

# TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU VULGARNE PSORIJAZE

---

Žagar, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:379526>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tina Žagar

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU VULGARNE PSORIJAZE

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Ines Brajac na smjernicama, savjetima, pomoći i posvećenom vremenu.*

*Zahvaljujem obitelji na podršci tijekom školovanja kao i kolegama na suradnji.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	4
3. PSORIASIS VULGARIS .....	5
3.1. Klinička slika bolesti .....	5
3.2. Psorijatični artritis (PsA) .....	7
3.3. Psorijatična bolest noktiju .....	8
4. LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA .....	9
4.1. Postavljanje dijagnoze .....	9
4.2. Procjena težine bolesti .....	9
5. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU VULGARNE PSORIJAZE .....	10
5.1. Lokalna (topička) terapija psorijaze .....	11
5.1.1. Kortikosteroidi .....	12
5.1.2. Vitamin D <sub>3</sub> i analozi vitamina D .....	13
5.1.3. Topički retinoidi - Tazaroten .....	14
5.1.4. Katran .....	15
5.1.5. Ditranol (antralin, cignolin) .....	15

5.1.6. Inhibitori kalcineurina (takrolimus, pimekrolimus) .....	15
5.1.7. Keratolitici .....	16
5.2. Fototerapija .....	16
5.3. Konvencionalna sustavna terapija .....	21
5.3.1. Metotreksat .....	21
5.3.2. Retinoidi .....	24
5.3.3. Ciklosporin .....	25
5.4. Biološki lijekovi .....	26
5.5. Naftalanoterapija i heliomarinoterapija .....	30
5.5.1. Naftalan .....	30
5.5.2. Heliomarinoterapija .....	31
5.6. Psihosocijalna terapija .....	32
6. RASPRAVA .....	33
7. ZAKLJUČAK .....	35
8. SAŽETAK .....	36
9. SUMMARY .....	37
10. LITERATURA .....	38

## POPIS SKRAĆENICA

BHS-A	beta hemolitički streptokok grupe A
PsA	psorijatični artritis
RA	reumatoidni artritis
NAPSI	(engl. Nail Psoriasis Severity Index)
BSA	(engl. Body Surface Area)
PASI	(engl. Psoriasis Area Severity Index)
DLQI	(engl. Dermatology Life Quality Index)
UVB	ultra violet B
UVA	ultra violet A
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
MED	minimalna eritremska doza
PUVA	(engl. psoralen + UVA) fotokemoterapija
MPD	minimalna fototoksična doza
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
RNA	ribonukleinska kiselina
KKS	kompletna krvna slika
TNF	(engl. tumor necrosis factor) čimbenik nekroze tumora
MTX	Metotreksat
SŽS	središnji živčani sustav
DMARD	(engl. disease modified antirheumatic drugs) lijekovi koji modificiraju tijek bolesti
NYHA	(engl. The New York Heart Association)

## UVOD

Psorijaza lat. *psoriasis* je kronična genetski determinirana upalna kožna bolest koju karakteriziraju česte epizode recidiva (pogoršanja) i remisije (poboljšanja). Naziv ove dermatoze na neki je način misnomen s obzirom na to da *psora* na grčkom jeziku znači svrbež a preko 80% pacijenata ne osjeća pruritus kao primarni simptom. Kliničku sliku psorijaze od kliničke slike lepre odvojio je, tek polovicom XIX. stoljeća, Ferdinand von Hebra. Statistički podaci ukazuju na to da od psorijaze boluje između 2 do 3% svjetske populacija(1) dok podaci za područje Republike Hrvatske ukazuju na broj od oko 1,6% stanovnika.(2)

Temeljna psorijatična morfa je oštro ocrtana papula ili plak sa srebrnasto bjeličastim ljuskanjima na površini. Najčešći klinički oblik psorijaze je kronična stacionarna psorijaza - *psoriasis vulgaris* koja se relativno često javlja u vidu palmoplantarne psorijaze sa crvenilom, zadebljanjem i pucanjem kože.(3) Obilježje vulgarne psorijaze su papuloskvamozne pločice simetrično raspoređene na ekstenzornim stranama laktova i koljena. Može zahvatiti i vlasište, donji dio leđa i umbilikalnu regiju. Ostali oblici psorijaze su eruptivna psorijaza (*guttata*) koja se prezentira karakterističnim sitnim eritroskvamoznim žarištima koja su raspoređena gusto po tijelu i često povezana s infekcijom BHS-A; pustulozna psorijaza (*psoriasis pustulosa*) klinički obilježena povišenom temperaturom i limfadenopatijom te pojavom sterilnih pustula (Munroovi mikroapscesi) na eritematoznoj površini te klinički težak oblik eritrodermijska psorijaza (*psoriasis erithrodermica*) koji se može pojaviti *de novo* ili kao nastavak kronične psorijaze kod koje eritrem zahvaća veliki dio kože pacijenta (oko 90% površine) i opće stanje pacijenta je poremećeno zbog gubitka tekućine, bjelančevina i topline te je stoga pacijenta u većem broju slučajeva potrebno bolnički zbrinuti.(3)

Danas se psorijaza smatra upalnom mnogosustavnom bolešću koja uz kožu može zahvatiti i zglobove te brojne druge organske sustave u obliku razvoja tzv. komorbitetnih bolesti kao što su dijabetes, hipertenzija te kardiovaskularne bolesti.(4-7)

S patogenetskog motrišta, općenito je prihvaćeno stajalište da je psorijaza bolest uvjetovana T-limfocitima.(8) U psorijatičnim žarištima prevladavaju makrofagi i polimorfonukleari. U vrlo ranim promjenama koje nastaju u psorijatičnim lezijama opažaju se makrofagi i limfociti unutar epidermisa dok se tijekom daljnjeg razvoja psorijatične lezije pojavljuju neutrofilni između gornjih slojeva epidermisa. Tu nastaju mikroapcesi koji su patognomičan znak psorijaze. Migracija neutrofila u epidermis je naročito uočljiva u akutnoj fazi bolesti. Migracija CD4+ stanica je znakovita za pogoršanje bolesti nastanak novih psorijatičnih lezija. T-limfocitni infiltrati situirani su i u epidermisu i dermisu. U dermisu su pretežno CD4+ T-limfociti a u epidermisu su pretežno CD8+ T-limfociti. T-limfocitne stanice su aktivirane u ranom stadiju bolesti. Slijedeće je aktivacija tkiva domaćina, ponajprije epidermisa uz povećanu produkciju citokina, keratinocitnu hiperplaziju i poremećenu terminalnu diferencijaciju, promjene na krvnim žilama i povišenje broja mastocita. Uzročnik aktivacije T-limfocita još nije pouzdano znan. Izbijanje guttata psorijaze kao i pogoršanje postojećeg stanja psorijaze nakon akutne streptokokne zaraze gornjih respiratornih sustava ponajprije, ukazuju na vjerojatnost da bakterijski antigen, proteini ili toksini djeluju kao superantigeni i uzrokuju aktivaciju T stanica. Superantigeni stimuliraju T-limfocitne stanice na vezivanjem za T staničnih receptore (TCR). Potvrda teze o udjelu aktivacije T stanica u nastanku ili pogoršanju psorijaze dolazi i iz ispitivanja nekih lijekova koji djeluju preko supresije aktivacije T stanica kao što su ciklosporin, anti-CD4 monoklonska protutijela i takrolimus. (8)



Za psorijazu je odlučan genetski faktor. Oko 30% pacijenata ima pozitivnu porodičnu anamnezu, a tip nasljeđivanja je ili autosomno dominantan, sa smanjenom i varijabilnom penetrantnošću ili je poligeniski. Ustanovljeno je da su određeni HLA tipovi udruženi sa oboljenjem, naročito je značajna uloga HLA-Cw6 koji se nalazi u oko 80% pacijenata s akutnim, eruptivnim oblikom psorijaze (psoriasis guttata). Povećana je učestalost i HLA-B13 i B17. Psorijaza je genetski heterogena.(8)

Osim genetske predispozicije, životne navike kao i okolišni faktori aktivni su sudionici nastanka i progresije vulgarne psorijaze. S nastankom i pogoršanjem bolesti povezujemo pušenje, pretilost, konzumaciju alkohola, lošu prehranu, infekcije, izloženost stresu kao i korištenje nekih lijekovi. (9)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha rada je prikazati suvremeni pristup, mogućnosti i smjernice u terapiji psorijaze s naglaskom na liječenju kronične plak psorijaze - *psoriasis vulgaris*.

### 3. PSORIASIS VULGARIS

#### 3.1. Klinička slika bolesti

*Psoriasis vulgaris* je najčešći pojavni oblik psorijaze. To je kronična pločasta psorijaza koja se manifestira eritematoskvamoznim pločama (plakovima) koje su jasno razgraničene od područja normalne kože. Predilekcijska mjesta za klasičnu psorijazu vulgaris su kapilicijum, ekstenzorne strane ekstremiteta, poglavito laktovi i koljena, vrlo često vlasište te lumbosakralna regija kao i umbilikalna regija. Uočljiva je simetrična raspoređenost u pojavnosti promjena na koži. Za psorijazu vulgaris karakteristični su eritematozni plakovi i/ili papule (*psoriasis vulgaris* se u nekim izvorima klasificira i kao papuloskvamozna dermatosa) crvenkaste ili blago ružičaste boje, jasnog ograničenja, prekriveni bijelom ili srebrnkastom neadherentnom skvamom. Bolest ima razne manifestacije, može imati promjenjiv tijek te se može pojaviti kao plak koji brzo nastaje i širi se ili kao stabilna kronična lezija. Može postojati samo jedna pločica ili mnoštvo promjena koje se međusobno slivaju pokrivajući veliku površinu kože.



