

Klinički oblici i liječenje psorijaze

Barić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:184:487204>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dora Barić

KLINIČKA SLIKA I LIJEČENJE PSORIJAZE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dora Barić

KLINIČKA SLIKA I LIJEČENJE PSORIJAZE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari, izvanredni profesor

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Katedri za dermatovenerologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Marija Kaštelan, dr.med.
2. prof.dr.sc. Ines Brajac, dr.med
3. prof.dr.sc. Srđan Novak, dr.med

Rad sadrži 50 stranica, 3 slike i 69 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Veliko hvala prof.dr.sc. Larisi Prpić Massari na iznimnoj pomoći i vodstvu, uloženom vremenu i iskazanom strpljenju tijekom izrade diplomskog rada.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji

Popis skraćenica i akronima

PsA - psorijatični artritis

SpA - skupina bolesti spondiloartritisa

RA - reumatoidni artritis

AS - ankilozirajući spondilitis

RF - reumatoidni faktor

anti-CPP - anti-ciklični citrulinirani peptid

HLA - sistem leukocitnih antigena (*human leukocyte associated antigen*)

DIP - artritis distalnih interfalangealnih zglobova

PASI - indeks za procjenu težine i proširenosti psorijaze (*psoriasis area and severity index*)

BSA - engl. *body surface area* , metoda procjene zahvaćene površine tijela

DLQI - engl. *dermatological life quality index*, skala procjene kvalitete života

UVB - engl. *ultraviolet B*, oblik fototerapije

PUVA - engl. *psoralen and ultraviolet A* , fotokemoterapija

IL - interleukin

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. KLINIČKI OBLICI PSORIJAZE	4
3.1. Vulgarna psorijaza (Kronična plak psorijaza)	4
3.2. Kapljičasta psorijaza (Eruptivna psorijaza).....	5
3.3. Pustulozna psorijaza.....	6
3.4. Eritrodermijska psorijaza.....	8
3.5. Inverzna psorijaza (psorijaza fleksornih regija).....	8
3.6. Psorijaza noktiju.....	9
3.7. Psorijatični artritis.....	10
4. DIJAGNOSTIKA PSORIJAZE.....	12
4.1 PASI score.....	13
4.2 BSA (Body surface area).....	14
4.3 DQLI skala.....	14
5. LIJEČENJE PSORIJAZE.....	15
5.1 Lokalna terapija	15
5.1.1 Keratolitici.....	15

5.1.2. Topički kortikosteroidi.....	16
5.1.3 Analози vitamina D.....	17
5.1.4 Cignolin.....	18
5.1.5 Retinoidi.....	19
5.1.6 Naftalanoterapija.....	20
5.1.7 Fototerapija.....	20
5.1.8 Fotokemoterapija.....	22
5.2. Standardna sustavna terapija.....	23
5.2.1 Retinoidi.....	23
5.2.2 Metotreksat.....	24
5.2.3 Ciklosporini.....	25
5.3 Sustavna biološka terapija.....	27
5.3.1 TNF-α inhibitori.....	28
5.3.2. Inhibitori IL-12 i IL-23.....	29
5.3.3 Inhibitori IL-17.....	30
5.3.4. Inhibitori IL-23.....	31
5.3.5. Inhibitor fosfodiesteraze PDE4.....	31
6. RASPRAVA.....	32

7. ZAKLJUČAK.....	35
8. SAŽETAK.....	37
19. SUMMARY.....	38
10. LITERATURA.....	39
11. ŽIVOTOPIS.....	49

1. UVOD

Psorijaza (od grčke riječi *psora* što znači svrbež i sufiksa *-iasis* što znači stanje, akcija) je kronično- recidivirajuća upalna bolest kože s genetskom predispozicijom od koje u svijetu boluje 2 – 3% pučanstva (1, 2). Prevalencija bolesti je od 0,09% do 11 %, što čini više od 100 milijuna oboljelih u svijetu, te je samim time veliki javno-zdravstveni problem (3). U Hrvatskoj od psorijaze boluje od 1,6 do 2% stanovnika (4, 5). U svijetu postoji više od milijun ljudi sa predispozicijom za oboljevanje, ali samo uz odgovarajuću kombinaciju unutarnjih i vanjskih čimbenika bolest se može klinički ispoljiti. Bolest može započeti u dječjoj dobi, kada je prva epizoda aktivirana streptokoknim faringitisom. Razlikujemo dva oblika vulgarne psorijaze, tip I – oblik koji se nasljeđuje, započinje u mlađoj životnoj dobi, odnosno prije 40. godine, i težeg je tijeka te tip II, oblik koji se javlja sporadično, ne nasljeđuje se, javlja se u kasnijoj životnoj dobi odnosno nakon 40. godine i obično je blažeg kliničkog tijeka (6, 7).

Pojava psorijaze povezana je sa pojačanom infiltracijom limfocita T kako u dermisu tako i u epidermisu, dermalnih dendritičkih stanica, Langerhansovih stanica i neutrofila koji su posljedično uključeni u predočavanje stranih antigena, te lučenje TNF- α , interferon- γ i IL-12/23 citokina. Stres je najčešći okidač, uz lijekove, kožne ozljede (Köebnerov fenomen) i infekcije (5, 6).

Psorijaza nije samo kožna bolest, nego upalna multisistemska bolest uz koju se u 15% slučajeva razvija i psorijatični artritis, jedan od najčešćih komorbiteta psorijaze (8, 9). Pacijenti s psorijazom također imaju veći rizik obolijevanja od dijabetesa, hipertenzije, hiperlipidemije i pretilosti, a to su redom čimbenici rizika za

kardiovaskularne bolesti (10, 11, 12). Incidencija dijabetesa je čak za 27% veća u oboljelih od psorijaze nego u zdravih pojedinaca (13, 14).

Iako razlikujemo četiri osnovna tipa psorijaze, najčešće kožne promjene su eritematoskvamozne papule i plakovi prekriveni srebrnim ljuskama. Predilekcijska mjesta na tijelu su laktovi, koljena, vlasište i lumbosakralna regija. Postoji širok raspon terapije koji se primjenjuje ovisno o težini bolesti, te komorbiditetima samog bolesnika a razlikujemo lokalnu terapiju u koju spadaju lokalni kortikosteroidi, salicilati, kalcipotriol i fototerapija te standardnu sustavnu i biološku terapiju (5, 6, 15, 16).

2. SVRHA RADA

Psorijaza je složena bolest kože i zglobova često praćena nastankom komorbiditeta poput arterijske hipertenzije, dijabetesa i depresije. Svrha ovoga rada je prikazati razlike u kliničkoj prezentaciji psorijaze, te dati uvid u načine liječenja, budući da ispravno postavljena dijagnoza te pravovremena i učinkovita terapija dovode do dugoročne remisije bolesti, smanjuju mogućnost nastanka komorbiditeta i pozitivno utječu na kvalitetu života bolesnika.

3. KLINIČKI OBLICI PSORIJAZE

S obzirom na izgled kožnih promjena, te njihovu lokalizaciju, psorijaza se može podijeliti na nekoliko kliničkih oblika: vulgarna ili kronična plak psorijaza, eruptivna ili kapljičasta psorijaza, pustulozna psorijaza te eritrodermijska psorijaza. Nešto rjeđi oblici su inverzna psorijaza i psorijaza noktiju, a u 15-20% bolesnika javlja se i psorijatični artritis.

3.1. Kronična plak psorijaza

Kronična plak psorijaza najčešći je oblik psorijaze i javlja se u 85-90% pacijenata. Obilježena je dobro definiranim, okruglim do ovalnim plakovima sa srebrnim ljuskicama na površini. Predilekcijska mjesta su ekstenzorne strane ekstremiteta kao što su laktovi i koljena, vlasište, retroaurikularno, periumbilikalno i perianalno (15, 17). Lezije mogu međusobno konfluirati, ili u središtu regredirati, te tako nastaju prstenasti i cirkularni oblici nalik zemljopisnoj karti što se naziva *psoriasis geographica*. Uklanjanjem ljuski s površine plaka dolazi do sitnog točkastog krvarenja odnosno Auspitzovog fenomena. Pojava lezija se može izazvati mehaničkom traumom što se naziva Koebnerovim fenomenom. Tijek bolesti je kroničan s remisijama i egzacerbacijama (5,6) (Slika 1).



