

Terapijski pristup psorijazi – drugi dio: fototerapija i fotokemoterapija

The Approach to the Psoriasis Treatment – Part Two: Phototherapy and Photochemotherapy

Dora Sopta¹, Nika Hlača^{2,3}, Marijana Vičić^{2,3*}

Sažetak. Psorijaza je kronična, upalna, imunosno posredovana bolest kože i drugih organskih sustava, koja zahvaća 2-3 % cjelokupne svjetske populacije i predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Poželjno je da suvremena terapija psorijaze ima dugoročnu učinkovitost i dobar sigurnosni profil, a danas obuhvaća upotrebu lokalne i sustavne terapije, kao i fototerapije i fotokemoterapije. Fototerapija se provodi izlaganjem sunčevoj svjetlosti te ultraljubičastom A i B zračenju, dok konvencionalna fotokemoterapija podrazumijeva zajedničku upotrebu ultraljubičastog zračenja i fotosenzibilizirajućeg lijeka. Oba su se oblika terapije pokazala iznimno učinkovitima, posebice pri njihovoj kombiniranoj primjeni s određenim lokalnim ili sustavnim lijekovima. U današnje vrijeme je, također, sve više zastupljen holistički pristup liječenju psorijaze poput balneofototerapije, zahvaljujući kojoj su brojne zemlje postale poznata odredišta lječilišnog turizma.

Ključne riječi: balneologija; fotokemoterapija; fototerapija; psorijaza; ultraljubičasto zračenje

Abstract. Psoriasis is a chronic, inflammatory, immune-mediated disease of the skin and other organ systems, which affects 2-3 % of the entire world population and represents a significant public health problem. It is desirable that modern psoriasis therapy has long-term efficacy and a good safety profile, and today includes the use of local and systemic therapy, as well as phototherapy and photochemotherapy. Phototherapy is carried out by exposure to sunlight and ultraviolet A and B radiation, while conventional photochemotherapy involves using of ultraviolet radiation and a photosensitizing drug. Both forms of therapy have proven to be highly effective, especially when combined with certain local or systemic medications. Nowadays, a holistic approach to treating psoriasis, such as balneophototherapy, is also increasingly common, thanks to which numerous countries have become well-known health resort destinations.

Keywords: Balneology; Photochemotherapy; Phototherapy; Psoriasis; Ultraviolet Rays

¹ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za dermatovenerologiju, Rijeka, Hrvatska

³ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za dermatovenerologiju, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Marijana Vičić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za dermatovenerologiju
Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: marijana.vicic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Psorijaza je kronična, sustavna upalna bolest koja zahvaća 125 milijuna ljudi diljem svijeta. Prevalencija bolesti razlikuje se među različitim populacijama te iznosi od 0,51 do 11,4 %, dok je u Hrvatskoj zahvaćeno 1,6 % cjelokupnog stanovništva¹. Psorijaza, zbog fizičkog i psihičkog opterećenja te utjecaja na radnu sposobnost pacijenta, smanjuje kvalitetu života usporedivo kardiovaskularnim ili malignim bolestima¹. Nema razlike u

Fototerapiju čini upotreba ultraljubičastog zračenja u terapijske svrhe. Provodi se izlaganjem sunčevoj svjetlosti te ultraljubičastom A (UVA) ili B (UVB) zračenju. UVA zračenje dijeli se na UVA1 (340 – 400 nm) i UVA2 (320 – 340 nm), a UVB na širokospektralno (290 – 320 nm) i uskosppektralno zračenje (311 do 313 nm).

obolijevanju spolova, a bolest se uglavnom pojavljuje u dvjema dobnim skupinama, između 20. i 30. godine te 50. i 60. godine². Psorijaza se, na temelju kliničke slike, razvrstava u nekoliko podtipova, od kojih je vulgarna psorijaza najučestalija, a eruptivna, inverzna, pustulozna i eritrodermijska psorijaza su značajno rjeđe³. Vulgarna ili kronična stacionarna psorijaza očituje se oštro ograničenim, eritematoznim plakovima na čijoj se površini nalaze srebrnobijele ljuške. Njihovim uklanjanjem dolazi do krvarenja zbog pojačane vaskularizacije u dermisu, odnosno do pojave tzv. Auspitzovog fenomena³. Plakovi su najčešće prisutni na predilekcijskim mjestima poput vlasišta, laktova i koljena te lumbosakralnog i periumbilikalnog predjela. Psorijaza može zahvatiti i zglobove psorijatičnim artritismom te nokte hiperkeratozom i oniholizom³. Osim toga, prate je i brojni komorbiditeti poput hipertenzije, dijabetesa, depresije, kardiovaskularnih bolesti, nealkoholne masne bolesti jetre, Hashimotovog tireoiditisa i upalnih bolesti crijeva⁴.

