

SUSTAVNA TERAPIJA U LIJEČENJU PSORIJAZE: LIJEKOVI PREDBIOLOŠKE ERE

SYSTEMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PSORIASIS: DRUGS OF PREBIOLOGICAL ERA

MARIJANA KURILIĆ, LARISA PRPIĆ-MASSARI, INES BRAJAC, MARIJA KAŠTELAN*

Deskriptori: Psorijaza – dijagnoza, farmakoterapija; Metotreksat – terapijska primjena, način uporabe i doziranje, nuspojave; Ciklosporin – terapijska primjena, način uporabe i doziranje, nuspojave; Acitretin – terapijska primjena, način uporabe i doziranje, nuspojave; Dermatici – terapijska primjena

Sažetak. Psorijaza je kronična, recidivirajuća bolest kože koja traje čitav život. Četvrtina bolesnika boluje od teškog oblika psorijaze koji zahtijeva primjenu sustavne terapije. Unatoč razvoju novih skupina lijekova, tradicionalna terapija i dalje je veoma važna. Metotreksat, ciklosporin i acitretin cijenom su prihvatljiviji i pružaju odličnu kontrolu bolesti. Metotreksat i acitretin dobar su izbor u smislu terapije održavanja, dok je ciklosporin idealan kao intermitentna terapija. Strah od teških nuspojava tradicionalnih lijekova može se izbjeći individualnim određivanjem terapije i pažljivim nadzorom bolesnika.

Descriptors: Psoriasis – diagnosis, drug therapy; Methotrexate – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects; Cyclosporine – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects; Acitretin – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects; Dermatologic agents – therapeutic use

Summary. Psoriasis is a chronic, recurrent skin disease that lasts a whole life. A quarter of adults are suffering from severe forms of psoriasis that requires the application of the systemic treatment. Despite the development of new groups of medicines, traditional therapy is still of great importance. Methotrexate, cyclosporine and acitretin are cost-effective and provide excellent disease control. Methotrexate and acitretin are good choice in terms of maintenance therapy, whereas cyclosporin would ideally be used as intermittent therapy. Fear of serious side effects of traditional drugs can be avoided by setting individualized plan for each patient and careful monitoring.

Liječ Vjesn 2010;132:246–251

Psorijaza je kronična, upalna bolest kože, koja se očituje pojavom multiplih eritematoskvamoznih plakova, najčešće lokaliziranih u području ekstenzornih strana ekstremiteta, laktova i koljena te na koži vlasišta. U prosjeku od psorijaze boluje između 1–3% opće populacije, dok se u Hrvatskoj bilježi 1,55% oboljelih.^{1,2}

Postoji nekoliko kliničkih oblika psorijaze. Najčešća je kronična stacionarna psorijaza obilježena pojavom oštro ocrtanih, slabije ili jače infiltriranih eritematoskvamoznih žarišta koja se pojavljuju na predilekcijskim mjestima kao što su laktovi, koljena, vlasište, lumbalni i periumbilikalni dio. Tijek bolesti je kroničan, s razdobljima pogoršanja, kao i stabilnim razdobljima bolesti.^{3–5} Eruptivna (guttata) psorijaza uglavnom se pojavljuje u djetinjstvu nakon streptokoknih infekcija. Žarišta su sitna, pojavljuju se naglo, a pretežno su rasprostranjena u području proksimalnih dijelova udova te na trupu. Najčešće potpuno prolazi nakon nekoliko mjeseci, no, također, može prijeći u kroničnu stacionarnu psorijazu.⁵ U eritrodermijskoj psorijazi čitava koža je zahvaćena jakim eritemom, uz nazočnost sitnoga pitirijaziformnog ljuštenja.^{4,5} Klinička slika može se razviti naglo ili postupno iz kronične stacionarne psorijaze. Obilježena je i prisutnošću sustavnih znakova upale koji uključuju leukocitozu, ubrzanu sedimentaciju i limfadenopatiju.⁵ Pustuloznu psorijazu označava stvaranje sterilnih pustula, a razlikuju se generalizirani i lokalizirani oblici.^{4,5} Generalizirana pustulozna psorijaza obilježena je pojavom eritematoznih žarišta s brojnim pustulama na površini te često i općim simptomima. Lokalizirani oblik u predjelu dlanova i tabana naziva se palmoplantarna pustulozna psorijaza, dok je nastanak žarišta u području distalnih članaka prstiju obilježje drugog oblika lokalizirane pustulozne psorijaze pod nazivom acrodermatitis continua suppurativa.⁵ U oko 30% obo-

ljelih od psorijaze javlja se i psorijatični artritis obilježen bolnošću, otokom i zakočenošću zahvaćenih zglobova.⁶ Većina bolesnika boluje od blagog oblika bolesti, dok teški oblici pogađaju relativno mali dio populacije.⁷