Slika 1.: Psoriasis vulgaris, [www.dermis.net/dermisroot/en/31444/image.htm](http://www.dermis.net/dermisroot/en/31444/image.htm)

Rane lezije nastaju kao male papule koje evoluiraju ljuskanjem. Količina tj. obim ljuskanja varira od pacijenta do pacijenta, ovisno o lokaciji na tijelu (području koje je zahvaćeno bolešću). Tijekom kliničkog pregleda psorijatičnog plaka ili papule; metodom "grattage" (grebanja) ili pri pokušaju uklanjanja ljuskica izaziva se fenomen kapi - kapljičnog vlaženja. Fenomen kapi svijeeće nastaje na lezijama s diskretnom skvamom.(3) Tijekom odizanja i kiretiranja, zrak ulazi između slojeva skvame i ona postaje bijela i neprozirna pa podsjeća na vosak. Ovaj fenomen se izaziva zbog izražene parakeratoze u kornealnom sloju. Daljnjim kiretiranjem ili odizanjem i odstranjivanjem ljuskica odstranjujemo i suprapapularni epidermis i vrhove visokih i tankih papula. Tada dolazi do oštećenja u papulama i pojavi krvarenja iz vrha svake papule u vidu "krvave rose" na kiretiranoj površini. Ovo sitno točkasto krvarenje poznato je kao Auspitzov fenomen.(3)

Oko psorijatičnog plaka na koži koja ga okružuje može se uočiti blijedilo prstenastog oblika tzv. Woronoff prsten.(10) U neaktivnoj fazi bolesti zaustavlja se širenje plakova, uočljivi su postojeći perzistirajući plakovi koji zadržavaju nepromijenjeni oblik. U fazi pogoršanja bolesti javljaju se proširenja lezija i nastanak novih lezija. S obzirom na to kojih su konfiguracija lezije, možemo razlikovati: *psoriasis gyrata*, *psoriasis annularis* i *psoriasis folikularis*.

*Psoriasis gyrata* karakterizirana je konfiguracijom lezija koje tvore zakrivljeni linearni oblik. Za *psoriasis annularis* znakovito je to što unutar središta zahvaćene površine dolazi do cijeljenja dok se proces širenja lezija nastavlja na perifernom području, dok je za *psoriasis folicularis* tipična pojava papula na otvorima lojnih folikula.

Morfološki podtipovi pločaste plak psorijaze vulgaris su rupioid i ostraceous. Za rupioid plak je karakteristično da su mali, vrlo hiperkeratotični i podsjećaju na školjke priljepke.

Ostraceous psorijaza karakterizirana je hiperkeratotičkim plakom koji je u centru konkavan i formom nalik školjci kamenici.(11)

S obzirom na mjesto na kojem se javlja razlikujemo specifične oblike psorijaze: savojna ili inverzna psorijaza (intertrigiozno područje); seboreična psorijaza (obrve, nazolabijalne brazde, postaurikularno, presternalno). S obzirom na težinu kliničke slike psorijazu vulgaris možemo dijeliti na blagu, umjerenu i tešku. (3)

Koebnerov fenomen ili izomorfni podražajni učinak (3) očituje se psorijatičnim promjenama na mjestima mehaničkih ozljeda zdravih područja kože kod osoba koje imaju psorijazu ili su genetski sklone ili izložene prema psorijazi. Vrijeme između nastanka ozljede i pojave Koebnerovog fenomen kreće se u rasponu od 2 do 6 tjedana po nastanku ozljede, manifestira se kod od 30 do 50% bolesnika i karakterističan je za aktivnu fazu bolesti. (12)

### **3.2. Psorijatični artritis (PsA)**

Psorijatični artritis (*arthritis psoriatica*) se definira kao seronegativni, upalni artritis povezan sa psorijazom. Nakon otkrića reumatoidnog faktora (1948. g.) nastao je kao klinički entitet odvojen od reumatoidnog artritisa. Prevalencija upalnog artritisa kod osoba koje su oboljele od psorijaze je dvostruka u odnosu na ostalu populaciju i iznosi od 6 do 42% (u općoj populaciji od 2 do 3%). PsA se klinički razlikuje od reumatoidnog artritisa (RA) u nekoliko značajki: nema reumatoidnih čvorića; reumatoidni faktor se otkrije tek kod 13% oboljelih (kod RA je to u 80% bolesnika); tipičan za PsA je daktilitis (upala svih zglobova jednog prsta); karakteriziran je kao spondiloartropatija (prisutnost spondilitisa u oko 40% bolesnika); očituje se i vanzglobnim manifestacijama karakterističnim za spondiloartropatiju (lezije sluznice, uretritis, uveitis, proljev, povezanost sa HLA-B27. Iako po samoj definiciji svi pacijenti PsA moraju imati

i psorijazu, bilježimo pacijente kod kojih artritis dugo godina predhodi psorijazi. Lezije noktiju su vrlo česte kod bolesnika i pomažu dijagnosi PsA i razlikovanju pacijenata koji oboljevaju od PsA od onih koji imaju RA.(16)

### **3.3. Psorijatična bolest noktiju**

Psorijatična bolest noktiju, jedan je od najtežih oblika psorijaze za liječenje. Naime, takvi bolesnici često imaju i gljivične infekcije noktiju što situaciju uvelike otežava. Psorijatična bolest noktiju javlja se kod 10 do 78% psorijatičnih bolesnika, a češće zahvaća nokte na rukama nego li nokte na nogama. Promjene na noktima česte su kod bolesnika sa psorijazom vulgaris, a težina promjena u razmjernoj je korelaciji sa stupnjem oboljenja kože.

Metoda pomoću koje određujemo težinu oboljenja nokta je NAPSI skala s kojom kvantificiramo promjene na matici nokta i na ležištu nokta. Promjene koje promatramo i ocjenjujemo na matici nokta su leukonihija; bijele točke povezane s parakeratozom, udubine nokta, pucanje nokta i eritematozne točke u predijelu lanule (polumjeseca). Na ležištu nokta promatra se pojava žućkastocrvenih točaka, oniholize, splinter hemoragija i Beau linija. (17)

## **4. LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA**

### **4.1. Postavljanje dijagnoze**

Dijagnosticiranje psorijaze vulgaris temelji se na tipičnoj kliničkoj slici i anamnezi bolesnika, a u postavljanju ispravne dijagnoze pomažu nam često tipične promjene na noktima kao i Auspitzov fenomen. Samo u određenim slučajevima biti će potrebno za potvrdu dijagnoze učiniti bijopsiju. (18) Za odabir adekvatne terapije za svakog bolesnika važno je odrediti težinu bolesti kao i pratiti učinkovitost terapije.

### **4.2. Procjena težine bolesti**

Težina oboljenja kod pacijenata oboljelih od psorijaze vulgaris mjeri se indexom PASI, BSA i DLQI.(16) PASI vrednuje površine kože zahvaćenu psorijatičnim lezijama, stupanj eritema, infiltraciju i ljuškanje psorijatičnih lezija. BSA je metoda poznata kao dijagnoza dlana, služi za izmjeru postotka zahvaćenosti površine kože psorijatičnim promjenama. Skala DLQI promatra i vrednuje utjecaj bolesti na život bolesnika (svakodnevni fizički, socijalni i psihički).(19) Stupnjevanje težine oboljenja prema europskom konsenzusu iskazano je sljedećim vrijednostima:

- blaga psorijaza: BSA do 10, PASI do 10, DLQI do 10,
- srednje teška i teška psorijaza BSA veća od 10, ili PASI veća od 10 te DLQI veća od 10.

Cilj koji se žele postići terapijom je 75% poboljšanje predhodnog (prije terapije ustanovljenog) broja PASI. Postignuti rezultat i učinkovitost terapije procjenjuju se nakon 10 do

16 tjedana terapije. Smatramo da je liječenje učinkovito ako je postignut PASI 75 ili minimum 50 % poboljšanje u odnosu na početni PASI uz DLQI od 0 do 1 ili minimalno manji od 5. (20)

U slučaju kada terapijom nismo postigli željeni rezultat (PASI 50, DLQI manji od 5) tada trebamo razmotriti promjenu terapije tj. povećati dozu ili smanjiti vremenski interval doziranja lijeka. Možemo uvesti kombinaciju tretmana ili se u terapiju može uvesti novi lijek.(21) Kod pacijenata kod kojih smo postigli poboljšanje u odnosu na stanje prije terapije što nam pokazuje izmjera PASI 50 do 75% preporuča se donošenje odluke na temelju procjene DLQI o tome treba li pacijent nastaviti ili prekinuti liječenje pojedinim lijekom. Prema europskim standardima i konsenzusu, DLQI manji od 5 je kritična vrijednost koja je odlučna u tome treba li mijenjati postojeću terapiju. Kod praćenju pacijenata treba svakih 8 tjedana procjenjivati učinkovitost terapije.



## **5. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU VULGARNE PSORIJAZE**

Odabir metode liječenja psorijaze vrši se u skladu s težinom bolesti. U liječenju blagih oblika bolesti odabir će biti različiti lokalni pripravci. Za bolesnike sa srednje teškim do teškim oblikom psorijaze uz lokalne pripravke uvodi se i fototerapija kao i različiti oblici sustavne terapije (retinoidi, metotreksat ili ciklosporin) dok se za bolesnike sa srednje teškom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali na liječenje najmanje dva različita ranije primjenjena sustavna lijeka u liječenje mogu uvesti biološki lijekovi. (13)

### **5.1. Lokalna (topička) terapija psorijaze**

Lokalna terapija psorijaze primjenjuje se kod bolesnika s lakšim oblikom psorijaze kod kojih je bolešću zahvaćeno manje od 5% površine kože. Kod tih bolesnika koji ujedno čine i većinu oboljelih, lokalna terapija se primjenjuje kao osnovna terapija. No, lokalna terapija koristi se kao dodatna terapija i u liječenju oboljelih od psorijaze vulgaris koji se liječe ultraljubičastim svjetlom, sustavnom terapijom ili biološkim lijekovima.(14)

