

Terapijski pristup psorijazi – treći dio: nebiološka sustavna terapija

Approach to the Psoriasis Treatment – Part Three: Non-Biologic Systemic Therapy

Zala Peterka¹, Nika Hlača^{2,3*}, Marijana Vičić^{2,3}

Sažetak. Psorijaza je kronična imunološki posredovana bolest od koje boluje 2-5 % svjetske populacije. Većina pacijenata sa srednjim i teškim oblikom psorijaze treba sustavno liječenje. Unatoč razvoju biološke terapije, tradicionalna sustavna terapija i dalje ostaje važan izbor u liječenju psorijaze, zbog dobrih rezultata i ekonomičnosti. Najčešće korišteni tradicionalni lijekovi jesu metotreksat, ciklosporini, acitretin i fumarati. Jedna od negativnih strana tradicionalne sustavne terapije jesu moguće teške nuspojave, koje se uz redovito praćenje pacijenta mogu dobro kontrolirati.

Ključne riječi: acitretin; ciklosporin; fumarati; metotreksat; psorijaza; terapija

Abstract. Psoriasis is a chronic immune-mediated disease that affects 2-5% of the world's population. Most patients with moderate to severe psoriasis require systemic treatment. Despite the development of biological therapy, traditional systemic drugs remain an important therapeutic option due to their efficacy and affordability. The most commonly used traditional drugs are methotrexate, cyclosporin, acitretin, and fumarate. One of the disadvantages of traditional systemic medication is the possibility of side effects, which can be successfully controlled with regular patient monitoring.

Keywords: Acitretin; Cyclosporine; Fumarates; Methotrexate; Psoriasis; Therapeutics

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:**

Nika Hlača, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za dermatovenerologiju
Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: nika.hlaca@medri.uniri.hr

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

UVOD

Psorijaza je česta kronična upalna bolest kože koja zahvaća 2-3 % svjetske populacije¹. Osim kože, psorijaza najčešće zahvaća i zglobove te oko 30-40 % pacijenata istovremeno razvija i psorijatični artritis. Sukladno genetskim čimbenicima povezanim s antigenima HLA razlikujemo psorijazu tipa I koja počinje prije 40. godine života, koja je težeg tijeka i povezana je s antigenom HLA Cw6². Psorijaza tipa II javlja se u kasnijoj životnoj

Psorijaza je kronična multifaktorijalna upalna bolest kože i zglobova obilježena pojavom eritematoskvamoznih plakova u vlasištu, na ekstenzornim površinama ekstremiteta i lumbalnoj regiji. Izbor liječenja psorijaze ovisi o težini bolesti koju procjenjujemo pomoću nekoliko kliničkih zbrojeva uključujući PASI, BSA i DLQI. Na temelju navedenih kliničkih zbrojeva, umjeren do teški oblik psorijaze definiran je vrijednošću PASI, BSA ili DLQI jednakom ili većom od 10.

dobi, između 50. i 60. godine života, nije povezana sa sustavom gena HLA, a klinički tijek je blaži^{1,3}. Etiologija bolesti obuhvaća međudjelovanje različitih čimbenika, među kojima su, uz genetske, iznimno važni i okolišni poput infekcija, traume ili psihičkog stresa⁴. Imunopatogenetski, riječ je o bolesti posredovanoj mehanizmima urođene i stečene imunosti uz aktivaciju dendritičkih i NK stanica koje predstavljaju prirodni imunološki sustav te proliferaciji stanica TH1 i TH17 kao glavnih staničnih populacija sustava stečene imunosti. U razvoj psorijaze uključena je mreža proupalnih citokina poput čimbenika nekroze tumora- α (TNF- α), IL-17, IL-22, IL-36 koji stvaraju odgovarajući citokinski okoliš za razvoj ove kronične bolesti⁵. Također, određeni lijekovi poput beta-blokatora, litija i antimalarika mogu dovesti do razvoja psorijaze ili pogoršanja postojeće psorijaze^{1,4}. Najveći broj bolesnika, oko 80 %, boluje od vulgarne ili kronične stacionarne psorijaze⁶. Lezije vulgarne psorijaze jesu eritematoskvamozni plakovi koji su obilježeni eritemom, infiltracijom i deskvamacijom, a najčešće se pojavljuju u području vlasišta, laktova, koljena i donjeg dijela leđa^{7,8}.

INDIKACIJE ZA UVOĐENJE SUSTAVNE TERAPIJE

Način liječenja psorijaze ovisi o težini bolesti koju procjenjujemo pomoću nekoliko metoda na temelju kojih razlikujemo blagu, umjereno tešku i tešku psorijazu. Za procjenu težine bolesti najčešće se upotrebljavaju PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (engl. *Body Surface Area*) i DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*). Dok se BSA temelji isključivo na postotku zahvaćene površine tijela, složeniji PASI zbroj dodatno uključuje procjenu izraženosti eritema, deskvamacije i induracije svih lezija na području glave, vrata, trupa i ekstremiteta^{7,9}. DLQI pak procjenjuje kako objektivni i subjektivni simptomi bolesti utječu na kvalitetu života bolesnika u posljednjih tjedan dana^{7,8}. Umjeren do teški oblik psorijaze obilježava vrijednost BSA, PASI i DLQI jednaka ili veća od 10 i predstavlja indikaciju za primjenu sustavne terapije uz istovremenu primjenu lokalne terapije. Procjenjuje se da oko 30 % oboljelih osoba ima umjereno tešku do tešku psorijazu, dok 70 % oboljelih ima blagu psorijazu za koju je dovoljna lokalna terapija^{10,11}. Sustavna se terapija, osim kod umjereno teške i teške psorijaze, može primjenjivati i u bolesnika kod kojih su lokalni pripravci i fototerapija kontraindicirani ili neučinkoviti^{10,12}.

TRADICIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA

Sustavnu antipsorijatičnu terapiju čine tradicionalni i biološki lijekovi. Glavni i najčešće korišteni lijekovi nebiološke sustavne terapije su imunosupresivi (metotreksat i ciklosporin), retinoidi (acitretin) i, u određenim europskim zemljama, fumarati (Tablica 1)^{10,11}. Većina bolesnika, zbog veće dostupnosti i ekonomske isplativosti, započinje sustavno liječenje tradicionalnim antipsorijaticima, međutim ako oni uzrokuju značajne nuspojave, neučinkoviti su ili kontraindicirani pa je u daljnjem liječenju indicirana biološka terapija¹¹. U skladu s hrvatskim smjernicama za liječenje psorijaze, biološka terapija može se primijeniti u bolesnika sa srednje teškom i teškom psorijazom, definiranom kao BSA \geq 10 ili PASI $>$ 10 te DLQI \geq 10, u kojih su najmanje dva ranije primijenjena tradicionalna lijeka kontraindicirana, neu-

činkovita ili je na njih bolesnik razvio nuspojave. Međutim, prema smjernici hrvatskog regulatora, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), samo bolesnici s težinom bolesti, BSA \geq 15 ili PASI $>$ 15 te DLQI \geq 15, uz neučinkovitost, kontraindikacije ili nuspojave na najmanje dva različita tradicionalna sustavna lijeka mogu biti kandidati za daljnje liječenje biološkom terapijom. Zlatni standard i prvi izbor u liječenju tradicionalnim sustavnim lijekovima jest metotreksat koji ima dobar učinak na kožnu i na zglobnu komponentu bolesti. Sljedeća mogućnost je primjena retinoida, međutim, primjena tog lijeka ograničena je u žena generativne dobi zbog teratogenog učinka. Ciklosporin se u RH rjeđe primjenjuje zbog nuspojava koje ograničavaju dugotrajnu primjenu lijeka, a uz to, ciklosporin nije na listi HZZO-a za ovu indikaciju, što također ograničava njegovu primjenu u ovoj indikaciji¹².