Slika 1. Kronična stacionarna psorijaza

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

3.2. Kapljičasta psorijaza (Eruptivna psorijaza)

Više od 30% oboljelih od psorijaze prvu epizodu bolesti doživi prije dvadesete godine života u obliku kapljičaste psorijaze (*psoriasis guttata*) potaknute streptokoknim faringitisom ili virusnom infekcijom gornjeg respiratornog traka koji se javljaju 1-2 tjedna prije same psorijaze. Smatra se da do kožnih lezija dolazi zbog sličnosti streptokoknog proteina s antigenom keratinocita što dovodi do ukrižene imunološke reakcije. Lezije kapljičaste psorijaze obilježene su papulama ili manjim plakovima promjera do 1 cm, razasutim po trupu i ekstremitetima, bez posebnih predilekcijskih mjesta. Kapljičasti oblik se može spontano povući kroz nekoliko tjedana do mjeseci te

puno povoljnije reagira na terapiju od kronične plak psorijaze. Dijagnostički je uputno uzeti bris ždrijela kako bi se isključila streptokokna infekcija. Trećina djece nakon što preboli kapljičastu psorijazu, razvije kasnije vulgarnu psorijazu (5, 6).

3.3 Pustulozna psorijaza

Psoriasis pustulosa ili pustulozna psorijaza je oblik psorijaze kojega karakteriziraju pustule ispunjene bijelim, sterilnim sadržajem. Prema smještaju i težini lezija pustulozna psorijaza se dijeli na generalizirani (von Zumbush) i lokalizirani oblik. Lokalizirani oblik se nadalje dijeli na *psoriasis palmoplantaris pustulosa* (Barber-Königsbeck) koji se javlja na dlanovima i tabanima te na *acrodermatitis continua suppurativa* (Hallopeau) koji zahvaća vrškove prstiju i nokte (14).

Generalizirani oblik pustulozne psorijaze je rijetka i ozbiljna bolest s mogućim smrtnim ishodom. Bolest obično počinje eritemom na kojem se onda javljaju brojne sitne, sterilne pustule. Bolest je praćena visokom temperaturom, zimicama i tresavicama, a u krvnoj slici nerijetko nalazimo i leukocitozu (14).

Psoriasis pustulosa palmoplantaris (Barber-Königsbeck) lokalizirani je i recidivirajući oblik pustulozne psorijaze te ga obilježeni dubokim pustulama na površini dlanova i tabana. Okolna koža je ružičasta, tanka i glatka, prekrivena tanjim ili debljim ljuskama. Sam tijek je kroničan, traje nerijetko i godinama uz nepotpune remisije ili pogoršanja koja dovode do ograničene mobilnosti (14,9).

Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) rijedak je oblik lokalizirane

psorijaze karakteriziran kroničnim izbijanjem sterilnih seroznih pustula u predjelu distalnih falangi. Bolest obično počinje na jednom prstu ruke nakon traume. Nokat zahvaćenog prsta često je promjenjen u smislu onihodistrofije i oniholize (Slika 2)(5,6,9).



Slika 2. Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovnerologiju, KBC Rijeka

Psoriasis vulgaris cum pustulationem poseban je oblik psorijaze koji nastaje akutnim izbijanjem pustula unutar kroničnih plakova, obično djelovanjem lokalnih provocirajućih čimbenika poput cignolina ili nakon prekida korištenja topičkih kortikosteroida. Na sličan način nastaje i psorijaza zbog preosjetljivosti na sunce (*light-sensitive psoriasis*) kada nakon prevelikog izlaganja suncu unutar područja kože zahvaćenih sunčevim opeklinama nastaju psorijatične morfe (6, 14).

3.4. Eritrodermijska psorijaza

Eritrodermijska psorijaza (*psoriasis erythrodermica*) je oblik psorijaze obilježen eritemom te pitirijaziformnim ljuštenjem cijelog tijela uključujući lice, dlanove i stopala. Taj teški, nestabilni i po život opasni oblik može biti prva prezentacija psorijaze no češće se javlja kao pogoršanje kroničnog oblika. Bolest je praćena febrilitetom, zimicama ili tresavicama. Nokti mogu biti opsežno promjenjeni a u težim slučajevima mogu i nedostajati. Predisponirajući faktori su sistemno uzimanje kortikosteroida i njihovo naglo uklanjanje, neprimjereno korištenje lokalnih kortikosteroida, prethodne fototerapije, izrazit emocionalni stres ili neka druga bolest koja je prethodila, poput infekcije. Kod bolesnika nalazimo i povećanje limfnih čvorova kao rezultat dermatopatske limfadenopatije, a dolazi i do gubitka tekućine, bjelančevina i topline transpiracijom i ljuštenjem upaljene kože (5, 6).

3.5. Inverzna psorijaza (psorijaza fleksornih regija)

Iako je psorijaza bolest koja zahvaća pretežno ekstenzorna područja tijela, ponekad se može javiti i u fleksornim regijama poput glutealnih nabora, aksila, prepona, nabora ispod grudi, retroaurikularnih nabora i glansa neobrezanog penisa. Plakovi su obično jarko crveni, glatki, blistavi, ljuskanje je minimalno a površina može biti vlažna i macerirana s pokojom fisurom i pukotinom. Fleksornu psorijazu mogu izazvati infekcija, trenje, vrućina i Koebnerov fenomen (5, 6).

3.6. Psorijaza noktiju

Na zahvaćenim noktima vide se punktiformne udubine (*psoriasis punctata unguium*), žućkaste mrlje, oniholiza, a nokti su zadebljani, namreškani i lomljivi. Osim noktiju, često je zahvaćena i koža zaslona nokta (*paronychia psoriatica*). Oniholiza nastaje odvajanjem nokta od ležišta koje je zahvaćeno psorijazom. Nokt se odvaja na nepravilan način, te ploča požuti uz vidljiva područja "uljnih mrlja" i stvaranje subungunalnog debrisa (Slika 3)(17, 18).



Slika 3. Psorijaza noktiju

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

Kombinacija ovih promjena je karakteristična za psorijazu, te pruža dokaze za potvrdu dijagnoze kada su promjene na koži dvosmislene ili odsutne. Učestalost zahvaćanja noktiju kod psorijaze varira 30 - 50% a obično se događa istovremeno s kožnom bolešću, iako se može pojaviti i kao izolirani nalaz. Psorijaza noktiju negativno utječe na bolesnikove svakodnevne aktivnosti (5, 6, 17).

3.7. Psorijatični artritis

Psorijatični artritis (PsA) kronična je seronegativna spondiloartropatija od koje oboljeva 5% - 42% bolesnika s psorijazom. U Hrvatskoj učestalost artritisa kod bolesnika sa psorijatičnim promjenama na koži iznosi 15,3% (9, 19). Može se javiti u bilo kojoj dobi, a podjednaka je učestalost u žena i muškaraca. Uočen je visoki rizik (>50%) obolijevanja kod prvih srodnika. Kao i kod psorijaze, u nastanku psorijatičnog artritisa ulogu imaju imunogenetski i određeni vanjski čimbenici. Istraživanjem izražaja HLA molekula potvrđena je povezanost s antigenima HLA sustava, kao što su HLA B13, HLA B17, HLA B27 i drugima (20).

PsA zahvaća i periferni i aksijalni skelet s obilježjima erozivnog artritisa na perifernim zglobovima te ankilozirajućih promjena na kralježnici i sakroilijakalnim zglobovima. Primarna lezija je entezitis, gdje dolazi do stvaranja proupalnih medijatora koji sekundarno izazivaju sinovitis okolnog zgloba sa svim karakteristikama kronične upale. Moguća prisutnost ekstraartikularnih očitovanja u bolesnika s aksijalnim psorijatičnim artritisom (uveitis, fibroza pluća, aortitis) također pogoršava bolesnikovo stanje, no općenito se može reći da PsA ima bolju prognozu od reumatoidnog artritisa (20,21).

Simptomi bolesti su različiti i ovise o distribuciji i zahvaćanju skeletnih lezija. Kožne promjene i promjene na noktima najčešće prethode zgobnim očitovanjima. Zahvaćenost noktiju javlja se u više od 80% bolesnika s psorijatičnim artritisom, u usporedbi s 30% bolesnika s nekomplikiranom psorijazom. Vodeći su reumatski simptomi bol, zakočenost i oteklina zgloba te bolnost enteza (pete, trtične kosti, spine

ilijake i dr.) (17).