U lokalnoj terapiji psorijaze koristi se niz preparata koji imaju različiti učinkovitost kao i sigurnost primjene te se stoga preporučaju u raznim fazama bolesti. To su pripravci glukokortikoida za lokalnu primjenu, analozi vitamina D, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, salicilna kiselina, antralin, katrani, emoliensi kao i sve kombinacije navedenih pripravaka. Osnovni postupak u lokalnoj terapiji sastoji se od nanošenja preprata koji sadrže ureu ili salicilnu kiselinu u koncentraciji od 3 do 10% čija funkcija je omekšavanje i odstranjivanje ljesaka psorijatičnih plakova kako bi se postigla veća apsorpcija a time i učinkovitost pripravaka koji se nakon toga nanose na površinu kože.(15) Valja napomenuti da je važan dobar odabir podloge lokalnog pripravka jer podloga ima ulogu u penetraciji aktivne tvari a time i učinkovitosti kako

pripravka tako i terapije. Različite podloge su indicirane za različita mjesta na tijelu. Tako se losioni, otopine i gelovi koriste na područjima kože obraslim dlakama i vlasištu, dok će kreme i masti biti indicirane za ostala područja. Valja još naglasiti da korištenje okluzivnog zavoja potencira penetraciju pripravka pa na taj način slabije potentni kortikosteroid ispod okluzivnog zavoja postaje djelotvorniji od više potentnog kortikosteroida u masnoj podlozi. Okluzija pod plastičnim zavojem pojačava apsorpciju 5 do 10 puta. (16)

### ***5.1.1. Kortikosteroidi***

Za većinu pacijenata oboljelih od psorijaze vulgaris koji manifestiraju blaži oblik bolesti, lokalna terapija kortikosteroidima je temeljna terapija. Mehanizam djelovanja kortikosteroida je složen i uključuje protuupalno djelovanje, vazokonstriktorni učinak, imunosupresivno djelovanje kao i protuproliferacijsko djelovanje. Kortikosteroidi su dostupni u različitom rasponu jakosti kao i u raznim oblicima izvedbe. Njihova jačina temelji se na mogućnosti izazivanja vazokontrikcije. Slabije potentni kortikosteroidi imaju blago protuupalno djelovanje, sigurni su za duga liječenja kao i za terapiju održavanja. Koriste se za primjenu na koži lica, uški i velikih pregiba te genitalne regije. Također su preporučeni za liječenje djece (17) i za korištenje ispod okluzivnog zavoja. Srednje potentni kortikosteroidi koriste se u inicijalnim terapijama srednje jakih upalnih lezija, mogu se koristiti na koži lica i pregiba ali samo u ograničenom i kontroliranom trajanju. Jako potentni kortikosteroidi koriste se za tretiranje debljih psorijatičnih plakova i kože tabana i dlanova te kao alternativa sustavnoj terapiji. Preporuka je korištenje u što kraćem vremenskom razdoblju (najdulje 2 do 4 tjedna) i na što manjoj površini kože. Trajanje terapije srednje jakim i slabim kortikosteroidima nije određeno.

Učinkovitost korištenja kortikosteroidnih pripravaka u terapiji psorijaze ovisi o podlozi pripravka (lipofilne podloge pojačavaju penetraciju pa time i učinkovitost pripravka), površini tretirane kože, primjeni okluzivnog zavoja i dobi bolesnika. Rijetka ali klinički važna nuspojava korištenja visokopotentnih pripravaka kortikosteroida je supresija nadbubrežne žlijezde (Cushingov sindrom) dok su ostale nuspojave atrofija kože, strije, teleangiektazija, akne, folikulitis, pojačana dlakavost i purpurične promjene. Djeca liječena jakim kortikosteroidima mogu imati zastoj u rastu.(17, 18) Osim toga može doći do pogoršanja predhodnog rozaceiformnog dermatitisa, gljivične infekcije kao i do kontaktnog dermatitisa. Posebno valja voditi računa da može doći do pogoršanja usljed naglog prestanka korištenja kortikosteroidnog pripravka tzv. *rebound* fenomena pri čemu pogoršanje kliničke slike može nadmašiti kliničku sliku pacijenta na početku terapije. Stoga treba naglasiti da se primjena pripravaka s jako visokim razinama kortikosteroida treba koristiti samo dva puta dnevno u trajanju od 2 do 4 tjedna i u količini od maksimalno 50g tjedno.

### ***5.1.2. Vitamin D<sub>3</sub> i analozi vitamina D***

Na korištenje analoga vitamina D u lokalnoj primjeni znanstvenike je potaknula činjenica da su bolesnici s psorijazom liječeni preoralnim pripravkom vitamina D pokazali poboljšanje kliničke slike. Vitamin D<sub>3</sub> i njegovi analozi smanjuju proizvodnju proupalnih citokina (IL-8), induciraju vezivanje protuupalnih citokina (IL-4 i IL-10) te interferiraju s čimbenicima kao što su FAT i NF kappa B koji igraju važnu ulogu u stvaranju upalnih medijatora u psorijazi. Važan je i učinak sprječavanja proliferacije keratinocita i pojačane diferencijacije te imunomodulatorni učinci na T-limfocite, monocite i Langerhansove stanice. (19,20)

*Kalcipotriol* - sintetski analog vitamina D uveden je u terapiju blage do srednje teške plak psorijaze 1990-tih. Dostupan je u kremi, masti i otopini. Blagi je iritans, pogotovo na licu. Početkom 2002. godine na tržištu se nalazi kombinacija kalcipotriola i betametazona koja se koristi u početnom tretmanu psorijaze vulgaris. *Takalcitol* - javlja se u primjeni kasnije, ne djeluje iritativno, dostupan je u obliku masti i losiona. *Kalcitriol* prirodni D<sub>3</sub> na tržištu je dostupan samo u masnoj podlozi i manje iritira kožu pregiba i lica od drugih preparata. Fototerapija može inaktivirati analoge D vitamina. Analoz D vitamina isto tako mogu blokirati terapijski učinak terapije UV svjetlom. Stoga se preporuča primjena nakon izlaganja UV svjetlu a ne prije.

### **5.1.3. Topički retinoidi - Tazaroten**

Tazaroten je lokalni pripravak retinoida koji se na tržištu nalazi od 1997. godine u vidu gela i kreme u koncentracijama od 0,05% i 0,1% (oralni oblici retinoidi se inače koriste u oralnoj terapiji psorijaze odavno). Tazaroten se koristi u liječenju blage do srednje teške psorijaze, djeluje na smanjenje diferencijacije i proliferacije keratocita, istovremeno smanjujući ekspresiju upalnih medijatora u epidermisu i dermisu. Djelovanje je odmah uočljivo na tretiranoj površini te traje i do 12 tjedana poslije prekida terapije. Nuspojave su lokalna iritacija kože, svrbež, peckanje i eritem te se stoga savjetuje izbjegavanje primjena na zdravoj koži i pregibima sklonim iritaciji. Iritacija se umanjuje primjenom s ovlaživačima kao i kombiniranom terapijom s kortikosteroidima (tazaroten noću a kortikosteroid za dnevnu uporabu) ili se koristi svaki drugi dan te se može i koristiti u kraćem vremenskom razdoblju (30 do 60 minuta). U usporedbi s potentnim kortikosteroidima tazaroten se pokazao jednako učinkovitim lijekom dok se u terapiji održavanja nakon primjene kombinirane terapije s kortikosteroidima pokazao boljim, ne iskazujući znakove fenomena ustezanja i s dužim periodima regresije. Oprez je potreban

prilikom provođenja kombinirane terapije i terapije UVB obasjavanjem zbog moguće fotosenzibilizacije. Kontraindiciran je za trudnice i dojilje.(19, 20)

#### ***5.1.4. Katran***

Katran sadrži više od 400 sastojaka među kojima su i benzoli, benzopireni, naftalin i fenoli. Djeluje antiproliferativno i antiupalno. Nakon odstranjivanja s površine kože nastavlja djelovati u stanicama. Nije dokazano djelotvoran ni kao samostalna terapija niti u kombinaciji s drugim lokalnim pripravcima. Odabir terapije katranom treba biti promišljen, a njegova se primjena ne preporuča s obzirom na nuspojave (karcinogenost).(13)

#### ***5.1.5. Ditranol (antralin, cignolin)***

Ditranol je sintetski derivat katrana koji je u ambulantnoj terapiji psorijaze bio vrlo često korišteno sve do 1980-ih. Djeluje na usporavanje proliferacije stanica, smanjuje upalu i povećava staničnu diferencijaciju kod psorijaze. Tijekom terapije ditranolom preporuča se okolinu zaštititi cinkovom pastom. Koristi se na psorijatičnom žarištu u vidu terapije kratkotrajnog kontakta u trajanju od 20 do 30 minuta nakon čega se premaz skida i pacijenta se obasjava UVB svjetlom. Premda nema podataka o toksičnosti Ditranela, preporuča se redoviti nadzor koncentracije (početna je koncentracija 1% i postupno se povisuje) i vremena izlaganja svjetlosti. (21) Ne preporuča se kao odabir terapije za djecu.(14)

#### ***5.1.6. Inhibitori kalcineurina (takrolimus, pimekrolimus)***

Takrolimus i pimekrolimus koriste se za liječenje psorijaze lica, kože pregiba i anogenitalnog područja. U terapiju se uvode početkom 2000-te godine. Ispočetka se nisu pokazali učinkoviti u liječenju plak psorijaze no nakon što su se počeli koristiti pod okluzivnim

zavojem, uočeno je poboljšanje rezultata. 2005. godine takrolimus i pimekrolimus su stavljeni na listu mogućih rizičnih tvari koje mogu uzrokovati razvoj malignih bolesti no do danas nije potvrđena uzročno-posljedična veza između njihove primjene i veće vjerojatnosti pojave karcinoma, no struka preporuča razboritost u primjeni u liječenju psorijaze. Kontraindiciran je trudnicama i dojiljama.

### ***5.1.7. Keratolitici***

Najstariji i najčešće korišten keratolitik u liječenju psorijaze je salicilna kiselina. Salicilna kiselina omekšava ljuskave slojeve psorijatičnih plakova (pretpostavlja se da smanjuje povezanost među keratinocitima te smanjuje pH rožnatog sloja što dovodi do omekšavanja i smanjenja ljuštenja). Koristi se u kombinaciji s drugim sredstvima jer poboljšava njihovu učinkovitost. Najčešće se kombinira s kortikosteroidima i lokalnim imunomodulatorima jer im pojačava penetraciju i apsorpciju. Uobičajena je primjena koncentracije 3 do 5% salicilne kiseline u bijelom vazelinu i to za područje trupa i udova. Za psorijatična žarišta na dlanovima i tabanima može se koristiti koncentracija od 10 do 15%.<sup>(22)</sup> U dječjoj dobi, tijekom trudnoće i dojenja treba izbjegavati primjenu salicilne kiseline.

