyclovir, famciclovir)
Бактерицидни бета лактамни антибиотици при локализации на главата и при тежки форми

Локална терапия
Антисептични разтвори
Противовирусни локални продукти

IX. ПСОРИАЗИС

Въведение
Псориазисът 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.
Според решението, залегнало в приетия Европейски консенсус за определяне тежестта на протичане на псориазиса, 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.

Критерии за допълнително „преоценяване“ на лекия псориазис като умерен до тежък са :

- засягане в значителна степен на видими части на тялото,
- значително засягане на скалпа,
- засягане на гениталиите,
- онихолиза или ониходистрофия на поне два нокътя на ръцете,
- наличие на сърбеж, водещ до разчесване,
- наличие на рефрактерни плаки.

Съвременните цели в лечението на псориазис стават все по-амбициозни, като гайдлайните съветват успехът от лечението да се измерва с постигане на PASI 90/PASI 100 или абсолютно PASI ≤ 3.

Класификация на различните видове псориазис

L40.0 Псориазис вулгарис
Нумуларен псориазис
Псориазис с плаки

L40.1 Генерализиран пустулозен псориазис
Импетиго херпетиформис 33
Болест на Von Zumbusch

L40.2 Акродерматитис континуа

L40.3 Палмоплантарна пустулоза

L40.4 Гутатен псориазис

L40.5 Артропатичен псориазис (M07.0—M07.3*, M09.0*)

L40.8 Други видове псориазис
Инвертен псориазис

L40.0 **Псориазис вулгарис**
Лечението на псориазис се провежда с локална и системна терапия, както и с подходяща фототерапия. Според тежестта на заболяването, големината на засегнатата площ и наличието на ставно засягане различните терапевтични средства могат да влизат в многобройни комбинации. Правилно е освен наличния псориазис да се лекуват и коморбидните състояния.

1. ПСОРИАЗИС С ПЛАКИ

Лека степен. Локални кортикостероиди, самостоятелно или в комбинация с локални аналози на Витамин D3, dithranol, катрани, локални ретиноиди

1.1. 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. 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.

1.2. Кератолитици

Локални салицилови средства (олио или унгвент) в концентрации 5-10%.
Може да се комбинира с други локални емолиенти, кортикостероиди и локални имуномодулатори.
Рисковете от приложението на салицилова киселина включват системна токсичност, поради което тя не бива да се комбинира с други салицилати, приемани перорално.
Локални средства, съдържащи салицилова киселина, не следва да се прилагат при повече от 20% засягане на кожната повърхност при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция. Локалната терапия със средства, съдържащи салицилова киселина, не бива да се използва преди приложение на UV-B 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 продукти трябва да се избягват при деца.
За постигане на кератолитичен ефект могат да бъдат използвани и локални препарати, съдържащи урея в концентрации 10-20%.

1.3. Локални кортикостероиди

Индикации:
Лек до умерен псориазис. Първа линия на лечение като монотерепия или в комбинация.
При тежък псориазис в комбинация с други средства. Монотерапия за флексорните области и лицето. Използва се и под оклузия.

Контраиндикации:
Бактериални микотични и вирусни инфекции. Атрофия на кожата. Бременност и кърмене.
Betamethasone dipropionate, 2 пъти дневно.
Clobetasol dipropionate, 2 пъти дневно.

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, dithranol 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).

1.4. Аналози на витамин D3 за локално приложение

Индикации:
Лек до умерен псориазис. Първа линия на лечение като монотерепия или в комбинация.
При тежък псориазис в комбинация с други средства.

Контраиндикации:
Засягане изискващо повече от 100 г. седмично, проблеми с костния и калциев метаболизъм, бъбречна недостатъчност. Алергия, бременност и кърмене.

Calcipotriol (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. 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.

1.5. Комбинирани продукти с calcipotriol (calcipotriol, combinations)

При лек до умерен по тежест П се препоръчва комбинация на аналог на витамин Д3 с локални КС или монотерапия с продукт, 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.

1.6. Dithranol

Индикации:
Лек до умерен псориазис. Втора линия терапия в комбинация или като монотерапия.

Контраиндикации:
Еруптивен псориазис, пустулозен псориазис, еритродермия. Не се препоръчва при бременност, при лактация и при деца под 7-годишна възраст.
При хоспитализирани пациенти се препоръчва терапия с dithranol в концентрация от 0,1% до 0,5%. Прилага се един до два пъти дневно. В амбулаторни условия може да се прилага и т.нар. „краткотрайна" терапия с dithranol в концентрация от 5% за пет минути, след което продуктът се отстранява. 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. Dithranol 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 dithranol.
Препаратът може да се комбинира с УВ-Б фототерапия.

1.7. Катрани (К) Катраните са класически средства за лечение на псориазис. Независимо от безспорния им терапевтичен ефект, те се използват все по-рядко поради факта, че имат специфичен мирис, оцветяват кожата и зацапват бельото. Комбинирането им с УВ светлина води до значително подобрение или клинична ремисия при 45-80% от пациентите. К се използва под магистрални форми, което го прави значително по-евтин в сравнение с останалите локални средства. Прилага се в концентрация от 5-20% като маз или гел, обикновено веднъж дневно. Курсът на лечение не трябва да надвишава 4 седмици, като в противен случай е уместен периодичен клиничен контрол за евентуално развитие на кожни карциноми. Основните **странични явления** са зацапване на дрехите и карциногенен риск. фототоксичните прояви при комбинацията му с УВ фототерапия се счита за част от желания терапевтичен ефект.

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

1.8. Локални ретиноиди.

Индикации:
Лек до умерено тежък псориазис. Втора линия терапия като монотерапия или в комбинация

Контраиндикации:
Еруптивен псориазис, еритродермия, бременност и кърмене.
Препоръчва се да се започне с Tazarotene 0,05% гел един път дневно вечер за около 1-2 седмици, след което да се премине на Tazarotene 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 едновременното приложение на дразнещи и изсушаващи кожата продукти. За намаляване на честите локални странични ефекти Tazarotene може да се комбинира с локални КС.
Приложението на Tazarotene 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.

1.9. Фототерапия

Тесноспектърните UVB (NB-UVB) лъчи с дължина на вълната 311 nm са въведени за лечение на псориазис на плаки, поради по-високата си ефективност и по-малкото странични ефекти в сравнение с широкоспектърната (BB-UVB) фототерапия. PUVA терапията (псоралени: 8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen и trisoralen с последващо облъчване с UVA лъчи) е средство на избор при болни с псориазис резистентен към друга фототерапия. Локалната PUVA терапия се прилага при псориазис или пустулозен псориазис на длани и стъпала. PUVA

терапията може да се комбинира със системни ретиноиди (RePUVA).

Странични ефекти от фототерапията са повишен риск от изгаряне, провокиране на фотодерматози и висок риск от развитие на злокачествени тумори на кожата (най-вече при провеждане на PUVA терапия).

1.10. Methotrexate

Индикации:
Methotrexate е първа линия системно лечение, показан за средна до тежка степен на протичане на ПВ, при неповлияване от локално лечение, фототерапия и системни ретиноиди.

Контраиндикации:
Увредена бъбречна функция, тежка анемия, левкопения, тромбоцитопения, чернодробни увреждания, придружаващо хепатотоксично лечение, белодробно заболяване, бременост и кърмене, предстоящо забременяване, имунодефицит, тежки инфекции, гастрит, активна язва.

Methotrexate се приема веднъж седмично. Препоръчва се да се започне с доза от 5 mg еднократно седмично. След като се изключи остра миелотоксичност на лекарството, 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.
По време на лечението е задължително стриктно да се документира кумулативната доза на продукта. При продължителен прием и кумулативна доза от повече от 1,5 g или при съмнение за чернодробна увреда е необходима консултация с гастроентеролог с мнение за чернодробна биопсия. При **странични явления** като фебрилитет, кашлица, диспнея, цианоза, се препоръчва рентгенография на белия дроб за изключване на пневмонит, предизвикан от methotrexate. Използването на контрацептивни средства, както при жените, така и при мъжете, приемащи methotrexate, е задължително по време и три месеца след приключване на приема на Methotrexate, а при жените - 6 месеца. За намаляване на риска от токсичност се препоръчва прием на фолиева киселина в доза от 5 mg дневно, с изключение на деня на приема на methotrexate.
Абсолютни противопоказния за прием на methotrexate 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 methotrexate с cyclosporine, салицилати, сулфонамиди, Penicillin, 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 methotrexate е **въздържанието от консумация на алкохол**.

1.11. Системни ретиноиди

Индикации:
Тежък псориазис, неповлияващ се от локално лечение и фототерапия. Прилага се и в комбинирана терапия.

Контраиндикации:
Тежко чернодробно увреждане, тежко бъбречно увреждане, бременност и кърмене, абсолютно е противопоказана репродукцията, хиперлипидемия, комбинация с препарати засягащи чернодробната и бъбречната функция, алкохолизъм.
Основният продукт от групата, използван за лечение на псоризис вулгарис, е acitretin. Препоръчва се начална доза от 0,3-0,5 мг/кг дневно за около 4 седмици, след което по 0,5/0,8 мг/кг дневно. Дозирането на acitretin 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 acitretin 30-40 mg ден получават значително подобрение на техния псориазис. Преди започване на терапия със СР е необходимо да се направи следният параклиничен контрол: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ); пълна кръвна картина (ПКК); трансаминази; липиден профил; маркери на бъбречната функция; тест за бременност. По време на приема на acitretin е необходимо да се контролират следните лабораторни показатели: ПКК (Хб, Хт, Левк, Тр); АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза (Аф); креатинин, урея; липиден профил. Препоръчва се контролът да се прави веднъж месечно в първите два месеца от приема на acitretin, 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 acitretin**, не трябва да даряват кръв в продължение на една година след спиране на лекарството.**

1.12. Cyclosporine

Индикации:
Cyclosporine е показан за лечение на тежък псориазис при пациенти, при които конвенционалната терапия е неподходяща или без ефект.

