

Prevladujoče učinkovine za zdravljenje luskavice

Dominant drugs for treatment of psoriasis

Jernej Kristl

POVZETEK: Luskavica je s svojimi značilnimi simptomi socialno ogrožujoča kožna bolezen. Razsežnost in resnost obolenja kože se med bolniki z luskavico močno razlikuje. Za zdravljenje je potrebna skrbna izbira med številnimi učinkovinami, kot so: lokalni kortikosteroidi, analogi vitamina D, metotreksat, acitretin, ciklosporin, beljakovinske imunomodulatorne učinkovine in druge, ter metode, kot sta: fototerapija in fotokemoterapija. Premišljen način zdravljenja omogoča učinkovito izboljšanje klinične slike. V sestavku so opisane učinkovine za simptomatsko zdravljenje luskavice brez novejših beljakovinskih spojin, ki jih izdelujejo z biotehnološkimi postopki, njihovi pogostni neželeni učinki in določene specifičnosti, ki jih moramo upoštevati pri uporabi.

Ključne besede: luskavica, lokalni kortikosteroidi, PUVA, sistemsko zdravljenje

ABSTRACT: Psoriasis is a socially debilitating skin disorder with characteristic symptoms. The area and severity of psoriatic plaques vary considerably among patients. Therefore, the treatment strategy must be carefully selected from broad spectrum of most common therapy, which includes topical corticosteroids, vitamin D analogs, methotrexate, acitretin, cyclosporine, phototherapy, photochemotherapy and others. Rational treatment approach leads to improvements in disease. In this article, common symptomatic therapy for psoriasis is presented, along with its side effects and specificities that have to be taken into consideration. New biological agents that are produced with recombinant DNA technologies are left out.

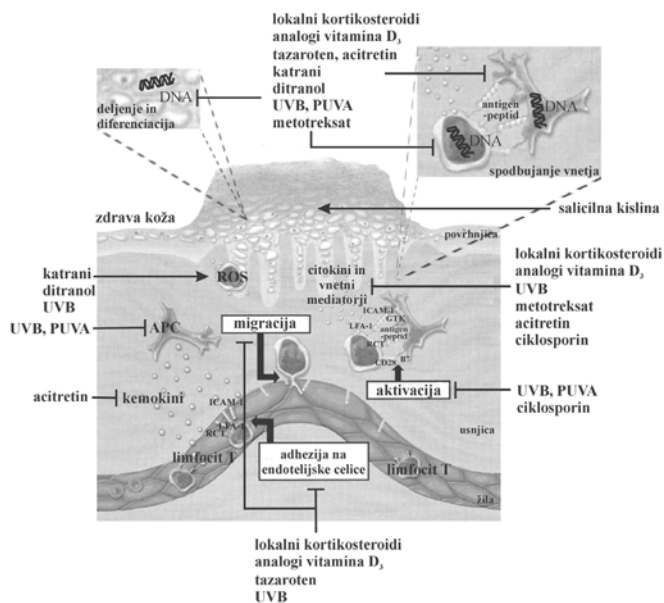
Keywords: psoriasis, topical corticosteroids, PUVA, system therapy

1 Uvod

Luskavica je kronična vnetna kožna bolezen, ki prizadene približno 2,5 % ljudi. Pogostnejša je v severnejših krajih, pri azijskih je redka, medtem ko je pri prvotnem prebivalstvu obeh Amerik sploh ni. Spremembe se klinično kažejo z luskastimi, srebrnobelimi, odebeljenimi in eritematoznimi kožnimi lehami, ki lahko bolijo, srbijo ali krvavijo (1). Etiologija luskavice še ni povsem raziskana. Nepoznavanje pravega vzroka za nastanek luskavice onemogoča razvoj vzročnih zdravilnih učinkovin. Zato znane učinkovine zaenkrat le z različno uspešnostjo blažijo simptome oziroma omejujejo patološki proces, ki zapleteno poteka na molekularnem in celičnem nivoju, navzven pa ga v grobem lahko opredelimo kot vnetje. Le-tega na določeni stopnji sprožijo različni antigeni (streptokokni, virusni, avtoantigeni), tako da aktivirajo antigen predstavitevne dendritske celice v koži (slika 1). Posledica so lokalne spremembe v žilju in obsežna hiperkeratoza povrhnjice zaradi motenj v delitvi in diferenciaciji keratinocitov. V zdravi koži keratinociti diferencirajo v rznati plasti, v roženi plasti postanejo brezjedrni korneociti, medtem ko pri luskavici ves čas ohranjajo celično jedro in izločajo manj zunajceličnih lipidov, ki sicer učvrstijo korneocite v roženi plasti. Nastane manj povezana rožena plast z značilnimi luskami. Dražljaj za spremenjeni razvoj keratinocitov so vnetne celice, ki so v povečanem številu dobro vidne pri histološkem pregledu patoloških vzorcev obolenja kože. Število nevtrofilcev v biopsijah pri posameznih bolnikih močno niha, medtem ko je povečano število limfocitov T in vseh podskupin dendritskih celic stal-

na. Vsem je skupno izločanje citokinov, kot so interferon- α , interleukin-12 in interleukin-23, ki spodbudijo limfocite T, da se polarizirajo in začnejo izločati svoj nabor vnetnih mediatorjev, med katerimi je tudi interferon- γ (IFN γ). Sproščeni IFN γ vzbudi STAT1 (ang. signal transducer and activator of transcription 1), ki v nadaljevanju sproži prepisovanje več kot 65 genov, povezanih z imunskim odzivom. Na primer: indukcija nastajanja sintaze dušikovega oksida (NO) vodi do nastajanja NO, ki je vazodilatator, poleg tega je indukcija kemokinov MIG (monokin induciran z IFN γ), ITAC (α -kemoatraktant za celice T, induciran z INF) in IP10 (protein 10, induciran z IFN) odgovorna za kopičenje limfocitov T CD8+ v kožnih leham; indukcija interleukina-8 pa je močan signal za zbiranje nevtrofilcev v vnetno območje (2). Dendritske celice v koži izločajo tudi citokina interleukin-1 (IL-1) in dejavnik tumorske nekroze- α (TNF- α), ki povzročita lokalno izražanje adhezijskih molekul endotelijske adhezijske molekule-1 (ELAM-1), znotrajcelične adhezijske molekule-1 (ICAM-1) in žilnocelične adhezijske molekule-1 (VCAM-1) na endotelijskih celicah in keratinocitih. Adhezijske molekule so soudeležene pri usmerjanju aktiviranih limfocitov T v predel vnetja (slika 1). Prisotne vnetne celice v kožnih leham interagirajo s keratinociti in jih spodbudijo k deljenju in izražanju dodatnih mediatorjev (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), ki prav tako po avtokrini in parakrini poti vodijo k njihovemu deljenju (3).