Nekoliko je metoda za procjenu stupnja težine psorijaze. Jedna se metoda temelji na postotku zahvaćenosti tjelesne površine lezijama – BSA (od engl. Body Surface Area), pa tako zahvaćenost manje od 5% označava blagu psorijazu, od 5 do 10% umjerenu, dok teška psorijaza znači zahvaćenost više od 10% tjelesne površine.^{8,9} Druga metoda procjenjuje stupanj težine kronične stacionarne psorijaze na temelju PASI-ja (od engl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI). PASI je oznaka složenoga bodovnog sustava koji uzima u obzir eritem, induraciju i deskvamaciju lezije te zahvaćeni postotak površine svake od četiri specifične regije tijela (glava i vrat, trup, gornji udovi i donji udovi) te na temelju toga stvara ukupan konačni zbroj, minimalnog iznosa 0 te maksimalnog 72.¹⁰ Pritom PASI veći od 12 znači tešku, od 7 do 12 umjereno tešku, a ispod 7 blagu psorijazu.¹¹ Postoje i metode koje procjenjuju težinu psorijaze na temelju više čimbenika, pa osim površinske zahvaćenosti, uzimaju u obzir i kvalitetu života pojedinca, lokalizaciju lezija te suradljivost bolesnika pri liječenju.¹² Bitno je naime razlučiti tešku psorijazu od psorijaze koja teško pogađa kvalitetu bolesnikova života, stoga se u današnje vrijeme učestalo upotrebljavaju upitnici QoL (od engl. Quality of

* Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (Marijana Kurilić, dr. med.), Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Rijeka; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (doc. dr. sc. Larisa Prpić-Massari, dr. med.; prof. dr. sc. Ines Brajac, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Marijana Kurilić, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka, e-mail: marijana.kurilic@gmail.com

Primljeno 17. kolovoza 2009., prihvaćeno 24. veljače 2010.

Life).¹³ Jedan od njih je dermatološki indeks kvalitete života, DLQI (od engl. Dermatology Life Quality Index) koji sadržava 10 stavki, a u psorijatičnih bolesnika izražava razinu kvalitete života u proteklim tjednima bolesti.¹³

Trajanje psorijaze je kronično, obilježeno periodima remisije i relapsa, što ima nezanemarive ekonomske posljedice, te troškovi liječenja u Sjedinjenim Američkim Državama iznose čak oko 3 milijarde američkih dolara na godinu.¹⁴ Dakle, od iznimne je važnosti za svakoga pojedinog bolesnika s umjerenom teškom do teškom psorijazom odabrati pravi način liječenja uz što manje nuspojave, pri tome imajući na umu i ekonomsku isplativost.

Terapijski pristup u liječenju umjerenog i teškog oblika psorijaze

Budući da se psorijaza različito klinički iskazuje, pristup u određivanju terapije za bolesnike s umjerenom do teškom psorijazom mora biti individualan. U obzir se uzima priroda i opseg bolesti, anatomska lokalizacija, utjecaj na kvalitetu života, pridruženi psorijatični artritis, provocirajući čimbenici (infekcije, lijekovi, stres) i suradljivost bolesnika.^{8,15} Bolesnici se razlikuju i svojim zdravstvenim stanjem te načinom življenja, što bi također trebalo uzeti u obzir.¹² Budući da nema standardnoga terapijskog pristupa, prednosti i nedostaci liječenja moraju se pažljivo procijeniti.¹⁶ Plan liječenja trebalo bi temeljiti na dugoročnoj kontroli bolesti, uzimajući u obzir i očekivanja bolesnika, utjecaj bolesti na kvalitetu života i omjer troška terapije i njezine dobrobiti.⁸

Dok su za kontrolu blage psorijaze često dovoljni lokalni pripravci, bolesnike s umjerenom do teškom psorijazom, koji čine približno četvrtinu ukupnog broja oboljelih, obično treba liječiti fototerapijom ili sustavnom terapijom.² Iako je većina bolesnika dobro podnosi, sustavna terapija zahtijeva kontinuirani nadzor oboljelih zbog njezine dobro poznate toksičnosti i mogućih štetnih utjecaja.¹⁷ Princip liječenja psorijaze podrazumijeva početak liječenja jednim glavnim terapijskim načinom. Monoterapija je, međutim, često neuspješna, stoga se u liječenje uključuju drugi oblici (kombinirana, rotacijska i sekvencijska terapija).¹⁸

Najvažniji tradicionalni sustavni lijekovi za liječenje psorijaze jesu metotreksat, ciklosporin i acitretin.¹⁹ U propisivanju sustavne terapije primjetne su znatne zemljopisne razlike. Dok je metotreksat prvi lijek izbora u terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa u većini zemalja Europe (Njemačka, Francuska) i u SAD-u, u nekima se (npr. Austriji, Danskoj, Nizozemskoj i Portugalu) ordinira kao posljednji u nizu.¹⁶ U Italiji, gdje je ciklosporin najčešće upotrebljavan sustavni lijek, metotreksat je namijenjen za rezistentne slučajeve psorijaze. U Francuskoj i Velikoj Britaniji liječnici rabe kombinaciju metotreksata i ciklosporina.¹⁶ Retinoidi su pak zadnji izbor u više europskih zemalja i obično se rabe u kombinaciji, jer kao monoterapija imaju suboptimalnu učinkovitost u liječenju kronične stacionarne psorijaze.¹⁶