Psorijaza je multifaktorijalna bolest, uzrokovana međudjelovanjem poligenskih i okolišnih čimbenika⁵. Najznačajniji genski lokusi sklonosti za psorijazu smješteni su unutar tzv. PSORS (engl. *Psoriasis susceptibility genes*) regija. Najistaknutiji lokus je PSORS1, kojemu se pripisuje do 50 %

nasljednosti bolesti⁶. S obzirom na HLA status, razlikujemo dva tipa psorijaze. Tip I javlja se u 65 % pacijenata koji su nosioci HLA-Cw6 i imaju 9 – 23 puta veći rizik za raniji razvoj i teži tijek bolesti, dok je tip II pretežito obilježen kasnijom pojavnosti i blažim kliničkim tijekom^{2,6}. Također, epigenetske alteracije, poput metilacije DNK, modifikacije histona i uloge mikroRNK, utječu na izražaj gena te imaju značajnu ulogu u pojavnosti psorijaze⁷. S druge strane, poznati okolišni čimbenici s kojima se povezuje pojava psorijaze, jesu streptokokne infekcije, fizičke traume poput tetovaža i kirurških rezova, pušenje i prekomjerno uživanje alkohola te određeni lijekovi kao što su antidepresivi i antihipertenzivi⁸. Mehanička trauma može uzrokovati pojavu novih psorijatičnih lezija na nezahvaćenoj koži u 25 % pacijenata, što se naziva Köebnerovim fenomenom⁹. Često se razmatra i uloga nutritivnih čimbenika, pa je tako jedna klinička studija, provedena na pacijentima sa psorijazom i nutritivnim alergijama, prikazala bržu regresiju psorijatičnih lezija tijekom provođenja eliminacijske dijeta, dok je druga dokazala da prehrana namirnicama biljnog podrijetla smanjuje razinu sustavne psorijatične upale^{10,11}.

Imunopatogeneza psorijaze posredovana je aktivacijom urođenog i stečenog imunskog sustava, posebice dendritičkih stanica i limfocita T. U oboljelih prevladava obrazac upale Th1 i Th17 s povećanim izražajem proupalnih citokina TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-23, IL-17, IL-22, uz istodobno smanjenu razinu limfocita Th2 i izražaja IL-4^{2,12}. Opisana imunosna zbivanja rezultiraju hiperproliferacijom i abnormalnom diferencijacijom epidermalnih keratinocita te infiltracijom limfocita i njihovih citokina i kemokina u epidermisu i dermisu².

KRITERIJI ODREĐIVANJA TEŽINE I TERAPIJE PSORIJAZE

Blaga psorijaza obilježena je zahvaćenošću površine tijela (engl. *body surface area*; BSA) $\leq 10\%$, indeksom površine i težine psorijaze (engl. *psoriasis area and severity indeks*; PASI) ≤ 10 i dermatološkim indeksom kvalitete života (engl. *dermatological life quality indeks*; DLQI) ≤ 10 . Umjerenu do tešku psorijazu obilježava BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 10 te DLQI ≥ 10 . Postoje i određene

iznimke kada se psorijaza može definirati kao umjerena do teška i pri BSA < 10 % ili PASI < 10, primjerice kod zahvaćenosti vidljivih regija, npr. lica, šaka ili noktiju¹³.

Prva linija terapije u bolesnika s blagom psorijazom jesu lokalni lijekovi poput topičkih kortikosteroida, analoga vitamina D, keratolitika i inhibitora kalcineurina^{14,15}. Za tešku se psorijazu pak, prema aktualnim smjernicama, preporučuje upotreba sustavne terapije tradicionalnim ili biološkim lijekovima, kao što su inhibitori TNF- α , IL-17 i IL-23¹⁴⁻¹⁶. U slučaju neadekvatnog terapijskog odgovora blage psorijaze na lokalne pripravke, kao i neadekvatnog učinka ili kontraindikacije korištenja sustavnih lijekova kod umjereno teške psorijaze, indicirana je upotreba fototerapije ili fotokemoterapije¹⁷. Pored navedenog, mnogim pacijentima nužno je osigurati i potporno psihološko liječenje¹⁸.