Bolest se klinički najčešće očituje asimetričnim poliartritisom gdje su najčešće zahvaćeni distalni interfalangealni zglobovi (DIP) i kralježnica i polientezitisom, a potom slijede mono/oligoartritis i daktilitis. Subjektivno su prisutni bol i otok zahvaćenih zglobova. Opći simptomi su rijetki. Bolest je postupno progresivna te se trajanjem iste razvijaju kontrakture i deformacije prstiju i drugih zglobova, što rezultira značajnom funkcionalnom nesposobnošću. Zglobni simptomi, prisutnost evidentnih psorijatičnih promjena na koži i noktima te odsutnost RF-a uvjet su za sigurno postavljanje dijagnoze PsA (prema revidiranim dijagnostičkim kriterijima Molla i Wrighta) (20). Kod aktivne zglobne bolesti ubrzana je sedimentacija eritrocita i povišena je razina ostalih reaktanata akutne upale. Katkad se u serumu uočava blaga anemija i poliklonska hipergamaglobulinemija, a u 10-20% bolesnika i hiperuricemija koja prvenstveno ovisi o aktivnosti kožne bolesti. Radiološka slika karakterizirana je zahvaćenošću DIP zglobova s erozijama i periostalnom reakcijom (23).

4. DIJAGNOSTIKA PSORIJAZE

Za pravodobno i pravovaljano prepoznavanje psorijaze od iznimne važnosti su anamnestički podaci koji uključuju podatke o vremenu nastanka lezija, nedavno preboljelim infekcijama, stresu ili uzimanju lijekova, te detaljan klinički pregled.

Dijagnoza se potvrđuje patohistološkom analizom (24). Psorijazu treba diferencijalno dijagnostički razlikovati od stanja poput pityriasis rosea, sekundarnog psorijaziformnog sifilisa, seboreičnog dermatitisa i numularnog ekcema. Eritrodermijsku psorijazu treba razlikovati od stanja poput atopijskog dermatitisa, alergija na lijekove i kožnog limfoma. Psorijatične promjene na noktima se mogu zamijeniti za onihomikoze, a u razlikovanju može pomoći nativni mikološki preparat i mikološka kultura. Psorijatične promjene na licu i vlasištu se često zamijene za seboroični dermatitis, a kod psorijatičnih promjena u predjelu dlanova i stopala potrebno je isključiti dermatomikozu, kontaktni alergijski dermatitis te nasljedne palmo–plantarne keratodermije (24, 25).

S obzirom na izgled i proširenost kožnih promjena psorijazu dijelimo na blagu, srednje tešku i tešku. Stupanj težine bolesti određuje se ljestvicama od kojih se najčešće primjenjuje PASI indeks i BSA. Budući da je psorijaza bolest koja zahvaća vidljive dijelove tijela znatno je narušena kvaliteta života kod većine bolesnika što se procjenjuje ljestvicom kvalitete života (DLQI).

4.1. PASI indeks

Za procjenu težine i proširenosti psorijaze koristi se PASI indeks (od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*). U četiri regije tijela, primjerice glava, trup, te gornji i donji ekstremiteti, ocjenjuje se površina kože zahvaćena psorijatičnim lezijama ocjenom od 0-6 gdje 0 znači nezahvaćanje te regije a 6 100% zahvaćenje regije, te jačina eritema, infiltracije i deskvamacije s ocjenom od 0 do 4 gdje 0 znači odsutnost eritema/infiltracije/deskvamacije, a 4 znači jaku prisutnost navedenih obilježja.

Potom se zbroj eritema, infiltracije i deskvamacije pojedine regije množi se s numeričkom vrijednosti regije tijela i s postotkom proširenosti lezija u određenoj regiji prema formuli:

$$\text{PASI} = 0,1 \times (\text{Eg} + \text{Ig} + \text{Dg}) \times \text{Pg} + 0,3 \times (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt}) \times \text{Pt} + 0,2 \times (\text{Er} + \text{Ir} + \text{Dr}) \times \text{Pr} + 0,4 \times (\text{En} + \text{In} + \text{Dn}) \times \text{Pn},$$

gdje E znači eritem, I infiltracija i D deskvamacija regije glave (g), trupa (t), te gornjih ekstremiteta (r) i donjih ekstremiteta (n).

Vrijednosti PASI indeksa mogu varirati od do 72. PASI indeks se koristi u početnoj procjeni proširenosti bolesti u određenog bolesnika na osnovi čega se određuje terapija, kao i za kasniju za procjenu djelovanja različitih vidova terapije, posebice bioloških lijekova (26).

4.2. BSA (Body surface area)

BSA (od engl. *body surface area*) je također metoda kojom određujemo postotak zahvaćenosti površine kože psorijatičnim lezijama. Nešto je jednostavnija od PASI indeksa. BSA koristi "pravilo devetke", koje je izvorno razvijeno za procjenu površine opekline. Definirana je kao pokrivenost glave i vrata od 9%, svaka ruka 9%, 9% za noge, i 9% za svaki od 4 kvadranta trupa, ostavljajući 1% za genitalije. Zahvaćenost manje od 5% označava blagu psorijazu, od 5 do 10% umjerenu, dok teška psorijaza znači zahvaćenost više od 10% tjelesne površine (26).

Također, možemo primjeniti i "metodu dlana". Površina bolesnikovog dlana je 1% površine tijela, te gledamo koliko dlanova ima koža zahvaćena psorijatičnim lezijama. Ova metoda je vrlo brza i korisna kod bolesnika koji imaju velike plakove, dok je teže primjenjiva kod bolesnika s manjim, pogotovo kapljičastim, diseminiranim lezijama (26, 27).

4.3. DLQI indeks

Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI) je upitnik od deset pitanja koji se koristi za mjerenje utjecaja kožne bolesti na kvalitetu života oboljele osobe. Namijenjen je osobama starijim od 16 godina, a ovim upitnikom nastoji se ocijeniti utjecaj bolesti na svakodnevne aktivnosti, kao što su kupovina i briga o domaćinstvu, nošenje odjeće, uključenost u slobodne aktivnosti, sport, rad ili studij te bliske odnose s partnerom.

Zbrajanjem bodova za svako pitanje dobiva se vrijednost koja kolerira s utjecajem bolesti na kvalitetu života oboljelog (26, 27, 28).

5. LIJEČENJE PSORIJAZE

Prije same odluke o liječenju psorijaze, nužna je procjena težine bolesti prethodno opisanim metodama PASI i BSA indeksa, te DQLI indeksa, kao i podaci o bolesnikovoj dobi, kliničkom obliku bolesti, radnoj sposobnosti, te općem stanju (29, 30).

5.1. Lokalna terapija

Blagi oblici bolesti liječe se lokalnom terapijom u koju spadaju keratolitici, lokalni kortikosteroidni preparati, analozi vitamina D, cignolin i lokalni retinoidi. U lokalnu terapiju mogu se uvrstiti i fototerapija ultraljubičastim (od engl. *Ultraviolet-UV*) B zrakama, te naftalanoterapija. Njega kože emolijensima je također sastavni dio svakog liječenja psorijaze (5, 6, 29, 30, 31).

5.1.1. Keratolitici

Keratolitici su preparati kojima se uklanjaju ljuske, direktnom primjenom na psorijatična žarišta. Najprimjenjivaniji keratolitik je 3 do 5% salicilna kiselina u bijelom vazelinu, koja se koristi za promjene na koži trupa i udova, dok se na dlanovima i

tabanima, zbog izrazite debljine ljuski koristi njena 10 do 15% koncentracija. Kod djece i na velikim površinama tijela salicilna kiselina se ne preporuča zbog visokog stupnja adsorpcije i potencijalne sustavne toksičnosti (29).

5.1.2. Lokalni kortikosteroidi

Lokalni kortikosteroidi su protuupalni, antiproliferativni, imunosupresivni i vazokonstriktivni lijekovi, te lijek prvog izbora u blagim oblicima bolesti. Mogu se podijeliti na kortikosteroide s nižom ili višom potentnošću svrstane u 4 jakosne skupine na osnovu usporedbe s jačinom hidrokortizona prve skupine (32).

Kortikosteroidi s nižom potentnošću koriste se ograničeno vrijeme za psorijatične promjene na licu, intertriginoznim područjima, područjima s tankom kožom i kod dojenčadi. U drugim područjima kože tijela i kod odraslih, koriste se sredstva srednje ili visoke jačine, dok bolesnici s debelim, kroničnim plakovima zahtijevaju liječenje kortikosteroidima s najvećom potentnošću, kao što je klobetazol. Nakon početnog pozitivnog kliničkog odgovora prihvaćena je praksa postupno smanjenje ili jakosne kortikosteroidne skupine ili broja nanošenja (32).