Liječenje umjerene do teške psorijaze metotreksatom

Metotreksat, najstariji sustavni lijek u terapiji psorijaze i danas ostaje jedan od najučinkovitijih.²⁰ U upotrebi je više od 50 godina, otkako je zamijenio aminopterin iz kojega se prvobitno razvio, a potom i održao zbog veće stabilnosti i manje rizičnosti.¹⁷ Rabi se kao antimetabolit u terapiji mnogih zloćudnih bolesti, a njegovo imunosupresivno djelovanje osobito je značajno u terapiji reumatoidnog artritisa i psorijaze.¹⁷ Metotreksat je antagonist folne kiseline. Djeluje

kao kompetitivni inhibitor enzima dihidrofolat-reduktaze, nužne u pretvorbi dihidrofolne (folne) kiseline u tetrahidrofolnu (folničku) kiselinu koja je kao prijenosnik karbonske skupine nužna u sintezi timidilata i purina, prekursora DNA.¹⁷ Inhibicija sinteze timidilata je, čini se, najvažniji učinak metotreksata, što vodi k inhibiciji sinteze DNA i blokadi stanične replikacije u S-fazi. Na taj način koči diobu keratinocita u psorijazi.¹⁷ Osim toga, metotreksat uzrokuje supresiju sekrecije različitih citokina poput interleukina 1 (IL-1), interferona gama (IFN- γ) i čimbenika nekroze tumora α (TNF- α , od engl. tumor necrosis factor alpha).¹⁷ Budući da su proliferirajući T-limfociti 10–1000 puta osjetljiviji na djelovanje metotreksata, neki autori smatraju da je njegovo djelovanje u psorijazi povezano s učinkom na limfocite, a ne na keratinocite.²¹ Konačno djelovanje u upalnom stanju poput psorijaze metotreksat obavlja putem intracelularnog podizanja koncentracije adenozina.²² Ovaj nukleozid je moćan endogeni protuupalni medijator koji ima proapoptotske sposobnosti na T-limfocite, ključne u patogenezi psorijaze.²³ Ostala su važna protuupalna svojstva lijeka da smanjuje kemotaksiju neutrofila i monocita, neutrofilnu infiltraciju epidermisa, nakupljanje granulocita u epidermisu inducirano leukotrijenom B4 i kožni odgovor induciran s C5a te također potiče diferencijaciju keratinocita.²⁴

Metotreksat je indiciran u bolesnika koji su refrakterni na lokalnu terapiju te u kojih postoji kontraindikacija ili nemogućnost provođenja fototerapije (UVB) ili fotokemoterapije (PUVA).¹⁷ Osobito je učinkovit u bolesnika s kroničnom stacionarnom psorijazom koja zahvaća više od 20% površine tijela te za dugoročno liječenje teških oblika psorijaze, uključujući eritrodermijsku i pustuloznu psorijazu, psorijatičnog artritisa, kao i psorijaze noktiju.²⁵

Postoji nekoliko različitih načina doziranja metotreksata u liječenju psorijaze. Povijesno gledano, predlagalo se intermitentno propisivanje triju doza u 12-satnom intervalu jednom na tjedan.²⁶ Danas se metotreksat ordinira u jednoj oralnoj dozi od maksimalno 30 mg jedanput na tjedan.²⁷ Može se dati i intramuskularno, osobito u bolesnika s teškoćama apsorpcije ili s gastrointestinalnim nuspojavama, no nema dokaza koji je način davanja bolji.²⁷ Početna je doza od 5 do 10 mg na tjedan, a povisuje se za 2,5 mg svaka 2–4 tjedna dok ne dođe do vidljivog poboljšanja.^{17,28} Prije početka terapije može se provesti testiranje dozom od 2,5 do 5 mg u svrhu izbjegavanja idiosinkratskih reakcija.¹⁵ Ako bolesnik tolerira testnu dozu, metotreksat je vjerojatno optimalan izbor za dugoročnu kontrolu bolesti.¹⁵ Nakon postizanja određenog cilja, traži se najniža doza održavanja postepenim snižavanjem doze za 2,5 mg na mjesec.⁸

Metotreksat ima niz nuspojave koje zahtijevaju pažljivo praćenje svih bolesnika u kojih se rabi.⁸ Trudnoća, dojenje i istodobna primjena trimetoprim-sulfametoksazola apsolutne su kontraindikacije za primjenu metotreksata, dok su relativne kontraindikacije primjena u bolesnika s klirensom kreatinina <60 ml/min, poremećaji jetrenih enzima, teška zarazna bolest (AIDS, tuberkuloza), hepatitis, mijelosupresija, aktivni peptički ulkus, učestala uporaba alkohola i primjena u nepouzdanog bolesnika.^{17,19,31} Najčešće nuspojave metotreksata, u dozama prikladnim za liječenje psorijaze, jesu opća slabost, gastrointestinalne nuspojave, glavobolje, trajna leukopenija i blago povišenje jetrenih transaminaza.^{7,17,27} Mučnina koja može dovesti do prekida terapije može se ublažiti antiemetičima danim prije metotreksata.²⁷ Usporedna primjena folne kiseline (1–5 mg na dan) može pomoći ublaženju gastrointestinalnih nuspojave i makrocit-