Običajno imajo bolniki prizadete le manjše površine kože na komolcih, kolenih, lasišču ali na območju križa, lahko pa so površine prizadete kože veliko večje in se pojavijo tudi drugod po telesu.



Slika 1: Nastanek luskavične vzbrsti kot posledica vnetja. Različni antigeni v koži aktivirajo antigen predstavitvene celice (APC), ki začnejo izločati kemokine. Na endotelijskih celicah zato izzovejo izražanje »znotrajcelične adhezijske molekule-1« (ICAM-1) in privabljajo limfocite T. Le-ti se s pomočjo adhezijskih molekul »z delovanjem limfocita povezan antigen tipa 1« (LFA-1) in ICAM-1 na endotelijskih celicah usmerijo v predel vnetja, kjer se pod vplivom APC preko povezave med receptorjem limfocita T (RCT) in glavnim tkivnoskladnostnim kompleksom (GTK) ter ostalih kostimulatornih povezav aktivirajo in začnejo tvoriti svoje citokine. Citokini spodbudijo v keratinocitih njihovo delitev, spremenjeno diferenciacijo ter izražanje dodatnih mediatorjev. Pri vnetju so soudeleženi tudi vnetni mediatorji, ki nastanejo kot produkti razgradnje arahidonske kisline. Učinkovine prijemljejo na različnih mestih ter procese zavirajo (prečna črta) ali pa pospešujejo (puščica), kot je to primer pri tvorbi reaktivnih kisikovih spojin (ROS). Mnoge pa delujejo na nivoju prepisovanja genov in tako blažijo vnetje.

Figure 1: The rising of psoriatic plaque as a consequence of the inflammation. Different antigens in the skin activate antigen presenting cells (APC), which in turn secrete chemokines. That causes the endothelial cells to express »intercellular adhesion molecule-1« (ICAM-1). They also attract T cells. T cells migrate to the site of inflammation with the help of adhesion molecules »lymphocyte function-associated antigen-1« (LFA-1) and ICAM-1. There they get activated by APC through the T cell receptor (RCT) and major histocompatibility complex (GTK) and other costimulatory molecules and start to produce cytokines. Cytokines stimulate keratinocytes to proliferate, change differentiation pattern and to synthesize additional mediators. In the inflammation also mediators, which are products of arachidonic acid metabolism, take part. The drugs interfere with the process on different levels and can antagonize it (transversal line) or accelerate it (arrow), like in the case of reactive oxygen species (ROS). Many drugs interfere with the transcription of genes and through it they reduce inflammation.

Luskavica lahko poteka različno. Pri nekaterih bolnikih izbruhne v cikličnih intervalih, tako da bolezenske spremembe nasledijo različno dolga obdobja odsotnosti bolezni, medtem ko drugi trpijo za stalno dejavnimi luskavičnimi spremembami. Za zdravljenje luskavice je na razpolago veliko učinkovin (preglednica 1), vendar kot je že omenjeno, vse zdravijo le simptome in ne vzroka obolenja. Na različnih mestih poskušajo omiliti nastanek vnetja (slika 1). Simptome omejene bolezni blažijo lokalno s kortikosteroidi, vitaminom D in njegovimi analogi, retinoidi, salicilno kislino in katrani. Večje prizadete površine kože obsevajo z ultravijolično-B (UVB) svetlobo ali dajejo psoralen in hkrati obsevajo z UVA svetlobo (PUVA). Obstaja tudi učinkovine za sistemsko zdravljenje, kot so: metotreksat, retinoidi in ciklosporin, po katerih sežejo le pri hudi obliki luskavice ali če ni odziva na lokalne antipsoriatike ali fototerapijo. V zadnjih letih so kot rezultat novih dognanj o vlogi imunskega odgovora pri luskavici prišle na tržišče nove imunomodulatorne biološke učinkovine, vendar imajo zgoraj navedene molekule še vedno ključno vlogo v zdravljenju luskavice. Vsem učinkovinam je lahko podpora balneoterapija. Kljub novim znanjem o pomembnosti imunskega sistema pri luskavici, so vse, tudi sodobnejše beljakovinske učinkovine, še vedno le simptomatske učinkovine.

V sestavku bomo predstavili najpogostejše predpisane učinkovine za zdravljenje luskavice in njihove določene posebnosti, ne pa tudi novjših bioloških učinkovin, ki so dobro opisane drugje (4). Opisali bomo tudi obsevanje z UV svetlobo.

Preglednica 1: Učinkovine in postopki za zdravljenje luskavice
Table 1: Drugs and procedures for treatment of psoriasis

Učinkovine za lokalno zdravljenje	Fototerapija	Učinkovine za sistemsko zdravljenje
antralin	širokopasovna UVB	metotreksat
kalcitriol	ozkopasovna UVB	retinoidi
kalcipotriol	PUVA	ciklosporin
tazaroten	balneoterapija	beljakovinske
kortikosteroidi		imunomodulatorne
katrani		učinkovine
salicilna kislina		

2 Učinkovine za lokalno zdravljenje

Približno 70 % bolnikov z luskavico ima spremembe kože omejene na manjše površine. Zanje so prva izbira učinkovine za lokalno zdravljenje. Hkrati jih lahko uporabljajo v kombinaciji tisti, ki jih obravnavajo s fototerapijo ali učinkovinami za sistemsko zdravljenje.