### **5.2. Fototerapija**

Terapeutski učinak sunčeve svjetlosti na kožu osoba oboljelih od psorijaze poznat je odavno, no doba suvremenog liječenja fototerapijom počelo je 1970-tih godina kada je započela proizvodnja umjetnih izvora svjetla. Danas se u fototerapijskom liječenju koristi uskospektralna UVB fototerapija valne duljine 311±1nm. Primjenjuje se u liječenju plak psorijaze koja zahvaća do 30% površine kože i u terapiji kapljičaste psorijaze.

Ultraljubičasto svjetlo se u liječenju psorijaze može koristiti samostalno i tada se takva terapija zove fototerapija. Drugi vid korištenja UVB svjetlosti je uz primjenu vanjskog fotosenzibilizatora i tada govorimo o fotokemoterapiji. Pretpostavlja se da UVB svjetlo djeluje na smanjenje sinteze DNK i tako utječe na normalizaciju stanične kinetike u psorijaze. (23) Osim učinka na DNK, UVB zračenje dovodi i do otpuštanja prostaglandina i mijenja ekspresiju i sekreciju citokina. (24)

### *UVB trerapija*

Početna doza fototerapije određuje se prema tipu kože bolesnika ili prema minimalnoj eritemskoj dozi (MED). Započinje se sa 70% minimalne eritemske doze. Fototerapija se provodi 3 do 5 puta na tjedan tijekom 4 do 5 tjedana. Tada se ovisno o kliničkoj slici prelazi na terapiju održavanja. Tijekom provođenja terapije potrebno je pratiti eritemski odgovor kože i razvitak pigmentacije. Obasijavati se može cijela koža ili samo pojedini dijelovi a ako nema potrebe za obasjavanje kože lica, lice se u cijelosti pokriva. Oči bolesnika obvezno se pokrivaju tamnim naočalama. Izlaganjem UVB svjetlosti stvara se kumulativna doza te je zbog toga u skorije vrijeme napuštena praksa doze održavanja terapije. Kumulativna doza je zbroj trajanja izloženosti i jakosti UVB zračenja.(25) Učinkovitost fototerapije dokazana je u brojnim kliničkim istraživanjima. PASI 75 postiže 50 do 75% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana fototerapije. Prije početka fototerapije važno je u anamnezi saznati koristi li bolesnik neke od lijekova koji mogu uzrokovati fototoksične i/ili fotoalergijske reakcije. Moguća je njena primjena i u dječjoj dobi.(26, 27) Fototerapija je apsolutno kontraindicirana u bolesnika liječenih zbog melanoma, u sindroma displastičnog nevusa, u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti, u Xeroderma pigmentosum te Bloomova sindroma (28).

Radi veće učinkovitosti fototerapija se kombinira s lokalnim pripravcima (kortikosteroidima, kalcijpotriolom, tazarotonom). Kombinacija UVB osvjetljavanja i cignolina naziva se metoda po Ingramu, a kombinacija UVB osvjetljavanja i katrana kao Goeckermanova metoda (29). Moguća je i kombinirana terapija primjene fototerapije sa sustavnim lijekovima (retinoidi /Re-UVB/, metotreksat).

### *Fotokemoterapija PUVA*

Za liječenje plak psorijaze kod koje je bolešću zahvaćena površina kože veća od 30 % primjenjuje se terapija koja kombinira primjenu fotosenzibilirajućih tvari psoralena (P) i UVA svjetla. Učinkovitost primjene psoralena i UVA svjetla u liječenju težih oblika psorijaze dokazana je 70-tih godina prošlog stoljeća i od tada je ta metoda jedna od najčešće korištenih u liječenju težih oblika psorijaze vulgaris i drugih kroničnih kožnih bolesti. Psoraleni su sastojci mnogih biljaka, ponajprije egipatske grahorice *Ammi maius* Linn. Većina psoralena može se umjetno sintetizirati. Najčešći u primjenu je 8-metoksipsoralen (8-MOP) i 5-metoksipsoralen (5-MOP). Psoraleni se mogu koristiti peroralno, lokalno u obliku kupke ili u obliku otopine. Preparat 8-MOP koristi se preoralno i u obliku kupki dok se 5-MOP rabi samo kao preoralni pripravak. PUVA metoda osim što djeluje antiproliferacijski ima i supresijski učinak na imunski sustav.(30) U psorijatičnoj koži nakon provedene fotokemoterapije znatno je snižen broj epidermalnih i dermalnih CD3+, CD4+ i CD8+ T-limfocita te IL-2 receptora.(31) Broj Langerhansovih stanica se smanjuje tijekom PUVA terapije mada nije dokazano da to smanjenje utječe na uspjeh terapije. Unatoč jasno utvrđenim učincima PUVA terapije dosadašnja istraživanja nisu utvrdila točan mehanizam njezina djelovanja. Čeović i sur. dokazali su antiproliferacijsko, antiangiogeno i apoptotičko djelovanje fotokemoterapije u liječenju plak psorijaze.(32)



Nakon kompletne regresije psorijatičnih žarišta PUVA terapija se može odmah obustaviti ili se nastavlja doza održavanja primjenom zadnje doze UVA s ciljem postizanja što duže remisije psorijaze. Prije početka terapije potrebno je napraviti nalaze kompletne krvne slike (KKS), hepatogram, ureu, kreatinin, ANF i okulistički pregled. Za vrijeme provođenja PUVA terapije i još 12 sati nakon privođenja bolesnik mora zaštititi oči posebnim naočalama koje štite od UVA zračenja kao i što se nesmije izlagati sunčevim zrakama. Mada postoje različiti terapijski protokoli PUVA osnove su jednake svima a sastoje se od četiri točke: početna UVA doza (izbor početne doze od velike je važnosti), učestalost tjednih terapija, povišenje UVA doze (postepeno povišenje nužno je zbog postizanja ravnomjerne pigmentacije) te doza održavanja. Izbor početne doze UVA obasjavanja od osnovne je terapijske važnosti jer postoje velike individualne razlike u fototoksičnom odgovoru. Individualni fototoksični odgovor procjenjuje se određivanjem minimalne fototoksične doze (MPD). Metoda fototestiranja je standardizirana 1977. godine: nakon uzimanja psoralena, označena područja do tada ne obasjavane kože obasjavaju se rastućim dozama UVA zračenja od 0,5 do 5 J/cm<sup>2</sup> za tip kože I i II, a za tip kože III i IV od 1,5 do 9,0 J/cm<sup>2</sup>. MPD je doza koja dovodi do jasno ograničenog eritema izloženog područja nakon 72 sata.(33) PUVA se ne provodi na trudnicama i dojiljama premda nema dokaza da je ona teratogena. (34) Česte nuspojave PUVA terapije su gastrointestinalni poremećaji, ponajprije mučnina i povraćanje, povećanje jetrenih enzima i iritacija (tzv. PUVA itch). Vrlo rijetko se javlja bolnost kože koja je tada indikacija za prekid terapije.(35) Kasne popratne pojave vezane su uz veću učestalost izlaganju UVA zračenju što dovodi do veće učestalosti pojave tumora kože osobito planocelularnog karcinoma. PUVA terapija nije pokazala utjecaj na stvaranje antinuklearnih protutijela, ali je njihovo određivanje obavezno prije početka terapije zbog dijagnostike eventualnih latentnih bolesti veziva ili subakutnog kutanog lupusa koji

može biti klinički pogrešno dijagnosticiran kao psorijaza. (36) Muški spolni organi posebno su osjetljivi te se savjetuje pokrivanje spolovila osim u slučaju izraženih psorijatičnih žarišta koja se trebaju tretirati.(37) Ako na licu nema psorijatičnih žarišta, zbog preranog starenja kože (photoaging) kod ponavljanja PUVA-terapije savjetuje se pokrivanje lica pacijenta. Ukupna kumulativna dozvoljena doza UVA tijekom cijelog života iznosi  $1000 \text{ J/cm}^2$ .(38)

### *Kombinacija PUVA-terapije s drugim terapijama*

Zbog povećavanja učinkovitosti terapije i sprječavanja neželjenih učinaka PUVA terapija se može kombinirati s drugim oblicima liječenja. Uspješne kombinacije PUVA terapije su: kombinacija PUVA i lokalnih antipsorijatika: cignolin, lokalni kortikosteroidi (39) (neki autori smatraju da dodatak kortikosteroida dovodi do skraćenja remisije bolesti), kalcipotriol (40) i tazaroten(41). PUVA terapija se može kombinirati i sa sistemskim liječenjem psorijaze. Re-PUVA-terapija je naziv za terapiju u kojoj se kombinira PUVA i acitretin a prednosti te kombinacije su prosječno skraćivanje izloženosti UVA zrakama i skraćivanje vremena potrebnog za nestanak lezija čime se postiže brže i učinkovitije liječenje psorijaze s duljim vremenom remisije.(42)

#### **5.2.1 PUVA-kupke**

Oblik fotokemoterapije tijekom koje se psoralen unosi u kožu izvana, za vrijeme tople kupke u kojoj je otopina fotosenzibilizatora 8-metoksipsoralena naziva se PUVA-kupka. Terapija PUVA-kupke provodi se na način da se pacijent 20 minuta nalazi u toploj vodi ( $37^{\circ}\text{C}$ ) koja sadrži  $1 \text{ mg/1L}$  8-metoksipsoralena. Odmah nakon kupke pacijent se obasjava UVA zrakama. Indikacija za PUVA-kupke su iste kao i za PUVA-terapiju. Prednosti PUVA-kupke je u tome što su pacijenti izloženi ukupno manjim dozama zračenja, odsutnost gastrointestinalnih

simptoma (mučnina, povraćanje), smanjeni utjecaj na jetru kao i to što bolesnik nemora nositi zaštitne naočale jer nema sistemske fotosenzibilizacije. (43)

### *Lokalna PUVA-terapija*

Lokalna PUVA-terapija provodi se uz lokalnu primjenu (u obliku otopine ili kreme) 8-MOP koji se na kožu nanosi sat vremena prije obasjavanja UVA zrakama. Primjenjuje se za tretiranje palmoplantarne psorijaze i kroničnih oblika alergijskog dermatitisa. (43)

## **5.3. Konvencionalna sustavna terapija**

Za liječenje srednje teške i teške psorijaze među konvencionalnim sustavnim lijekovima koriste se: metotreksat, retinoidi i ciklosporin.