ne anemije.²⁹ Ozbiljna hematopoetska supresija s leukopenijom, anemijom i trombocitopenijom, koja može uzrokovati smrtni ishod oboljele osobe, nastupa u oko 3% bolesnika.²⁰ Najčešće nastaje kao posljedica predoziranja metotreksatom i češća je u starijih ljudi.^{7,30} U tom slučaju postupak izbora je ordiniranje folne kiseline intramuskularno u dozi od 10 mg/m² (ili 20 mg), s ponavljanjem postupka svakih 6 sati.³⁰

Iduća ozbiljna nuspojava je hepatotoksičnost koja za posljedicu može imati fibrozu, hepatocelularnu destrukciju i cirozu jetre.⁷ Osobito su joj podložni potrošači alkohola, pretili osobe i dijabetičari.²⁷ Stoga je preporuka kod postizanja kumulativne doze od 1,5 g metotreksata učiniti biopsiju jetre i ponavljati je kod ponovnog dostizanja idućih 1,5 g.^{17,25} Međutim, s obzirom na to da je biopsija invazivna preraga, sve se češće odabire novi neinvazivni način procjene oštećenja jetre putem određivanja serumske razine aminorterminalnog propeptida prokolagena tipa III (PIIINP) koji u 70% bolesnika uspješno otkriva jetrene promjene.^{32,33} Također, Kremer i sur. su prospektivnom studijom pronašli da su šesterostruki porast aspartat aminotransferaze (AST) iznad normalne razine tijekom 12-mjesečnog perioda ili pad serumskog albumina ispod normale znak jetrene bolesti i zahtijevaju biopsiju jetre.³⁴

Nadalje, metotreksat je poznati teratogen, zbog čega ga žene u reproduktivnom razdoblju ne bi trebale uzimati.²⁷ Ako su na terapiji metotreksatom, žene fertalne dobi neizbježno bi trebale rabiti kontracepciju za vrijeme liječenja te 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja lijeka.³⁵ Zbog težih nuspojava koje bi mogao uzrokovati u novorođenčeta, kontraindiciran je i tijekom dojenja.¹⁶ Budući da lijek djeluje i na spermatogenezu, muškarci bi također trebali rabiti kontracepciju po istim preporukama i u istom razdoblju kao i žene.⁸

Među ostalim rijetkim komplikacijama u literaturi se spominju anagena alopecija, oralne ulceracije, kožne erozije, ataksija, folikulitis, reaktivacija tuberkuloze, plućna fibroza, oportunističke infekcije, limfoproliferativni poremećaji, depresija i drugi psihički simptomi.^{16,17,27} U bolesnika na dugoročnoj terapiji metotreksatom opisana je pojava metastatskoga spinocelularnog karcinoma.²⁷ Tijekom terapije metotreksatom potrebno je nadzirati kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku prvi put prije početka terapije, zatim nakon prvog tjedna terapije, potom svaka dva tjedna sljedeća dva mjeseca, a nakon toga svaka dva do tri mjeseca.²⁸ Bubrežne funkcionalne testove i jetrene enzime potrebno je kontrolirati prije početka terapije, zatim jednom u svaka dva tjedna tijekom prva dva mjeseca, a potom svaka dva do tri mjeseca.^{17,28}

Nužno je obratiti pažnju i na interakcije metotreksata s drugim lijekovima. Kotrimoksazol povisuje razinu metotreksata, dok određeni nesteroidni protuupalni lijekovi interferiraju s njegovom sekrecijom, čime navedene skupine lijekova povećavaju toksične učinke metotreksata.³⁴

Unatoč mogućim nuspojavama, koje se mogu minimizirati pažljivim nadzorom bolesnika, metotreksat ostaje zlatni standard sustavne terapije u liječenju psorijaze i njoj pridruženih zglobnih promjena i promjena noktiju.²⁷ Metotreksat je prikladan i iz praktičnih razloga, a to su niska cijena i mogućnost peroralnog uzimanja.¹⁶

Liječenje umjerene do teške psorijaze ciklosporinom

Ciklosporin je djelotvoran imunosupresiv, ciklički polipeptid, sastavljen od 11 aminokiselina, dobiven iz gljive

Beauveria nivea.⁷ Prvi put se u liječenju psorijaze upotrijebio 1979. godine i potom zadobiva popularnost u 1980-ima.¹⁷