Контраиндикации:
Увредена бъбречна функция, неконтролирана хипертония, първичен и вторичен имунодефицит, комбинация с друга имуносупресивна терапия, минали или настоящи неоплазии, фототерапия, тежки инфекции, бременност и кърмене, комбинация с methotrexate , чернодробни заболявания, хиперурикемия, хиперкалиемия, ваксиниране с живи ваксини,

свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Комбиниране с продукти съдържащи жълт кантарион,комбиниране с лекарства, които са субстрати на ефлуксния транспортер за много лекарства Р- гликопротеин или на протеините транспортиращи органични аниони (ОАТР), при които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/ или животозастрашаващи събития.

Съществуват строги принципи за неговото приложение. Началната доза на продукта е 2,5-3 (максимум 5) мг/кг дневно. Дозата може да се намалява по два начина: с по 0,5мг/кг дневно на всеки 4 дни или с по 50 мгна 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 cyclosporine, получават значително подобрение или клинична ремисия след 12-16 седмици на лечение с cyclosporine. 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).

1.13 Deucravacitinib

Deucravacitinib е нискомолекулен агент, който инхибира селективно ензима TYK2 (TYK2 принадлежи към фамилията JAK). Свързва се с регулаторния домейн на TYK2, стабилизирайки инхибиторно взаимодействие между регулаторния и каталитичния домейн на ензима. Това води до алостерично инхибиране на рецептор-медиираното активиране на TYK2 и неговите низходящи сигнални пътища в клетките. TYK2 медиира сигнализацията посредством интерлевкин-23 (IL-23), интерлевкин-12 (IL-12) и тип I интерферони (IFN), които са естествено срещащите се цитокини, участващи във възпалителните и имунните отговори. Deucravacitinib инхибира освобождаването на проинфламаторни цитокини и хемокини.
При пациенти с псориазис deucravacitinib редуцира експресията на гена, който се свързва с псориазис в участъците от кожа, засегнати от болестта, като това включва редуциране на активността на гените, регулирани от сигналните пътища на IL-23 и IFN тип I. Deucravacitinib понижава IL-17A, IL-19 и β-дефензин със съответно 47 – 50%, 72% и 81 – 84% след 16-седмично лечение веднъж дневно.

Индикации:
Deucravacitinib е показан за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни, които са кандидати за системна терапия.

Дозировка и начин на приложение:
Лекарствента форма на deucravacitinib е филмирана таблетка, съдържаща 6 mg от активното вещество. Лечението трябва да се започне съгласно указанията и наблюдението на лекар с опит в диагностицирането и лечението на псориазис.

Препоръчителната доза на deucravacitinib е 6 mg перорално веднъж дневно. Ако след 24 седмици при пациента няма данни за клинична полза, трябва да се обмисли прекратяване на лечението. Трябва да се провежда редовно оценка на отговора на пациента към лечението.

Контраиндикации:

Противопоказания за приложение на deucravacitinib са:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Клинично значими активни инфекции (напр. активна туберкулоза).

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Deucravacitinib може да увеличи риска от инфекции. Не трябва да се започва лечение с deucravacitinib при пациенти с клинично значима активна инфекция до отзвучаване на инфекцията или прилагането на подходящо лечение. С повишено внимание трябва да се подхожда, когато се обмисля употребата на deucravacitinib при пациенти с хронична инфекция или с анамнеза за рецидивираща инфекция.

Ако пациентът развие клинично значима инфекция или не се наблюдава отговор към стандартната антиинфекциозна терапия, трябва да се провежда внимателно проследяване и deucravacitinib да не се прилага до отзвучаване на инфекцията.

Преди започване на лечение с deucravacitinib пациентите трябва да бъдат оценени за инфекция с туберкулоза. Лечението на латентна туберкулоза трябва да се започне преди прилагане на deucravacitinib. Трябва да се обмисли противотуберкулозна терапия преди започване на deucravacitinib при пациенти с анамнеза за прекарана латентна или активна туберкулоза, при които адекватният курс на лечение не може да бъде потвърден

Биологични средства

БС представляват молекули, блокиращи специфични етапи в молекулярната патогенеза на заболяването. До този момент за лечение на псориазис са регистрирани няколко групи продукти:

• антагонисти на тумор-некрозис фактор алфа (TNFα) (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol)
• антагонисти на интерлевкини 12 и 23 (ustekinumab)
• антагонисти на интерлевкин 17A (secukinumab, ixekizumab)
• антагонисти на интерлевкин 17A и 17F (bimekizumab).
• антагонисти на интерлевкин 23 (risankizumab, guselkumab)
• блокери на CD2 рецептора (alefacept)

БС се препоръчват при пациенти със средни до тежки по степен на протичане форми на псориазис, които отговарят на следните критерии: Пациенти, при които BSA, PASI и DLQI е повече от 10 пациенти, които спадат в някоя от следните категории:

- Невъзможност за провеждане на фототерапия или стандартно системно лечение
- Непоносимост към фототерапия или стандартно системно лечение, поради възможност от развитие на сериозни странични ефекти.

- Липса на отговор на стандартно системно лечение.
- Наличие на заболявания, при които е противопоказано стандартно системно лечение.
- Наличие на тежки или животозастрашаващи заболявания.

Индикации:
Пациенти с умерен до тежък псориазис изискващи системна терапия.

Контраиндикации:
Гутатен, пустулозен и еритродермичен псориазис.
Вирусни, бактериални и микотични инфекции.

1.14. Adalimumab

Препоръчителната доза adalimumab за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 мг, приложена подкожно, последвана от 40 мг подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза. След 16 седмици пациентите с недостатъчен отговор към adalimumab 40 mg през седмица може да имат положителен ефект от увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Adalimumab е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е бил недостатъчен. Adalimumab е показан за употреба при умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, както и при умерен до тежък псориазис на ноктите.
Adalimumab също така е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно или са неподходящи за локална терапия или фототерапии.
Дозирането при педиатричните пациенти зависи от телесното тегло. При тегло на пациента 15 kg до < 30 kg схемата на прилагане включва първоначална доза от 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. При деца с тегло ≥ 30 kg се приалга първоначална доза от 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза.
Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.
Прекъсване на лечнието: наличните данни предполагат, че повторното прилагане на adalimumab след 70 дневно или по-продължително прекъсване води до същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.
Бременност: Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на adalimumab, включително повече от1500 бременности, с експозиция на adalimumab през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.
Adalimumab трябва да се използва по време на бременност само ако е изрично необходимо.

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.

1.15. Etanercept

Etanercept е показан за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително cyclosporine, methotrexate или псорален и UVA лъчи (PUVA).
Etanercept е показан и за лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.
Препоръчваната доза etanercept е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с etanercept трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици. Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с etanercept, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.
Препоръчваната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с etanercept, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично. Като цяло няма съответна употреба на etanercept при деца на възраст под 6 години при показанието плакатен псориазис.
Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с etanercept и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията. Etanercept трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Може да се обмисли употребата на etanercept по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.
Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение, инфекции, главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

1.16. Infliximab

Infliximab е единственият продукт, 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. Продуктът може да се комбинира с methotrexate 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, синуити, ринити, пневмония, бронхит, септицемия, пиелонефрит, целулит, системни микози, херпес зостер, туберкулоза, атипични микобактериози, хистоплазмоза, кокцидомикоза, пневмоцистна пневмония, аспергиолоза, малигнени заболявания.

1.17. Certolizumab pegol

Показан е за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които са кандидати за системна терапия.
Препоръчваната начална доза certolizumab pegol при възрастни пациенти е 400 mg (прилагана като 2 подкожни инжекции по 200 mg дневно) на седмици 0, 2 и 4. След началната доза поддържащата доза certolizumab pegol при възрастни пациенти с плакатен псориазис е 200 mg на всеки 2 седмици. Може да се обмисли доза от 400 mg на всеки 2 седмици при пациенти с недостатъчен отговор. Необходима е внимателна преценка за продължаване на лечението при пациенти без показатели за терапевтична полза през първите 16 седмици лечение. Някои пациенти с първоначален частичен отговор може впоследствие да покажат подобрение при продължаване на лечението след 16 седмици.
Бременност: Проспективно събираните данни от над 1300 бременности, с експозиция на certolizumab pegol, с известен изход на бременността, включващи над 1000 бременности, с експозиция през първия триместър, не показват малформативен ефект на certolizumab pegol. Certolizumab pegol трябва да се използва по време на бременност само при клинична необходимост. Certolizumab pegol може да се прилага в периода на кърмене.

Странични явления са: Чести: бактериални инфекции (включително абсцес), вирусни инфекции (включително херпес зостер, папиломавирус и инфлуенца); еозинофилни нарушения, левкопения (включително неутропения, лимфопения); главоболие (включително мигрена), сетивни нарушения; хипертония; гадене; хепатит (включително повишение на чернодробните ензими); обрив; пирексия, болка (произволно място), умора, пруритус (произволно място), реакция на мястото на приложение.

1.18. Ustekinumab

Ustekinumab е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи cyclosporine, methotrexate (MTX) или ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) терапия.
Ustekinumab е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при деца и пациенти в юношеска възраст на 6 години и по-големи, при които има недостатъчен контрол или непоносимост към други системни терапии или фототерапии.
Ustekinumab, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен.
Препоръчителната дозировка за ustekinumab е първоначална доза от 45 мг, приложена

подкожно, последвана от доза от 45 мг 4 седмици по-късно или след това на всеки 12 седмици. При пациенти, които не са показали повлияване до 28 седмици след началото на лечението, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.
За пациенти с телесно тегло > 100 кг първоначалната доза е 90 мг, приложена подкожно, последвана от доза от 90 мг 4 седмици по- късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата от 45 мг също е ефикасна, но по- голяма ефикасност има дозата от 90 мг. При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Странични явления:
Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синузит, замайване, главоболие, орофарингеална болка, диария, гадене, повръщане, сърбеж, болки в гърба, миалгия, артралгия, умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране

1.19. Secukinumab

Secukinumab е показан за лечене на умерено тежък до тежък плакатен псориазис при възрастни и при деца и юноши на възраст над 6 години, които са кандидати за системна терапия. В отделно проведени плацебо контролирани изпитвания се наблюдава подобрение при лечение на нокътен, палмоплантарен плакатен псоразис и псориазис на скалпа.