FOTOTERAPIJA

Stotinama je godina poznato da sunčeva svjetlost ili helioterapija može imati ljekovit učinak na brojne kožne bolesti uključujući psorijazu. Još su se u Egiptu i Indiji kožne bolesti liječile upotrebom biljnih ekstrakata ili sjemenki uz naknadno izlaganje sunčevom zračenju. U 20. stoljeću je, nakon što je Niels Finsen dobio Nobelovu nagradu za medicinu, fototerapija priznata kao medicinska intervencija. Nedugo potom je William

Henry Goeckerman za liječenje bolesnika sa psorijazom počeo, uz lokalnu aplikaciju katrana, upotrebljavati lampu koja je emitirala ultraljubičaste B-zrake¹⁹. Fototerapija se sastoji od upotrebe ultraljubičastog (engl. *ultraviolet*; UV) zračenja u terapijske svrhe, a provodi se izlaganjem sunčevoj svjetlosti te ultraljubičastom A (UVA) ili B (UVB) zračenju (Tablica 1). UVA zračenje se, ovisno o emitiranoj valnoj duljini ultraljubičastih zraka dijeli na UVA1 (340–400 nm) i UVA2 (320–340 nm) zračenje, a UVB na širokospektralno (290–320 nm) i uskosppektralno ili NB-UVB (engl. *narrow band-UVB*) zračenje (311 do 313 nm)¹⁹. UVB zračenje ima kraću valnu duljinu te se može apsorbirati u epidermisu i površinskom dijelu dermisa, dok je UVA zračenje većih valnih duljina te prodire do dermisa¹⁹. UVB fototerapija ostvaruje svoje djelovanje zahvaljujući citotoksičnim, imunosupresivnim i protuupalnim svojstvima koja dovode do deplecije Langerhansovih stanica, smanjene aktivnosti NK stanica (engl. *natural killer cells*) te apoptoze limfocita T i keratinocita²⁰. Iako je u današnje vrijeme fototerapija cjenovno isplativa, nerijetko nije prvi odabir antipsorijatične terapije zbog postojanja učinkovitih lokalnih i sustavnih lijekova, nepraktičnosti njezina provođenja, nuspojava te ograničene dostupnosti i djelotvornosti na kronični tijek bolesti²¹. Danas je u najširoj kliničkoj upotrebi NB-UVB fototerapija jer posjeduje jednaku učinkovitost, a manje nuspoja-

Tablica 1. Vrste fototerapije u liječenju psorijaze

Vrsta fototerapije	Mehanizam djelovanja	Indikacija	Nuspojave
Uskosppektralni nB-UVB (UVB 311 nm)	Smanjenje izražaja proupalnih gena i modulacija funkcije limfocita T	Monoterapija za liječenje svih oblika vulgarnog psorijaza	Eritem, fotokarcinogeneza (SCC, BCC)
Širokospektralni UVB (UVB 290 do 320 nm)	Regulacija gena za diferencijaciju i apoptozu keratinocita, inhibicija proupalnih interleukina	Umjerena do teška vulgarna psorijaza	Eritem, fotokarcinogeneza (SCC, BCC)
PUVA kupke (Psoralen kupka + UVA 320 do 400 nm)	Antiproliferativno i protuupalno djelovanje	Palmoplantarna psorijaza, pustulozna palmoplantarna psorijaza	Fototoksičnost, fotokarcinogeneza (SCC, BCC)
Oralna PUVA (Psoralen tbl. + UVA 320 do 400 nm)	Antiproliferativno i protuupalno djelovanje	Umjerena do teška vulgarna psorijaza	Eritem, mučnina, periferni edemi, konjuktivitis, svrbež, katarakta, fotokarcinogeneza (SCC, BCC)
Balneofototerapija (Slana voda + UVB)	Smanjenje razine proupalnih citokina	Umjerena do teška vulgarna psorijaza	Kratkotrajan učinak

nB-UVB – *Narrowband Ultraviolet B*; UVB – *Ultraviolet B*; SCC – *Squamous Cell Carcinoma*; BCC – *Basal Cell Carcinoma*; PUVA – *Psoralen and Ultraviolet A*; UVA – *Ultraviolet A*

va od UVB zračenja širokog spektra. U jednoj retrospektivnoj španjolskoj studiji upravo se terapija NB-UVB pokazala kao najučinkovitija vrsta fototerapije, iako su njezini rezultati bili nešto slabiji u psorijatičnih pacijenata s pratećim bolestima poput hipertenzije, kardiovaskularnih i jetrenih bolesti te dijabetesa^{21, 22}. Monoterapija NB-UVB fototerapijom čini prvi izbor u liječenju kapljične psorijaze, a koristiti se i za liječenje svih oblika adultne psorijaze, osim generalizirane pustulozne i eritrodermijske psorijaze. Također, fototerapija je važna metoda liječenja u bolesnika u kojih je sustavna terapija kontraindicirana, npr. u onih s rekurentnim infekcijama, bolestima jetre i bubrega ili žena u reproduktivnoj dobi²².