### **5.3.1 Metotreksat**

Metotreksat (MTX) je najstariji sustavni lijek koji se koristi u liječenju vulgarne psorijaze još od 1958. godine. Po svom sastavu MTX je antagonist folne kiseline, citostatik, indiciran za liječenje srednje teških i teških oblika psorijaze, poglavito kod bolesnika kod kojih je pridružen psorijatični artritis i psorijaza noktiju te u onih bolesnika s pustulozom ili eritrodermijskom psorijazom.(26,27,44) Antipsorijatički učinak Metotreksata temelji se na inhibiciji epidermalne proliferacije, indukcije epidermalne diferencijacije, imunomodulskom učinku i interferenciji s različitim aspektima upale kože. Kompetitivnom inhibicijom enzima dihidrofolat-reduktaze sprječava se sinteza timidilata i purina što dovodi do smanjene sinteze DNA i RNA. (45) Dokazano je da MTX inducira diferencijaciju keratinocita (13, 46) kao što je također dokazan učinak MTX na imunološki sustav tako što inhibira proliferaciju limfnog tkiva kao i aktivnost interleukina-1 i interleukina-6 (47), ima protuupalno svojstvo, smanjuje kemotaksiju neutrofitu i

monocita, smanjuje leukotrien B4 i inducirano nakupljanje granulocita u epidermisu te C5a inducirani odgovor kože. (46) Osnovni put eliminacije Metotreksata je putem bubrega, pa u osoba s oštećenjem bubrega postoji opasnost od akumulacije. Stoga je obvezno prije uvođenja Metotreksata u terapiju psorijaze napraviti fizikalni pregled pacijenta i anamnezu u kojoj treba obratiti pozornost na podatke o bubrežnim i jetrenim bolestima. Od laboratorijskih nalaza potrebno je načiniti: KKS, testove bubrežne i jetrene funkcije, serologiju na hepatitis B i C, serumski albumin, test na trudnoću te rengenogram srca i pluća (13, 27, 44)

Metotreksat se može dati intramuskularno, subkutano ili oralno. Najčešće se danas primjenjuje oralno, jedan puta tjedno u jednoj dozi koja ne bi smjela biti viša od 30 mg dok je maksimalna preporučena tjedna doza 22,5 mg. Početna doza je između 5 i 10 mg, najčešće 7,5 mg i povisuje se za 2,5 mg svaka 2 do 4 tjedna dok ne dođe do vidljivog poboljšanja. Metotreksat je sporo djelujući lijek pogodan za dugu primjenu. Uglavnom je potrebno od 4 do 12 tjedana terapije da bi se postigao potpun klinički odgovor. (27) Dan (24 sata) nakon uzimanja MTX preporuča se uzimanje 5 mg folne kiseline peroralno, čime postizemo smanjenje ili nestanak gastrointestinalnih tegoba bez smanjenja učinkovitosti MTX-a. (26, 48, 49) Prevalencija i ozbiljnost nuspojava u izravnoj su vezi s doziranjem i načinom doziranja lijeka. Najčešće nuspojave su mučnina, slabost, povišena razina jetrenih transaminaza, supresija koštane srži, gastrointestinalni vried, hepatotoksičnost, pneumonija i alveolitis. Rizik hepatotoksičnosti je povećan kod pretilosti, konzumacije alkohola, pridruženog hepatitisa i šećerne bolesti. Metotreksat je poznati teratogen i apsolutno je kontraindiciran u trudnoći i dojenju (obvezna je kontracepcija za žene i za muškarce za vrijeme terapije i 3 mjeseca po prestanku uzimanja MTX). Apsolutno je kontraindiciran u imunodeficijenciji, kod postojanja ozbiljnih bolesti jetre, zatajenja bubrega kao i kod akutnog peptičkog vrieda. (50)

Učinkovitost terapije Metotreksatom može se dodatno pospješiti istovremenom kombiniranom primjenom s fototerapijom (UVB) i fotokemoterapijom (PUVA) bez značajnih nuspojava osim fototoksičnosti. Dosadašnje kliničko iskustvo ukazuje na to da je Metotreksat zbog svog sporijeg djelovanja manje pogodan za kratkotrajne indukcijske terapije već je primjereniji kao učinkovito terapijsko sredstvo za dugoročnu terapiju. Moguća je primjena MTX-a i kod teških oblika psorijaze u dječjoj dobi. Klinička primjena Metotreksata ograničena je ozbiljnim nuspojavama, no uz pažljivo praćenje najozbiljnijih nuspojava kod bolesnika Metotreksat i danas ima poziciju zlatnog standarda u liječenju umjereno teške i teške plak psorijaze.(51, 52, 53)

*Kombinacije terapije MTXom s lokalnom i sustavnom terapijom*

1. **MTX i lokalna terapija:** MTX se može kombinirati s bilo kojim od oblika lokalne terapije (salicilnom kiselinom, kortikosteroidima, kalcijpotriolom, tazarotonom, cignolinom).

2. **MTX i fototerapija:** MTX se može kombinirati s ciklusima fototerapije u pogoršanim fazama kliničke slike psorijaze. Ipak zbog toksičnosti i ozbiljnih nuspojava ne savjetuje se provođenje kombinirane terapije MTX-om i PUVA terapija dok se preporuča kombinacija fototerapije UVB i MTX-a.

3. **MTX i retinoidi:** ova se kombinirana terapija ne preporuča zbog povećanog rizika od hepatotoksičnosti.

4. **MTX i ciklosporin:** ne primjenjuju se istodobno u liječenju plak psorijaze.

5. **MTX i biološki lijekovi:** u liječenju psorijaze MTX se kombinira s adalimumabom, etanerceptom i infliksimabom. (13, 27)

### **5.3.2 Retinoidi**

Retinoidi su prirodni ili sintetski derivati vitamina A, indicirani za liječenje srednje teške do teške plak psorijaze koja ne odgovara na liječenje lokalnom terapijom i fototerapijom te eritrodermijske i postulozne psorijaze. U dermatologiji je izuzetno važna uloga A vitamina u procesima orožnjavanja epidermisa. (54) Retinoidi za oralnu primjenu su derivati vitamina A13 a djeluju putem vezanja na stanične receptore te tako nadziru transkripciju gena te smanjuju proliferaciju i ujednačuju diferencijaciju keratinocita. U liječenju plak psorijaze danas koristimo najčešće acitretin koji je od 1988. jedini dostupan kao sustavni retinoid u većini europskih zemalja.(51) Početna doza acitretina koja se daje je relativno niska i iznosi od 0,3 do 0,5 mg/kg dnevno u vremenskom rasponu od 3 do 4 tjedna. Naveden doza se može, ovisno o kliničkom odgovoru na terapiju povisiti na 0,5 do 0,8 mg/kg s maksimumom od 1 mg/kg. Pacijenti pri optimalnoj dozi osjećaju blagu suhoću, ljuskanje usana što predstavlja koristan klinički znak biodostupnosti i korist pri određivanju doze. (27) Dužina liječenja i doziranje lijeka ovise o težini kliničke slike i toleranciji na lijek. Liječenje se može prekinuti u vrijeme remisije. Dozu treba polagano smanjivati jer je tada egzacerbacija bolesti nakon prestanka uzimanja lijeka vrlo rijetka. (55) Dugoročna se terapija acitretinom ne preporuča mada se u određenim pojedinačnim slučajevima može koristiti i dulje vrijeme.(26) U dugoročnoj se terapiji koristi doza koja ima dovoljnu učinkovitost a pacijent ju može tolerirati. (51) U terapiji kronične stacionarne psorijaze kombinirana uporaba retinola uz druga sredstva pokazala se iznimno učinkovitim, ponajviše u kombinaciji s fototerapijom i fotokemoterapijom. Tertaciklini u kombinaciji s acitretinom mogu uzrokovati povišeni intrakranijalni tlak (pseudotumor cerebri) te je stoga njihova istovremena uporaba kontraindicirana.

Apsolutna kontraindikacije za liječenje acitretinom su ozbiljna disfunkcija bubrega i jetre, hepatitis, trudnoća, dojenje, prekomjerna konzumacija alkohola, istovremena primjena kontraindiciranih lijekova te donacija krvi. (27) Nuspojave retinoida su mukokutane, a najčešće nuspojave kod liječenja acitretinom su suhoća kože i sluznice, konjuktivitis, gubitak kose, fotosenzitivnost, hiperlipidemija, bolovi u mišićima, zglobovima, kostima te retinoidni dermatitis. (56) Osim mijelotoksičnosti te teratogenosti, nuspojave acitretina mogu se ubrojiti u blage i reverzibilne. Monoterapija acitretinom zbog njegove neučinkovitosti u malim dozama ne preporuča se u liječenju plak psorijaze kao prvi izbor a napose ne u žena fertile dobi. Zbog više od dvostuko duljeg vremena etretinata u odnosu na acitretin, a znajući da se pod utjecajem etanola mali dio acitretina konvertira u etretinat, za vrijeme terapije i minimalno 2 mjeseca po završetku terapije zabranjena je konzumacija alkohola. (57) U žena fertile dobi obvezna je kontracepcija tijekom terapije kao i 2 godine po prestanku uzimanja lijeka. S obzirom na izloženo možemo ustvrditi da općenito gledano terapija retinoidima ne uzrokuje teža oštećenja ili zatajenja organa, a nuspojave se mogu pažljivo nadzirati. Tijekom terapije uz mjesečno praćenje bolesnika uputno je provoditi nadzor kompletne krvne slike, lipida, jetrenih enzima, bubrežnih funkcionalnih testova i kreatinin fosfokinaze. (50) Retinoidi imaju važnu ulogu u liječenju psorijaze HIV-pozitivnih bolesnika te bolesnika sklonima malignitetima jer ne djeluju imunosupresivno.