Lokalni kortikosteroidi djeluju vrlo brzo, te smanjuju upalu i kontroliraju svrbež. U početku primjene kortikosteroida rezultati su najbolji, međutim uskoro nastaju tahifilaksija ili tolerancija, a lijek postaje manje učinkovit s daljnjom upotrebom. Pacijenti pamte početni odgovor i nastavljaju s lokalnim kortikosteroidima u očekivanju kontinuirane učinkovitosti. Međutim, lokalni kortikosteroidi se primjenjuju maksimalno

do 3 tjedna kod psorijaze, jer duža primjena je povezana s povećanim rizikom od kožnih nuspojava kao što su atrofija kože, teleangiektazije i sistemska apsorpcija. Za pojačanje učinka lokalnih kortikosteroida, koristi se okluzija plastičnom, odnosno najlonskom folijom, što međutim može povećati opasnost od lokalnih nuspojava. Remisije nakon primjene lokalnih kortikosteroida su obično kratke i plakovi se mogu vratiti ubrzo nakon završetka liječenja. Preparati u obliku otopina i sprejeva korisni su za psorijazu vlasišta i obraslih dijelova. Intralesionalna injekcija triamcinolon acetonida u manja žarišta dovodi do dobre i brze regresije, te dugotrajne remisije, iako kod većih koncentracija triamcinolon acetonida postoji veća opasnost od atrofije (32).

5.1.3. Analози vitamina D

Analozi vitamina D3 inhibiraju proliferaciju i poboljšavaju diferencijaciju epidermalnih stanica. Oni su učinkoviti, sigurni i dobro se podnose za kratkoročno i dugoročno liječenje psorijaze. Koristi se u količini do do 100 g na tjedan budući da prekoračenje ove tjedne doze može dovesti do hiperkalcemije. U skupinu analoga vitamina D3 spadaju kalcipotriol i takalcitol (5,6).

Kalcipotriol u obliku kreme i gela se koristi za lezije kože, dok se formulacije u obliku gela i otopine koriste za psorijazu vlasišta. Nije učinkovit kao betametazon valerat, ali nema atrofije koja se javlja kao nuspojava terapije lokalnim kortikosteroidima što je značajno za dugoročno liječenje vlasišta. Primjena od 6 do 8 tjedana dovodi do 60 do 70% poboljšanja kožnih lezija. Primjena kalcipotriola dva puta dnevno je mnogo

učinkovitija od primjene jednom dnevno. Tretman kalcipotriolom može proizvesti blagi iritantni kontaktni dermatitis na mjestu primjene, posebice na licu i intertriginoznom području (5,6).

Često se koristi i otopina koja sadrži kalcipotriol i betametazon dipropionat, odnosno kombinira analog vitamina D i kortikosteroid. Primjenjuje se jednom dnevno i indicirana je za lokalno liječenje psorijaze u odraslih od 18 godina i starijih. Otopina se može koristiti tijekom 4 do 8 tjedana kako bi se psorijaza stavila pod kontrolu, te potom stanje održavati primjenom jednom tjedno (5,6,33).

Kalcitriol je nova formulacija masti. Ima slična svojstva kao kalcipotriol i koristi se na isti način. Ograničena je na 200 g / tjedan i predstavlja lijek kategorije C trudnoće. Potreban je oprez u bolesnika koji primaju dodatke kalcija, tiazide ili visoke doze vitamina D (5, 6, 33, 34).

5.1.4. Cignolin

U lokalnoj terapiji psorijaze do prije 10 godina često se koristio i cignolin. U nižim koncentracijama, do 0,5% primjenjivao se na uobičajen način, odnosno premazivao se 2x dnevno na psorijatične kožne promjene u višim koncentracijama (1 do 4%) po metodi kratkotrajnog kontakta (od engl. *short contact therapy*). Terapija se sastojala u nanošenju cignolina na psorijatične kožne promjene u tajanju od 20 minuta do sat vremena, nakon čega se krema skidala, a žarišta se se obasjavala različitim dozama UVB svjetla. Međutim, zbog iritacija koje je cignolin izazivao na mjestu primjene, te zbog

bojenja kože i odjeće već se dugo vremena samo iznimno primjenjuje (5, 35, 36).

5.1.5. Lokalni retinoidi

Lokalni retinoidi su derivati vitamina A dobiveni prirodnim ili sintetskim putem, koji se u koži hidroliziraju u aktivni metabolit, odnosno tazaroteničnu kiselinu, koja vezivanjem za retinoične receptore u jezgri djeluje na smanjenje diferencijacije i proliferacije keratinocita, te ekspresiju upalnih medijatora u dermisu i epidermisu. Od retinoida za lokalnu primjenu najčešće koristimo tazaroten (35,36).

Tazaroten dolazi u dvije koncentracije kao 0,05% ili 0,1% preparat, a dostupan je i u dvije formulacije, kao gel i krema. Krema se koristi za lezije trupa, dok je gel primjereniji za obrasle dijelove tijela kao što je vlasište. Kao česta nuspojava same kreme kod većine bolesnika nastaje iritacija, koja je veća što je veća koncentracija preparata. Iriracija se može smanjiti upotrebom retinoida u nižoj koncentraciji, retinoida u kombinaciji s hidratantnim sredstvima ili lokalnim kortikosteroidima ili primjenom u kratkom kontaktu s kožom nakon čega se preparat ispiri. Primjenom s lokalnim kortikosteroidom retinoid može spriječiti atrofiju kože uzrokovanu upotrebom kortikosteroida. Liječenje se sastoji od primjene tazarotena jednom dnevno i topikalnog steroida približno 12 sati kasnije.

Lokalni retinoidi se mogu kombinirati i s fototerapijom. Pacijenti koji su liječeni UVB-om i tazarotenom reagirali su povoljnije od pacijenata koji su liječeni samo UVB terapijom. Ako se tazaroten doda fototerapiji, doze UVB-a se smanjuju za najmanje jednu

trećinu. Tazaroten ostaje kemijski stabilan kada se koristi zajedno s UVB ili UVA fototerapijom. Tazaroten je teratogeni retinoid i stoga se izbjegava uporaba u trudnoći (37, 38, 39).

5.1.6. Naftalanoterapija

Liječenje naftalanoterapijom se provodi u Naftalanu, specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju u Ivanić Gradu. Naftalanoterapija označava primjenu naftalanskog ulja kao prirodnog lijekovitog čimbenika u liječenju psorijaze. Dobiva se preradom posebne vrste nafte, koja se naziva naftalanska nafta, a čije je nalazište nedaleko Ivanić Grada. Naftalansko ulje je žuta tekućina, posebnog mirisa. Može se primjenjivati u obliku kupki u kadama u koje su bolesnici uronjeni do visine ramena, tijekom 12-14 minuta dnevno, pri temperaturi naftalanskog ulja od 34°C do 36°C. Drugi način primjene je premazivanje cijele ili dijelova kože naftalanskim uljem ili naftalanskom kremom. Terapija naftalanskim uljem se može kombinirati s UVB terapijom ili helioterapijom. Učinak naftalanoterapije je imunosupresivan i dijelom keratolitičan, te rezultira smanjenjem crvenila, infiltrata i ljusaka što u konačnici dovodi do regresije kožnih promjena. Za sada nisu opažena štetna djelovanja naftalanoterapije (40).

5.1.7. Fototerapija

Fototerapija podrazumijeva liječenje psorijaze UVB svjetlom. Indicirana je za pacijente sa kroničnom stacionarnom psorijazom kod koje zahvaćena površina tijela iznosi

do 30%, kapljičastom psorijazom ili palmoplantarnom psorijazom, koji nisu dobro reagirali na lokalne oblike terapije. Budući da je UVB lakša za primjenu i ne uključuje primjenu oralnih fotosenzibilizirajućih lijekova, češće je terapija izbora od fotokemoterapije (41).

Smatra se da UVB svjetlo utječe na smanjenje sinteze DNA i tako djeluje na normalizaciju stanične kinetike u oboljelih. Pored toga, UVB svjetlo dovodi do otpuštanja prostaglandina, mijenja ekspresiju citokina te djeluje kao imunomodulator. Postoji dvije vrste UVB fototerapije koje se koriste u kliničkoj praksi: širokospektralna UVB jačine zračenja 280 - 320 nm, te uskospektralna UVB fototerapija sa radijacijom od 311 nm. Budući da se uskospektralna UVB fototerapija pokazala učinkovitijom kod većine dermatoza, širokospektralni oblik se niti ne koristi (41).

Prije početka liječenja, potrebno je odrediti minimalnu eritemsku dozu (MED), odnosno minimalanu količinu energije potrebnu za nastanak eritema 24 sata nakon obasjavanja. Početna fototerapijska doza može varirati od 0,75 do 0,9 MED-a. Iako postoje razne sheme učestalosti obasjavanja i duljine trajanja, obično se obasjavanje provodi tri puta tjedno u trajanju od 1.5 - 2 mjeseca. Nakon toga može se prijeći na terapiju održavanja od 1 puta tjedno još nekoliko mjeseci do prekida liječenja. Nažalost, remisija izazvana UVB fototerapijom je obično privremena, a njezino trajanje pokazuje značajne individualne varijacije (6, 41).