2.1 Lokalni kortikosteroidi

Od leta 1963 veljajo lokalni kortikosteroidi kot prva izbira za zdravljenje luskavice (5). Z njimi zdravijo že oluščena žarišča, vendar le krajši čas. Učinek je hitro viden. Vežejo se na svoje receptorje v jedru, ki kot transkripcijski faktorji vplivajo na prepisovanje določenih genov in tako zavrejo delitev limfocitov T, zmanjšajo razširitev kapilar in kožni edem. Prek lipokortinov zavrejo delovanje fosfolipaze A₂, kar onemogoči sprostitve arahidonske kisline kot prekursorja vnetnih mediatorjev (6). Rezultat je njihovo protivnetno delovanje. Uporabljajo

jih v različnih jakostih glede na stopnjo klinične slike in debelino kože na mestu nanosa. Po jakosti imajo lahko: blag učinek, te dobimo brez recepta (npr. 1-% hidrokortizon), zmeren (alklometazon) ali močan učinek (npr. betametazon) (slika 2). Stoughton in Cornell sta določila jakost lokalnih kortikosteroidov po njihovi sposobnosti vazokonstrikcije (7). Zdravila so v obliki gelov, krem, dermalnih raztopin, emulzij in brezvodnih mazil. Vehikel oziroma podlaga vplivata na zdravilni učinek (8). Razloga sta boljše prehajanje učinkovine v kožo in dejstvo, da že same emolientne lastnosti podlage delujejo blagodejno na luskavična žarišča. Zato imajo mazila največji učinek, kreme in losijoni pa manjšega, ker voda hitro izhlapi in le malo učinkovine prodre v kožo. Zaradi svojih lastnosti so kreme in losijoni primernejši za poraščene dele telesa in uporabo podnevi. Naredili so tudi že zdravilne pene, ki so klinično enako učinkovite kot mazila (9). V praksi lahko kortikosteroide uporabljajo pod okluzijo.

Kljub pogostemu predpisovanju kortikosteroidov zaradi njihove učinkovitosti in majhni splošni pojavnosti neželenih učinkov lahko med dolgotrajnim zdravljenjem na večjih površinah povzročijo stanjšanje kože, nastanek strij, prosevanje žil, pikčaste krvavitve, perioralni dermatitis in alergični kontaktni dermatitis. V skrajnih primerih, npr. ob velikih odmerkih kortikosteroidov na večjih površinah telesa dlje časa, lahko oslabijo delovanje hipotalamične-hipofizne-adrenalne (HHA) osi. Sprva pride do sistemskega vpijanja učinkovine, čemur sledi zmanjšanje plazemske koncentracije kortizola (8). Velja pa, da so neželeni učinki na koži veliko pogostnejši kot vpliv na HHA os. Sistemsko kortikosteroidov za zdravljenje luskavice ne uporabljajo.

Največja težava uporabe kortikosteroidov je nastanek tolerance za učinkovino. Da bi preprečili zmanjšanje njihove učinkovitosti in neželenih učinkov, so razvili odmerni režim, pri katerem dajejo kortikosteroid z močnim učinkom 2-krat dnevno dva tedna, nato pa le še ob koncih tedna. Prav tako naj bi se izogibali nanosu kortikosteroidov z močnim učinkom na obraz ter druge predele s tanjšo kožo (dimlje, pazduha), kjer zadostujejo že zmerno ali celo blago delujoči.

2.2 Analogi vitamina D₃

Odkrili so jih po naključju, ko so bolnico z osteoporozo in hkratno hudo obliko luskavice zdravili z vitaminom D, kar je vplivalo na izboljšanje luskavičnih žarišč (10). Vitamin D₃ (slika 2), ki nastaja v koži pod vplivom ultravijolične svetlobe iz 7-dehidroholesterol, se v telesu pretvori v svoj aktivni metabolit kalcitriol (slika 2) s hidroksilacijo v jetrih in še enkrat v ledvicah. Kalcitriol v fizioloških koncentracijah zavira deljenje gojenih keratinocitov ter pospešuje njihovo morfološko in biokemično diferenciacijo. Mehanizem delovanja še ni povsem pojasnjen, vendar je njegov učinek lahko povezan z znotrajcelično koncentracijo kalcija. Dodatno zmanjša izločanje mnogih interleukinov, IFN γ in GC-SF (ang. granulocyte colony-stimulating factor). Posledično zavre deljenje celic T ter zmanjša migracijo nevtrofilcev v kožo. Glavna neželena učinka kalcitriola sta hiperkalcemija in hiperkalcemija, ki lahko vodita v kalcifikacijo mehkih tkiv, vključno žil in srca. Največja nevarnost prekoračenih terapevtskih odmerkov je nastanek ledvičnih kamnov. Neželeni učinki kalcitriola so večji kot njegove koristi, zlasti če je jemanje dolgotrajno. Zato so želeli razviti njegove analoge, ki bi posnemali protiluskavični učinek, ne da bi vplivali na raven kalcija v telesu. Kalcipotriol (slika 2) je analog vitamina D₃, ki enako kot kalcitriol pospeši diferenciacijo in zavira delitev keratinoci-

tov (11). Kalcipotriol zavira tudi sintezo citokinov pri keratinocitih in limfocitih. Zmanjša zaroženevanje, vendar vnetja ne zavre povsem. Izmenično dajanje lokalnega kortikosteroida je zato smiselno za zmanjšanje pordelosti. Enako velja za bolnike, ki ne dosegajo optimalnega izboljšanja ob samostojnem zdravljenju s kalcipotriolom. Njim lahko za boljši učinek en dnevni odmerek kalcipotriola nadomestijo s kortikosteroidi ali pa predpišejo kar kombinacijo kortikosteroidov in kalcipotriola. Uporabljajo kremo ali mazilo z 0,005-% vsebnostjo kalcipotriola, enkrat ali dvakrat dnevno na prizadetih predelih (12). Učinek se pokaže že v drugem tednu zdravljenja, največje izboljšanje pa kasneje po 6 do 8 tednih. Z mazilom dosežemo večje izboljšanje kot s kremo (13). Največji tedenski celokupni odmerek naj ne bi presegel 5 mg, kar ustreza 100 g kreme ali mazila. Pogost neželeni učinek kalcipotriola je iritativni dermatitis, v prekoračenih odmerkih pa povzroča hiperkalcemijo. Enako se lahko zgodi, če tip luskavičnih žarišč omogoči čezmerno sistemsko absorpcijo učinkovine. Bolnikom, pri katerih obstaja večja verjetnost za hiperkalcemijo ali ledvične kamne, lahko preventivno laboratorijsko določijo koncentracijo kalcija v serumu ali urinu. Kontraindiciran je med nosečnostjo in dojenjem. Kot spojina ni stabilen v kislem (14), zato ni kompatibilen z določenimi učinkovinami za lokalno zdravljenje (15). Kalcipotriol lahko uporabljajo v kombinaciji z UVA ali UVB žarki, vendar pod vplivom UV svetlobe razpada, v debelejših nanosih pa zavira zdravilni učinek UVA in UVB žarkov, zato ga je treba nanašati po obsevanju (16).

2.3 Tazaroten

Tazaroten (slika 2) je novejša sintezna retinoidna molekula, ki jo pri luskavici uporabljajo lokalno. Po nanašanju se hitro hidrolizira do delujočega tazarotenske kisline. Veže se na jedrne receptorje retinojske kisline β in γ ter prek izražanja genov uravnava bolezensko proliferacijo celic v epidermisu in njihovo diferenciacijo. Hkrati zmanjša kopičenje vnetnih celic v koži. Po 12 tednih doseže primerljive izboljšave kot jih dobimo z določenimi kortikosteroidi. Draži kožo, zato ga je treba dajati samo na prizadete predele. Če ga nehote nanesemo na zdravo kožo, ga moramo sprati z vodo. Lokalno lahko povzroči 'retinoidni eritem' (17), kar pa bolnika ne sme odvrtiti od nadaljnega nanašanja, saj pomeni samo začetni znak zdravljenja. Srlenje lahko omilimo s kortikosteroidi, ki hkrati okrepijo učinek tazarotena. Lahko ga uporabljamo tudi v kombinaciji z UVB žarki, vendar moramo takrat minimalno eritemsko dozo (MED) znižati za 25 %.

2.4 Katrani

So najstarejša učinkovina za zdravljenje luskavice, saj jih je pripravljala že Hipokrat iz drevesa cedre (5). Katranov je več različnih vrst. Za zdravljenje luskavice uporabljamo surov premogov katran (pix lithanthracis), ki je stranski produkt pri destilaciji premoga. Kemična sestava surovega premogovega katrana je predvsem odvisna od vrste premoga in temperature med izdelavo. Zaradi teh spremenljivk različne sarže katrana po vsebnosti spojin medsebojno niso povsem primerljive. V grobem ga sestavlja 10.000 različnih spojin. Pripisujejo mu protibakterijsko, protiparazitsko, protiglivično, vazokonstriktorsko, fotosenzibilizirajoče in atrofogeno delovanje na povrhnjico. Na koži zmanjša sintezo DNA. Njegov učinek močno okrepi hkratno obsevanje z UVA ali UVB svetlobo. UV svetloba iz katrana sprosti kinone in perokside, ki reagirajo z merkapti skupinami proteinov v celicah. Katran po obsevanju obenem zavira tudi glukozo-6-fosfat

dehidrogenazo in encime, ki potrebujejo nikotinamid adenozin difosfat. To pa močno ovira pentozni cikel, ki je zelo dejaven pri luskavici (18).

Pripravki so večinoma mastni, neprijetnega vonja in umažejo oblačila, zato je sodelovanje bolnikov pogosto težavno. Povzročijo lahko alergični kontaktni dermatitis, vnetje, pekoč občutek, eksfoliativni dermatitis, atrofijo kože, telangiektazijo, pigmentacijo in rožene rožičke. Sistemska absorpcija je zanemarljiva tudi pri veliki nanašalni površini. Kljub temu, da so čisti katrani znani karcinogeni in da so pri živalih ugotovili karcinogeno lastnost večcikličnih katranskih aromatskih ogljikovodikov, veljajo za varno zdravljenje (19). Pojavnost kožnega raka pri uporabnikih katranov ni večja kot pri preostali populaciji. Surovi premogov katran izdelujejo v obliki past ali mazil, ki ga vsebujejo v koncentraciji 5 do 10 %. Za njihovo uporabo velja, da je za delovanje bistven čas izpostavitve in ne sama koncentracija katrana v pripravku. Slabost katranov je nezmožnost zagotavljanja ponovljivih lastnosti njegovih pripravkov, kar regulatorne agencije zahtevajo po pravih dobre proizvodne prakse.

2.5 Salicilna kislina

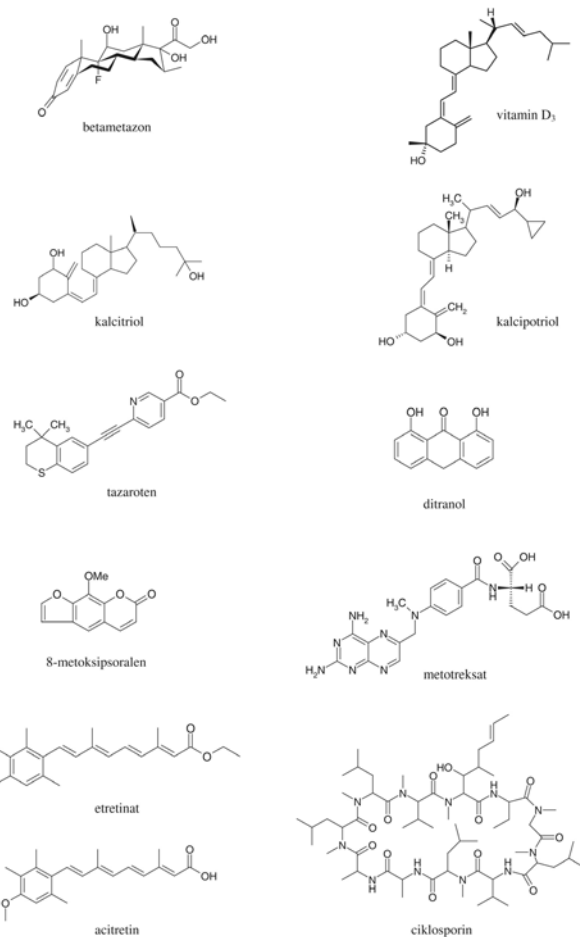
Uporabljamo jo predvsem kot keratolitik. Domnevajo, da je keratolitični učinek salicilne kisline posledica zmanjšanja povezave korneocitov v roženi plasti. Salicilno kislino dodajajo tudi k drugim antipsoriatikom za povečanje njihove učinkovitosti v globljih plasteh kože, saj poveča njihov prehod vanjo.

2.6 Ditranol (antralin)

Ditranol (slika 2) so vpeljali v zdravljenje leta 1916. Po lokalnem nanosu zmanjša oba luskavična procesa: hiperproliferacijo in vnetje. Za biološki učinek je odločilna tvorba 10-ditranol radikala, saj se je izkazalo, da 10-disubstituirani analogi nimajo učinka. To razlagajo z nezmožnostjo tvorbe 10-ditranol radikala. Obsežne študije so pokazale, da so za učinek potrebni tudi sekundarni radikali (superoksidni, peroksidni, alkoksilni, hidroksilni) (20). Najverjetneje ditranol po radikalskem mehanizmu učinkuje na več celičnih struktur. Ključne so interakcija z DNA, zaviranje encimskih sistemov, potrebnih za deljenje in vnetje, ter redoks reakcije, s katerimi ovira delovanje mitohondrijev in okvari membranske lipide (21). Najpogostejši neželeni učinek je vnetje zdrave kože okoli luskavičnih leh. Dolgo časa je veljalo, da je povzročeno vnetje potrebno za uspešno zdravljenje, vendar njegova korist ni povsem utemeljena, saj so ob razgradnji ditranola s kalijevim hidroksidom čez 40 minut po nanosu aktivnost učinkovine ohranili, hkrati pa bistveno zmanjšali vnetje (21). Dajemo ga za kratek čas 5 do 15 minut, kar zmanjša absorpcijo ditranola skozi nepoškodovano kožo in hkrati dovoljuje agresivnejše zdravljenje leh s sorazmerno uspešnim prizanašanjem okolni neprizadeti koži. Ditranol obarva kožo, ker oksidativno polimerizira v ditranol-rjavo in lahko povzroča vnetje kože (22).

3 Foto(kemo)terapija

Fototerapija je namenjena bolnikom, ki se ne odzovejo na učinkovine za lokalno zdravljenje ali so te zaradi prevelike površine obolele kože farmakološko in ekonomsko nesprejemljive. Medtem ko se UVC svetloba (pod 290 nm) absorbira že v stratosferi, UVA (320 do 400 nm) doseže površje Zemlje in prodira v globlje plasti kože. Najprimernejša



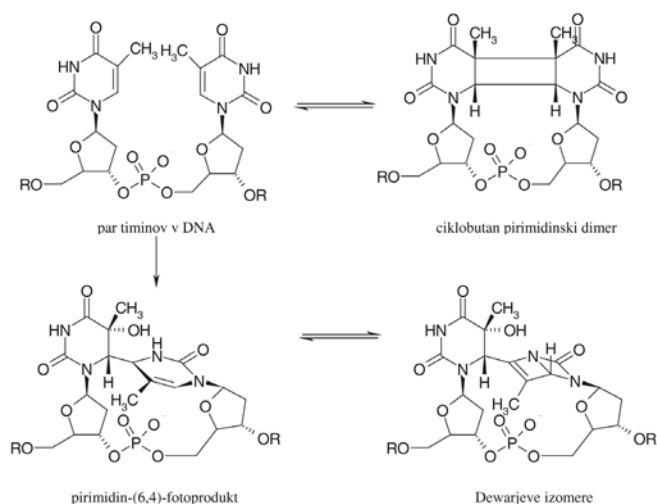
Slika 2: Strukturne formule betametazona, vitamina D₃, calcitriola, calcipotriola, tazarotena, ditranola, 8-metoksipsoralena, metotreksata, etretinata, acitretina in ciklosporina.

Figure 2: Chemical structures of betamethasone, vitamin D₃, calcitriol, calcipotriol, tazarotene, dithranol, 8-methoxypsoralen, methotrexate, etretinate, acitretin and cyclosporine.

je vmesna UVB svetloba (290 do 320 nm), saj prodre do mejne plasti med povrhnjico in usnjico. Luskavico najučinkoviteje odpravlja svetloba okoli 311 nm (23), ki povzroči tudi najmanjši eritem in s svojim fotodinamskim učinkom doseže znatno izboljšanje pri večini bolnikov. Uporabljajo jo za zdravljenje obširnih luskavičnih leh. Zaskrbljujoča je možna karcinogenost fototerapije z žarki UVB. Biološki učinek povzroči interakcija s kromofori (le-ti za UVB v koži so: keratin, melanin, kolagen, elastin, urokaninska kislina in DNA), ki absorbirajo elektromagnetno valovanje ustrezne valovne dolžine in pri tem preidejo v energetsko bogatejša stanja. Vzbujeno stanje povzroči nastanek radikala zaradi prenosa elektrona oziroma izgube vodika, ali prenos energije za vzbujanje na tripletni kisik, pri čemer nastane reaktivni singletni kisik (24). V obeh primerih vodi obsevanje do nastanka radikalov, oksidativnega stresa, aktivacije transkripcijskih faktorjev ali poškodb celične membrane in DNA. Obsevanje z UVB pri DNA najpogosteje povzroči ciklobutan pirimidinske dimere, pirimidin-(6,4)-

fotoprodukte in Dewarjeve izomere (slika 3), s čimer začasno omeji razmnoževanje celic (25). UVB zmanjša izražanje molekul ICAM-1 in B7, ki so potrebne pri kostimulaciji limfocitov T. Prav tako zmanjša število Langerhansovih celic v koži. Dodatno vpliva na izražanje interlevkinov z usmerjanjem v odziv TH-2; toda mediatorjev odziva TH-1 je manj, kar zmanjša vnetje (26, 27).

Fototerapija je kontraindicirana pri fotodermatozah, ob uživanju fototoksičnih učinkovin, pri kožnih rakih, obsevanju z rentgenskimi žarki, ter pri melanomu v družini. Kratkoročna učinka obsevanja z UVB žarki sta eritem in suha koža. Dolgotrajno obsevanje povzroča staranje kože, gubanje in nastanek aktiničnih keratoz (8). Za obsevanje posameznih delov telesa z UVB žarki so priredili svetilke in izdelali kabine za zdravljenje večjih površin kože. Obstaja tudi terapija z ekscimerskim laserjem, to je druga oblika ozkopasovnih UVB žarkov valovne dolžine 308 nm, ki uspešno zdravi omejena žarišča luskavice (28).

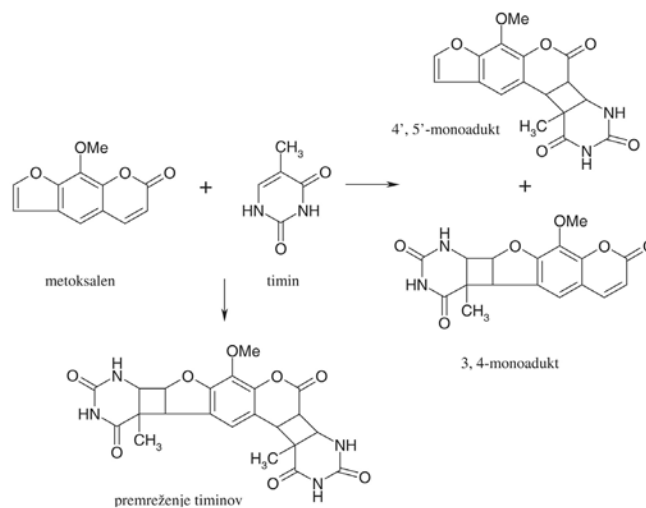


Slika 3: Nastanek ciklobutan pirimidinskih dimerov, pirimidin-(6-4)-fotoproduktov in Dewarjevih izomerov pri DNA po obsevanju z UVB svetlobo

Figure 3: The formation of cyclobutane pyrimidine dimers, pyrimidine-(6, 4)-photoproducts and Dewar isomers in DNA after UVB radiation

Poleg z UVB žarki je možno tudi obsevanje z žarki daljših valovnih dolžin. UVA žarki prodrejo v globlje plasti kože, vendar je njihova energija premajhna za zadosten protiluskavični učinek. Dosežejo ga s fotokemoterapijo z UVA žarki iz umetnih virov skupaj s spojino za fotosenzibilizacijo, za kar uporabljajo peroralni ali lokalni psoralen. Metodo imenujemo PUVA (psoralen + UVA). Kot psoralen najpogosteje uporabljajo metoksalen (8-metoksipsoralen) (slika 2). Molekula je planarna triciklična, sestavljena iz furanskega obroča, kondenziranega na kumarinski skelet. Zaradi svoje planarnosti 8-metoksipsoralen interkelira nukleinske kisline. Po fotoaktivaciji s svetlobo med 250 in 300 nm tvori z njim adukte, najpogosteje s timidini, redkeje s citozini, in tako premreži DNA (slika 4) (29). S tem mehanizmom ustavijo proliferacijo keratinocitov v žariščih luskavice. Hkrati v usnjici zmanjšajo število Langerhansovih celic in posledično njihovo predstavitev antigenov limfocitom T in sprožijo njihovo apoptozo. Vse skupaj izboljša klinično sliko. Tudi PUVA izzove kožne spremembe,

podobne sončnim opeklinam, ki pa se v primerjavi z UVB obsevanjem pojavijo z zamikom 24 do 48 ur. Za oba načina zdravljenja je potrebno obsevalni odmerek prilagoditi tako, da povzroči najmanjše možno draženje kože. Pri velikem številu obsevanj s PUVA (250 ali več) se značilno poveča tveganje za nastanek kožnega raka. Tveganje lahko zmanjšajo z nadomeščanjem PUVA z drugimi učinkovinami za kratka obdobja oziroma z menjajočim se režimom dajanja različnih učinkovin.



Slika 4: Tvorba fotoaduktov in premreženje verig DNA z metoksalenom po obsevanju z UVA svetlobo

Figure 4: The formation of the photoadducts and DNA interstrand crosslink with methoxsalen after UVA radiation

Balneoterapija oziroma izpostavljanje soncu je najstarejša oblika fototerapije in je znana v številnih klinikah po svetu. Z njo najuspešneje zdravijo ob Mrtvem morju (30). K učinkovitosti pripomoreta njegova specifična lega, saj leži 300 m pod morsk gladino, in vsebnost velike količine raztopljenih soli in mineralov. Po učinkovitosti je primerljiva z obsevanjem s širokopasovnimi UVB žarki (31). V Sloveniji so registrirana zdravilišča za zdravljenje luskavice Moravske toplice, Terme Olimia in Debeli Rtič.

4 Učinkovine za sistemsko zdravljenje

Učinkovine za sistemsko zdravljenje uvedejo le, če ima bolnik hudo obliko luskavice, ki ga ohromi telesno in socialno, ali če se ne odziva na lokalne antipsoriatike ali fototerapijo. Za sistemsko terapijo uporabljajo učinkovine metotreksat, acitretin in ciklosporin.

4.1 Metotreksat

Metotreksat je analog folne kisline. Zavira encim dihidrofolat-reduktazo in prepreči tvorbo tetrahidrofolata, ki je pomemben kofaktor pri sintezi pirimidinskih nukleotidov in določenih aminokislin. Tetrahidrofolat je vedno potreben pri reakcijah, ko celica nastajajoči organski spojini vgrajuje C1-sinton. Metotreksat kot antimetabolit in citostatik sicer najpogosteje uporabljajo za zdravljenje raka, saj učinkovito zavira sinte-

zo DNA in močno vpliva na rast hitro delečih se celic (32). Utemeljeno ga predpisujejo tudi pri hudi obliki luskavice; še toliko bolj, kadar jo spremlja luskavični artritis. Dodatno zavira še delitev limfocitov in sintezo citokinov. Pred zdravljenjem z metotreksatom (slika 2) je treba opraviti krvne preiskave in oceniti delovanje jeter ter ledvic (33). Takojšnji metotreksatovi neželeni učinki so odvisni od odmerka in so slabost, izguba apetita in utrujenost. Po daljšem uživanju lahko zmanjša delovanje kostnega mozga. Slednje lahko omilimo s folno kislino, vendar to lahko izniči učinek metotreksata (34). Veliko pozornosti moramo posvetiti interakcijam z drugimi učinkovinami. Kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol poveča plazemsko koncentracijo metotreksata (35). Očistek metotreksata zmanjšajo nekatere nesteroidne protivnetne učinkovine (35). Enako se zgodi pri oslABLjeni ledvični funkciji, kar je zelo pomembno pri predpisovanju metotreksata starejšim. Metotreksatova neželena učinka sta tudi vnetje jeter in ciroza. Redno moramo preverjati krvno sliko in raven serumskih transaminaz. Nekateri zagovarjajo še redno kontrolo jetrnih biopsij po kumulativnem zaužitju 1,5 g metotreksata (33). Metotreksata ni dovoljeno uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem, pri jetrni bolezni ali ledvični okvari, odvisnosti od alkohola, infekciji, peptični razjedi, anemiji, levkopeniji ali trombocitopeniji.

4.2 Acitretin

Retinoid acitretin deluje protivnetno, antiproliferativno in keratinolitično. Veže se na svoje jedrne receptorje in uravnava izražanje določenih genov in posledično izgradnjo proteinov. Zelo uspešen je pri zdravljenju eritrodermične in pustulozne oblike luskavice. Zmanjšanje žarišč zaznajo že po 4 do 8 tednih monoterapije. Zlahka ga kombinirajo z UVB žarki ali PUVA. Peroralni retinoidi lahko povzročijo suhe ustnice, tanjšanje kože, vnetje mrežnice, plešavost, dermatitis, slabši nočni vid, barvno slepoto in hiperlipidemijo (36). Hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija nastaneta zaradi povečane aktivnosti jetrne mikrosomalne ligaze, ki presnavlja dolgoverižne maščobne kisline, kar vodi v pospešeno tvorbo palmitoil-CoA in s tem povečane aktivacije maščobnih kislin. Prvi retinoid za zdravljenje luskavice je bil etretinat (slika 2), vendar ga zaradi teratogenosti niso smeli predpisovati ženskam v rodni dobi, zlasti zaradi njegove dolge razpolovne dobe. Acitretin (slika 2) je aktivni metabolit etretinata, toda s krajšo razpolovno dobo, vendar kljub temu ženskam odsvetujejo nosečnost še tri leta po prenehanju njegovega jemanja (37). Nevarnost nastopi, ko se acitretin ob prisotnosti alkohola pretvarja nazaj v etretinat, zato je nujno, da ženske v rodni dobi ob jemanju acitretina ne pijejo alkohola (38) in da uporabljajo zanesljivo kontracepcijo.

4.3 Ciklosporin

Ciklosporin je makrolaktamski imunosupresiv (39). Z veliko afiniteto se veže na citosolni receptor in zavira od kalcija odvisno fosfatazo kalcinevrin, s čimer prepreči defosforilacijo citosolne oblike transkripcijskega faktorja NF-AT (ang. nuclear factor of the activated T cell). Na ta način ciklosporin zmanjša sproščanje vnetnih mediatorjev (IL-2, IFN γ , TNF α) in prek njih aktivacijo in deljenje limfocitov T. Spojina je zelo učinkovita, toda že nekaj mesecev po prenehanju dajanja ciklosporina se žarišča ponovijo. Obdobja brez bolezni se krajšajo z vsakim naslednjim ciklom zdravljenja s ciklosporinom. Razlog za krajšanje je tudi klinična ocena za ponovitev bolezni, saj zanjo šteje, če

ponovno zbolijo 75 % začetne površine kože. Torej začnejo vsako naslednje zdravljenje z manj začetne prizadete površine, kar pomeni, da ponovitev ta obseg hitreje doseže (40). Pred dajanjem ciklosporina je potrebno pretehtati koristi in kontraindikacije. Med njegovo uporabo spremljajo funkciji jeter in ledvic. Vsake 2 tedna bi morali meriti koncentracijo kreatinina v krvi in krvni tlak. Vsak mesec pa določiti krvno sliko, izmeriti bilirubin, transaminaze in alkalno fosfatazo. Nefro- in hepatotoksičnost, povišan krvni tlak, izguba apetita, hiperplazija dlesni, hipertrihoze, tremor, motnje ionskega ravnotežja in hiperlipidemija so najpogostejši neželeni učinki. Glavobol, parestezije, prebavne motnje, edemi in anemija so manj pogosti (41). Neželene učinke je mogoče zmanjšati s prilagajanjem vzdrževalnega odmerka, potem ko smo dosegli izboljšanje z večjimi odmerki ciklosporina. Zaradi zaviranja imunskega sistema so sprva predpostavili tudi večje tveganje za oportunistične okužbe in rakava obolenja, vendar je ta predpostavka ostala nepotrjena (42). Ciklosporin navadno uporabljamo v dnevni odmerkih od 2 do 4 mg/kg za krajša obdobja od enega leta.

5 Sklep

V sestavku smo na kratko predstavili najpogosteje uporabljene učinkovine za zdravljenje luskavice. Kljub številnim učinkovinam še ne poznamo take, ki bi jo ozdravila. Predstavljene učinkovine lahko s pravim odmernim režimom in v primerni kombinaciji pri večini bolnikov zadovoljivo blažijo težave zaradi luskavice. V posebnih primerih lahko zdravnik predpiše še nenamenska zdravila. Hidroksiurea, mofetil mikofenolat ter antimetabolita azatioprin in 6-tiogvanin so se izkazali za uspešna zdravila, potem ko so druga odpovedala. Kljub vsemu morajo bolniki z luskavico tudi v obdobjih remisije uporabljati indiferentna mazila (emoliense). Nezanemarljiva je tudi psihosocialna pomoč bolniku v družinskem in delovnem okolju, k čemur lahko pripomore vključitev v Društvo psoriatikov Slovenije. Raziskovalci si veliko obetajo tudi od novih bioloških učinkovin, ki bodo lahko nadomestila ali vsaj dopolnila znano sistemsko zdravljenje. Imunomodulatorne biološke učinkovine vplivajo na povsem nova prijemališča pri nastajanju luskavice in so jih razvili na osnovi nedavnih dognanj o procesih, kot so predstavitev antigena ter aktivacija limfocitov T. Beljakovinske učinkovine bodo uporabljali za hitrejše zdravljenje luskavice in doseganje daljših obdobj brez nje. Če povzamemo, bolnikom z luskavico bo v prihodnje na razpolago več učinkovin, ki jim bodo nedvomno hitro lajšale bolezenske znake in izboljšale kakovost življenja navkljub kronični bolezni (4, 43).

6 Literatura

1. Van Onselen J. Psoriasis in general practice. Nurs Stand 1998; 12: 32-33.
2. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2: ii30-36.
3. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. Dermatol Clin 2001; 19: 649-657, viii.
4. Kristl J. Nove učinkovine za zdravljenje luskavice. Farm vestn 2006; 57: 110-115.
5. van de Kerkhof PC. The management of psoriasis. Neth J Med 1998; 52: 40-45.

6. Sauder DN. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 Suppl 3: 3-12.
7. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 63-67.
8. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
9. Feldman SR, Sangha N, Setaluri V. Topical corticosteroid in foam vehicle offers comparable coverage compared with traditional vehicles. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1017-1020.
10. Rationale for the use of vitamin D3 analogues in psoriasis. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 83: 1-2.
11. Fogh K, Kragballe K. New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 199-204.
12. Ramsay CA. Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S53-54.
13. Duweb G, Aldebani S, Elzorghany A et al. Calcipotriol ointment versus cream in psoriasis vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23: 47-51.
14. Kragballe K. Vitamin D3 analogues. *Dermatol Clin* 1995; 13: 835-839.
15. Patel B, Siskin S, Krazmien R et al. Compatibility of calcipotriene with other topical medications. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1010-1011.
16. Lebwohl M, Hecker D, Martinez J et al. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 93-95.
17. Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 645-659; quiz 660-641.
18. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 99-103.
19. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA et al. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 465-468.
20. Ferlan A. Antralini v terapiji psoriaze - luskavice. *Farm Vestn* 2000; 51: 445-457.
21. Muller K. Antipsoriatic anthrones: aspects of oxygen radical formation, challenges and prospects. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 1325-1335.
22. Mahrle G. Dithranol. *Clin Dermatol* 1997; 15: 723-737.
23. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514-1522.
24. Japelj B, Pečar S. Osnove in možnosti fotodinamičnega zdravljenja. *Farm Vestn* 2006; 57: 131-139.
25. Berneburg M, Rocken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 98-108.
26. Scheinfeld N, Deleo V. A review of studies that have utilized different combinations of psoralen and ultraviolet B phototherapy and ultraviolet A phototherapy. *Dermatol Online J* 2003; 9: 7.
27. Schwarz T. Mechanisms of UV-induced immunosuppression. *Keio J Med* 2005; 54: 165-171.
28. Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 701-708.
29. Gasparro FP. The role of PUVA in the treatment of psoriasis. Photobiology issues related to skin cancer incidence. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 337-348.
30. Abels DJ, Rose T, Bearman JE. Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic. *Int J Dermatol* 1995; 34: 134-137.
31. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wolff G et al. Evaluation of a multi-centre study of synchronous application of narrowband ultraviolet B phototherapy (TL-01) and bathing in Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 740-747.32. Jeffes EW, III, Weinstein GD. Methotrexate and other chemotherapeutic agents used to treat psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 13: 875-890.
33. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-485.
34. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1515-1524.
35. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2: 20-25.
36. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 467-476, x.
37. Perlman SE, Leach EE, Dominguez L et al. "Be smart, be safe, be sure". The revised Pregnancy Prevention Program for women on isotretinoin. *J Reprod Med* 2001; 46: 179-185.
38. Gronhøj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164-1169.
39. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 45: 953-1040.
40. Salek MS, Finlay AY, Lewis JJ et al. Quality of life improvement in treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). *Qual Life Res* 2004; 13: 91-95.
41. Kowal A, Warminska J, Krasowska D. Immunosuppressive drugs in dermatology—benefits and threats. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2003; 58: 14-21.
42. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 189-194.
43. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis : do biologicals hold the key to improved tolerability? *Drug Saf* 2006; 29: 49-66.