Ciklosporin djeluje imunosupresivno kočenjem prve faze aktivacije T-limfocita.¹⁷ Vežanjem na proteinski receptor ciklofilin, nastaje kompleks koji se veže i inhibira enzim kalcineurin fosfatazu, potreban za aktivaciju specifičnih transkripcijskih faktora u T-limfocitima.¹⁷ Posljedično je inhibirana sinteza interleukina 2 (IL-2) i IFN- γ , citokina koji su važni u stanično posredovanoj imunosti.^{17,27} Također može i izravno utjecati na keratinocite (putem kočenja ekspresije terminalnih biljega diferencijacije te dva ciklin-ovisna inhibitora kinaza p21^{WAF1/Cip1} i p27^{KIP1}, koji su obično potaknuti u diferencijaciji).³⁷

Ciklosporin je indiciran u bolesnika s teškim oblikom kronične stacionarne psorijaze koji nisu imunokompromitirani, a u kojih je konvencionalna terapija nedjelotvorna ili neodgovarajuća.¹⁵ U većine oboljelih monoterapijom se postiže brzo smanjenje plakova od 60 do 80% u razdoblju od 8 do 12 tjedana.³⁸

Početna doza ciklosporina određuje se prema dva načela.¹⁷ U slučaju psorijaze rezistentne na ostale tradicionalne lijekove te za bolesnike u stadiju vrlo aktivne bolesti često se propisuje visoka doza od 5 mg/kg.¹⁷ Prednost ovog pristupa je brz početak djelovanja i naglo poboljšanje, što je dodatno pozitivno i za bolesnikovo psihičko stanje.³⁹ Drugi je način započinjanje terapije nižim dozama od 2.5 mg/kg, podijeljeno u dvije dnevne doze, s postupnim povišenjem doza do 5 mg/kg u razdoblju od 2 do 4 tjedna.^{8,17} Klinički odgovor proporcionalan je dozi lijeka. Postizanjem kliničkog odgovora doza se snižava za 0,5–1 mg/kg na dan sve dok se ne postigne doza održavanja. Terapija bi, idealno, trebala biti intermitentnog tijeka u trajanju od 12 tjedana.^{16,40}

Ciklosporin se može kombinirati s lokalnim preparatima, dok ga s drugim sustavnim lijekovima nije poželjno kombinirati zbog mogućeg udruženog toksičnog djelovanja, što se osobito odnosi na kombinaciju s fototerapijom (UVB) ili fotokemoterapijom (PUVA).¹⁷ Međutim, postoje naznake da kombinacija s metotreksatom u nižim dozama može biti izuzetno korisna za tvrdokorne slučajeve psorijaze.⁴¹

Ciklosporin je apsolutno kontraindiciran u bolesnika s aktivnom infekcijom, primarnom ili sekundarnom imunodeficijencom, pri postojanju prethodnih ili sadašnjih tumora, u osoba s poremećajem bubrežne funkcije, kod nekontrolirane hipertenzije te kod preosjetljivosti na lijek. Također je relativno kontraindiciran kod istodobne primjene druge imunosupresivne terapije, jetrenih bolesti, za vrijeme dojenja te kod alkoholizma i malapsorpcije.^{16,19,28}

Mnoge su nuspojave povezane s ciklosporinom. Glavna od njih je nefrotoksičnost koja je ovisna o dozi. Promjene na bubregu očituju se intersticijskom fibrozom, arterijskom hijalinozom, sklerozom glomerula i tubularnom atrofijom.⁴² Perzistirajuća hipertenzija, češće blagog i umjerenog stupnja, također je česta nuspojava.^{16,17,39} U liječenju ove hipertenzije mogu biti djelotvorni blokatori kalcijevih kanala.^{16,17,19} Ostale lakše nuspojave su gastrointestinalne (mučnina, povraćanje, anoreksija i proljev), glavobolja, artralgijske, mialgijske, parestezije, umor, hipertrihoza, hipertrofija gingiva, akneiformne erupcije, pilarna keratoza, hipomagnezemija, hiperkalemija, hiperuricemija, hiperlipidemija te povišenje razine jetrenih enzima.^{8,17,20,24} U transplantiranih bolesnika povezuje se s pojavom malignoma, i to napose limfoproliferativnih bolesti.^{43,44} Kod takve dugotrajne terapije ciklosporinom, osobito ako se upotrebljavao u kombinaciji s drugim imunosupresivima, opisana je češća

pojava ne-Hodgkinovih limfoma i endokrinih tumora.⁴⁵ U kombinaciji s fototerapijom i fotokemoterapijom opažen je povećani rizik od kožnih karcinoma koji čine čak 50% svih malignoma izazvanih ciklosporinom. Ostali česti malignomi su limfoproliferativni, urogenitalni, gastrointestinalni, respiratorni, hepatocelularni i renalni tumori.^{16,17,27}

Tijekom terapije ciklosporinom najhitnije je pažljivo nadgledanje bolesnika. Jednom na mjesec nužno je nadzirati vrijednosti tlaka, kompletne krvne slike, serumskog kreatinina, ureje, natrija, magnezija i lipida.¹⁷ U slučaju patološkog nalaza doza ciklosporina se mora sniziti, a kontrola navedenih parametara mora se provoditi još i češće. Zbog navedenih nuspojava američke smjernice za terapiju psorijaze predlažu da se liječenje ciklosporinom ne provodi u razdoblju dužem od godine dana.^{16,17,19}