### ***5.3.3. Ciklosporin***

Ciklosporin je djelotvorni imunosupresiv, brzodjelujući, sustavni, neutralni, hidrofobni, ciklički (otuda prefiks "ciklo") polipeptid sastavljen od 11 aminokiselina koji se koristi za indukcijsku terapiju srednje teške i teške psorijaze, osobito pacijenata s kroničnom stacionarnom psorijazom. (58, 59) Ciklosporin djeluje imunosupresivno načinom da koči prvu fazu aktivacije

T-limfocita. Vežanjem na 56 proteinski receptor nastaje kompleks koji veže i inhibira enzim kalcineurin fosfatazu, potreban za aktivaciju specifičnih transkripcijskih faktora u T-limfocitima. Time je posljedično spriječena sinteza IL-2 i INF- $\gamma$ , citokina koji su važni u stanično posredovanoj imunosti. Može imati također i izravan utjecaj na keratinocite. Početna dnevna doza ciklosporina iznosi 2,5 - 3 mg/kg tjelesne težine. Primjenjuje se oralno u dvije pojedinačne doze: ujutro i navečer.(26) Općenito preporučeno trajanje terapije iznosi 4 tjedna, ako nema poboljšanja dnevna doza može se postupno povisiti za 0,5mg/kg na dan svaki drugi tjedan dok se ne postigne kontrola bolesti ili do maksimalnih 5mg/kg tjelesne težine. Ako se uz najveću dozu unutar 6 tjedana nije postigao zadovoljavajući odgovor, liječenje treba prekinuti. (60, 61) Glavne nuspojave ciklosporina su nefrotoksičnost i hipertenzija. Iako ciklosporin nije teratogen, ipak može dovesti do komplikacija u trudnoći; kao što se ne bi trebao davati ni bolesnicama koje doje. Korištenje ciklosporina u liječenju psorijaze kod djece zbog teških nuspojava koristi se samo za najteže oblike te bolesti. Kontraindikacije za terapiju ciklosporinom su osjetljivost na lijek, prijašnja maligna bolest osim epidermalnih karcinoma, neregulirana hipertenzija, poremećena bubrežna funkcija, PUVA terapija te infekcije. Liječenje ciklosporinom može se provoditi u kombinaciji s lokalnom terapijom, dok se ne preporuča u kombiniranoj terapiji s drugim sustavnim lijekovima. To se posebno odnosi na kombiniranu terapiju s fototerapijom ili fotokemoterapijom. Terapija ciklosporinom može se provesti nakon terapije s retinoidima, ali samo po isteku 4 tjedna od prestanka terapije retinoidima. Isto vrijedi i za fotokemoterapiju.

#### **5.4. Biološki lijekovi**

Biološki lijekovi su indicirani za liječenje onih pacijenata sa srednje teškom do teške psorijaze koji nisu imali dobar klinički odgovor na najmanje dvije predhodno provedene terapije sustavnim lijekovima (PUVA, retinoido, ciklosporin, metotreksat).(26, 62) Bioloških lijekova



koji se nalaze u primjeni u Hrvatskoj ima 4 od čega su 3 lijeka inhibitori nekroze tumora-  $\alpha$  (engl. tumor necrosis factor) TNF-  $\alpha$  antagonisti: etanercept, adalimumab, infliximab i ustekinumab koji je inhibitor IL-12/23. Apsolutna kontraindikacija za liječenje biološkim lijekovima jest akutna infekcija, zatajenje srca, tuberkuloza (III/IV), trudnoća i dojenje dok su relativne kontraindikacije bolesti jetre, demijelinizirajuće bolesti, malignomi (izuzetak je bazocelularni karcinom) kao i limfoproliferativne bolesti. Kontracepcija se preporuča ženama u fertilnoj dobi.

### *I. TNF- $\alpha$ ANTAGONISTI*

TNF-alfa antagonisti se smatraju najboljom skupinom bioloških lijekova. Kao što je već rečeno, TNF-alfa je upalni citokin koji proizvode brojne stanice među kojima su i T-stanice i keratinocit pa stoga razvoj lijekova koji blokiraju njegovu aktivnost a to su TNF-alfa antagonisti predstavljaju značajan napredak u terapiji psorijaze vulgaris.

#### *A) Adalimumab*

Adalimumab pripada skupini selektivnih imunosupresivnih lijekova (13), rekombinantno je monoklonsko protutijelo koje je ljudskog porijekla i usmjereno je protiv TNF-alfa. Adalimumab se veže za TNF i neutralizira njegovu biološku funkciju na način da blokira njegovu interakciju sa staničnim p55 i p75 TNF receptorima. Adalimumab se daje subkutano. Početna doza lijeka za odrasle bolesnike je 80 mg, zatim se sljedećeg tjedna daje 40 mg, a potom 40 mg svaki drugi tjedan. Veoma je učinkovit u terapiji bolesnika s plak psorijazom i pogodan je i za dugotrajnu terapiju. Izuzetno je koristan za liječenje bolesnika kod kojih je pridružen psorijatični artritis. Kod liječenja se već nakon 12 do 16 tjedana postiže PASI 75, a oko 14 % liječenih bolesnika postiže maksimalan odgovor - PASI 100. Pri terapiji Adalimumabom treba

redovito pratiti bolesnika i nadzirati terapiju zbog mogućnosti pojave ozbiljnih infekcija od kojih su najčešće infekcije gornjih dišnih puteva i sinusa. S obzirom da je izlučivanje adalimumaba prisutno i do 5 mjeseci, bolesnika se prati i za vrijeme navedenog razdoblja.

#### b) Etanercept

Etanercept je indiciran za liječenje odraslih bolesnika koji boluju od plak psorijaze, psorijatičnog artritisa kao i za liječenje kronične teške psorijaze kod djece koja su navršila 8 godinu života kao i kod adolescenata koji ne podnose ili ne reagiraju na sustavnu terapiju ili fototerapiju. Pripada u antagoniste TNF-alfa koji neutralizira TNF citokin. To je fuzijski protein. Sastavljen je od Fc fragmenta humanog IgG1 i od p75 (receptor humanog TNF-alfa, djeluje protuupalno i imunosupresivno.(13) Lijek se aplicira subkutano i to na način da se u prvih 12 tjedana daje u dozi od 2 x tjedno po 25 mg ili 1 x tjedno 50 mg. Liječenje valja prekinuti ako nismo dobili željeni odgovor unutar 12 tjedana liječenja, a nastavljamo ga kada smo postigli remisiju u trajanju od 24 tjedna. S obzirom na to da je tijekom liječenja Etanerceptom moguća pojava težih i teških infekcija potrebno je prije primjene liječenja isključiti tuberkulozu kao što je nužan oprez u primjeni terapije Etanerceptom kod bolesnika koji su nositelji hepatitis B virusa kao i kod demijelinizirajuće bolesti SŽS. Također je kontraindicirano davanje živih cjepiva tijekom terapije Etanerceptom. (13)

#### c) Infliksimab

Infliksimab je kimerično monoklonsko protutjelo, IgG1 imunoglobulin (75% humani i 25% mišje) iz skupine TNF-alfa antagonista. Ubraja se u skupinu selektivnih imunosupresivnih lijekova. (13) Koristi se u liječenju srednje teške do teške kronične plak psorijaze kod odraslih osoba koje ne reagiraju ili imaju kontraindikacije ili nuspojave na najmanje dva sustavna lijeka

ili PUVA terapiju ili retinoide ili ciklosporin ili MTX.. Također se primjenjuje za terapiju aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod bolesnika koji nemaju dobar odgovor na terapiju antireumaticima. Infliksimab pripada u skupinu lijekova DMARD. (13) U skupini lijekova TNF-alfa antagonista Infliksimab pokazuje najbolju učinkovitost koja doseže rezultat od 80% bolesnika koji postižu PASI 75 nakon 10 tjedana terapije, nakon 24 tjedna 82% zadržalo je i dalje PASI 75 dok je nakon 50 tjedana 61% bolesnika imalo PASI 75. Infliksimab se primjenjuje intravenozno. Doza za liječenje psorijaze vulgaris iznosi 5mg/kg tjelesne težine i daje se u 0, 2, 6 tjednu i potom svakih 8 tjedana. Infuzija se daje tijekom 2 sata a bolesnika treba nadzirati kako tijekom davanja infuzije tako i sat vremena nakon infuzije zbog infuzijskih reakcija koje su česta nuspojava u terapiji. Akutna infuzijska reakcija manifestira se drhtavicom, crvenilom, glavoboljom, mučninomi i otežanim disanjem. Nuspojave liječenja Infliksimabom su infekcije koje mogu biti veoma ozbiljne, stoga je nužno bolesnika nadzirati, a u slučaju razvoja infekcije ili sepse u terapiju treba uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičnu terapiju. S obzirom da izlučivanje Infliksimaba može potrajati i do 6 mjeseci nakon terapijskog ciklusa, potrebno je i u tom razdoblju provoditi nadzor bolesnika. Infliksimab se dovodi u vezu i s pogoršanjima statusa kardialnih bolesnika te se ne preporuča pacijentima sa zatajenjem srca NYHA III-IV. Kod pacijenata oboljelih od Multiple skleroze lijek valja primjeniti s velikim oprezom. Osim toga kontraindiciran je osobama koje su preosjetljive na mišje proteine kao i trudnicama i dojiljama.

## *II Antagonisti interleukina-12/23*

IL-12 i IL-23 su citokini koji su odgovorni za aktivaciju specifičnih T-limfocita (Th1 i Th7) koji su ključni faktori u razvoju psorijatičnog plaka. Blokodom specifičnih T-limfocita

sprječavamo diferencijaciju specifičnih subpopulacija T-limfocita te na taj način preveniramo nastanak psorijatičnih lezija.