Плакатен псориазис при възрастни

Препоръчителната доза е 300 mg secukinumab, приложени чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмица 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежемесечна поддържаща доза. Въз основа на клиничния отговор допълнителна полза при пациенти с телесно тегло 90 kg или повече се постига с поддържаща доза 300 mg на всеки 2 седмици. Всяка доза от 300 mg се прилага като една подкожна инжекция от 300 mg или като две подкожни инжекции от 150 mg.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти (юноши и деца на възраст над 6 години)

Препоръчителната доза е въз основа на телесното тегло, приложена чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмица 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежемесечна поддържаща доза. Всяка доза от 75 mg се прилага като една подкожна инжекция от 75 mg. Всяка доза от 150 mg се прилага като една подкожна инжекция от 150 mg. Всяка доза от 300 mg се прилага като една подкожна инжекция от 300 mg или като две подкожни инжекции от 150 mg.
Наличните данни показват, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 16 седмици лечение. Необходимо е да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват повлияване до 16-та седмица от лечението. Някои пациенти, които първоначално имат частично повлияване, е възможно впоследствие да се подобрят, при продължаване на лечението след 16-та седмица.

Странични явления: много чести - инфекции на горните дихателни пътища; чести- лабиален херпес, ринорея, диария, уртикария; нечести - орална кандидоза, тинеа редис, отитис есктерна, неутропения, конюнктивит.

1.20. Ixekizumab

Ixekizumab е показан за лечене на умерено тежък до тежък плакатен псориазис при възрастни. Терапевтичната схема е 160 mg чрез подкожна инжекция на седмица 0, последвана от 80 mg на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12, след което поддържаща доза 80 mg всеки месец.
Трябва да се има предвид прекъсване на лечението при пациенти, които не се повлияват след 16 до 20 седмица на лечение. Някои пациенти с първоначален частичен отговор може в последствие да се подобрят при продължаване на лечението след 20-та седмица.
Ефикастност: ixekizumab се асоциира с бързо начало на ефикасност с > 50 % намаление на средното PASI от 2-та седмица.
Ефикасността и безопасността на ixekizumab са доказани независимо от възрастта, пола, расата, телесното тегло, изходната тежест на заболяването по PASI, локализацията на плаките, едновременното присъствие на псориатичен артрит и предшестващо лечение с биологична терапия. Ixekizumab е ефикасен при пациенти, които не са получавали системна терапия, които не са получавали биологична терапия, които са имали експозиция на биологична терапия/терапия с анти-TNF и такива, които са имали неуспех с биологична терапия/терапия с анти-TNF.
Профилът на безопасност е подобен на тази за продуктите от групата на IL-17.

1.21. Bimekizumab

Bimekizumab е показан за лечение на умерено тежък до тежък плакатен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.
Препоръчителната доза за възрастни пациенти с плакатен псориазис е 320 mg (прилагана като 2 подкожни инжекции по 160 mg всяка) в седмица 0, 4, 8, 12, 16 и на всеки 8 седмици след това.
Необходимо е да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали подобрение след лечение в продължение на 16 седмици.
Ефикасността на bimekizumab е демонстрирана независимо от възраст, пол, раса, продължителност на заболяването, телесно тегло, тежест по PASI на изходното ниво и предходно лечение с биологично средство. Bimekizumab е ефикасен при пациенти с предшестваща експозиция на биологично средство, включително анти-TNF и анти-IL-17 и при пациенти, нелекувани преди това със системна терапия. Ефикасността при пациенти с първоначален неуспех от лечение с анти-IL-17 не е изследвана.

Странични явления: Много чести – инфекции на горните дихателни пътища; чести – орална кандидоза, дерматофитни инфекции, инфекции на ушите, инфекции с херпес симплекс, орофарингеална кандидоза, гастроентерит, фоликулит; главоболие; дерматит и екзема, акне; реакции на мястото на инжектиране; умора.

1.22. Guselkumab

Guselkumab е показан за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни, които са подходящи за системна терапия.
Guselkumab е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години, които са подходящи за системна терапия.
Препоръчителната доза на guselkumab е 100 mg, приложена чрез подкожна инжекция на седмици 0 и 4, последвано от поддържаща доза през 8 седмици.
Guselkumab, приложен самостоятелно или в комбинация с methotrexate (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които не са се повлияли достатъчно или са проявили непоносимост към предшестваща терапия с модифициращо болестта антиревматично лекарство (DMARD).

Странични явления: Много чести – инфекция на горните дихателни пътища; чести – главоболие, диария, артралгия, реакция на мястото на инжектиране, повишени нива на трансаминазите.

1.23. Risankizumab

Risankizumab е показан за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.
Препоръчителната доза е 150 mg (две инжекции по 75 mg), приложени чрез подкожна инжекция на седмица 0, седмица 4 и след това – веднъж на 12 седмици.

Risankizumab е показан за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст на и над 6 години, които са кандидати за системна терапия. Препоръчителната доза за педиатрични пациенти се определя въз основа на телесното тегло и се прилага чрез подкожна инжекция на седмица 0, седмица 4 и след това – веднъж на 12 седмици.

Risankizumab, самостоятелно или в комбинация с methotrexate (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни с недостатъчен отговор или с непоносимост към едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs).

Странични явления: Много чести – инфекции на горните дихателни пътища; чести – дерматофитни инфекции, главоболие, умора, реакции на мястото на инжектиране.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба на биологична терапия.

Бременност и кърмене
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечението и определен период след лечението в зависимост от класа на биологичната терапия.

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата й в определен период след последния прием според класа на биологичната терапия.

Имунизации
Преди започване на биологична терапия трябва да се помисли за приключване на всички подходящи имунизации съгласно настоящия имунизационен календар. Ако на пациента е направена жива ваксина (вирусна или бактериална), препоръчително е да изчака определен период в зависимост от класа на биологичната терапия.

Латентна или активна туберкулоза
Пациентите трябва да се изследват за инфекция с туберкулоза (ТВ) преди започване на лечение с биологична терапия. Пациентите, на които се прилага биологично лечение, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на активна туберкулоза (ТВ). Преди започване на лечение с биологична терапия при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза в миналото, за които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение, трябва да се обмисли противотуберкулозна терапия.

L40.1 Генерализиран пустулозен псориазис (ГПП)

Препоръчани продукти:

- Methotrexate в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Cyclosporine в дозировка и схема идентична на тази при плакатен псориазис
- Acitretin в дозировка и схема идентична на тази при плакатен псориазис
- Биологични средства (spesolimab)[1]

Spesolimab за интравенозно приложение е показан за лечение на епизоди на обостряне на ГПП при възрастни пациенти и юноши над 12 години, докато лекарствената форма на spesolimab за подкожно приложение е показана за профилактика на епизоди на обостряне на ГПП при възрастни пациенти и юноши над 12 години.
Spesolimab е хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитяло, което се явява антагонист, блокиращ сигналите на човешкия интерлевкин-36 рецептор (IL36R). Свързването на spesolimab с IL36R предотвратява последващото активиране на IL36R от неговите лиганди (IL36 α, β и γ) и активиране на последващите провъзпалителни пътища.
Препоръчителната доза за лечение на обостряне на ГПП при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години и с тегло най-малко 40 kg е единична доза 900 mg (два флакона по 450 mg), 3 приложена като интравенозна инфузия. Ако симптомите на обострянето персистират, може да се приложи допълнителна доза 900 mg 1 седмица след първоначалната доза.

Противопоказани продукти:

[1] Разрешен за употреба от ЕМА през 2022 г.

Локална терапия с dithranol, локални ретиноиди, биологични средства

Еритродермичен псориазис

Препоръчани продукти:

- Емолиенти
- Methotrexate в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Cyclosporine дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Acitretin в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Противопоказани продукти:
Локална терапия с dithranol, локални ретиноиди, биологични средства

L40.5 **Артропатичен псориазис**

Препоръчани продукти:

- Methotrexate в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Adalimumab в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Etanercept в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Infliximabe в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Ustekinumab в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис
- Secukinumab - при пациенти със съпътстващ умерено тежък до тежък плакатен псориазис или които не са се повлияли достатъчно от проведената анти-TNFα терапия, препоръчителната доза е 300 mg, по схема като при плакатен псориазис. При другите пациенти препоръчителната доза е 150 mg, като въз основа на клиничния отговор дозата може да се повиши до 300 mg.
- Ixekizumab - при псориатичен артрит препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg (една инжекция) на всяка 4-та седмица след това. За пациентите с псориатичен артрит и съпътстващ умерено тежък до тежък плакатен псориазис препоръчителната схема на прилагане е същата както за плакатен псориазис.
- Risankizumab, самостоятелно или в комбинация с methotrexate (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни с недостатъчен отговор или с непоносимост към едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs).

X. СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА СИФИЛИС ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ, ДЕЦА И ТЕЖКО ПРОТИЧАЩИ ФОРМИ НА СИФИЛИС

Въведение

Сифилисът е хронична инфекциозна болест, протичаща стадийно, засягаща всички органи и системи на човешкия организъм, която се причинява от спирохетата Treponema pallidum. Сифилисът бива придобит и вроден. Придобитият сифилис е резултат на предаване на трепонемата предимно при сексуален контакт, но заразяване може да стане и извънполово – при целувки, смучене на рани, сучене на мляко от болна майка и др., а така също и при използване на предмети на болен – прибори за хранене, мундщуци и др. Вторият механизъм на предаване е вертикалният – болната от сифилис майка предава инфекцията на плода чрез плацентата след четвъртия месец.
Колкото по-рано през бременността стане заразяването на плода, толкова по-тежки са увреждания. Освен трансплацентарно е възможно и перинатално инфектиране по време на родовия акт. Заразяване на човека може да стане и при кръвопреливане на кръв, съдържаща трепонеми, присаждане на тъкани и органи от болни лица или ползване на обща игла от наркомани.