5.1.8. Fotokemoterapija

Fotokemoterapija ili poznatija kao PUVA terapija sastoji se od obasjavanja kože UVA zračenjem uz prethodnu primjenu fotosenzibilizatora. Ona u psorijazi djeluje antiproliferacijski, apoptotički te imunosupresivno, utjecajem na otpuštanjem posrednika imunoloških i upalnih reakcija. Psoraleni djeluju na inhibiciju sinteze DNA i stanične diobe. Fotosenzibilizatori se mogu primjeniti kao tablete peroralnim putem, otopljeni u vodi kao kupke (*PUVA kupke*), te u obliku kreme (*PUVA krema*). Kod peroralne PUVA terapije bolesnici uzimaju propisanu dozu fotosenzibilizatora metoksipsoralena otprilike 2 sata prije nego što se izlože pažljivo izmjerenoj količini UVA zračenja.

Minimalna fototoksična doza (MPD) se određuje nakon uzimanja psoralena i obasjavanja UVA svjetlom te je ona doza koja uzrokuje stvaranje eritema 72 sata nakon obasjavanja. Obasjavanje se započinje sa 75% MPD-e, a provodi se dva sata nakon primjene psoralena, 2 - 4 puta tjedno. Iz te skupine psoralena najčešće se primjenjuje 8-metoksipsoralen (8-MOP) u dozi 0.6 mg/kg tjelesne težine ili rjeđe 5-metoksipsoralen (5-MOP) u dozi od 1.2 mg/kg tjelesne težine (41).

Rane neželjene pojave mogu biti eritem, mučnina, nagon na povraćanje i tzv. *PUVA-svrbež* u 14 - 25.5% bolesnika na terapiji, dok kasne pojave uključuju poremećaje pigmentacije, aktinička oštećenja i povećan rizik nastanka epidermalnih tumora kože. Kao posljedica uzimanja peroralnog psoralena može doći do porasta transaminaza (5, 6, 41).

5.2. Standardna sustavna terapija

Za srednje tešku i tešku vulgarnu psorijazu, te za eritrodermijsku i generaliziranu pustuloznu psorijazu indicirana je sustavna terapija. Također se ova terapija koristi i za blaže oblike vulgarne psorijaze, koji ili nisu dobro odgovorili na lokalnu terapiju ili zbog smještaja psorijatičnih lezija znatno utječu na kvalitetu života (vlasište, genitalna regija). Od standardne sustavne terapije primjenjuju se retinoidi, metotreksat i ciklosporin.

5.2.1 Retinoidi

Sustavni retinoidi su derivati vitamina A i svoje djelovanje ostvaruju inhibicijom IL-6 posredovane aktivacije Th17 stanica te povećavaju koncentraciju cAMP ovisne protein kinaze i time usporavaju proliferaciju epidermalnih stanica. Od sustavnih retinoida u liječenju psorijaze najčešće se primjenjuje acitretin (42).

Acitretin je oralni retinoid koji se kao monoterapija, primjenjuje u liječenju pustularne i eritrodermijske psorijaze, dok je u kombinaciji s PUVA ili UVB terapijom indiciran za plak psorijazu. Obično terapija počinje s nižom dozom (10 do 25 mg / dan) i povećava se kako bi se pronašla odgovarajuća ravnoteža između djelotvornosti i tolerancije nuspojava (42).

Od nuspojava treba istaknuti teratogenost acitretina. Obavezna je kontracepcija mjesec dana prije uvođenja lijeka, za vrijeme trajanja liječenja i tri godine poslije ukidanja lijeka. Razlog tome je esterifikacija acitretina u etretinat koji godinama ostaje nakupljen u masnom tkivu. Stoga se ne propisuje mladim ženama koje mogu zatrudnjeti

u razdoblju od 3 godine. U dozama od 50 mg na dan ili više, mukokutane nuspojave su česte i uključuju heilitis, konjunktivitis, gubitak kose, promjene na noktima, suhu i "ljepljivu" kožu. Također u visokim dozama dovodi do povećanja vrijednosti jetrenih enzima, kolesterola i triglicerida. Glavobolja je mogući znak pseudotumora mozga. Visoke doze retinoida i dugotrajno liječenje mogu izazvati kalcifikacije ligamenata i skeletnih hiperostoza, koje su ireverzibilne (37, 43).

5.2.2. Metotreksat

Metotreksat je antagonist folne kiseline koji inhibira dihidrofolat reduktazu što dovodi do smanjene koncentracije timidina i purina, te posljedično i do smanjene sinteze DNA. Na taj način suprimira proliferaciju epidermalnih stanica, a djeluje i protuupalno i imunomodulatorno (5).

Metotreksat se primjenjuje za liječenje teških oblika vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa, i kod većine bolesnika dovodi do vrlo dobre i dugotrajne remisije. Metotreksat je relativno siguran lijek i dobro se podnosi. Obično se daje kao jedna tjedna oralna doza ili u tri doze u 12-satnim intervalima tjedno. Kod prve primjene lijeka uputno je koristiti "test dozu" od 5mg uz praćenje laboratorijskih nalaza. Ako su nalazi uredni uvodi se terapijska doza lijeka koja može varirati od 10 - 15mg tjedno. U slučaju pogoršanja doza se može povećati do maksimalne doze koja iznosi 25mg tjedno (5, 44).

Najozbiljnija kratkotrajna nuspojava je toksičnost koštane srži, dok je hepatotoksičnost najčešći dugoročni štetni učinak. Metotreksat se izlučuje iz organizma

mokrenjem, te se kod starijih bolesnika koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju koriste niže doze lijeka. Nuspojave metotreksata uključuju mučninu, anoreksiju, umor, ulkus i stomatitis, blagu leukopeniju, trombocitopeniju i makrocitnu anemiju. Prebacivanje između trostrukog doziranja, tjednog oralnog doziranja i intramuskularnog doziranja može smanjiti ove reakcije. S dugotrajnim liječenjem mogu se razviti fibroza jetre ili pluća (44).

Metotreksat je teratogen i nije propisan za trudnice. Žene generativne dobi moraju primjenjivati kontracepciju za vrijeme liječenja metotreksatom i tri mjeseca po prestanku terapije. Lijek također može privremeno utjecati na plodnost muškaraca.

Metotreksat uzlazi u interakciju s brojnim lijekovima kao što su salicilati, sulfonamidi, difenilhidantoin i neki antibiotici, na način da ti lijekovi smanjuju vezanje metotreksata na serumski albumin, i dovode do povećane razine metotreksata u serumu. Time se povećava i toksično djelovanje metotreksata. Do slične posljedice dovodi i interakcija s nekoliko drugih lijekova, uključujući kolhicin, ciklosporin A (CsA), probenecid, salicilate i sulfonamide koji dovode do smanjene bubrežne tubularne ekskrecije metotreksata i njegovih povišenih razina u serumu (44).

5.2.3. Ciklosporin

Ciklosporin je selektivni imunosupresiv koji vezanjem za ciklofilin A inhibira kalcineurin, te tako blokira sintezu upalnih citokina poput IL-2 i interferona gama potrebnih za aktivaciju limfocita-T. Primjenjuje se u liječenju teške, vulgarne psorijaze, te

za pustuloznu, eritrodermijsku i psorijazu noktiju u dozi 2.5 do 5mg/kg dnevno, a upotrebljava se intervalno tijekom 4-12 tjedana ili do poboljšanja. Lijek se ne smije rabiti u kontinuitetu dulje od dvije godine (45).

Najčešće nuspojave su hipertenzija i poremećaji bubrežne funkcije. Mogu se pojaviti slabost ili umor, mučnina, glavobolje i opći alglički sindrom. Podrhtavanje ruku, parestezije ili preosjetljivost na vruće i hladne podražaje pojavljuju se pri višim dozama. Ovi simptomi obično nestaju kako se terapija nastavlja. Može se pojaviti hipertrihoza a povećana razina mokraćne kiseline može izazvati giht. Povećanje razine triglicerida (> 750 mg / dl) javlja se u 15% bolesnika.