#### a) Ustekinumab

Ustekinumab je mononukleinsko protutjelo u potpunosti humano usmjereno protiv IL-12 i IL23 te se smatra da prekida signalizaciju i kaskadu citokina koju povezujemo s razvojem psorijaze te na taj način smanjuje opseg i težinu bolesti. (13) Liječenje započinje subkutano u području abdomena ili bedra dozom od 45mg u nultom (0) tjednu. Nakon toga daje se nova doza od 45 mg u četvrtom tjednu, a potom se doza ponavlja svakih 12 tjedana. Kod bolesnika težine iznad 100 kg doza je 90 mg. Poželjno je izbjegavati davanje injekcije na području kože koje je zahvaćeno psorijazom. (63) Nakon 12 tjedana terapije oko 70% pacijenata postiže PASI 75 i iskazuje poboljšanje kvalitete života. Ustekinumab je visokoučinkovit lijek u liječenju indukcijske faze psorijaze. Pogodan je za dugotrajnu terapiju. Oprez je potreban kod liječenja bolesnika s kroničnom infekcijom ili kod bolesnika s anamnezom povratnih infekcija kao što je potrebno prije početka terapije isključiti moguću tuberkulozu, HIV infekciju, virusni hepatitis. Preporuka je ne davati živa cijepliva (virusna ili bakterijska) u vrijeme terapije ustekinumabom.

### **5.5. Naftalanoterapija i heliomarinterapija**

#### ***5.5.1. Naftalan***

Naftalan je zemno mineralno ulje koje je smjesa brojnih sastojaka među kojima ističemo ugljikovodike. Djeluje u terapiji psorijaze protuupalno, antiproliferacijski i antiangiogeno. Naftalanska se terapija u RH provodi u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju "Naftalan" koja se nalazi u Ivanić gradu. Terapija se sastoji od naftalanskih kupki i premazivanja naftalanom.

Istraživanja su pokazala neupitan učinak naftalana na proliferaciju keratinocita te na T-limfocite u psorijatičnoj leziji. Njegova antiproliferacijska djelatnost dovodi do normalizacije epidermopoeze u koži pacijenata oboljelih od psorijaze. (64) Naftalanske kupelji se primjenjuju jednom do dva puta godišnje, u trajanju od 2 do 4 tjedna. Tijekom navedenog razdoblja pacijenti se namaču u kupkama jednom dnevno u trajanju od 15 minuta boravka u kupki temperature 37 do 38 stupnjeva celzijusa. Premazivanje naftalanom vrši se u vidu kreme ili ulja koje se nanosi 2 x dnevno ili na cijelu kožu ili samo na područja zahvaćena psorijazom. Premazivanje se primjenjuje u liječenju blage i srednje teške psorijaze. Kupke se preporučaju i za teške oblike stacionarne kronične psorijaze. Terapija naftalanom može se kombinirati s drugim terapijama: keratoliticima, kortikosteroidima, kao i lijekovima za sustavno liječenje. Naftalanska terapija ne koristi se u liječenju djece mlađe od 6 godina, trudnica i dojilja.

### ***5.5.2. Heliomarinoterapija***

Heliomarinoterapija je kombinacija kupanja u moru (talasoterapija koja služi za omekšavanje i skidanje ljusaka) i izlaganja sunčanoj svjetlosti (helioterapija) koja pripada u kategoriju klimatoterapije. Blagotvornost kupanja u moru i sunčanja najstariji je oblik djelovanja prirodnih čimbenika u liječenju bolesti kože i bolesti uopće. Heliomarinoterapija je pogodna za provođenje u krajevima u kojima uz dostupnost mora imamo i dovoljno jaku sunčanu svjetlost poput primjerice obala na Mediteranu među kojima se po čuvenju ističe obala Mrtvog mora. Istraživanja i analize koje su provedena na Mrtvom moru ukazali su na to da neki minerali koji se nalaze u morskoj vodi imaju antiproliferacijski učinak.(65) No moramo istaknuti da tijekom boravka na morskoj obali u sinergiji učinka svoj značajni dio u poboljšanju stanja pacijenata ima i psihološki čimbenik.

Na našem priobalju, koje također ima potrebne kvalitete za provođenje heliomarinoterapije, ona se provodi od 1947. u Velom Lošinju a od polovice prošlog stoljeća također i na Hvaru i Rabu. Klimoterapija se provodi za vrijeme toplih ljetnih mjeseci na način da se pacijenti kupaju u moru i postupno izlažu suncu koristeći emoliense i blage keratolitike. (66) Rezultati koji se postižu heliomarinoterapijom su dobri i stoga se heliomarinoterapija preporuča za liječenje bolesnike koji boluju od kronične stacionarne psorijaze.

### **5.6. Psihosocijalna terapija**

Važna je i prepoznata uloga psihosocijalnih čimbenika u etiopatogenezi psorijaze te je stoga primjena psihosocijalne terapije kao dopunske terapije u liječenju psorijaze opravdana. Svrha i korist edukacijskih programa nalazi se u tome da se pomogne bolesniku razjasniti značenje psorijaze kao i da mu se pruže potrebne informacije o dostupnim terapijama. S obzirom da je psorijaza kožna bolest koja utječe na vizualni identitet bolesnika, pogoršanje stanja može kod bolesnika izazvati anksioznost, stres, osjećaj srama i kompleks manje vrijednosti. U programu terapije provode se određene relaksacijske tehnike koje aktivno reduciraju razinu stresa. (26) Preporuka je provoditi psihosocijalnu terapiju 1 x tjedno u grupi ili na individualnom tretmanu. Psihosocijalnu terapiju provode liječnici specijalizirani za psihosomatsku medicinu i psihoterapiju, psihijatri ili psihoterapeuti.

## 6. RASPRAVA

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest koja recidivira i za koju trenutno ne postoji klinički algoritam za liječenje već se odabir liječenja prilagođava svakom bolesniku. Psorijaza vulgaris najučestaliji je oblik psorijaze od kojega oboljeva oko 125 milijuna ljudi u svijetu dok je broj oboljelih u Hrvatskoj oko 68 tisuća što čini oko 1.6% stanovništva Republike Hrvatske čime ova bolest ima poziciju jedne od najučestalijih kožnih bolesti i status važnog javno-zdravstvenog problema. Psorijaza je bolest multifaktorijalne etiologije koju karakterizira interakcija genetskih čimbenika i okolišnih faktora. Okolišni faktori mogu biti stres, infekcije, lijekovi ili mehaničke ozljede kože. Psorijazu u suvremenom poimanju patogenetike sagledavamo kao bolest posredovanu T-stanicama koje nastaju kao posljedica poremećene aktivacije prirodne i stečene imunosti što dovodi do hiperproliferacije i poremećaja diferencijacije keratinocita. To je ujedno i osnovno obilježje psorijatičnog plaka. U recentnom poimanju psorijazu smatramo, također, multisustavnom bolešću koja uz regiju kože može zahvatiti zglobove i druge sustave u obliku komorbiditetnih bolesti kao što je hipertenzija, kardiovaskularne bolesti te dijabetes. Psorijaza vulgaris manifestira se nastankom pojedinačnih eritematoskvamoznih plakova na predilekcijskim mjestima koji mogu na tim mjestima stacionirati bez progrediranja duži period (mjesecima pa i godinama) ali se pod utjecajem unutarnjih ili vanjskih faktora mogu naglo proširiti i zahvatiti značajnije površine kože. Dijagnoza psorijaze vulgaris postavlja se na temelju tipične kliničke slike, anamneze, a Auspitzov fenomen (krvava rosa) i psorijatične promjene na noktima mogu pomoći u potvrdi dijagnoze. U određenim slučajevima i prije korištenja određenih terapijskih metoda kako bismo potvrdili dijagnozu koristi se biopat kože. Određivanje težine bolesti od velike je važnosti za određivanje adekvatne terapije. Težinu oboljenja određujemo uz pomoću indexa PASI koji u vrednovanju obuhvaća površinu kože zahvaćenu psorijazom, stupanj eritema

kao i ljuskanje lezija. Uz PASI, težinu bolesti određujemo i uz pomoć DLQI skale koja, putem sustava od 10 pitanja na koja pacijent odgovara, vrednuje utjecaj bolesti na svakodnevni život bolesnika, njegovo psihičko stanje kao i socijalni život. S obzirom na to da je psorijaza još uvijek neizlječiva kronična bolest, liječenje je usmjereno na poboljšanje stanja bolesnika i održavanje bolesti u mirovanju. Za blagi oblik psorijaze vulgaris odabir terapije predstavlja topička terapija. Topički lijekovi su: emolienti, kortikosteroidi, keratolitici, retinoidi, analozi Vitamina D i katrani. Kod bolesnika koji imaju srednje tešku i tešku razinu bolesti koristimo sustavnu terapiju. Terapija obasjavanjem UVA zrakama i fotokemoterapija PUVA, pripadaju među visokoučinkovite terapije. Sustavna terapija podrazumijeva korištenje MTX-a, ciklosporina, retinoida. Naučne spoznaje u istraživanju imunopatogeneze psorijaze dovele su do otkrića novih bioloških lijekova te time i novih metoda liječenja u vidu biološke terapije. Biološki lijekovi specifična su monoklonska protutijela ili fuzijski proteini koji djeluju blokiranjem specifičnih molekularnih ciljeva koji su uključeni u patogenezu psorijaze što pridonosi dobroj dugoročnoj kontroli bolesti. Heliomarinoterapija je klimatološka terapija koja se sastoji od izlaganja sunčevoj svjetlosti i kupanja u morskoj vodi. Ova je metoda znana od davnina i u sinergiji s dobrim psihološkim učinkom boravka pacijenata na moru i izlaganju suncu nesporno daje dobre rezultate. Psihosocijalna terapija koju provode specijalizirani liječnici pomaže pacijentima u otklanjanju anksioznosti, stresa i srama uz pomoć metoda relaksacije i provodi se kao dodatna terapija uz terapiju lijekovima.



## 7. ZAKLJUČAK

- Psorijaza je kronična, genetski determinirana upalna kožna bolest koju karakteriziraju česte epizode recidiva (pogoršanja) i remisije (poboljšanja).

- Osim genetskog faktora psorijazu iniciraju i vanjski ili okolišni faktori (stres, infekcije, lijekovi, mehaničke ozljede kao i pretilost, dijabetes, konzumacija alkohola, pušenje)

- Psorijaza vulgaris ili plak (pločasta) predstavlja najčešći pojavni oblik psorijaze.