Класификация на сифилиса (МКБ, 10-ревизия, А50-А53)

I. Придобит сифилис

1. Ранен придобит сифилис (с еволюция до две години от заразяването)
1.1. Първичен сифилис – серонегативен и серопозитивен
1.2. Вторичен сифилис – свеж и рецидивен
1.3. Ранен латентен сифилис

2. Късен придобит сифилис (с еволюция повече от две години от заразяването)
2.1. Късен латентен сифилис
2.2. Третичен сифилис – гумозен сифилис, късен невросифилис и кардиоваскуларен сифилис

II. Вроден сифилис

1. Ранен вроден сифилис
1.1. Сифилис на плода
1.2. Сифилис на кърмачето
1.3. Сифилис на ранната детска възраст

2. Късен вроден сифилис и късни стигмати на вродения сифилис

Основни принципи на лечение на сифилиса

Целта на лечението е да се ликвидира инфекцията у болния, да се прекъсне предаване на заразата на партньора и околните, да се предотвратят късните компликации на болестта. Трябва да се спазват редица практически подходи:
- Лечението на болния трябва да започне само когато диагнозата сифилис е основана на клинични данни и е доказана лабораторно – чрез установяване на причинителя или наличие на антитела срещу него. Изключение от това правило се позволява при превантивно лечение

на лице, чиито партньор е със сифилис и профилактичното лечение на бременни жени, боледували в миналото от сифилис и на техните деца.

- Колкото в по-ранен стадий на болестта започне лечението, толкова то е по-ефективно и прогнозата е по-добра.
- Лечението на всички форми на сифилиса се провежда с пеницилинови препарати, освен в случаите на доказана алергия.
- Терапията трябва да осигури високо серумно ниво на пеницилина в продължение на 6-8 дележни цикъла на трепонемата, като всеки цикъл е през 33 часа.
- Лечението на болните от сифилис трябва да бъде индивидуализирано в зависимост от възрастта, клиничната форма, наличието на придружаващи заболявания и т.н.
- Лечението с кристален penicillin е задължително при болни със засягане на нервната система, бременни жени и деца.
- Лечението на невросифилиса се провежда венозно със значително по-висока дневна доза на Penicillin.
- Депо-пеницилиновите препарати трябва да бъдат на базата на бензатинпеницилин.
- При доказана алергия към penicillin и бета-лактамни антибиотици се прилагат такива от цефалоспориновата, макролидната или тетрациклинова група.
- При късните форми на заболяването и при забавена серонегативация е прилагат различни неспецифични средства
- По време на лечението трябва да се осъществява системен клиничен и серологичен контрол относно неговата ефективност и поносимост.

Избор на антибиотик

Penicillinum (Benzylpenicillinum) – Penicillin е предпочитания антибиотик във всички страни и за всяка форма на болестта. Видът на пеницилиновите продукти и начинът им на приложение са от съществено значение. Кристалният penicillin притежава много по-добри свойства за преминаване през кръвно-ликворната и плацентарната бариера в сравнение с депо-препаратите и това налага неговото използване при бременни жени, деца и болни с невросифилис. Най-важните му качества са силната трепонемицидност, много добра поносимост и отсъствие на кумулативно действие. Терапевтичната концентрация на пеницилина при лечението на сифилиса е 0,05-0,06 E/1см3 серум (т.нар. еутерапевтична пеницилинемия). Дневните дози за възрастни и деца са: възрастни – 8-24 милиона единици приложени венозно или мускулно; новородени – 50 000-150 000 UI/ кг /през 6-8 часа; деца-100 000 – 300 000 UI/ кг / през 4-6 часа.
Успехът на антилуетичното лечение зависи повече от времетраенето на пеницилинемията отколкото количеството единици penicillin.

Други антибиотици – Когато е установена алергия към продуктите от пеницилиновата група се използват **цефалоспорини** 3 – 4 генерация; **тетрациклини** – 2 г/24 часа/30 дни; макролиди (erythromycin) – 2 г/24часа/30 дни. По време на бременност тетрациклините са противопоказани, а **макролидите** не преминават през плацентата и нямат ефект върху инфекцията у плода.

Неспецифични средства – кортикостероиди – показани са при серорезистентен сифилис и в

комплексната терапия на паренхиматозния кератит при новородени; витаминотерапия – поливитаминни продукти, B12; **имуностимуланти** (не се дават само при HIV-позитивен статус).

Лечение на отделните стадии и форми на сифилиса

1. Ранен придобит сифилис

Препоръчителен режим:

Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/10-14 дни + benzathine penicillin G 2 400 000UI im, еднократно при дехоспитализацията, или

Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/7 дни + benzathine penicillin G 2 400 000UI/im, седмично, две седмици.

Алтернативно лечение:

Benzathine penicillin G 2 400 000UI/im/седмично, три седмици, или procain penicillin 600 000 UI /im/24 h/10-14 дни, или ceftriaxone – 1-2 g/iv или im/24 h/10 дни

2. Късен придобит сифилис

Препоръчителен режим:

Късен латентен сифилис
Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/10-14 дни + benzathine penicillin G 2 400 000 UI im /седмично/три седмици

Висцерален и серорезистентен сифилис
Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/15-20 дни + benzathine penicillin G 2 400 000 UI im /седмично/ три седмици + кортикостероиди, имуномодулатори и витаминотерапия.

Късен невросифилис
Benzylpenicillinum – 6 x 4 000 000 UI/iv/24 h/10-14 дни + benzathine penicillin G 2 400 000 UI im /седмично/ три седмици.

Алтернативно лечение:

Късен латентен и висцерален сифилис
Benzathine penicillin G 2 400 000 UI /im/седмично/ 5 седмици procain penicillin – 1 200 000 UI /im/24 h/10-14 дни, или ceftriaxone – 2 g /iv/24 h/10-14 дни

Късен невросифилис
Procain penicillin – 1 200 000 UI – 2 400 000/ im /24 h /15-21 дни + probenecid 4 x 500 mg, или ceftriaxone – 2 x 2 g / iv / 24 h/ 10-14 дни.

3. Вроден сифилис

Ранен вроден сифилис

Benzylpenicillinum – 4 x 150 000 UI/iv/24 h/14 дни + benzathine penicillin G 1 200 000UI im /седмично/ три седмици

Късен вроден сифилис

Benzylpenicillinum – 4 x 300 000 UI/iv/24 h/14 дни + benzathine penicillin G 1 200 000UI im /седмично/ три седмици.

•HIV позитивните лица се лекуват както HIV негативните.

XI. ЛЕЧЕНИЕ НА КОЖНИ ПРОЯВИ ПРИ СЪЕДИНИТЕЛНО-ТЪКАННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ВАСКУЛИТИ

Въведение

Заболяванията на съединителната тъкан са сравнително редки заболявания, като честотата на дерматомиозита е 2-10 заболели на милион популация. Тежестта на тези болести обаче е висока, сериозно намалява качеството на живот на пациентите и може да доведе до фатален край. Засягат се предимно жени в млада и зряла възраст, но заболяванията на съединителната тъкан могат да засегнат индивиди във всяка възраст, раса или етническа група.

Спектърът на клинични прояви е широк и засяга както кожата и лигавиците, така и опорно-двигателният и гастро-интестиналният тракт, сърдечносъдовата, дихателна и отделителна системи, превръщащи се в приоритет за лечение на различни медицински специалности.

Диагнозата на заболяванията на съединителната тъкан е комплексна, като за нея допринасят като клиничните критерии и класификации, така и множество функционални, параклинични, хистологични и имунологични изследвания.

1. L93.1 Субакутен кожен лупус еритематосус (СКЛЕ)

Определение: Хронична форма на лупус еритематосус, засягаща около 10% от всички болни с лупус еритематозус и, характеризираща се с дисеминирани папуло-сквамозни или ануларни полициклични еритеми по лицето, гърдите и крайниците, с изразена фоточувствителност и АНА, Ro (SS-A) и La (SS-B) антитела в серума.

Субакутният кожен лупус еритематосус може да бъде лекарствено индуциран от: hydrochlortiazide, piroxicam, d-penicillamine, spironolactone, griseofulvine, terbinafine, minocycline, captopril, златни соли и др.

Цели на лечението на СНЛЕ са да се подтиснат острите симптоми и доведе по възможност до

пълна клинична ремисия, както и да се предотврати развитието на поражения на различили органи и системи извън кожата. Пациентите се консултират по отношение на риска от системно засягане. Независимо, че част от пациентите могат да покриват някои от критериите за системен лупус еритематозус (СЛЕ), тежестта на засягането на бъбречната функция и централната нервна система са по-редки и по-леки от тези при болните с СЛЕ и прогнозата е по-благоприятна.
Хирургичното лечение е рядко приложимо. Локалната терапия е с по-малко значение от това при дискоидния кожен лупус епитематозус. Заболяването не изисква специална диета.

1.1.СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1.1.1.Синтетични антималарични средства: *chloroquine* 500 mg P.O. дневно начална доза и поддържаща доза 250 mgP.O.;

1.1.2. Системни кортикостероиди: *prednisone, prednisolone, methylprednisolone* в дози 0,5 -1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;

1.1.3.Имуносупресори: Могат да се съчетаят с кортикостероидната терапия, за намаляване дозата на стероида и съответно риска от нежелани лекарствени реакции.
azathioprine 1-3 mg/kg P.O. или I.V. дневно; mycophenolate mofetil 0.5-3 g дневно, P.O. или I.V.; methotrexate 7.5 - 20 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.