METOTREKSAT

Metotreksat je imunosupresiv koji se za liječenje psorijaze koristi od 1972. godine, no i danas ostaje jedan od glavnih antipsorijatičnih lijekova zbog svoje visoke učinkovitosti i prihvatljive cijene^{7, 15, 16}. Metotreksat je antagonist folne kiseline čije se djelovanje temelji na inhibiciji limfocita različitim mehanizmima (Tablica 1)¹. Prvi učinak ostvaruje inhibicijom enzima dihidrofolat-reduktaze, potrebnog za pretvorbu dihidrofolne u tetrahidrofolnu kiselinu i posljedičnu sintezu timidilata i purina. Posljedično dolazi do inhibicije sinteze DNK i zaustavljanja replikacije stanica u S-fazi⁷. Drugi mehanizam djelovanja uključuje otpuštanje adenozina, čime ostvaruje protuupalno djelovanje¹⁵. Osim toga, metotreksat uzrokuje supresiju lučenja različitih proupalnih citokina poput interferona gama (IFN- γ), interleukina 1 (IL-1) te TNF- α ⁷. Indikacija za primjenu metotreksata je umjerena do teška plak-psorijaza koja ne reagira na primjenu lokalnih lijekova ili fototerapiju, ili postoji kontraindikacija za njihovu upotrebu¹⁶. Pored toga, metotreksat se koristi i za liječenje teških oblika psorijaze, tj. pustulozne i eritrodermijske psorijaze, psorijaze noktiju te psorijatičnog artritisa^{7, 16}. Iako se metotreksat može primijeniti oralno, intramuskularno, intravenozno i supkutano, u liječenju psorijaze gotovo se uvijek primje-

njuje oralno. Primarna apsorpcija lijeka odvija se u jejunumu i ne ovisi o unosu hrane. Smanjenu apsorpciju lijeka mogu uzrokovati upalne bolesti probavnog sustava ili malapsorpcija^{15, 16}. Kod odraslih ljudi metotreksat se, kao antipsorijatik, primjenjuje jednom tjedno najčešće u dozi od 7,5 do 17,5 mg¹⁷. Prije samog početka terapije preporučuje se provesti testiranje s 2,5-5 mg lijeka, uz kontrolu krvne slike za tjedan dana, čime se isključuje mijelosupresivno djelovanje metotreksata¹⁸. Ako pacijent dobro odgovori na testnu dozu, metotreksat predstavlja idealan izbor za dugoročno liječenje⁷. Terapijska primjena metotreksata počinje s uvođenjem 5-10 mg lijeka, a potom se povećava u razdoblju od četiri tjedna do konačne učinkovite doze¹⁷. Cjelokupnu dozu lijeka pacijent može uzeti odjednom ili podijeliti u tri dnevne doze¹⁹. U slučaju neučinkovitosti ili teških gastrointestinalnih nuspojava savjetuje se prijelaz na supkutani oblik lijeka^{17, 20}. Prvi učinci lijeka vidljivi su nakon dva do tri mjeseca. Pri uzimanju metotreksata, bolesniku je nužno nadoknaditi folnu kiselinu, koja se uzima u tjednoj dozi od 5 mg, i to minimalno 24 sata nakon metotreksata²⁰. Suplementi folne kiseline povisuju razinu homocisteina i time smanjuju mijelotoksični, kardiotoksični i aterogeni učinak metotreksata¹⁶. Nakon postignute remisije psorijaze savjetuje se postupno snižavati dozu lijeka za 2,5 mg na mjesec, do minimalne učinkovite doze⁷.

Metotreksat može imati niz nuspojava, stoga je potrebno kontinuirano praćenje pacijenta. Iako nepravilno doziranje lijeka može u 3 % bolesnika rezultirati smrtnim ishodom uslijed teške mijelosupresije, najčešće nuspojave metotreksata ipak su blage do umjerene i obuhvaćaju mučninu, povišenje jetrenih transaminaza i leukopeniju^{7, 17}. Mučnina se može ublažiti primjenom antiemetika dan prije uzimanja metotreksata⁷. Povišen rizik razvoja nealkoholne masne jetre imaju pretili pacijenti s hiperlipidemijom, dijabetesom i konzumenti alkohola. Zbog hepatotoksičnosti metotreksata preporučuju se redovite kontrole jetrenih enzima te periodična elastografija, u dogovoru s gastroenterologom. Imunosupresivnim djelovanjem metotreksata povećava se rizik infekcija, posebice reaktivacije latentnih oblika teških infekcija, npr. tuberkuloze i hepatitisa. Ta-

kođer, produljena primjena metotreksata povećava rizik obolijevanja od limfoma i melanoma¹⁸. Međutim, redovitim praćenjem bolesnika nuspojave se mogu svesti na minimum. Nadzire se diferencijalna i kompletna krvna slika, jetreni enzimi i bubrežna funkcija. Kontrola svih nalaza neophodna je prije početka terapije, a nakon toga se diferencijalna i kompletna krvna slika kontroliraju tjedan dana nakon početka terapije te potom svaka dva tjedna u sljedeća dva mjeseca i zatim svaka dva mjeseca. Jetreni enzimi i bu-

Sustavna terapija psorijaze predstavlja temelj liječenja pacijenata s umjerenim do teškim oblikom psorijaze. U eri biološke terapije psorijaze, tradicionalni antipsorijatici poput metotreksata, ciklosporina, acitretina i fumarata i dalje su prvi izbor sustavnog liječenja psorijaze. Njihova prednost počiva na dobroj učinkovitosti, dugogodišnjem iskustvu u primjeni i poznatom profilu nuspojava. Razvoj nuspojava i neučinkovitost u pojedinim pacijenata ograničavaju njihovu primjenu.

brežna funkcija kontroliraju se prva dva mjeseca svakih četrnaest dana, a nakon toga jednom u dva mjeseca⁷.

Metotreksat je zbog teratogenog učinka kontraindiciran u trudnica, a ujedno i u dojilja, zbog mogućeg izlučivanja u majčinom mlijeku¹⁸. Najteže malformacije fetusa nastupaju pri uzimanju metotreksata u prvih šest do osam tjedana trudnoće, stoga je metotreksat potrebno obustaviti minimalno tri mjeseca prije planirane trudnoće kako bi se osigurala potpuna eliminacija lijeka iz organizma¹⁸. Žene reproduktivne dobi obavezne su koristiti kontracepciju mjesec dana prije uvođenja lijeka, za čitavog razdoblja uzimanja lijeka te tri mjeseca nakon završetka terapije metotreksatom.

CIKLOSPORIN

Ciklosporin je imunosupresiv koji je prvobitno korišten u pacijenata s transplantacijom solidnih organa, a od 1997. godine odobren je za liječenje psorijaze (Tablica 1)^{9,21}. Ipak, u realnim kliničkim okolnostima rjeđe se koristi zbog mogućnosti razvoja teških nuspojava. Ciklosporin stvara kompleks s proteinskim receptorom ciklofilinom te

ostvaruje učinak inhibicijom enzima kalcineurinfosfataze s posljedičnom inhibicijom aktivacije limfocita T⁷. Za razliku od metotreksata koji je pogodan za dugoročno liječenje psorijaze, primjena ciklosporina trebala bi biti kratkoročna. Lijek se uzima peroralno u preporučljivim dozama od 2,5 do 5 mg/kg dnevno²². Iako veće doze dovode do brže učinkovitosti i boljih rezultata, ujedno nose značajno veći rizik nastanka teških nuspojava. U većini slučajeva terapija se započinje dozom od 2,5 do 3 mg/kg, koja se na početku podjeli u dvije jednake doze koje pacijent uzme ujutro i uvečer^{18,19}. Ako je klinička slika izrazito teška, terapija se može započeti s dozom od 5 mg/kg na dan, a potom se postupno smanjuje^{18,19}. Glavna prednost ciklosporina kao antipsorijatika jest da su prvi učinci terapije brzo vidljivi, obično kroz 2-4 tjedna, dok u 80-90 % pacijenta nakon 12-16 tjedana terapije dolazi do značajne ili čak potpune remisije psorijatičnih plakova¹⁵. U iznimnim okolnostima ciklosporin se može koristiti i dugotrajnije, ali nikada dulje od dvije godine²³.

Najčešće nuspojave ciklosporina su nefrotoksičnost i hipertenzija, stoga se ne preporučuje njegova primjena u osoba s povišenim rizikom oštećenja bubrega ili pojave hipertenzije^{18,23}. Posebno je značajno da ciklosporin može izazvati maligne bolesti, u prvom redu nemelanomske karcinome kože. Stoga je ovaj lijek kontraindiciran u pacijenata liječenih fototerapijom i u kombinaciji s fototerapijom. Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti, jesu astenija, slabost, glavobolja, hiperplazija gingive, infekcije i poremećaj elektrolita. Ako je u pacijenta s psorijazom nužna upotreba ciklosporina, idealno bi ga bilo koristiti kao indukcijsku terapiju te u daljnjem tijeku liječenja zamijeniti drugim sustavnim lijekom²³. Iako se ciklosporin može koristiti u djece i trudnica, zapažen je povišen broj prematurusa i djece smanjene tjelesne mase u usporedbi s ostalom populacijom. Dojiljama se ne savjetuje upotreba ciklosporina jer se može izlučivati majčinim mlijekom^{24,25}. Tijekom terapije ciklosporinom važno je kliničko i laboratorijsko praćenje bolesnika, pri čemu je u mjesečnim razdobljima potrebno učiniti kompletnu krvnu sliku, serumski kreatinin, ureju, elektrolite, hepatogram, lipide, uz redovito mjerenje vrijednosti krvnog tlaka⁷.

Tablica 1. Nebiološka sustavna terapija psorijaze

| Naziv lijeka | Mehanizam djelovanja | Indikacija | Doziranje i način primjene | Istaknute nuspojave |
|--------------|---|---|---|--|
| Metotreksat | Antagonist folne kiseline i citostatik čije se djelovanje temelji na inhibiciji proliferacije keratinocita, limfocita i proupalnih citokina | – umjereno teška do teška plak-psorijaza, kod ranije neučinkovitosti lokalne terapije ili fototerapije, kao i kod kontraindikacije za njihovu primjenu – pustulozna i eritrodermijska psorijaza, psorijaza noktiju i psorijatični artritis | <i>Per os</i> ili supkutana primjena 1 x tjedno u dozi 7,5 – 17,5 mg uz suplemenaciju folnom kiselinom nakon 24 h | Mučnina, slabost, hepatotoksičnost, supresija koštane srži, infekcije, nefrotoksičnost, fibroza i ciroza jetre, intersticijska pneumonija, alveolitis, teratogenost, interakcije s drugim lijekovima |
| Ciklosporin | Imunosupresivan učinak na limfocite T i upalne citokine putem inhibicije enzima kalcineurin-fosfataze | – indukcijska terapija umjereno teške i teške psorijaze uz kasniju zamjenu drugim sustavnim lijekom | <i>Per os</i> u dozi 2,5 – 5 mg/kg/dnevno u dvije podijeljene doze | Nefrotoksičnost, hipertenzija, mučnina, proljev, parestezije, tremor, glavobolja, hiperplazija gingive, povećan rizik nemelanomskih karcinoma kože, interakcije s lijekovima |
| Acitretin | Regulacija diferencijacije i proliferacije limfocita T i keratinocita, protuupalno i imunomodulatorno djelovanje | – liječenje umjereno teške do teške psorijaze koja ne odgovara na primjenu lokalne terapije i fototerapije – liječenje palmoplantarne, generalizirane pustulozne i eritrodermijske psorijaze – moguća kombinacija s fototerapijom | <i>Per os</i> u početnoj dozi 0,3-0,5 mg/kg dnevno, uz mogućnost povećanja doze na 0,5-0,8 mg/kg dnevno do maksimalne doze 1 mg/kg dnevno | Suhoća kože i sluznica, alopecija, fotoosjetljivost, mijalgije, artralgijske, alteracija lipidograma i hepatograma, generalizirani edem, teratogenost |
| Fumarati | Smanjenje broja limfocita T, inhibicija dendritičkih stanica i neoangiogeneze | – alternativna sustavna terapija psorijaze u pacijenata s komorbiditetima | <i>Per os</i> u početnoj dozi 30 mg dnevno, uz povećanje na 120-720 mg dnevno | Bolovi u abdomenu, povraćanje, proljev, hepatotoksičnost, alteracija lipidograma, limfocitopenija, progresivna multifokalna leukoencefalopatija |

Budući da se ciklosporin metabolizira sustavom citokroma P-450, postoji mogućnost interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim putem kao što su statini, varfarin, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijekovi, aminoglikozidi, ciprofloksacin, amfotericin i klotrimoksazol^{7,18}. Navedeni lijekovi mogu povisiti ili sniziti razinu ciklosporina. Također, korisnost cjepiva tijekom liječenja ciklosporinom može biti snižena, međutim cijepljenje se svejedno preporučuje¹⁸.

ACITRETIN

Oralni retinoidi su derivati vitamina A. Acitretin je retinoid druge generacije odobren za liječenje teške psorijaze koja ne odgovara na primjenu lokalne terapije i fototerapije, a od posebnog je značaja u liječenju palmoplantarne, generalizirane

ne pustulozne i eritrodermijske psorijaze (Tablica 1)^{19, 26–28}. Acitretin djeluje na diferencijaciju i proliferaciju limfocita T i keratinocita te ima protuupalno i imunomodulatorno djelovanje^{19, 28}. Acitretin se primjenjuje oralno, u preporučenoj početnoj dozi od 10 do 20 mg dnevno, koja se nakon četiri tjedna regulira prema potrebi²⁹. Optimalna doza u monoterapiji je od 25 do 50 mg dnevno, a ako pacijent prima kombiniranu terapiju, doza acitretina je manja od 25 mg dnevno. Lijek se bolje apsorbira ako se uzima uz masni obrok. Za postizanje maksimalne učinkovitosti lijeka potrebno je tri do šest mjeseci²⁹. U pedijatrijskoj populaciji doza acitretina određuje se prema tjelesnoj masi te se primjenjuje od 0,3 do 0,6 mg/kg na dan²⁶. Acitretin se primjenjuje u monoterapiji kod pustulozne psorijaze, dok se u

slučaju kronične stacionarne psorijaze može kombinirati s lokalnom terapijom te fototerapijom i fotokemoterapijom^{19,30}.

Najčešće nuspojave acitretina poput suhoće kože i sluznica, posebice usana i očiju, dozno su ovise. Ostale su nuspojave alopecija, mijalgije i artralgijske. Acitretin može dovesti i do alteracije lipidograma, zbog čega je laboratorijske nalaze triglicerida i kolesterola potrebno redovito kontrolirati^{28,31}. Vrlo važna nuspojava acitretina je teratogenost. Na taj način osobito djeluje između trećeg i šestog tjedna trudnoće, kada potencijalno dovodi do teških fetalnih malformacija koštano i kardiovaskularnog sustava, smanjenog kranijalnog volumena, dismorfije lica, meningoencefalokele i meningomijelokele²⁹. Zbog toga je acitretin strogo kontraindiciran u trudnica i žena koje planiraju trudnoću. Nužno je da žene generativne dobi pri liječenju acitretinom koriste dvojni oblik učinkovite kontracepcije za vrijeme liječenja, kao i tri godine nakon prekida terapije³¹. Uz trudnoću, ostale apsolutne kontraindikacije za uvođenje acitretina jesu dojenje, hepatitis, teže bolesti bubrega i jetre, povećana konzumacija alkohola i primjena kontraindiciranih lijekova¹⁹.

FUMARATI

Fumarati ili esteri fumarne kiseline sastoje se od dimetil-fumarata i soli etil-hidrogen fumarata. Dimetil-fumarat je aktivna komponenta koja djeluje na smanjenje broja upalnih limfocita T. Također, fumarati smanjuju neoangiogenezu i inhibiraju dendritičke stanice³². Koriste se u pacijenata koji, zbog komorbiditeta, nisu kandidati za drugu vrstu sustavne terapije³³. Iako fumarati nisu uobičajena sustavna antipsorijatična terapija u Hrvatskoj, koriste se u drugim europskim zemljama, posebice u Njemačkoj. Primjenjuju se oralnim putem, a uvode postupno tako da pacijent uzima 30 mg dnevno u prvom tjednu, a potom se doza tijekom sljedeća četiri tjedna povećava na 120 mg³⁴. Doze fumarata za liječenje teške psorijaze kreću se između 120 i 720 mg dnevno³⁴. Fumarati djeluju sporo te je njihov učinak vidljiv nakon šest do osam tjedana, a za ostvarivanje maksimalnog učinka potrebno je šest do 12 mjeseci. Upravo se zbog sporog djelovanja mogu kombinirati s UVB fototerapijom^{35,36}.

Nuspojave fumarata relativno su česte, a najizraženije su one gastrointestinalne poput bolova u abdomenu, povraćanja i proljeva. Uz povišenje jetrenih enzima, triglicerida, kolesterola i kreatinina, česta je i limfocitopenija^{18,34,37,38}. Iako postoji mogućnost razvoja životno ugrožavajuće progresivne multifokalne leukoencefalopatije, ona je izuzetno rijetka³⁶. Fumarati su sigurna terapija i za pedijatrijsku populaciju, u kojih su nuspojave jednake kao i u odraslih³⁹.

ZAKLJUČAK

U posljednjem je desetljeću sustavna terapija psorijaze, razvojem bioloških lijekova, izrazito napredovala. Međutim, iako nikada do sada nije bilo toliko terapijskih mogućnosti liječenja psorijaze, izbor pravog lijeka i dalje predstavlja izazov. Sustavna terapija je prvi izbor kod pacijenata koji boluju od umjerene do teške psorijaze, a u kojih prethodna lokalna ili fototerapija nije polučila odgovarajuće učinke. Metotrexat, ciklosporin, acitretin i fumarati najistaknutiji su sustavni lijekovi, koji se nerijetko mogu upotrebljavati i u terapijskim kombinacijama. Dok su glavni nedostaci ovih lijekova njihove nuspojave i neselektivno djelovanje na cijeli organizam, njihova je prednost dugogodišnja prisutnost na tržištu i u kliničkom radu, zbog koje su gotovo sve nuspojave dobro poznate te se mogu adekvatno kontrolirati. Također, prihvatljiva cijena i vrlo dobra učinkovitost čini da tradicionalni antipsorijatici i u vrijeme bioloških lijekova ostaju prvi izbor u individualnom pristupu antipsorijatičnoj terapiji⁴⁰.

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

LITERATURA

1. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: A brief overview. *Clin Med (Lond)* 2021;21:170–173.
2. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:66–73.
3. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol* 2020;100:54–64.
4. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2017;7:87–94.
5. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis* 2018;102:6–12.

6. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA* 2020; 323:1945–60.
7. Kurilić M, Prpić-Massari L, Brajac I, Kaštelan M. Sustavna terapija u liječenju psorijaze: Lijekovi predbiološke ere. *Liječ Vjesn* 2010;132:246–251.
8. Dhabale A, Nagpure S. Types of Psoriasis and Their Effects on the Immune System. *Cureus* 2022;14:29536.
9. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029–72.
10. Kanwar A, Yadav S, Dogra S. Psoriasis: What is new in nonbiologic systemic therapy in the era of biologics?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:622–33.
11. Tada Y, Kim H, Spanopoulos D, Habiro K, Tsuritani K, Yamada Y et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with systemic therapy in Japan: A retrospective claims database study. *J Dermatol* 2022;49:1106–17.
12. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čević R, Jukić Z, Brajac I, Prpić Massari L et al. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za liječenje psorijaze. 2nd Edition. Zagreb: Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora, Libertin naklada, 2021.
13. Hernández-Fernández CP, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Daudén E, De La Cueva P et al. Effect of sex in systemic psoriasis therapy: Differences in prescription, effectiveness and safety in the BIOBADADERM prospective cohort. *Acta Derm Venereol* 2021;101:1–8.
14. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol* 2020; 100:69–79.
15. Puig L. Methotrexate: New Therapeutic Approaches. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:583–589.
16. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: Past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:573–88.
17. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20:1475.
18. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordero KM, Davis DMR et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1445–86.
19. Kurilić M, Brajac I, Prpić-Massari L, Kaštelan M. Tradicionalna sustavna terapija-značenje u liječenju psorijaze. *Med Flum* 2011;47:53–58.
20. van Huizen AM, Sikkink R, Caron AGM, Menting SP, Spuls PI. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: an update of a systematic review. *J of Dermatolog Treat* 2022;33:3104–18.
21. Sadeghi S, Kalantari Y, Seirafianpour F, Goodarzi A. A systematic review of the efficacy and safety of topical cyclosporine in dermatology. *Dermatol Ther* 2022;35:15490.
22. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: An overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:805705.
23. Balak DMW, Gerdes S, Parodi A, Salgado-Boquete L. Long-term Safety of Oral Systemic Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10:589–613.
24. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:43–53.
25. Balakirski G, Gerdes S, Beissert S, Ochsendorf F, von Kiedrowski R, Wilsman-Theis D. Therapy of psoriasis during pregnancy and breast-feeding. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;20:653–683.
26. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther* 2018; 31:10.
27. Szymański Ł, Skopek R, Palusińska M, Schenk T, Stengel S, Lewicki S et al. Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. *Cells* 2020;9:2660.
28. Ortiz NEG, Nijhawan RI, Weinberg JM. Acitretin. *Dermatol Ther* 2013;26:390–399.
29. Carretero G, Ribera M, Belinón I, Carrascosa J, Puig L, Ferrandiz C et al. Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:598–616.
30. Sussman M, Napodano A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthy K. Medicina Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:1004.
31. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat* 2017;28:684–696.
32. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2016;175:873–881.
33. Burlando M, Molle MF, Cozzani E, Parodi A. Dimethyl fumarate as a safe and effective therapy for recalcitrant psoriasis in comorbid patients. *Dermatol Reports* 2022; 14:9091.
34. Termeer C, Reinhold U, Dirschka T, von Kiedrowski R, Kurzen H. Long-term use of fumaric acid esters for the treatment of psoriasis in daily practice. *J Dermatolog Treat* 2021;32:610–616.
35. Reich K, Mrowietz U, Sorbe C, von Kiedrowski R, Diemert S, Schaeffer L et al. Response to fumaric acid esters for plaque type psoriasis in real-world practice is largely independent of patient characteristics at baseline—a multivariable regression analysis from the German Psoriasis Registry PsoBest. *J Dermatolog Treat* 2022;33:3170–3177.
36. Bouwes Bavinck JN, van Zuuren EJ. Light on fumaric acid esters therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2018;178: 586–7.
37. Ormerod AD, Mrowietz U. Fumaric acid esters, their place in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150:630–632.
38. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:10497.
39. Volc-Platzer B. Fumaric acid esters for paediatric psoriasis. *Br J Dermatol* 2021;185:5–6.
40. Azizam NA, Ismail A, Sulong S, Nor NM. Cost-effectiveness analysis of psoriasis treatment modalities in Malaysia. *Int J Health Policy Manag* 2019;8:394–402.