- Težinu bolesti određujemo pomoću indexa PASI (vrednovanje obuhvaća površinu kože zahvaćenu psorijazom, stupanj eritema kao i ljuškanje lezija) i uz pomoć DLQI skale (10 pitanja - vrednuje se utjecaj bolesti na svakodnevni život bolesnika, njegovo psihičko stanje kao i socijalni život).

- Psorijazu možemo tretirati lokanim pripravcima: keratoliticima, lokalnim steroidnim pripravcima, derivatima vitamina D3 i derivatima vitamina A; Izlaganjem UVB osvjetljavanju i UVA + psoralen = PUVA fotokemoterapija. Konvencionalna sustavna terapija (retinoidi, citostatik metotreksat, imunosupresiv ciklosporin) i biološki lijekovi primjenjuju se za teže oblike ili za terapiju bolesnika kojima su kontraindicirani drugi oblici terapije ili nisu na njih imali ogovarajući terapijski odgovor.

- Naftalanoterapija i heliomarinoterapija veoma su učinkovite kao dodatni oblici terapije

- Psihosocijalna terapija pomaže bolesnicima prihvatiti bolest i nositi se njome, umanjiti stres i socijalizirati se.

## 8. SAŽETAK

Psorijaza lat. *psoriasis* je kronična imunološka genetski determinirana upalna kožna bolest koju karakteriziraju česte epizode recidiva (pogoršanja) i remisije (poboljšanja). S obzirom na to da je još uvijek neizlječiva, ciljevi terapije su stabiliziranje i stavljanje pod nadzor bolesti i sprječavanje njezine progresije.

Psorijaza vulgaris ili plak psorijaza najčešći je oblik psorijaze. Terapijske metode koje se koriste su: lokalna terapija, fototerapija, konvencionalna sustavna terapija te biološki lijekovi koji su omogućili istraživanjem nove pristupe liječenju ove kronične bolesti.

Osim navedenih vrsta liječenja plak psorijaze provode se i tretmani naftalanoterapije i heliomarinoterapije te psihosocijalna terapija.

Ključne riječi: genetički uvjetovana, psorijaza, dijagnoza, terapijske mogućnosti

## **9. SUMMARY**

Psoriasis is a chronic, immune-mediated disorder, inflammatory skin disease that is characterised with episodes of remission and episodes of relapses. Because of the fact that is chronic and not curable disease, the goal of the therapy is to stabilize patient condition and to put under control progression of psoriasis. The most common clinical form of psoriasis is psoriasis vulgaris.. The therapeutic options are used as monotherapy or in various combinations. These therapeutic options are: local therapy, phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA), methotrexate, cyclosporine and biological therapy that target key immune effector cells and cytokines lead to significant clinical improvement in therapy.

Key word: immune-mediated, psoriasis, diagnosis, therapeutic options

## 10. LITERATURA

1. Nevitt GJ, Hutchinson PE, Psoriasis in the community: prevalence, severity and patient's beliefs and attitudes toward the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135:533-7.
2. Barišić-Drušković V, Poljan D, Kinsky A, Vujašinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146:178-9.
3. Lipozenčić J i suradnici. *Dermatovenerologija*, Medicinska naklada, 3. izd., Zagreb, 2008, str. 219.
4. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008.; 58:1031-42.
5. Gisondi P, Tessari G, Conti A i sur. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
6. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
7. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
8. Hensler T. Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 1998;290:463-76.

9. Huerta C, Rivero E, Garcia Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559-1565.
10. Murphy, M., P. Kerr, et al. (2007). "The histopathologic spectrum of psoriasis". *Clin Dermatol* 25(6):524-8.
11. Langley, R.G., G.G. Kruger, et al. (2005). "Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life." *Ann Rheum Dis* 64 Suppl 2:18-23; discussion:24-5.
12. Melski JW, Berhhard JD, Stern rs. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Associations with early age at onset and multiple previous therapies. *Arch DERMATOL*, 1983;119:655-9.
13. Nast A, Boehmcke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipps S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Müller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmidt-Ott G, Weberschock T, Rzany B. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9 Suppl2:S1-104.
14. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, et al.. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;9:2.
15. Nast A, Kopp IB, Augustin M, et al. Evidence - based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(Suppl3):1-119.

16. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB, Jr. A systematic review of adverse effect associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003;9:2.
17. Burden AD. Management of psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24:341-5.
18. Katz HI, Hien NT, Prawer SE, et al. Superpotent topic steroid treatment of psoriasis vulgaris: clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol*.1987;16:804-811.
19. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jagasothy BV, i sur. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:85-92.
20. Weinstein GD, Kao JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA i sur.. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: two multicenter, duple-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazaretene creams 0,05% and 0,1% applied once daily for 12weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48: 760-7.
21. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 1995;332:581-588.
22. Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M, Rosenbaum MM, Roenigk HH, Jr. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:504-7.
23. Cadet J, Aselmino C, Douki T, Voiturez L, Photochemistry of nucleic acids in cells. *J Photochem Photobiol* 1992; 15:277-98.
24. Hönigsmann H, Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:343-50.

25. Young A, Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995; 346:1431-2.
26. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U i sur. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(Suppl 2):SI-104.
27. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P i sur. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris *JEADV* 2009;23(Suppl 2):1-70.
28. Pašić A, Lipozenčić J, Psorijaza i suvremene mogućnosti liječenja. *Medix* 2000;29/30:98-105.
29. Goeckerman WH, The treatment of psoriasis, *Northwest Med* 1925;24:229-31.
30. Schwartz T, Mechanisms of UV-induced immunosuppression. Link between UV-induced tolerance and apoptosis. *Eur J Dermatol* 1998;8:196-7.
31. Shwartz T, Grabbe S, UV-phototherapy mechanisms, mediators, possible mode in action. U: Hönigsmann H. Jori G. Young AR, *The Fundamental Bases of Phototherapy*. 1. izdanje, Milano: OEMF, 1996:99-116.
32. Čeović R. Fototerapija u dermatologiji. *MEDICUS* 2007; 1(16):79-86.
33. Pašić A. Fizikalna terapija u dematologiji. U: Lipozenčić J, ur. *Dermatovenerologija*, 2. izd. Zagreb, Medicinska naklada, 2004: 36-41.
34. Stern RS, Lange R, Outcomes of pregnancies among women and partners of men with history of exposure to methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;116(2): 145-52.

35. Chunag TY, Heinrich LA, Schvultz MD, Reizner GT, Cripps DJ, PUVA and skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:173-7.
36. Stern RS. The PUVA Follow-up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:755-61.
37. Wolf K, Hö H, Genital carcinomas in psoriasis patients treated with photochemotherapy. *Lancet* 1991; 1:439.
38. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130:246-55.
39. Schmoll M, Henseler T, Christophers E. Evaluation of PUVA, topical corticosteroids and the combinations of both in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 99:693-702.
40. Speight EL, Farr PM. Calcipotriol improves the response of psoriasis to PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130:79-82.
41. Koo JY. Tazarotene in combination with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:144-8.
42. Zanolli M,. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2 Suppl): 78-86.
43. Stege H, Berneburg J, Ruzicka T, Krutmann J. Creme-PUVA Photochemotherapie. *Der Hautarzt* 1997; 48:89-93.
44. Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, La Maître M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic



- review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 2:2-11.
45. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of newbiologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:301-09.
  46. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M,. Methotrexate and psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:1179.
  47. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:306-16.
  48. Chang D, Baptiste P, Schur P. The effect of antirheumatic drugs on interleukin-1 (IL-1)activity and IL-1 inhibitor production by human monocytes. *J Rheumatol.* 1990; 17:1148-57.
  49. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol.* 1971; 103:33-8.
  50. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systematic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S66-77.
  51. Naldi L, Griffiths CEM. Traditional therapies in the management of moderate to severe plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005; 152:597-615.
  52. Koo J. Systematic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved, therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:S25-8.

53. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy, *Ann Rheum Dis* 2005; 64:ii83-6.
54. Schonwald D, Gošev M. Primjena retinoida u dermatologiji. U Dobrić I i sur., *Dermatovenerologija*, I. izdanje, Zagreb, Grafoplast 1994:47-51.
55. Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm VenereolSuppl* (Stockh) 1989; 146:176-7.
56. Warren RB, Griffiths CEM,. Systematic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids and cyclosporin. *Clin Dermatol* 2008; 26:438-47.
57. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999; 42:S7-12.
58. Aschcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25:1-10.
59. Ho VC. The use of cyclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150:1-10.
60. Food and Drug Administration (FDA). Cyclosporine FDA package insert. Available from: URL: <http://accessdata.fda.gov/Scripts/eder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Ovrvie&DrugName=CYCLOSPORINE>. Pristupljeno 9. siječnja 2009.
61. Yoon HS, Yoon JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007;18:286-90.

62. Kaštelan M. Psorijaza i lichen planus. U: Šitum M. ur. Smjernice u dijagnostici i liječenju najčešćih dermatozia i tumora kože. Zagreb, Naklada slap, 2012.
63. Electronic Medicine Compendium. STELARA. Available at: <http://emc.medicines.otg.uk/medicine/21425/SPC/Stelara+45+mg+solutio+for+injection/>. Accessed 23 February 2009.
64. Vržogić P, Jakić-Razumović J, Pašić A. Effects of naphthlan on epidermal proliferation activity and CD3, CD4 and CD8 lymphocyte count. Acta Dermatovenerol Croat. 2003;11:65-9.
65. Abels DJ, Kattan-Byron J. Psoriasis treatment at Dead Sea: a natural selectiv ultraviolet phototherapy. J Am Acad Dermatol 1985; 12:639-643.
66. Pašić A, Lipozenčić J. Prirodni lijekovi činitelji u dermatologiji. U: Ivanišević G. Ur. Prirodni lijekovi činitelji u Hrvatskoj. Knjiga izlaganja na znanstvenom skupu 29. siječnja 2000; 66-72.

## **ŽIVOTOPIS**

Tina Žagar rođena je u Rijeci, 22. prosinca 1989. godine. Pohađala je Osnovnu školu "Gornja Vežica". Nakon završene osnovne škole upisala je Prvu riječku hrvatsku gimnaziju, opći smjer. Maturirala je 2008. godine. Nakon završene gimnazije upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultet u Rijeci.

Živi u Rijeci.