Tipičan protokol provođenja fototerapije u liječenju psorijaze uključuje primjenu NB-UVB zračenja tri do pet puta tjedno tijekom tri mjeseca. Razmak između obasjavanja uobičajeno iznosi 24-48 sati, a u slučaju odsutnosti eritema kože iduća doza zračenja može se povećati za 20 %. Terapija se u bolničkim uvjetima provodi u specijaliziranim stajacim kabinama koje sadrže UV fluorescentne cijevi dužine 1800 mm, postavljene uz zidove kabine, čime se postiže ujednačenost doze i veća učinkovitost liječenja. Postupak obasjavanja obično traje 5 do 10 minuta. Prije započinjanja fototerapije potrebno je odrediti dozu UVB zračenja sukladno Fitzpatrickovom fototipu kože (engl. *Fitzpatrick skin phototype*; FSP) ili testiranjem minimalne eritemske doze (MED), a obično iznose 100-400 mJ/cm^{23, 24}. Također, nužno je provjeriti uzima li pacijent neke od fotosenzibilizirajućih lijekova, kao što su tetraciklini, sulfonamidi, diuretici i antiaritmici. U svrhu bolje penetracije UV zraka kroz epidermis i dermis, često se na kožu primjenjuju neutralni, emolijentni pripravci. Tijekom samog procesa obasjavanja potrebno je zaštititi oči, genitalnu regiju i kožu koja nije zahvaćena psorijatičnim lezijama²⁴.

Najznačajnije nuspojave primjene fototerapije uključuju pojavu eritema te povećan rizik razvoja nemelanomskih epidermalnih i melanomskih tumora kože, uslijed oštećenja DNK. U provedenoj nacionalnoj tajvanskoj kohortnoj studiji, među 22 891 psorijatičnim pacijentom s fototipovima III i IV liječenih NB-UVB terapijom, otkriveno je 13 slučajeva bazocelularnog ili planocelularnog kar-

cinoma, 14 slučajeva Bowenove bolesti te jedan melanom²⁵.

FOTOKEMOTERAPIJA

Fotokemoterapija podrazumijeva upotrebu UVA zračenja u kombinaciji s fotosenzibilizirajućim lijekom i naziva se PUVA (engl. *psoralen ultraviolet A*) (Tablica 1). Psoraleni su prirodni fototoksični spojevi koji se, izlaganjem UVA zračenju, kovalentno vežu na DNK te navedenim međudjelovanjem ostvaruju antiproliferativno i protuupalno djelovanje, smanjujući proliferaciju keratinocita i upalnih stanica te inducirajući njihovu apoptozu. Također, smanjuju broj Langerhansovih stanica i djeluju imunosupresivno, modulirajući funkciju i migraciju limfocita T²⁶.

Čimbenici koji su značajni pri uvođenju PUVA terapije jesu povijest bolesti, dob, FSP i upotreba lijekova, posebice imunosupresiva²⁶. Psoralen se, u sustavnoj PUVA terapiji, primjenjuje peroralno u dozi od 0,6 mg/kg dva sata prije zračenja, dok se početna doza UVA zračenja određuje sukladno FSP-u ili minimalnoj fototoksičnoj dozi (MPD). Obasjavanje se, ovisno o težini kliničke slike, provodi dva do četiri puta tjedno. Razmak između obasjavanja uobičajeno iznosi 48-72 sata, a povećanje iduće doze ne može se izvršiti ako bolesnik reagira eritemom. Psoralen se može primjenjivati i lokalno u obliku kupke u tzv. PUVA-bath terapiji, koja je jednake učinkovitosti kao oralna PUVA, a posebice je dobra terapijska opcija za pacijente u kojih je kontraindicirana upotreba sustavnih lijekova. Terapija se provodi tako da se pacijent, tijekom 15 do 20 minuta, kupa u kadi u kojoj je sadržana voda temperature 37°C, s dodanim 1 mg 8-metoksipsoralena po litri vode te se potom izlaže UVA zračenju. Lijek 8-metoksipsoralen je dobro topiv u vodi što omogućuje da se, nakon provedene PUVA terapije, tuširanjem brzo izgubi njegov fototoksičan učinak, bez potrebe za naknadnim primjenjivanjem fotoprotekcijskih mjera^{27, 28}.

PUVA kupka je indicirana za umjerenu do tešku vulgarnu psorijazu i kronične dermatoze palmo-plantarne regije^{27, 28}. U većini istraživanja opisana je dobra učinkovitost PUVA terapije, usporediva s onom oralne antipsorijatične terapije, ali uz manje izražene sustavne nuspojave. Najznačajnije

nuspojave sustavne PUVA terapije jesu mučnina, periferni edemi i negnojni konjuktivitis, dok primjena lokalnog psoralena može izazvati pojavu eritema i vezikula po koži, uz izražen svrbež. Danas postoje značajni dokazi o kancerogenom djelovanju PUVA-e te povećanoj incidenciji plancelularnog karcinoma nakon njezine uporabe. Također, psoraleni mogu prodrjeti u očnu leću i uzrokovati kataraktu, stoga je obavezno nošenje zaštitnih naočala pri provođenju fotokemoterapije. Učinkovitost PUVA terapije može se dodatno povećati uzimanjem oralnog retinoida acitretina²⁹.

INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU FOTOTERAPIJE I FOTOKEMOTERAPIJE

Prije odabira vrste fototerapije od iznimne je važnosti učiniti dermatološki pregled, uz određivanje težine i proširenosti dermatoze, kao i FSP-a i stupnja fotooštećenja kože te pregled madeža, u svrhu detekcije premalignih ili malignih lezija kože. Od laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti parametre jetrene i bubrežne funkcije kako bi se isključila oštećenja navedenih organa, beta-HCG kako bi se isključila trudnoća te lipidogram u slučaju terapije retinoidima. Indikacije za primjenu fototerapije i fotokemoterapije u dermatologiji, osim vulgarne psorijaze, jesu i atopijski dermatitis, kožni T-limfom, vitiligo, generalizirani *lihen planus*, anularni granulom i mnoge druge. Također, fototerapija je primarni oblik liječenja novorođenačke žutice jer pridonosi konjugaciji bilirubina^{27, 28}. Jedno talijansko istraživanje pokazalo je korelaciju načina ishrane i reakcije na NB-UBV fototerapije u pacijenata sa psorijazom. Naime, u istraživanju je sudjelovalo 119 pacijenata sa psorijazom od kojih je 38 bilo vegana, 41 vegetarijanac i 40 svejeda. Nakon provedenog ispitivanja otkriveno je da su vegani i vegetarijanci, koji su prehranom unosili veću količinu furokumarina sadržanu u peršinu, limunu, naranči, celeru i mrkvi, imali povećanu osjetljivost kože na NB-UVB fototerapiju u odnosu na svejede. Dok su svi vegani reagirali eritemom, koža 14 vegetarijanaca i 19 svejeda nije bila zahvaćena crvenilom, čime se potvrdilo da je procjena prehrane važan dodani čimbenik pri iniciranju terapije³⁰. S druge strane,

postoje i kontraindikacije za primjenu fototerapije. Apsolutne kontraindikacije su *xeroderma pigmentosum*, Bloomov i Cockayneov sindrom, sindrom displastičnog nevusa, melanom, Gorlin-Goltzov sindrom, sistemski eritematozni lupus (SLE), dermatomiozitis te teške kardiovaskularne i plućne bolesti. Relativne kontraindikacije obuhvaćaju povijest izlaganja ionizirajućem zračenju i prethodno postojanje premalignoma i malignoma kože, fotoinducirana epilepsija, trudnoća, imunosupresivna terapija i katarakta²⁷.

Fotokemoterapija podrazumijeva upotrebu UVA zračenja u kombinaciji s fotosenzibilizirajućim lijekom i naziva se PUVA (engl. *psoralen ultraviolet A*). Psoraleni su fototoksični spojevi koji uslijed izlaganja UVA zračenju ostvaruju antiproliferativno i protuupalno djelovanje.

KOMBINACIJA FOTOTERAPIJE S LOKALNOM I SUSTAVNOM TERAPIJOM

Dosadašnja istraživanja pokazala su da u 70 % slučajeva pacijenti sa psorijazom neredovito koriste terapiju, posebice lokalnu. Upravo je taj čimbenik, uz neučinkovitost terapije ili razvoj nuspojava, indikacija za uvođenje drugog oblika terapije ili kombinacije terapija.

Fototerapija se često kombinira s lokalnim lijekovima poput topikalnog kortikosteroida betametazon-dipropionata ili derivata vitamina D kalcipotriola. Također, moguća je kombinacija fototerapije sa sustavnim lijekovima poput acitretina, metotrekсата, bioloških lijekova i apremilasta (Tablica 2), no ne smije se kombinirati s ciklosporinom. Cilj kombinirane upotrebe fototerapije i lokalnih ili sustavnih lijekova jest povećanje učinkovitosti terapije, skraćanje vremena liječenja i smanjenje mogućih nuspojava^{31, 32}.

U jednoj je metaanalizi, u pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom, istraživana i uspoređivana uspješnost liječenja fototerapijom ili njezinom kombiniranom upotrebom sa sustavnim i lokalnim lijekovima, vitaminima i njihovim derivatima. Prema mehanizmu djelovanja adjuvantnog liječenja analizirano je devet podskupina i to PUVA, UVB, PAVA (PUVA u kombinaciji s vitaminom A i njegovim derivatima), PAVD (PUVA u

Tablica 2. Kombinacija fototerapije i lokalne ili sustavne terapije u liječenju psorijaze

Vrsta fototerapije	Dodatna lokalna/ sustavna terapija	Prednost u odnosu na fototerapiju	Nedostaci kombinirane terapije
UVB	Lokalni kortikosteroidi	Poboljšanje učinka UVB u početku fototerapije	Kontinuirana primjena KS može rezultirati kraćom remisijom bolesti
UVB	Lokalni analozi vitamina D	Povećanje učinkovitosti UVB	Primjena prije fototerapije smanjuje djelovanje UVB fototerapije
Re-UVB	Sustavni retinoid (acitretin)	Povećanje učinkovitosti uz značajnu redukciju kumulativne doze UVB	Fototoksičnost, karcinogeneza
UVB	Metotreksat	Povećanje učinkovitosti liječenja	Fototoksičnost, karcinogeneza
Re-PUVA	Sustavni retinoid (acitretin)	Kraća izloženost UVA zračenju, veća učinkovitost, dulje vrijeme remisije	Fototoksičnost, karcinogeneza

UVB – Ultraviolet B; UVA – Ultraviolet A; Re-PUVA – Retinoid – Psoralen and Ultraviolet A; Re-UVB – Retinoid – Ultraviolet B

kombinaciji s vitaminom D i njegovim derivatima), UBVA (UVB u kombinaciji s vitaminom A i njegovim derivatima), UBVD (UVB u kombinaciji s vitaminom D i njegovim derivatima), UBST (UVB u kombinaciji sa sustavnom terapijom), UBSL (UVB u kombinaciji s lokalnom terapijom) i CAB (kombinacija PUVA-e i UVB fototerapije). Konačni rezultati studije pokazali su da je učinkovitost svih oblika kombinirane terapije, a posebice UBVD i PAVD, značajno veća nego li monoterapije³³. Druga je randomizirana studija uspoređivala učinkovitost i sigurnost fototerapije te kombinirane upotrebe fototerapije i peroralnog inhibitora fosfodiesteraze-4 (PDE4), tj. apremilasta, pri čemu je kombinirana terapija, također, postigla veću učinkovitost u odnosu na monoterapiju. Iako sama fototerapija ima mnoge prednosti ovo je istraživanje pokazalo da su učinci monoterapije uslijedili tek nakon duljeg vremena, pri čemu su pacijenti morali učestalo dolaziti u bolnicu. Stoga su zaključili da je fototerapija u kombinaciji s nekim drugim oblikom terapije izvrstan izbor u liječenju psorijaze³⁴.

BALNEOTERAPIJA I BALNEOFOTOTERAPIJA

Balneoterapija je klinički učinkovit način liječenja, posebice dermatoloških i reumatoloških bolesti, koji se provodi kupanjem u termalnoj izvorskoj vodi. Ovaj pristup liječenja koristi se stoljećima, pa čak i grčka mitologija govori o Heraklu koji se kupao u izvorima Termopila kako bi vratio snagu nakon bitke. Balneoterapija se koristi kao važan način liječenja još od 1800. godine kada se prvo

pojavi u Europi, a zatim proširila i na ostatak svijeta.

Iako sami mehanizmi djelovanja nisu u potpunosti razjašnjeni, balneoterapija ima potvrđene analgetske, protuupalne, antioksidativne, anaboličke i hondroprotektivne učinke kako u slučaju psorijaze tako i drugih upalnih bolesti. Također, djeluje na imunosnu i neuroendokrinu regulaciju različitih upalnih stanja. Balneoterapija djeluje protuupalno smanjivanjem serumskih koncentracija proupalnih citokina TNF- α , IL-1 β te IL-6, uz povećanje koncentracije protuupalnog faktora rasta IGF-1. Također, dovodi do lize rožnatog sloja i ometanja keratinizacije što sprječava ponavljanje bolesti na istom području. Balneofototerapija je dodavanje fototerapije balneoterapiji, što dodatno pojačava protuupalno djelovanje termalne vode. Rezultati jednog retrospektivnog istraživanja pokazali su da je slana kupka s postavljenim umjetnim izvorom UVB zračenja poboljšala stanje kod pacijenata s vulgarnom psorijazom u usporedbi s UVB monoterapijom^{35,36}.

Centri u kojima se provodi balneoterapija obično koriste mineralnu vodu prirodnog podrijetla ili sintetičke otopine soli različitih koncentracija (1 – 30 %) i sastava pri temperaturi kupke od 30 do 35 °C. Mrtvo more u Izraelu i Jordanu, termalni centar La Roche-Posay u Francuskoj, Baltičko more, Kanarski otoci i Plava laguna na Islandu samo su neka od mjesta koja imaju jedinstvenu klimu i poželjna kemijska svojstva mineralne vode, koja se koriste u provođenju liječenja balneoterapijom^{35–39}. Balneoterapija na bazi sumpo-

ra godinama se provodi na području Irana gdje postoje brojni izvori vode sa sumporovodikom. Ovakvi se izvori klasificiraju prema temperaturi i količini minerala, soli, karbonata, željeza, sumpora, radija i ostalih, a pokazalo se da ova vrsta balneoterapije smanjuje nakupljanje Langerhansovih stanica i leukocita u koži te proizvodnju citokina, što rezultira značajnim smanjenjem PASI indeksa³⁹. Mrtvo more, na području kojeg se blagotvoran učinak na psorijazu postiže udruženim djelovanjem saliniteta vode i sunčevog zračenja, najčešće je odredište provođenja balneofototerapije. Ondje pacijenti sa psorijazom borave više tjedana, na način da se kupanje i sunčanje vrše prema stručno izrađenom rasporedu. Istraživanje koje je analiziralo 18 serija slučajeva, zaključilo je da balneofototerapija koja se provodi na Mrtvom moru nije povezana s povećanim rizikom od razvoja melanoma, bazocelularnog ili planocelularnog karcinoma³⁸. Rezultati kliničke studije, u kojoj je 80 pacijenata s vulgarnom psorijazom provodilo trodnevnu balneoterapiju, potvrdili su smanjenje PASI indeksa i C-reaktivnog proteina, uz značajno poboljšanje općeg stanja bolesnika⁴⁰. U jednoj randomiziranoj studiji, pacijenti su bili tretirani tzv. CHM balneoterapijom koja označava upotrebu mješavine kineskog bilja *Cnidium monnieri*, *Lonicera japonica*, *Cynanchum paniculatum*, *Radix sophorae flavescens*, *Cortex Phellodendri* i *Folium isatidis* u 5000 mL vode na temperaturi od 37 do 39 °C, u kombinaciji s NB-UVB fototerapijom. Rezultati ove studije pokazali su da je navedena kombinirana terapija produljila vrijeme remisije umjerene do teške psorijaze, pri čemu se njezina primjena pokazala preporučljivom i u razdoblju remisije, s obzirom na učinak dodatne hidratacije kože i pospješene apsorpcije i penetracije lijeka u kožu, mišiće i kosti⁴¹.

ZAKLJUČAK

Psorijaza je kronična upalna dermatoza, koju obilježava različita morfologija, distribucija te težina i tijek bolesti. Tipične kožne promjene vulgarne psorijaze jesu papule i plakovi sa srebrnkastobiljelim ljuskama na površini, dok su hiperproliferacija i abnormalna diferencijacija keratinocita uz infiltraciju upalnih stanica njezina temeljna patohistološka obilježja. Fototerapija je prvi izbor u

liječenju kapljične psorijaze, a izuzetno je korisna metoda liječenja vulgarne psorijaze, kao i drugih dermatoloških oboljenja. Uskospektralna UVB fototerapija pokazala se kao izvrsna metoda liječenja blage do umjereno teške psorijaze koja, uz pravilnu indikaciju i praćenje smjernica i protokola, ima dobru učinkovitost te mali broj nuspojava, dok je fotokemoterapija također učinkovita, no ima veću učestalost nuspojava. Fototerapija se može uspješno kombinirati s lokalnim pripravcima ili sustavnim antipsorijatičnim lijekovima, no nikad s ciklosporinom. Fototerapija je, zbog povoljne cijene, isplativ i dobar odabir liječenja posebice u zemljama nižeg socioekonomskog standarda, gdje je sustavna terapija ograničena ili nedostupna. Najveći nedostaci fototerapije jesu nepraktičnost bolesniku zbog svakodnevne potrebe dolaženja na tretman, kao i kronično oštećenje kože i kumulativno povećana incidencija tumora kože. Balneofototerapija je odličan pristup liječenju psorijaze na područjima povoljne geografske pozicije i bogatih prirodnih resursa. Zaključno, suvremena terapija ove kronične bolesti treba obuhvatiti kožu, ali i brojne komorbiditete, dok liječenje pacijenata sa psorijazom treba biti utemeljeno na sveobuhvatnom i multidisciplinarnom pristupu.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Gašparini D, Kaštelan M. Psorijaza – vidljivi ubojica. *Med Flum* 2019;55:215–23.
2. Vicić M, Kaštelan M, Brajčić I, Sotosek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22:11574.
3. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2021;22:12793.
4. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet* 2021;397:1301–15.
5. Gran F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med* 2020;93:97–110.
6. Rendon A, Schakel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20:1475.
7. Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymanska E, Walecka I. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2021;22:9294.
8. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymanska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med* 2020;27:335–42.

9. Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. Interleukin-17A and keratinocytes in psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020;21:1275.
10. Barilo AA, Smirnova SV, Sinyakov AA. Effect of the elimination diet in psoriasis: a clinical case. *Vopr Pitan* 2022;91:90–6.
11. Graff E, Vedantam S, Parianos M, Khakoo N, Beiling M, Pearlman M. Dietary Intake and Systemic Inflammation Can We Use Food as Medicine. *Curr Nutr Rep* 2023;12: 247–254.
12. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2018;19:179.
13. Maul JT, Anzengruber F, Conrad C, Cozzio A, Hausermann P, Jalili A et al. Topical Treatment of Psoriasis Vulgaris: The Swiss Treatment Pathway. *Dermatology* 2021;237:166–78.
14. Armstrong AW, Read C. **Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review.** *JAMA* 2020; 323:1945–60.
15. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol* 2020; 100:00032.
16. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020;21:7488.
17. Osmancevic A, Stahle M. Treatment of psoriasis: before and now. *Lakartidningen* 2017;114:6.
18. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician* 2017;63:278–85.
19. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci* 2018;33:173–80.
20. Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy. *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563140/>.
21. Fatas-Lalana B, Canton-Sandoval J, Rodriguez-Ruiz L, Corbalan-Velez R, Martinez-Menchon T, Perez-Oliva AB et al. Impact of Comorbidities of Patients with Psoriasis on Phototherapy Responses. *Int J Mol Sci* 2022;23:9508.
22. van de Kerkhof PCM, de Grujil FR. Phototherapy in the perspective of the chronicity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:926–931.
23. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. *F1000Res* 2016;5:1684.
24. Russo F, Vispi M, Sirna R, Mancini V, Bagnoni G, Bartoli L et al. Tuscan consensus on the use of UVBnb phototherapy in the treatment of psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154:99–105.
25. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Wu JJ. Risk of Skin Cancer with Phototherapy in Moderate to Severe Psoriasis And updated Systematic Review. *J Clin Aestet Dermatol* 2022;15:68–75.
26. Richard EG. The Science and (Lost) Art of Psoralen Plus UVA Phototherapy. *Dermatol Clin* 2020;38:11-23.
27. Branisteanu DE, Dirzu DS, Toader MP, Branisteanu DC, Nicolescu AC, Brihan I et al. Phototherapy in dermatological maladies (Review). *Exp Ther Med* 2022;23:259.
28. Barros NM, Sbroglio LL, Buffara MO, Baka J, Pessoa AS, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol* 2021; 96:397–407.
29. Freitas E, Rodrigues MA, Torres T. Diagnosis, Screening and Treatment of Patients with Palmoplantar Pustulosis (PPP): A Review of Current Practices and Recommendations. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020;13:561–78.
30. Pacifico A, Conic RRZ, Cristaudo A, Garbarino S, Ardigo M, Morrone A et al. Diet-Related Phototoxic Reactions in Psoriatic Patients Undergoing Phototherapy: Results from a Multicenter Prospective Study. *Nutrients* 2021;13:2934.
31. Arora S, Das P, Arora G. Systematic Review and Recommendations to Combine Newer Therapies With Conventional Therapy in Psoriatic Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:696597.
32. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol* 2018;45:287–92.
33. Li Y, Cao Z, Guo J, Li Q, Zhu W, Kuang Y et al. Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2022;54:159–69.
34. Morita A, Yamaguchi Y, Tateishi C, Ikumi K, Yamamoto A, Nishihara H et al. Efficacy and safety of apremilast and phototherapy versus phototherapy only in psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2022;49:1211–20.
35. Huang A, Seite S, Adar T. The use of balneotherapy in dermatology. *Clin Dermatol* 2018;36:363–8.
36. Galvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincon E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *Int J Mol Sci* 2018;19:1687.
37. Peinemann F, Harari M, Peternel S, Chan T, Chan D, Labeit AM et al. Indoor salt water baths followed by artificial ultraviolet B light for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:011941.
38. Timis TL, Florian IA, Mitrea DR, Orasan R. Mind-Body Interventions as Alternative and Complementary Therapies for Psoriasis: A Systematic Review of the English Literature. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:410.
39. Khalilzadeh S, Shirbeigi L, Naghizadeh A, Mehriardestani M, Shamohammadi S, Tabarai M. Use of mineral waters in the treatment of psoriasis: Perspectives of Persian and conventional medicine. *Dermatol Ther* 2019;32:12969.
40. Peter I, Jagicza A, Ajtay Z, Boncz I, Kiss I, Szendi K et al. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. *In Vivo* 2017; 31:1163–8.
41. Wang G, Bai F, Tian Z, Fan L, Lei M. Balneotherapy with Chinese herbal medicine prolongs the remission period in patients with psoriasis vulgaris. *Dermatol Ther* 2020; 33:13351.