Moguće su interakcije s drugim lijekovima, osobito onima koji se, poput ciklosporina, metaboliziraju sustavom citokroma P-450.^{16,27} Tako renalnu disfunkciju pojačavaju nesteroidni protuupalni lijekovi, aminoglikozidi (gentamicin), amfotericin, ciprofloksacin, klotrimoksazol.^{16,17,19} Razinu ciklosporina povisuju blokatori kalcijevih kanala, doksiciklin, eritromicin, flukonazol i ketokonazol, a snižavaju je rinfampicin, fenitoin, fenobarbiton i karbamazepin.¹⁷

S obzirom na utjecaj lijeka na trudnoću Američka agencija za hranu i lijekove (od engl. Food and Drug Administration, FDA), ciklosporin uvrštava u C-skupinu.^{7,17} Tijekom trudnoće nije apsolutno kontraindiciran iako su opisane pojave prematurnosti i niže porođajne težine čeda.^{16,17,46} Ciklosporin je visoko učinkovit lijek koji se može upotrebljavati u terapiji kronične stacionarne psorijaze, palmoplantarne pustuloze i pustulozne psorijaze, ali uz obavezno praćenje bolesnika.⁴⁷

Liječenje umjerene do teške psorijaze retinoidima

Oralni retinoidi, derivati vitamina A, djeluju putem vezanja na nuklearne receptore čime nadziru transkripciju gena te smanjuju proliferaciju i ujednačuju diferencijaciju keratinocita.⁸

Acitretin je aktivni metabolit etretinata, lijeka koji je nakon pojavljivanja acitretina povučen s tržišta zbog svoje nepovoljne farmakokinetike.⁴⁸ Oba su lijeka svrstana u X. skupinu FDA-kategorizacije s obzirom na utjecaj na trudnoću, no za razliku od dugog vremena poluživota etretinata od 120 dana, acitretin ima puno kraći poluživot od 50 h.¹⁷ Međutim, zbog zadržavanja acitretina u masnom tkivu, nužno je da žene na terapiji ovim lijekom započnu s mjerama kontracepcije mjesec dana prije početka terapije, rabe je čitavo vrijeme trajanja terapije te 2 godine (3 godine u Sjedinjenim Američkim Državama) nakon prestanka uzimanja acitretina.^{8,17} Zbog svojstva alkohola da dovodi do transesterifikacije acitretina u etretinat, konzumacija bilo kakve vrste alkohola zabranjuje se tijekom i minimalno 2 mjeseca nakon ukidanja terapije acitretinom.¹⁸ Moguće fetalne malformacije koje nastaju pod utjecajem retinoida su meningo-mijelokela, meningoencefalokela, multiple koštane deformacije, facijalne dismorfije, niska pozicija uški, visoko nepce i kardiovaskularne malformacije.⁴⁸ U slučaju liječenja izotretinoinom, kontraceptivne mjere se preporučuju tijekom terapije i u razdoblju od samo 4 tjedna nakon prestanka liječenja te je stoga izotretinoin retinoid lijek izbora u mladih žena generativne dobi s teškim oblicima psorijaze, osobito generaliziranom pustuloznom psorijazom.^{7,17}

Učinkovitost monoterapije acitretinom je ograničena. Acitretin je lijek izbora za generaliziranu pustuloznu psorijazu.

rijaz.⁸ Početna doza acitretina je između 25–50 mg na dan, a povlačenje bolesti očekuje se unutar 10 dana.⁴⁹ S druge strane, kronična stacionarna, gutatna ili eritrodermijska psorijaza na monoterapiju odgovaraju puno sporije te je stoga za ove oblike bolja kombinacija acitretina s drugim lijekovima kao što su lokalni emolijensi i kortikosteroidi.^{27,49} Također je za rezistentnu stacionarnu i palmoplantarnu pustuloznu psorijazu izuzetno djelotvorna kombinacija acitretina s PUVA-terapijom (Re-PUVA), što djeluje na smanjenje pustulacije i pomaže nadzoru pridružene hiperkeratoze.^{8,18} Optimalna doza je 25 mg na dan, uzetih 2 tjedna prije početka fototerapije ili istodobno. Nakon postizanja poboljšanja, doza se snizuje na 10 mg na dan ili 25 mg svaki drugi dan.^{50,51} Ako se pak radi o ekfolijativnoj eritrodermijskoj psorijazi, tada se preporučuje metotreksatom ili ciklosporinom postići brzo povlačenje promjena, da bi se potom njihova doza snizila i istodobno uvela niska doza acitretina od 10 do 20 mg na dan, za održavanje nadzora bolesti.¹⁷ Stoga, acitretin koji je za razliku od metotreksata i ciklosporina sporiji u početnom djelovanju, nije pogodan za kratkoročnu terapiju. Korisnija je njegova primjena u cilju dugoročne kontrole bolesti, budući da se znatnije poboljšanje promjena kože očekuje za 4 do 8 tjedana.^{18,28}