Da bi se izbjegle nuspojave standardne sustavne terapije prijašnjih godina se koristila rotacija nekoliko terapijskih metoda, odnosno tzv. rotacijska terapija. Obično su se rotirale terapije poput UVB, metotreksata, retinoida i ciklosporina u intervalima od približno 1 do 2 godine. Primjenu ciklosporina neposredno prije ili posebno nakon PUVA terapije treba izbjegavati zbog mogućih sinergističkih učinaka kancerogenosti. Danas, s pojavom biološke terapije kao izuzetno učinkovite i dugoročno sigurne terapije, rotacijska shema primjene standardnih sustavnih lijekova je napuštena (45, 46).

5.3 Biološka terapija

Biološki lijekovi su monoklonska protutijela ili fuzijski proteini koji se sintetiziraju koristeći rekombinantnu DNA tehnologiju. Vežu se za specifične molekularne ciljeve i na taj način blokiraju imunopatogenetski put nastanka psorijatične lezije, a nemaju multiorganske štetne učinke kao što je slučaj s acitretinom, ciklosporinom i metotreksatom (69).

Biološki lijekovi koje koristimo u liječenju psorijaze dijele se u nekoliko skupina, ovisno o ciljnim antigenima na koje djeluju. To su inhibitori TNF- α , inhibitori IL-12/23, inhibitori IL-17, te nedavno registrirani inhibitori IL-23 (69).

Svi su oni namijenjeni za liječenje srednje teških do teških oblika psorijaze, i to kod bolesnika koji nisu reagirali, ne podnose ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita sustavna lijeka, uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat. Dodatni kriteriji za njihovu primjenu su psorijatični artritis te zahvaćenost vidljivih dijelova tijela kao što su lice i nokti. Budući da lijekovi imaju imunosupresivan učinak prije početka terapije treba kod bolesnika isključiti postojanje latentne tuberkuloze (TBC), aktivne infekcije, demijelinizirajuće bolesti, maligna stanja te kongestivnu srčanu bolest i trudnoću (69).

Također, po uvođenju lijeka bolesnici moraju izbjegavati cijepljenje živim i živim atenuiranim cjepivima. Istraživanja pokazuju odgovarajuće, ali atenuirane imunološke odgovore na mrtva virusna cjepiva kao što su cijepljenje protiv gripe i pneumokokno cjepivo (5, 6).

5.3.1 *TNF- α inhibitori*

TNF- α inhibitori spadaju u najstarije biološke lijekove u terapiji psorijaze. Budući da inhibiraju i fiziološki učinak TNF- α , kod ovih bolesnika postoji najveća opasnost od reaktivacije latentne tuberkuloze i hepatitisa. Od ostalih komplikacija moguće su reakcije na mjestu primjene, respiratorne infekcije i supresija koštane srži (47).

U skupinu TNF- α inhibitora za liječenje psorijaze spadaju infliksimab, adalimumab i etanerecept (41).

Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo na TNF- α . Daje se intravenski u dozi od 5mg/kg tjelesne težine u 0. tjednu, nakon 2 tjedna, nakon 4 tjedna i potom svakih 8 tjedana. Registriran je za liječenje srednje teške i teške vulgarne psorijaze, ali zbog brzog i snažnog djelovanja postoje radovi o vrlo dobroj učinkovitosti kod eritrodermijske i generalizirane pustulozne psorijaze. Budući da lijek sadrži mišje proteine mogućnost nastanka neutralizirajućih protutijela je velika i nastaje nakon duže primjene. Postoji praksa primjene niske doze metotreksata s ciljem smanjenja formiranja antitijela protiv infliksimaba i, stoga, održavanja kliničke učinkovitosti (52).

Etanerecept je fuzijski protein koji se veže na TNF- α receptor i na taj način sprečava vezanje TNF- α na vlastiti receptor, te blokira učinak TNF- α . Kao i ostali TNF- α inhibitori primjenjuje se u liječenju srednje teških i teških oblika vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa. Iako mu je djelovanje nešto sporije i slabije od ostalih TNF- α inhibitora, ima bolji sigurnosni profil te se primjenjuje u odjece od šeste godine života (51).

Etanerecept se primjenjuje po shemi od 50mg 1 x tjedno, dok se kod djece dozira ovisno o tjelesnoj težini, odnosno 0.8 mg/kg/tjelesne težine jednom tjedno. U studiji liječenja etanerceptom djece u dobi od 4 godine i adolescenata koji su imali psorijazu u plakovima, 57% bolesnika postiglo je 75% poboljšanje psorijaze (PASI 75) u usporedbi s 11% onih koji su primali placebo (P <.001). Liječenje etanerceptom u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom općenito je dobro podnošeno, a učinkovitost je zadržana kroz 96 tjedana (51).

Adalimumab je humano monoklonsko protutijelo koje se se s visokim afinitetom veže za topive i transmembranske TNF- α molekule. Primjenjuje u početnoj dozi od 80 mg s.c., te potom u dozi od 40mg s.c., svaki drugi tjedan. Klinički odgovor se očituje u obliku 75%-om poboljšanju kožnih promjena u 53-80% bolesnika obično u periodu nakon četiri tjedna (48,49).

Budući da se radi o potpuno humanom monoklonskom protutijelu, učestalost nastanka neutralizirajućih protutijela i gubitka učinkovitosti je manja nego kod infliksimaba. U studijama je učinkovitost adalimumaba bila je dobro održana tijekom više od 3 godine kontinuirane terapije kod pacijenata s početnim PASI 75 odgovorima (48, 49, 50).

5.3.2 Inhibitori IL-12 i IL-23

U skupinu inhibitora IL-12 i 23 spada **ustekinumab**. To je humano protutijelo protiv p40 podjedinice zajedničke za oba citokina, IL-12 i 23, te tako ustekinumab

posljedično inhibira njihov protuupalni učinak. Daje se ovisno o tjelesnoj težini oboljeloga u dozi od 45mg s.c. (kod osoba sa tjelesnom težinom ispod 100kg) ili u dozi od 90 mg s.c. (kod osoba sa tjelesnom težinom iznad 100 kg) (6, 53).

Indikacije su srednje teška i teška vulgarna psorijaza kod odraslih, te kod djece starije od 12 godina budući da je sigurnosni profil ustekinumaba jako dobar. Učinak kod psorijatičnog artiritisa je slabiji od TNF- α inhibitora, iako se pokazalo da vrlo dobro djeluje na entenzitis i daktilitis kod bolesnika sa početnim simptomima psorijatičnog artiritisa. Ustekinumab ostvaruje stabilan klinički odgovor tijekom vremena te se bez nastanka rezistencije može koristiti dugo vremena, što je njegova prednost pred TNF-inhibitorima (54, 55, 56).

5.3.3 Inhibitori IL-17

Interleukin-17 ciljana biološka terapija je učinkovita za liječenje srednje teške i teške psorijaze i psorijatičnog artritisa. U skupinu interleukina-17 spadaju dva lijeka registrirana na hrvatskom tržištu: **sekukinumab** i **iksekizumab**.

Sekukinumab je anti-IL-17A monoklonalno antitijelo, čija je standardna doza 300mg s.c. jednom tjedno prvih pet tjedana, a zatim jednom svaka četiri tjedna, iako je nekim pacijentima već doza od 150mg dovoljna. Iksekizumab je humano monoklonalno antitijelo protiv IL-17A, čija je standardna doza 160mg prvi tjedan, te svaki drugi tjedan 80mg, a nakon 6 terapija, terapija se uzima svaka četiri tjedna. Budući da ovi lijekovi neselektivno inhibiraju učinke IL-17, pacijenti na

terapiji inhibitorima IL-17 mogu razviti upalne bolesti crijeva, a povećana je i učestalost kandidijaze (60).

5.3.4 Inhibitori IL-23

Guselkumab je humani imunoglobulin G1 lambda monoklonalno antitijelo koje djeluje ciljano na p19 podjedinice IL-23. Standardna doza je 100mg prvi i četvrti tjedan te poslije toga svakih osam tjedana. Njegova učinkovitost u liječenju psorijatičnog artritisa i dalje se ispituje. Nakon šesnaestog tjedna korištenja PASI 75 je imalo 85,1% dok je PASI 90 imalo 73,3% pacijenata. Nuspojave su upale gornjih dišnih puteva, tineja, herpes, atalgija, proljev i gastroenteritis (61).

5.3.5 Inhibitor fosfodiesteraze PDE4

Apremilast, inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom i bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalnih simptoma, počinje se s manjim rastućim dozama prvi tjedan do terapijske doze od 30mg dva puta dnevno. Pacijentima se savjetuje oprez u slučaju pojave ili pogoršanja depresije, te negativnih i suicidalnih misli (54, 57, 58, 59).

6. RASPRAVA

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna bolest kože, uzrokovana sinergističkim djelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika, od kojih su najznačajniji stres, infekcije i neki lijekovi. Bolest je patohistološki obilježena pojačanom proliferacijom i poremećenom diferencijacijom epidermisa nastalom pod utjecajem proupalnih citokina. Pojačano lučenje citokina tipa 1, tipa 17 i tipa 22 je ponajviše rezultat aktivacije limfocita T iako u složenom imunološkom lancu zbivanja značajnu ulogu imaju i dendritične stanice, NK stanice i NKT stanice (62).

Psorijaza je bolest, koja osim kože zahvaća i zglobove, a nerjetko je udružena s drugim bolestima i stanjima, odnosno komorbiditetima. Pojava komorbiditeta korelira sa stupnjem težine psorijaze, a i broj komorbiditeta je veći što su trajanje psorijaze i dob bolesnika veći. U bolesnika s psorijazom povećana je učestalost kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II, hipertenzije, pretilosti, dislipidemije, upalnih bolesti crijeva i depresije (63).

Proupalni citokini tipa 1, kao što su TNF-alpha, IFN-gama, IL-2, a koji se pojačano luče u bolesnika s psorijazom dovode do nastanka inzulinske rezistencije, te je kod ovih bolesnika rizik za oboljevanje od dijabetesa tipa II 2,5 puta veća (64). Ti isti citokini inhibiraju aktivnost lipoprotein lipaze, te stimuliraju sintezu masnih kiselina u jetri što rezultira povišenim vrijednostima triglicerida, LDL i VLDL kolesterola kod psorijatičara (65).

Dislipidemija i inzulinska rezistencija nadalje dovode do otpuštanja vazodilatacijskih čimbenika u endotelnim stanicama što zajedno s citokinima tipa 1 i 17

dovode do ekspresije adhezijskih molekula, endotelne upale i disfunkcije te stvaranja aterosklerotskog plaka koji je čimbenik razvoja srčanog odnosno moždanog udara. Srčanom i moždanom udaru pogoduje i hipertenzija, koja je također učestalija kod oboljelih od psorijaze, zbog pojačanog lučenja renina i angiotenzin-konvertirajućeg enzima u plazmi oboljelih (66).

Interleukin-23 kojeg luče Th17 limfociti T u psorijatičnom plaku djeluje i na endotel crijeva s posljedičnom pojavom upalne bolesti kao što su Chronova bolest i ulcerozni kolitis. Te su bolesti 3-4x češće u oboljelih od psorijaze nego u općoj populaciji (67).

Psorijaza je bolest koja primarno zahvaća kožu, vidljiva je okom i predstavlja psihološki teret za oboljelog. Nije rijetkost da su psorijatičari socijalno izolirani radi neukog stava običnog puka da je psorijaza zarazna bolest. Ta stigmatizacija oboljelih, kao i otežano bavljenje nekim poslovima, sportskim aktivnostima ili uspostavljanje prijateljstava i ljubavnih odnosa pogoršava kvalitetu života u znatno većoj mjeri nego koronarna bolest srca, kronična opstruktivna bolest pluća ili dijabetes melitus. Prevalencija anksioznosti u psorijatičara je 30%, a depresije 60%, a oko 10% bolesnika s psorijazom ima suicidalne misli. Također se smatra da proupalni citokini koji se pojačano luče kod psorijaze, osobito TNF-alpha djeluju neuromodulatorno i dodatno potiču nastanak depresivnih osjećaja (68).

Iz svega navedenog vidljivo je da je psorijaza složena bolest kože, nedovoljno jasne etiologije, povezana s kormobiditetima i znatnim pogoršanjem kvalitete života, gdje pravovremeno i pravovaljano dijagnosticiranje i liječenje dovodi do nestanka nagđujućih

kožnih plakova, ali i smanjenja rizika od komorbiditeta te pozitivnog utjecaja na kvalitetu života ovih bolesnika.

7. ZAKLJUČCI

1. Psorijaza je kronična upalna bolest kože, u čijem nastanku genetski čimbenici i čimbenici okoliša, kao što su stres, infekcije i neki lijekovi, igraju glavnu ulogu.
2. Bolest je patohistološki obilježena epidermalnom proliferacijom i infiltracijom upalnih stanica u dermisu, što dovodi do stvaranja psorijatične kožne morfe.
3. Oboljeli od psorijaze imaju sklonost razvoju raznih komorbiditeta poput psorijatičnog artritisa, kardiovaskularnih bolesti, hipertonije, dijabetes melitusa i depresije.
4. S obzirom na izgled i lokalizaciju kožnih promjena, psorijaza se dijeli u više kliničkih oblika od kojih su najčešći vulgarna psorijaza ili kronična plak psorijaza, kapljičasta psorijaza, pustulozna psorijaza, te eritrotermijska psorijaza.
5. S obzirom na proširenost kožnih promjena bolest se dijeli na blagu, srednje tešku i tešku psorijazu, što se procjenjuje skalama težine bolesti, poput PASI indeksa i BSA indeksa.
6. Blagi oblici psorijaze liječe se lokalnom terapijom, koja uključuje salicilate, lokalne kortikosteroide, analoge vitamina D i lokalne retinoide, dok se za srednje teške i teške oblike primijenjuju standardni sustavni lijekovi poput metotreksata, sustavnih retinoida i ciklosporina, fotokemoterapija i biološka terapija.
7. Psorijaza je bolest koja zbog svog izgleda predstavlja i psihički teret za oboljelog. Nije rijetkost da su psorijatičari socijalno izolirani i značajno je ugrožena kvaliteta njihovog života.
8. Pravovremeno i pravovaljano dijagnosticiranje i liječenje psorijaze dovodi do

nestanka nagrđujućih kožnih plakova, ali i smanjenja rizika od komorbiditeta te pozitivnog utjecaja na kvalitetu života ovih bolesnika.

8. SAŽETAK

Psorijaza je autoimuna, multigenetska bolest kože, čiji mehanizam nasljeđivanja nije u potpunosti utvrđen. U svijetu se pojavljuje u 1 do 3% populacije, a u Hrvatskoj u 1,6% populacije. Može započeti u djetinjstvu, potaknuta streptokoknim faringitisom ili u odrasloj životnoj dobi. Psorijaza je kronična bolest, karakterizirana ponavljajućim egzacerbacijama praćenim periodima remisije, te je emocionalno i fizički iscrpljujuća. Jako veliki broj ljudi u svijetu ima genetski potencijal za nastanak psorijaze, ali se samo uz odgovarajuću kombinaciju vanjskih i unutarnjih čimbenika bolest može klinički ispoljiti. Najčešći okidači su stres, virusne i bakterijske infekcije te neki lijekovi. Razlikujemo četiri osnovna klinička oblika psorijaze: kronična plak psorijaza, kapljičasta psorijaza, pustulozna psorijaza i eritrodermijska psorijaza. Kronična plak psorijaza najčešći je oblik psorijaze. Karakterizira ga pojava oštro-ograničenih, eritematoznih plakova pokrivenih srebrnkastim ljuskama. Predilekcijska mjesta su vlasište, laktovi, koljena i sakralno područje. Najčešći komorbiditet u psorijazi jest psorijatični artritis koji zahvaća 30 – 40% bolesnika, iako točni epidemiološki podaci nisu poznati. Istraživanja imunopatogeneze psorijaze omogućila su razvoj specifičnih i učinkovitih lijekova, poput biološke terapije, koja je znatan napredak u odnosu na standardnu terapiju zbog visoke učinkovitosti i dobre sigurnosti novih lijekova.

9. SUMMARY

Psoriasis is an autoimmune, multigenetic skin disease whose inheritance mechanism is not fully established. In the world it appears in around 1 to 3% of the population, and in Croatia the prevalence is 1.6% of the population. It usually starts in childhood when the first episode is triggered by streptococcal pharyngitis. Psoriasis is a lifetime disease characterized by chronic and recurrent exacerbations followed by remission periods. This disease is both physically and emotionally exhausting. Studies have shown that millions of people in the world have the potential to develop psoriasis, but only with the appropriate combination of external and internal factors the disease can be clinically present. The most common disease triggers are stress, infections and various drugs. Four clinical forms of psoriasis are described: chronic plaque psoriasis, eruptive psoriasis, pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis with chronic plaque psoriasis being the most common form of psoriasis. It is characterized by the appearance of sharp-bound erythematous plaques covered with silver scales. The predilection sites are: scalp, elbows, knees and sacral area. The most common comorbidity in psoriasis is psoriatic arthritis that affects 30-40% of patients, although accurate epidemiological data are not known. Psoriasis immunopathogenesis studies have allowed the development of the new specific and effective drugs, such as biologic therapy, which is a significant advance in psoriasis treatment due to the high efficacy and good safety profile.