1.2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

1.2.1.Локални кортикостероиди: Използват се под формата на кремове унгвенти или гелове, двукратно дневно: fluocinolone acetonide 0,25 mg/g; betamethasone dipropionate 0.5 mg/g; methylprednisolone aceponate 0.1 %; clobetasol propionate 0,05% и др.

1.2.2. Фотопротектори с SPF>25;

1.2.3. Емолиенти: Vaselini albi; охладителен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея;

2. L93.2 Други форми на кожен лупус еритематосус; Лупус еритематодес профундус; Лупус паникулит

Определение: Лупус паникулитът е рядък клиничен вариант на лупус еритематозус, протичаш с кожна възпалителна реакция в дермата и хиподермата. Засяга предимно жени между 20-60 години и протича с поява на възли и плаки разположени по лицето, скалпа, тялото и крайниците.
Хирургичната ексцизия е метод на лечение на единични лезии, но крие риск от рецидиви! Заболяването не изисква специална диета.

2.1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

2.1.1.Синтетични антималарични средства: chloroquine 500 mg P.O. дневно начална доза и поддържаща доза 250 mgP.O.;

2.1.2.Системни кортикостероиди: *prednisone, prednisolone, methylprednisolone* в дози 0,5 -1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;

2.1.3.Имуносупресори: Прилагат като монотерапия или в съчетание с кортикостероидната терапия. Включват: methotrexate 7.5 - 15 mg/седмично P.O., I.M. или I.V. mycophenolate mofetil 0.5-3g дневно, P.O. или I.V.; azathioprine 1-3 mg/ kg P.O. или I.V. дневно;

2.1.4.Ароматни ретиноиди: Освен инхибиране на себумната продукция ретиноидите оказват влияние върху клетъчната диференциация и имунитета. Като адювантна терапия се прилагат: acitretin 25-50 mg P.O. дневно или isotretinoin 0.5-1 mg/kg P.O. дневно. 51

2.2.ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

2.2.1. Интралезионални кортикостероиди: *triamcinolone acetonide* 3 mg/mL; *dexamethasone phosphate* 4mg/mL и др.

2.2.2. Локални кортикостероиди: Използват под формата на унгвенти, двукратно дневно, понякога под оклузия: *fluocinolone acetonide* 0,25 mg/g; *betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *methylprednisolone aceponate* 0.1 %; *clobetasol propionate* 0,05% и др.

2.2.3. Емолиенти: Vaselini albi; охладителен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея;

2.2.4. Като **адювантна терапия** се прилагани с доказан успех още: *Фотодинамична терапия, imiquimod* 5% крем, *калциневринови инхибитори* и др.

XII. L93.2 ДРУГИ КОЖНИ ВАСКУЛИТИ

Определение: Кожните васкулити, протича остро или хронично и е резултат от действието на различни инфекциозни агенти, медикаменти или автоимунни процеси.
Проявява се клинично с пурпура, възли и улцерации, дължащи се на неутрофилен периваскуларен инфилтрат с левкоцитоклазия и отлагане на имунни комплекси в съдовата стена.
Пациентите с хронично протичащ васкулит се подлагат на елиминираща диета, която макар и рядко може да подпомогне за откриването на етиологичният агент и за контрола на заболяването.

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

При данни за инфекциозна етиология се провежда лечение с широкоспектърни антибиотици.
При съмнение за лекарствена генеза трябва да бъде преустановен приема на подозираното лекарство!

1.1. Антибиотици: *ceftriaxon* 1-4 g дневно/I.M. или I.V.; *clindamycin* 1,2 -1,8 g дневно/ I.M. или I.V.; *doxycycline* 100-200 mg дневно P.O. *ciprofloxacin* 2x400mg I.V.;
Ciprofloxacin е противопоказан при болни с миастения гравис. Не се препоръчва съчетаването му с methotrexate!

1.2. Системни кортикостероиди: *dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone* в дози 0,5 -1,5 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;

1.3. Имуносупресори: Прилагат се при резистентност на стероидната терапия като монотерапия или в съчетание с кортикостероиди: *cyclophosphamide* 1-3 mg/kg/дневно; *cyclosporine* 2-6 mg/kg/дневно; *methotrexate* 15 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.; *mycophenolate mofetil* 0.5-3 g дневно, P.O. или I.V.; *azathioprine* 1-3 mg/kg P.O. или I.V. дневно;

1.4. Противовъзпалителни средства: *colchicine* 1 mg дневно P.O., подтиска неутрофилната активност и съответно намалява дозата и риска от нежелани лекарствени реакции на стероидната терапия.

1.5. Антихистамини: Прилагат се при болни с уртикариални лезии. Парентерално се прилагат *choropyramine hydrochloride* 20-40 mg дневно I.M. или *promethazine hydrochloride* 25-50 mg/ дневно I.M. За перорален прием се препоръчват *hydroxyzine hydrochloride* 25-50 mg/ дневно или третата генерация антихистамини: *fexofenadine* 120-180mg/дневно; *desloratadine* 5mg дневно; *levocetirizine* 5mg дневно; *bilastine* 20mg дневно.

1.6. Интравенозни имуноглобулини: Пациентите с тежък и рефрактерен на друго лечение васкулит изискват лечение с интравенозни имуногобулини

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

2.1. Локални антисептици и антибиотици: Използват се антисептици под формата на разтвори, кремове и унгвенти на основата на *povidon jod*; фусидинова киселина и антибиотици като *neomycine, gentamycine, mupirocin* и др.

2.2. Локални кортикостероиди: Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *fluocinolone acetonide* 0,25 mg/g; *betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *methylprednisolone aceponate* 0.1 %; *clobetasol propionate* 0,05% и др.

XIII. L98.2 ФЕБРИЛНА НЕУТРОФИЛНА ДЕРМАТОЗА

(SYNDROMA SWEET)

Определение: Остра фебрилна дерматоза, засягаща предимно жени в средна възраст и с неизвестна (предполага се инфекциозна, медикаментозна, или неопластична) етиология. Заболяването се характеризира с остро начало и поява на болезнени еритемни плаки или възли по лицето или крайниците, съчетани с неутрофилия.
Цел на лечението е да се подтисне острата симптоматика и да се превентират рецидивите.

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

При съмнение за лекарствена генеза трябва да бъде преустановен приема на подозираното лекарство!

1.1. Системни кортикостероиди: *dehydrocortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone* в дози 1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;

1.2. Противовъзпалителни средства: *indomethacine* 50-200 mg дневно P.O., *colchicine* 1 mg дневно P.O.

1.3. Имуносупресори: Прилагат се по-рядко, при резистентност на стероидната терапия, както и при пациенти с подлежащо неопластично заболяване: *cyclophosphamide* 1-3 mg/kg/дневно; *cyclosporine* 2-5 mg/kg/дневно; *methotrexate* 15 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.;

1.4. Антибиотици: *ceftriaxon* 1-4 g дневно/I.M. или I.V.; *doxycycline* 100-200 mg дневно P.O.; *methronidazole* 1-2 g дневно/ I.V.; *clindamycin* 1,2 -1,8 g дневно/I.M. или I.V;

1.5. Интравенозни имуноглобулини: При пациентите с тежка и рефрактерена на друго лечение фебрилна неутофилна дерматоза може да се проведе лечение с интравенозни имуногобулини.

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

2.1. Локални кортикостероиди: Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *fluocinolone acetonide* 0,25 mg/g; *betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *methylprednisolone aceponate* 0.1 %; *clobetasol propionate* 0,05% и др.

2.2. Интралезионални кортикостероиди: Прилагат се рядко, при солитарни лезии: *triamcinolone acetonide* 3 mg/mL; *dexamethasone phosphate* 4mg/mL и др.

XIV. L98.3 ЕОЗИНОФИЛЕН ЦЕЛУЛИТ (SYNDROMA WELLS)

Определение: Рецидивиращ паникулит с неизяснена етиопатогенеза, тъканна и кръвна

еозинофилия и Ig E хиперглобулинемия. Заболяването се проявява клинично със сърбящи ануларни или пламъковидни, еритемо-едемни плаки с центробежено разрастване, уртики и много рядко були.
Цел на лечението е да се подтисне острата симптоматика и да се превентират рецидивите.

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1.1. Системни кортикостероиди: *prednisone, prednisolone, methylprednisolon*e в дози 0,5 -1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;

1.2. Антихистамини: Парентерално се прилагат първа генерация H1 блокери *choropyramine hydrochloride* 20-40 mg дневно I.M. или *promethazine hydrochloride* 25-50 mg/дневно I.M. Перорално се препоръчват *hydroxyzine hydrochloride* 25-50 mg/дневно или *fexofenadine* 120-180mg/дневно; *desloratadine* 5mg дневно; *levocetirizine* 5mg дневно; *bilastine* 20mg дневно.

1.3. Имуносупресори: Прилагат се рядко, при резистентност на стероидна терапия: *cyclosporine* 2-5 mg/kg/дневно;

1.4. Противовъзпалителни средства: *colchicine* 1 mg дневно P.O.

1.5. Антибиотици: *doxycycline* 100-200 mg дневно P.O.

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

2.1. Локални кортикостероиди: Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *methylprednisolone aceponate* 0.1%; *clobetasol propionate* 0,05% и др.

2.2. Калциневринови инхибитори: *tacrolimus* 0,03-0,1% ung. или *pimecrolimus* 1% crème

2.3. Емолиенти: *Vaselini albi*; охладителен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея.

XV. M33.1 ДРУГИ ДЕРМАТОМИОЗИТИ

Определение: Рядко системно заболяване, засягащо основно кожата и мускулите с комплексна етиология. Клинично заболяването се характеризира със специфични кожни лезии като хелиотропен „лилав“ еритем и едем на лицето, симптом и папули на Gotron по акрите, в съчетание със симетрично проксимална мускулна слабост, миалги и артгралгии. От параклиниката и лабораторните изследвания се установява повишение на СРК, АСАТ, АЛАТ, ANA, Jo-1 и Mi-2 антитела в серума, миогенни промени в ЕМГ и хистологични белези за миозит в хистология от мускул.
Заболяването може да засяга деца (ювенилен дерматомиозит), да има само кожна експресия

(амиопатичен дерматомиозит), а у възрастни е честа асоциацията с неопластично заболяване (паранеопластичен дерматомиозит), както и съчетанието с други болести на съединителната тъкан (overlap синдром).
Цел на лечението е да се подтисне острата симптоматика и постигне трайна клинична ремисия, като се превентират рецидивите.
Хирургичното лечение е рядко, предимно на калцификати при кожна калциноза.
Локалната терапия е по-важно значение при амиопатичният дерматомиозит.
Заболяването не изисква специална диета.

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1.1. Системни кортикостероиди: *prednisone, prednisolone, methylprednisolone* в дози 0,5-1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V. или пулс терапия 0,5-1 g/дневно I.V.;
Парентералната терапия се провежда само интравенозно!
Флуорираните кортикостероиди трябва да се избягват поради риск от стероидна миопатия!

1.2. Имуносупресори: Прилагат като в съчетание с кортикостероидната терапия.
Включват: *methotrexate* 7.5 - 25 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.; *mycophenolate mofetil* 0.5-3 g дневно, P.O. или I.V.; *azathioprine* 1-3 mg/kg P.O. дневно; *cyclophosphamide* 1-3 mg/kg/ P.O. или I.V.дневно; *cyclosporine* 2-6 mg/kg/ P.O. дневно;

1.3. Синтетични антималарични средства: *chloroquine* 500 mgP.O. дневно начална доза и поддържаща доза 250 mgP.O.;

1.4. Антибиотици: Прилагат се при съчетание или усложнение на дерматомиозита с бактериална инфекция *ceftriaxon* 1-4 g дневно/ I.M. или I.V.; *doxycycline* 100- 200 mg дневно P.O.; *methronidazole* 1-2 g дневно/ I.V.; *clindamycin* 1,2 -1,8 g дневно/ I.M. или I.V;

1.5. Интравенозни имуноглобулини: Пациентите с тежък и рефрактерен на друго лечение дерматомиозит провеждат терапия с интравенозни имуногобулини в дози 0,4 -2 g/ kg I.V.

2. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

2.1. Локални кортикостероиди: Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *methylprednisolone aceponate* 0.1%; *clobetasol propionate* 0,05% и др.

2.2. Фотопротектори с SPF>25;

2.3. Калциневринови инхибитори: *tacrolimus* 0,03-0,1% ung. или *pimecrolimus* 1% crème

2.4. Емолиенти: *Vaselini albi*; охладителен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея.

XVI. L73.2 ГНОЕН ХИДРАДЕНИТ

Въведение: хидраденитис супуратива (hidradenitis suppurativa, HS / acne inversa, AI) е рецидивиращо възпаление, представено от нодули, синусови ходове и/или цикатрикси и настъпващо по-често от 2 или 3 пъти на 6 месеца в инверсни региони на тялото (големи гънки). Лезиите са съпроводени от значителна болезненост. В тежките напреднали форми се наблюдават хипертрофични цикатрикси с дерматогенна контрактура и затруднена подвижност на крайниците.
HS като цяло е пренебрегвано заболяване, което при липса на адекватна терапия може да продължава десетки години с тежки последствия за пациента, както системни прояви (амилоидоза, симптоматична желязодефицитна анемия, спиноцелуларен карцином), така и козметични загрозяващи промени и психични депресивни състояния. HS влияе негативно върху качеството на живот на пациентите. Според някои проучвания, в 10 до 30% от случаите HS е съпроводен от наличие на метаболитни нарушения като диабет, нарушен глюкозен толеранс и затлъстяване.

1. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1.1. Системни антибиотици

1.1.1. Стандартната схема е двойна антибиотична комбинация от clindamycin 2 x 300 mg и rifampicin 2 x 300 mg за период от 10 седмици.
В някои случаи е уместно и добавяне на metronidazole към комбинацията от clindamycin и rifampicin.

1.1.2. Като алтернатива може да се използва tetracycline 2 x 500 mg дневно. При добро повлияване терапевтичният курс със ситемни антибиотици може да се удължи, а при липса на клиничен отговор след 10 седмици, трябва да се обсъдят други терапевтични възможности.

1.2. Системни ретиноиди

1.2.1. Acitretin (acitretin) - дневните дози между 0,25 mg/kg и 0,88 mg/kg за период от 3–12 месеца.

1.3. Биологични средства

1.3.1. Adalimumab антагонист на TNF-α и е първият одобрен биологичен препарат за лечение на HS.
Adalimumab е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на гноен хидраденит (акне инверза) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия за гноен хидраденит.

Препоръчителната доза adalimumab за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160, mg първоначално в ден 1, последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15.
След две седмици (ден 29) да се продължи с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg 57 през

седмица. Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с adalimumab.
Препоръчителната доза при юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg) с гноен хидраденит е adalimumab 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.
При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към adalimumab 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с adalimumab, ако е необходимо.

1.3.2. Secukinumab е рекомбинантно изцяло човешко моноклонално антитяло от клас IgG1/κ, чийто механизъм на действие е селективно насочен към интерлевкин-17A.
Secukinumab е показан за лечение на активен умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ, acne inversa) при възрастни с недостатъчен отговор към конвенционална системна терапия за ГХ.

Дозировка при ГХ:
Препоръчителната доза е 300 mg secukinumab, приложени чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмица 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежемесечна поддържаща доза от 300 mg. Въз основа на клиничния отговор, поддържащата доза може да се повиши до 300 mg на всеки 2 седмици. Всяка доза 300 mg се прилага като една подкожна инжекция от 300 mg или като две подкожни инжекции от 150 mg.

1.3.3 Bimekizumab е хуманизирано IgG1/κ моноклонално антитяло, което селективно се свързва с висок афинитет към цитокини IL-17A, IL-17F и IL-17AF, като блокира взаимодействието им с рецепторния комплекс IL-17RA/IL-17RC.
Bimekizumab е показан за лечение на активен умерен до тежък супуративен хидраденит (акне инверса) при възрастни с неадекватен отговор на конвенционална системна терапия за HS

Дозировка и начин на приложение:

Препоръчителната доза за възрастни пациенти със супуративен хидраденит е 320 mg (прилагана като 2 подкожни инжекции, по 160 mg всяка) на всеки 2 седмици до седмица 16 и на всеки 4 седмици след това. При пациенти, при които не се наблюдава подобрение след лечение в продължение на 16 седмици е необходимо да се обмисли преустановяване на лечението.

Странични явления: Много чести – инфекции на горните дихателни пътища; чести – орална кандидоза, дерматофитни инфекции, инфекции на ушите, инфекции с херпес симплекс, орофарингеална кандидоза, гастроентерит, фоликулит; главоболие; дерматит и екзема, акне; реакции на мястото на инжектиране; умора.

XVII. ЛЕЧЕНИЕ НА УРТИКАРИЯ И АНГИОЕДЕМ
(МКБ: L50.0 – L50.9, T78.3)

1. Определение

Уртикарията е често, мастоцитно-медиирано заболяване, дефинирано от бърза поява на папули (уртики), ангиоедем или комбинация от двете. Клиничните прояви обикновено са динамични – уртиките се появяват внезапно, съпроводени са от сърбеж, а при част от пациентите се наблюдава и ангиоедем като по-дълбоко разположен оток.
Заболяването има значимо медико-социално значение. Хроничната уртикария (вкл. хронична спонтанна и хронична индуцируема) е инвалидизираща, води до съществено влошаване на качеството на живот и може да наруши функционирането и представянето в училище и на работното място. Поради вариабилния ход, честите обостряния и нуждата от продължително лечение, уртикарията изисква структуриран диагностично-терапевтичен подход.

2. Класификация

Според продължителността на симптомите уртикарията се класифицира като **остра** (≤ 6 седмици) и **хронична** (> 6 седмици). В зависимост от наличието на провокиращ фактор заболяването се подразделя на **спонтанна уртикария**, при която липсва специфичен външен тригер, и **индуцируема уртикария**, при която симптомите се провокират от определен физичен или външен стимул.
Етиологията на уртикарията е мултифакторна и включва инфекции, медикаменти, хранителни алергени, физични стимули и автоимунни механизми, които водят до активация на мастоцитите и освобождаване на възпалителни медиатори.

Хроничната спонтанна уртикария се характеризира със **спонтанна поява на уртики и/или ангиоедем**, възникващи вследствие на известни или неизвестни причини.

Индуцируемата уртикария се свързва със специфични физични стимули или фактори от околната среда и включва следните подтипове:

- симптоматичен дермографизъм
- студова уртикария
- уртикария от забавен тип след натиск
- соларна (слънчева) уртикария
- топлинна уртикария
- вибрационен ангиоедем
- холинергична уртикария
- контактна уртикария
- аквагенна уртикария.

При отделни пациенти могат да съществуват **едновременно два или повече подтипа уртикария**, като всеки от тях може да демонстрира различен терапевтичен отговор и да изисква индивидуализиран лечебен подход.

3. Епидемиология

Уртикарията има значима глобална болестна тежест поради хроничното протичане и неблагоприятното влияние върху качеството на живот. Смята се, че приблизително 15–25% от населението преживява поне един епизод на уртикария през живота си. Според данните от Global Burden of Disease (GBD) уртикарията представлява често срещано дерматологично заболяване с глобално разпространение. Около 1% от световното население (приблизително 65–86 милиона души) живее с уртикария. Глобалната честота е приблизително 840–860 случая на 100 000 население, като заболяването се среща по-често при жени и в по-младите възрастови групи.

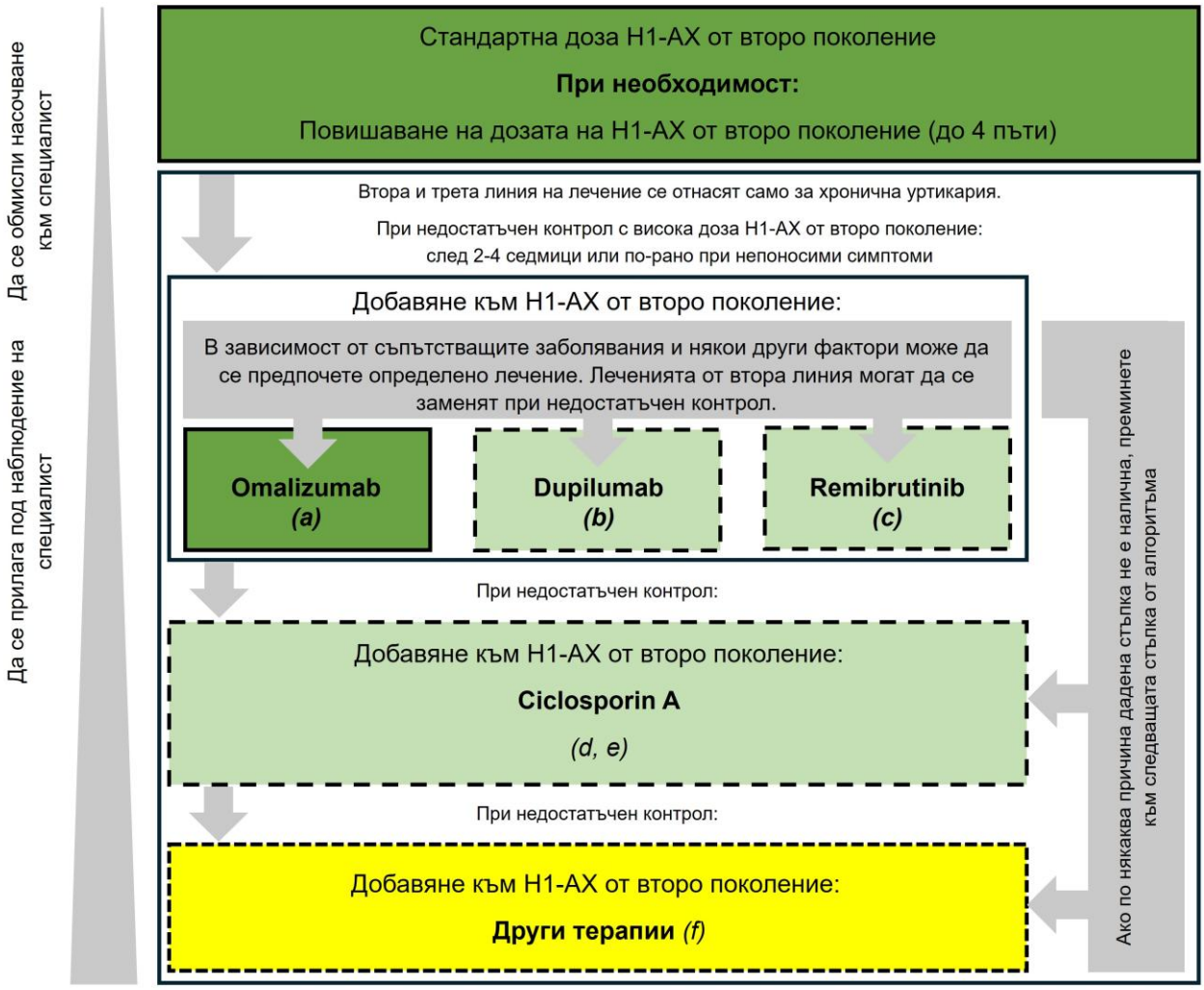
4. Лечение

Терапевтичната цел при уртикария е да се лекува заболяването до изчезването му, възможно най-ефективно и безопасно, като се цели пълен контрол на състоянието (UAS7=0) и нормализиране на качеството на живот.

Съвременният подход към лечението на уртикарията следва принципа „treat-to-target“, при който основната терапевтична цел е постигане на пълен контрол върху заболяването. Това включва липса на уртики, минимален или отсъстващ сърбеж и нормализиране на качеството на живот.

Оценката на терапевтичния ефект се извършва чрез валидирани инструменти, най-често Urticaria Activity Score за 7 дни (UAS7), които позволяват обективно проследяване на активността на заболяването и своевременно адаптиране на терапията. Лечението се ескалира или редуцира динамично според постигнатия контрол, като се използва най-ниската ефективна терапевтична интензивност.

Препоръчителен алгоритъм за лечение на уртикария



a) Понастоящем е лицензиран за хронична спонтанна уртикария в повечето страни (към м. 12.2024 г.):

300 mg на всеки 4 седмици; при необходимост:повишаване на дозата и/или скъсяване на интервала (до 600 mg на всеки 2 седмици).

b) Пациенти с хронична спонтанна уртикария; може да е извън одобрените показания (към м. 12.2024 г.):

- ≥60 kg телесно тегло: натоварваща доза 600 mg + 300 mg на всеки 2 седмици
- ≥30 kg и <60 kg: натоварваща доза 400 mg + 200 mg на всеки 2 седмици
- ≥15 kg и <30 kg: натоварваща доза 400 mg + 200 mg на всеки 4 седмици

c) Пациенти с хронична спонтанна уртикария; може да е извън одобрените показания и/или още да не е лицензиран (към м. 12.2024 г., очаква се навлизане на пазара през 2025 г.): 25 mg два пъти дневно.

d) Монотерапия до 5 mg/kg.

e) Обмислете комбиниране с други лечения, напр. omalizumab плюс ниски дози ciclosporin A (1–2 mg/kg) (на базата на консенсус; няма налични данни от проучвания).

f) Включва: трициклични антидепресанти, диета, H2-AX, имуносупресори, антилевкотриени, сулфони и др. при определени случаи

В допълнение: при тежка екзацербация може да се обмисли кратък курс с кортикостероиди

Силна препоръка (↑↑)

Условна препоръка (↑)

Не може да се даде препоръка (0)

Съвременният алгоритъм не представлява строго линейна последователност между отделните биологични терапии, а допуска избор между различни таргетни механизми на действие след неуспех на антихистаминовото лечение. Подборът на конкретна терапия се основава на индивидуалните характеристики на пациента, съпътстващите заболявания, противопоказанията, достъпността на медикамента и клиничната експертна преценка.

По този начин лечението на хроничната уртикария преминава от класически стъпаловиден модел към персонализиран терапевтичен подход, при който няколко таргетни терапии могат да бъдат използвани като алтернативни стратегии в една и съща терапевтична фаза.

Таргетна терапия при хронична уртикария (след неуспех на H1-антихистамини)

При пациенти с хронична уртикария, при които не се постига контрол на симптомите въпреки редовен прием на H1-антихистамини второ поколение в увеличена доза до четирикратната стандартна, се препоръчва преминаване към таргетна терапия. Съвременният подход допуска няколко таргетни стратегии, позиционирани на една терапевтична линия след антихистамините, като между тях съществува разлика в силата на препоръката и степента на доказателствена обезпеченост.

Анти-IgE терапия (Omalizumab)

Omalizumab е моноклонално антитяло, насочено срещу свободния IgE. Свързването му с IgE предотвратява взаимодействието с високоафинитетните FcεRI рецептори върху мастоцитите и базофилите, което води до понижаване експресията на тези рецептори, намаляване на клетъчната активация и потискане на освобождаването на хистамин и други медиатори. По този начин omalizumab повлиява ключовия механизъм в хроничната уртикария — патологичната мастоцитна активация. Поради натрупаните висококачествени клинични данни и дългогодишния опит в реалната практика, omalizumab получава силна препоръка като таргетна терапия при пациенти с недостатъчен контрол след антихистамини.

- Omalizumab – ATC: R03DX05 – 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Блокада на IL-4/IL-13 сигнализация (dupilumab)

Dupilumab е моноклонално антитяло срещу α-субединицата на рецептора за интерлевкин-4 (IL-4Rα), чрез което инхибира сигнализирането на IL-4 и IL-13 — водещи цитокини в Th2-медиираното възпаление. Потискането на този път намалява IgE-свързаните механизми, редуцира хроничното възпаление и може да доведе до клинично подобрение на сърбежа и кожните прояви при хронична уртикария. Терапията е особено релевантна при пациенти със съпътстващи Th2-заболявания (например атопичен дерматит или астма), при които блокадата на IL-4/IL-13 може да осигури допълнителна полза. Поради по-ограничената доказателствена база спрямо анти-IgE терапията, dupilumab се позиционира като таргетна опция на същата терапевтична линия, но с условна препоръка.

- Dupilumab – ATC: D11AH05 – 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Инхибиране на BTK-зависимата сигнална трансдукция (Remibrutinib)

Remibrutinib е селективен перорален инхибитор на Bruton тирозин киназата (BTK), ключов ензим в сигналния път след активиране на FcεRI рецептора върху мастоцитите и базофилите. Чрез блокиране на BTK се прекъсва вътреклетъчната каскада, която води до дегранулация и освобождаване на хистамин, т.е. терапията действа „нагоре по веригата“ на мастоцитната активация. Клиничните данни показват бързо начало на ефект и значимо намаляване на активността на заболяването при пациенти с хронична спонтанна уртикария. Пероралният начин на приложение е потенциално предимство за част от пациентите. Подобно на dupilumab, remibrutinib е позициониран като таргетна опция на същата линия след антихистамините, но към момента с условна препоръка, поради по-новия характер на доказателствата.