U bolesnika s kroničnom stacionarnom psorijazom kombinirana upotreba retinoida uz druga terapijska sredstva pokazala se vrlo učinkovitom.⁹ Moguća je usporedna primjena acitretina s fototerapijom UVB-zrakama, uskospektralnim UVB-zrakama (nbUVB, kratica od engl. narrowband UVB) te s fotokemoterapijom koja podrazumijeva usporednu primjenu fotosenzibilizatora psoralena i UVA-zraka u obliku PUVA-terapije i terapije PUVA-kupkama.⁹ Na taj način retinoidi ubrzavaju odgovor na fototerapiju i fotokemoterapiju, smanjujući broj i trajanje tretmana potrebnih za poboljšanje kliničke slike te također smanjuju kumulativne nuspojave UV zraka. Osim toga, kombiniranom terapijom se potencijalno smanjuju nuspojave acitretina s obzirom na to da mu dnevne doze iznose 10–25 mg, a daju se 1–2 tjedna prije izlaganja fototerapiji ili fotokemoterapiji.⁹ Re-UVB (istodobna primjena acitretina s UVB-terapijom) jedan je od najsigurnijih terapijskih načina u kontroli umjereno teške do teške psorijaze koji ne uzrokuje dugoročne nuspojave.⁹ Re-PUVA je učinkovitija od Re-UVB, osobito u terapiji održavanja, međutim, bolesnici su izloženi većem riziku od obolijevanja od maligniteta, ponajviše spinocelularnog karcinoma. Također, psoraleni induciraju mučninu i uzrokuju fotosenzitivnost te je potrebno zaštititi oči radi prevencije katarakte inducirane PUVA-om i provoditi fotoprotekciju 24 sata nakon izlaganja PUVA-tretmanu.^{9,17} Terapija PUVA-kupkama podrazumijeva lokalnu primjenu otopine psoralena čime se sprječava većina gastrointestinalnih nuspojava. Također, fotosenzitivnost nakon terapije PUVA-kupkama relativno brzo opada.²⁹ NbUVB-terapija rabi UV zrake valne duljine 311 nm te je za nju pokazana veća učinkovitost od širokospektralne UVB-terapije i manji rizik od kožnih maligniteta od PUVA-terapije.⁹ Može se rabiti u trudnica i djece.^{9,15,17}

Nuspojave retinoida su mukokutane.⁴⁸ Česta je suhoća sluznica (nosa, usta, grla, vagine) ovisna o dozi, što može dovesti do heilitisa, epistakse, retinoidnog dermatitisa i kseroftalmije.^{20,27} S višim dozama dolazi i do ljuštenja kože dlanova i tabana, a može se javiti i osjećaj ljepljive kože (zbog odlaganja glikozaminoglikana u epidermisu) te gubitak kose i distrofija noktiju.²⁷ Često se javlja i hiperlipidemija (u obliku hiperkolesterolemije i hipertrigliceridemije) koja može dovesti do pankreatitisa.^{15,48} Ostale moguće

nuspojave su artralgijske, mialgijske, smanjen noćni vid i usporeno zarastanje rana.¹⁶ Rijetke nuspojave su retinoidni hepatitis i pseudotumor cerebri.⁸ Kod kronične uporabe retinoida može doći do razvoja kalcifikacija ligamenata i hiperostoza.^{15,48}

Općenito gledano, retinoidi ne uzrokuju teža oštećenja i zatajenja organa, a nuspojave koje izazivaju mogu se pažljivo nadzirati. U mjesečno praćenje bolesnika trebalo bi uključiti test na trudnoću, nadzor kompletne krvne slike, lipida, jetrenih enzima, bubrenih funkcionalnih testova i kreatinin fosfokinaze.¹⁷ Budući da ne djeluju imunosupresivno, retinoidi mogu imati važnu ulogu u liječenju psorijaze u HIV-pozitivnih bolesnika te onih koji su skloni malignitetima.²⁷ Nedostaci sustavnih retinoida su relativno uska terapijska širina i teratogenost, a unutar skupine acitretin je lijek izbora u terapiji teške psorijaze.²⁷

Zaključak

Psorijaza je kronična, hiperproliferativna, upalna bolest kože čiji tijek obilježava niz remisija i relapsa. U slučajevima umjerene do teške psorijaze lokalna je terapija nedostatna te je nužno donijeti odluku o upotrebi sustavne terapije. Takvu odluku treba donijeti u skladu sa svakim pojedinim bolesnikom, kako u ovisnosti o težini bolesti tako i u odnosu na kvalitetu života i suradljivost bolesnika. Iako je danas vrijeme biološke terapije, tradicionalna sustavna terapija još je uvijek terapijski standard u liječenju psorijaze.