11. LITERATURA

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496–509.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–85.
3. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30–year follow-up of a population–based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168:1303–10.
4. Barišić-Druško V, Paljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;146:178–9.
5. Habif, Thomas P. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy.* Edinburgh: Mosby, 2004.
6. Rook A, Burns T. *Rook's Textbook of Dermatology.* Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2010.
7. Lipozenčić J, Pašić A. Kliničke i imunološke značajke psorijaze u djece. *Paediatr Croat,* 2001;45(1):91-187.
8. Šakić, D., Badovinac, O., Delija, A., Amerl-Šakić, V., Gerakarov, S., Andrlon-Bušić, D. i Soldo-Jureša, D. (2006). Prevalencija psorijaze i psorijatičnog artritisa u dvije fizijatrijske ambulante. *Medica Jadertina,* 36 (3-4), 83-86.

9. Ritchlin C, Fitzgerald O. Psoriatic and Reactive Arthritis: A Companion to Rheumatology. Maryland Heights, Mosby, 2007. str. 4.
10. Krueger JG, Mehta NN, Shlyankevich J. Accumulating Evidence for the Association and Shared Pathogenic Mechanisms between Psoriasis and Cardiovascular–Related Comorbidities. *Am J Med*, 2014, 127, 1148-1153.
11. Rezaković S, Georgieva M, Počanić L. Psorijaza, kardiovaskularni rizik i antihipertenzivni lijekovi. *Cardiologia Croatica*, Zagreb, 2014;563-5.
12. Boehncke, S., Salgo, R., & Garbaviciene, J. (2011). Effective continuous systemic therapy of severe plaque type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1187-93.
13. Šitum M, Kaštelan M, Brajac I, Stanimirović A, Čeović R i dr. Psorijaza, Mali priručnik za bolesnike s psorijazom,. *Život u mojoj koži*. Zagreb, 2011.
14. Pašić A. Eritemoskvamoze i papulozne dermatoze. U: Lipozenčić j. i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb, 2008:217-26.
15. Šimić Lj, Šimić D, Zeljko-Penavić J. Psoriasis vulgaris. U: *Dermatovenerologija*. Mostar 2014; 99-102.
16. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation Medical Board. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis

- Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr;62(4):655-62.
17. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56(6):392-398.
18. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*. 2016 Apr;76(6):675-705.
19. Jajić Z, Assadi G. Učestalost psorijatičnog artritisa u populaciji bolesnika s psorijazom. *Acta Med Croatica*. 2003;57:323-6.
20. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR- a comparative study. *Acta Reumatol Port*. 2013;38(3):172-8.
21. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Oct;24(5):589-604.
22. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, Prpić Massari L, Brajac I, Krnjević Pezić G. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku iliječenje vulgarne psorijaze. *Lijec Vjesn*, 2013, 135, 7-8.
23. Henseler T, Schmitt-Rau K, A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*, 2008, 47, 1019–1023.
24. Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. *Lancet*

- 2007;370:272–84.
25. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416–30.
 26. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 125: 659-664.
 27. Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 50.
 28. Basra MK, Salek MS, Camilleri I, Sturkey R, Finlay AY. "Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data". *Dermatology* 2015; 230 (1): 27-33.
 29. Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005;64:87–90.
 30. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque type psoriasis. *Dermatology* 2005;210:179–81.
 31. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56, 31.

32. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008, 58, 826–850.
33. Neri L, Miracapillo A. Treatment adherence and real-life effectiveness of topical therapy in patients with mild or moderate psoriasis: uptake of scientific evidence in clinical practice and dermatologists' preferences for alternative treatment options. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(1):19-26.
34. Augustin M, Mrowietz U, Bonnekoh B, Rosenbach T, Thaçi D, Reusch M, Ardabili M, Reich K. Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D₃ analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(8):667-82.
35. Svendsen MT, Jeyabalan J, Andersen KE, Andersen F, Johannessen H. Worldwide utilization of topical remedies in treatment of psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2017 Aug;28(5):374-383.
36. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017 Jul-Aug;8(4):235-245.
37. Heath MS, Sahni DR, Curry ZA, Feldman SR. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(9):919-927.
38. Tanghetti E, Lebwohl M, Stein Gold L. Tazarotene Revisited: Safety and Efficacy

- in Plaque Psoriasis and Its Emerging Role in Treatment Strategy. *J Drugs Dermatol*. 2018 Dec 1;17(12):1280-1287.
39. Gaikwad J, Sharma S, Hatware KV. Review on Characteristics and Analytical Methods of Tazarotene: An Update. *Crit Rev Anal Chem*. 2019:1-7.
40. Vrzogić P, Jakić-Razumović J, Lipozencić J. Naphthalanotherapy reduces angiogenetic factor in psoriatic lesion. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004;12(1):7-11.
41. Abel EA. Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis* 1999;64:339- 42.
42. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb Ab, Zanolli M, Young M, Mcclelland P. Consensus Conference: Acitretin In Combination With Uvb Or Puva In The Treatment Of Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.
43. Higa S, Devine B, Patel V, Baradaran S, Wang D, Bansal A. Psoriasis treatment patterns: a retrospective claims study. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jun 17:1-7.
44. Rajitha P, Biswas R, Sabitha M, Jayakumar R. Methotrexate in the Treatment of Psoriasis and Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights, Current Issues and Novel Delivery Approaches. *Curr Pharm Des*. 2017;23(24):3550-3566.
45. Kim WB, Jerome D, Yeung J. *Can Fam Physician*. 2017 Apr;63(4):278-285.
46. Soleymani T, Vasantachart JM, Wu JJ. Comparison of Guidelines for the Use of Cyclosporine for Psoriasis: A Critical Appraisal and Comprehensive Review. *J Drugs Dermatol*. 2016 Mar;15(3):293-301.

47. Haddican MM, Koo JY. Is tuberculin skin testing reliable during anti-tumor necrosis factor-alfa therapy. A case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):195-7.
48. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from reveal. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):241-51.
49. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Aug;63(2):228-34.
50. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the champion trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):1011-8.
51. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, Gottlieb AB, Tying S, Papp KA, Li J, Baumgartner SW. Integrated safety analysis: short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):245-56.
52. Ricceri F, Pescitelli L, Lazzeri L, Prignano F. *Br J Dermatol.* 2017 Dec;177(6):347-348.

53. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;14:1-12.
54. Wcisło-Dziadecka D, Kaźmierczak A, Grabarek B, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L. Are new variants of psoriasis therapy (IL-17 inhibitors) safe? *Int J Dermatol.* 2019.
55. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, Jiang J, Li S, Puig L. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):114-123.
56. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, Menter A, Philipp S, Sofen H, Tying S, Berner BR, Visvanathan S, Pamulapati C, Bennett N, Flack M, Scholl P, Padula SJ. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1551-1560.
57. Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, Bebenek K, Kaźmierczak A. Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ther.* 2017 Nov;30(6).
58. Gooderham M, Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. *BioDrugs.* 2015 Oct;29(5):327-39.

59. Cline A, Cardwell LA, Feldman SR. Advances in treating psoriasis in the elderly with small molecule inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Dec;18(18):1965-1973.
60. Wasilewska A, Winiarska M, Olszewska M, Rudnicka L. Interleukin-17 inhibitors. A new era in treatment of psoriasis and other skin diseases. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(4):247–252.
61. Ibler E, Gordon KB. IL-23 inhibitors for moderate-to-severe psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2018 Sep;37(3):158-162.
62. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 5: 983-94.
63. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7:119-132.
64. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB i sur. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 995-1000.
65. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992; 41:97-101.
66. Ryder KW, Epinette ww, Jay SJ i sur. Serum angiotensin converting enzyme activity in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 1985; 153:143-6.
67. Binus AM, Han J, Qamar AA i sur. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 644-50.
68. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;

139: 846-50.

69. Kaštelan, M., Puizina-Ivić, N., Čeović, R., Jukić, Z., Bulat, V., Simonić, E., ...
Krnjević Pezić, G. (2013). SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE
VULGARNE PSORIJAZE. *Liječnički vjesnik*, 135 (7-8), 0-0. Preuzeto s
<https://hrcak.srce.hr/172484>

12. ŽIVOTOPIS

Dora Barić rođena je u Zagrebu, 31.12.1991. godine . Svoje osnovnoškolsko obrazovanje stekla je u Osnovnoj školi Bistra. 2006. godine upisuje II.gimnaziju u Zagrebu, koju i završava, a 2011. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, kojeg završava ove godine.