- Remibrutinib[2] - ATC Code: L04AA60 – 25 mg филмирани таблетки за перорално приложение два пъти на ден

Таргетните терапии след антихистамините не трябва да се разглеждат като строго линейна последователност, а като терапевтична платформа, в която изборът между анти-IgE, анти-IL-4/IL-13 и BTK-инхибиране се прави според клиничния контекст. Omalizumab е предпочитан при пациенти с типична хронична спонтанна уртикария и висок симптоматичен товар, поради силната препоръка и доказаната ефективност. Dupilumab може да бъде особено подходящ при пациенти с изразен Th2 фенотип и съпътстващи атопични заболявания, при които едновременно се цели контрол на повече от едно състояние. Remibrutinib е потенциално подходящ при пациенти, при които се търси перорална таргетна терапия и бърз ефект чрез директно прекъсване на мастоцитната сигнализация.

Независимо от избрания таргетен медикамент, терапевтичната цел остава постигане на пълен контрол на заболяването („treat-to-target“), редукция на рецидивите и оптимизиране качеството на живот, като фоновата антихистаминова терапия по правило се поддържа редовно и се адаптира според клиничния отговор.

XVIII. ЛЕЧЕНИЕ НА ВРОДЕНА БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА (EPIDERMOLYSIS BULLOSA HEREDITARIA)

Код на заболяването по МКБ 10
Q81.0 Epidermolysis bullosa simplex
Q81.1 Epidermolysis bullosa letalis
Q81.2 Epidermolysis bullosa dystrophica

[2] Remibrutinib – разрешен за употреба от EMA през 2026 г.

Q81.8 Други форми на булозна епидермолиза
Q81.9 Epidermolysis bullosa неуточнена

ORPHA код на заболяването: ORPHA79361

Терминът Epidermolysis bullosa heriditaria (EBH) обединява клинично, генетично и биологично хетерогенна група от наследствени заболявания, които се проявяват с поява на мехури по кожата и лигавиците, възникващи спонтанно или по-често, в резултат на механична травма. EBH се причислява понастоящем към групата на болетите с кожна фражилност и често се описва като "механо-булозно" заболяване, т.е. травмата и триенето върху кожата предиз викват образуване на мехури. Тежестта на заболяването варира от съвсем лека клинична изява при локализираните форми, с поява на единични булозно-ерозивни лезии по кожата и незначителен ефект върху качеството на живот на пациентите до тежко генерализирано засягане, а в някои от случаите до леталитет в ранна детска възраст. Продължителният хронично-рецидивиращ и прогресиращ ход на болестта, както и лигавичното засягане при тежките генера лизирани форми, могат да доведат до системни усложнения – недохранване, тежко изоставане във физическото развитие, анемия, хронично възпаление и болка, ставни контрактури, развитие на Carcinoma spinocellulare на местата на трудно заздравяващите рани. Някои специфични форми EBH са асоциирани с други кожни признаци - нокътно засягане, алопеция, хипер пигментации, палмо-плантарна кератодермия или извънкожно засягане-мускулна дистрофия, пилорна атрезия. Понастоящем са установени генетичните мутации и таргетни протеини в дермо-епидермалната гранична зона, които корелират с установените клинични типове и субтипове на заболяването. За лечението е нужен мултидисциплинарен медицински подход и оказване на психологическа подкрепа на болните и техните близки.

Класификация на различните видове EBH
EBH се разделя на четири главни типа – EB simplex (EBS), EB Junctionalis (EBJ), EB Dystrophica (EBD) и Syndroma Kindler.
Всеки един от тези типове се подразделя на няколко субтипа въз основа на типа на унаследяване и комбинацията от фенотипни, имунофлуоресцентни, ултраструктурни и молекулярни признаци. След като бъде определено нивото на формиране на мехура и на личната експресия на структурните протеини в дермо-епидермалната гранична зона, посредством имунофлуоресцентен антигенен мапинг (Immunofluorescence antigen mapping, IFM), се пристъпва към провеждане на ДНК мутационен анализ, за определяне на засегнатия ген и конкретния вид мутация. Понастоящем, ДНК мутационният анализ представлява най-точната диагностична процедура за субтипизиране на пациентите с EB.

При терапевтичният подход при EBH основно внимание е обърнато върху мултидисциплинарния подход към EB болните, комплексните грижи за кожата включващи грижи за раните, лечение на сърбежа и болката и ранното диагностициране на спиноцелуларния карцином на кожата и лигавиците. Грижата за пациента остава от първостепенно значение, заедно със симптоматичното лечение на кожните и извънкожни прояви и ранната превенция на усложненията на заболяването.

Лекарственото лечение се назначава, прилага и проследява от лекари с призната специалност дерматология и венерология, работещи в специализирани структури за болнична помощ (клиники или отделения по кожни и венерически болести), запознати много добре с фармакологичните характеристики на лекарствените средства за лечение на булозната епидермолиза.

Обработка и грижи за раните: Изборът на превръзки варира според типа на ЕВ, мястото на лезията и наличността на конкретното медицинско изделие. Използването на съвременни незалепващи превръзки, редуцира болката и риска от инфекции, загуба на течности и електролити и образуването на нови мехури.
Раните трябва да се промиват с антисептични разтвори, съдържащи 0,1 % chlorchexidine – концентрация, за 15-20 минути, веднъж дневно. В случаите на лезии с риск от инфекции, се препоръчва локалната употреба на спиртново дни разтвори на пигменти (eosin 2 %, fuchsini 1% и др.), поради тяхното подсушаващото и антисептичното им действие. Употребата на кремове или превръзки съдържащи сребърни йони е препоръчителна в случаите на инфектирани рани.

Принципи на употреба на антибиотици/антимикробни средства в лечението на ерозивни лезии при пациентите с ЕВ

Локални средства	Предпочитат се локални антибиотични кремове с фусидинова киселина или mupirocin Използват се за кратки курсове на лечение и се сменят периодично, с цел превантиране на резистентност и свръхчувствителност
Системни средства	Прилагат се при наличие на множество инфектирани лезии При деца с малнутриция се влючват на много ранен етап от лечението Изборът на антибиотик е в зависимост от антибиограмата Предпочитат се широкоспектърни антибиотици.

Лечение на хроничния сърбеж

Основни принципи	Хигиенни бани с хладка вода и олиа/гелове, сапун без сапун, хидратация на кожата с емолиенти Да се избягва претоплянето и изсушаването на въздуха Да се използват релаксиращи техники и да се

	обучават пациентите да могат да излизат сами от порочния кръг на сърбежа
Терапевтични опции	Кратки курсове с локални умерено потентни кортикостероиди Седиращи антихистамини като първа линия на лечение Ниски дози gabapentin като втора линия на лечение Противовъзпалителни средства (локален tacrolimus) като трета линия

Лекарствени продукти за локална терапия

1. **Birch bark extract**

Гел, безцветен до леко жълтеникав, опалесцентен, неводен гел.1 g гел съдържа 100 mg екстракт (като сух екстракт, рафиниран) от Betula pendula Roth, Betula pubescens Ehrh., както и хибриди от двата вида, кора (количество, еквивалентно на 0,5–1,0 g брезова кора), включително 84 – 95 mg тритерпени, изчислени като сума от бетулин, бетулинова киселина, еритродиол, лупеол и олеанолова киселина. Екстракционен разтворител: n-хептан.

Birch bark extract е показан за лечение на рани, засягащи епидермиса и дермата, свързани с дистрофична и гранична булозна епидермолиза (epidermolysis bullosa, EB) при пациенти на възраст 6 месеца и повече.

Дозировка и начин на приложение: Гелът трябва да се нанесе върху повърхността на раната с дебелина приблизително 1 mm и да се покрие със стерилна незалепваща превръзка за рани или да се нанесе върху превръзката, така че гелът да е в пряк контакт с раната. Гелът не трябва да се нанася пестеливо. Не трябва да се втрива. Гелът трябва да се нанася отново при всяка смяна на превръзката за рана. Максималната обща площ на раната, третирана в клинични проучвания, е 5 300 $см^2$ със средна обща площ на раната 735 $см^2$. Ако симптомите персистират или се влошат след употреба, или ако се появят усложнения на раната, трябва да се проведе пълна клинична оценка на състоянието на пациента преди продължаване на лечението и редовно да се оценява повторно след това.

2. **Beremagene geperpavec**

Beremagene geperpavec е дефектен по отношение на репликацията вектор за генна терапия, базиран на Herpes Simplex Type-1 HSV-1, който е генетично модифициран, за да експресира човешкия протеин колаген тип VII (COL7) под контрола на промотора на човешкия

цитомегаловирус (hCMV). Суспензия и гел за гел. След размразяване от замразено състояние суспензията е опалесциращо жълта до безцветна. Гелът е бистър вискозен гел след размразяване от замразено състояние.

Beremagene geperpavec е показан за лечение на рани при пациенти с дистрофична булозна епидермолиза (dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) с мутация(и) в гена за алфа 1 веригата на колаген тип VII (COL7A1) по рождение. Лечението с beremagene geperpavec трябва да се започне от медицински специалисти с опит в лечението на пациенти с дистрофична булозна епидермолиза. Beremagene geperpavec се прилага върху рана(и) по кожата веднъж седмично като малки капчици, прилагани във форма, наподобяващи решетка, приблизително на разстояние 1 cm една от друга. Може да не е възможно всички рани да бъдат третирани при всяко посещение за лечение. Препоръчителната обща максимална седмична доза за прилагане на деца от раждането до 3-годишна възраст е 1 ml (2×109 PFU). Препоръчителната обща максимална седмична доза за прилагане на деца на възраст над 3 години, юноши и възрастни е 2 ml (4×109 PFU). Beremagene geperpavec трябва да се прилага върху раните до затварянето им и едва след това да се избере(ат) нова(и) рана(и) за лечение. Седмичното лечение на вече третирани рани трябва да бъде приоритетно, ако те се отворят отново. Ако няма рани, не трябва да се прилага beremagene geperpavec.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011 г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013 г.) на министъра на здравеопазването.