Metotreksat, ciklosporin i acitretin veoma su važni zbog dobre učinkovitosti na povlačenje psorijatičnih promjena te zbog ekonomske isplativosti. Od ukupnog broja sustavnih lijekova metotreksat se izdvaja kao cijenom najisplativiji, a slijedi ga acitretin. Metotreksat je i u današnje vrijeme prvi izbor za slučajeve teške i rezistentne psorijaze, kao i popratnoga psorijatičnog artritisa. Ciklosporin je lijek koji ima sposobnost brzog djelovanja, a zbog izražene toksičnosti trebao bi se upotrebljavati intermitentno, i to u trajanju ne dužem od godine dana. Među retinoidima, najvažniji predstavnik je acitretin koji je bolji u dugoročnom održavanju nadzora bolesti, jer u odnosu na metotreksat i ciklosporin ima sporiji početak djelovanja.

S obzirom na niz štetnih utjecaja koji svaki od navedenih lijekova može uzrokovati, nuždan je individualan pristup terapiji s opsežnim praćenjem bolesnika, koji će omogućiti maksimalnu iskoristivost svih prednosti lijeka, uz minimalnu štetnost.

LITERATURA

- Naldi L, Svensson A, Diepgen T i sur. Randomized clinical trials for psoriasis 1977–2000: the Eden survey. *J Invest Dermatol* 2003;120:738–41.
- Christophers E. Psoriasis-Epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314–320.
- Schon MP, Henning Boehncke W. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899–912.
- Pašić A. Eritematoskvamozne i papulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur., ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, str. 197–216.
- Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. *Braun-Falco's Dermatology*, 3. izd. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009, str. 506–26.
- Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Boulman N, Kessel A, Toubi E. Psoriatic arthropathy: where now? *Isr Med Assoc J* 2009; 11:430–4.
- Georgouras KE, Zagarella SS, Cains GD, Brown PJ. Systemic treatment of severe psoriasis. *Austral J Dermatol* 1997;38:171–82.
- Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272–84.
- Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416–30.
- Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii87–90.
- 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.
- Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S59–69.
- Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:35.
- Sander HM, Morris LF, Phillips CM, Harrison PE, Menter A. The annual cost of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:422–9.
- Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap* 2000;25:1–10.
- 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.
- Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S66–77.
- Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S25–8.
- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649–61.
- Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii83–6.
- Jeffes EW 3rd, McCullough JL, Pittelcow MR i sur. Methotrexate therapy of psoriasis: Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995;104:183–8.
- Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 1993;92:2675–82.
- Mirabet M, Herrera C, Cordero OJ, Mallol J, Lluís C, Franco R. Expression of A2B adenosine receptors in human lymphocytes: their role in T cell activation. *J Cell Sci* 1999; 112:491–502.
- Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301–09.
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478–85.
- Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33–8.
- Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26:438–47.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saigal P i sur. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23Suppl 2:1–70.
- Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;288:466–9.
- Roenigk Jr HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:145–56.
- Mendonca CO, Burden AD. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003;99:133–47.
- Boffa MJ, Smith A, Chalmers RJ i sur. Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1996;135:538–44.
- Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001; 144:100–3.
- Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr i sur. Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316–28.
- Bawle EV, Conard JV, Wiess L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;57:51–5.
- Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:220–5.
- Santini MP, Talora C, Seki T, Bolgan L, Dotto GP. Cross talk among calcineurin, Sp1/Sp3, and NFAT in control of p21WAF1/CIP1 expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 9575–80.
- Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A i sur. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464–75.
- Ho VC. The use of cyclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004;150:1–10.

40. *Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN i sur.* Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150:11–23.
41. *Clark CM, Kirby B, Morris AD i sur.* Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279–82.
42. *Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A i sur.* Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:710–9.
43. *Srivastava T, Zwick DL, Rothberg PG, Warady BA.* Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1999;13:748–54.
44. *Hojo M? Morimoto T, Maluccio M i sur.* Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530–4.
45. *Valdimarsson H.* Immunity during cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1294–8.
46. *Ostensen M, Lockshin M, Doria A i sur.* Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47:iii28–31.
47. *Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BA i sur.* Update on the use of cyclosporine in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155:1–26.
48. *Katz HI, Waalen J, Leach EE.* Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S7–12.
49. *Ling MR.* Acitretin: optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S13–17.
50. *Lebwohl M.* Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S22–4.
51. *Lebwohl M, Drake L, Menter A i sur.* Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544–53.



Vijesti

News



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO INTERNISTIČKO DRUŠTVO

organiziraju

6. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES s međunarodnim sudjelovanjem

**Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska
23.–26. rujna 2010. godine**

Predsjednik kongresa: Prof. dr. sc. Izet Aganović, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Telefon/fax: +385-1-2420517

Kotizacija: Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100, s naznakom »Kotizacija za 6. hrvatski internistički kongres«. Kotizacija uključuje: prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program.

Prijava i prezentacija radova: Rok za prijavu je **1. srpnja 2010.** Prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta (Prijava rada) na www.ik-2010.com. Svi prihvaćeni radovi biti će prezentirani u obliku postera, a sažeci objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Poster i biti izloženi u dvorani hotela Imperijal od 23. do 25. rujna 2010. godine. Protežnosti postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm (širina). Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova.

Bodovi Komore: Hrvatska liječnička komora boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predavači, poster) 15 bodova; za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

Hotelski smještaj: Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati: Turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51 410 Opatija, tel: 051/272-990, fax: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr