

# Primjena suvremenih topikalnih pripravaka u liječenju psorijaze

---

Petrić, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:553364>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Ivana Petrić

**PRIMJENA SUVREMENIH TOPIKALNIH PRIPRAVAKA  
U LIJEČENJU PSORIJAZE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Ivana Petrić

**PRIMJENA SUVREMENIH TOPIKALNIH PRIPRAVAKA  
U LIJEČENJU PSORIJAZE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2016.

## **PSS studij: Dermatofarmacija i kozmetologija**

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 06. prosinca 2016. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
2. doc. dr. sc. Ivan Pepić
3. prof. dr. sc. Mirna Šitum

Rad ima 104 lista.

## **Predgovor**

*Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića na Zavodu za  
farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu.*

*Željela bih zahvaliti doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na podršci i sjajnom mentorstvu tijekom  
izrade i pisanja specijalističkog rada.*

## **SAŽETAK**

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko – biokemijski fakultet

Zavod za farmaceutsku tehnologiju

### **Primjena suvremenih topikalnih pripravaka u liječenju psorijaze**

#### **Cilj istraživanja**

Cilj istraživanja je pregledno opisati raspoložive topikalne pripravke u terapiji psorijaze, raspraviti probleme adherencije pacijenata pri primjeni takvih pripravaka te predstaviti prednosti i nedostatke novih aktivnih tvari i njihovih nosača koji imaju značajan klinički potencijal u liječenju psorijaze.

Hipoteze:

1. Razvoj novih aktivnih tvari i/ili nosača s ciljanim učinkom unaprijedit će ishod topikalnog liječenja psorijaze i smanjit će učestalost nuspojava povezanih s dugotrajnom primjenom kortikosteroida.
2. Pravilan izbor topikalnog farmaceutskog oblika i podloge značajan je za osiguravanje djelotvornosti aktivne tvari, primjerenih senzornih svojstava i adherencije pacijenata.

#### **Materijal i metode**

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci su proučavani na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanjem PubMed baze podataka znanstvene literature dat je pregled najnovijih saznanja o patofiziologiji nastanka psorijaze te je načinjen pregledni prikaz topikalnih pripravaka za liječenje psorijaze od samih početaka do najnovijih istraživanja za koje se tek očekuje da će postati sastavni dio kliničke prakse.

## Rezultati

Približno 80 % pacijenata s psorijazom ima blagi do umjereni oblik bolesti te se liječi topikalnim pripravcima. Lokalna terapija psorijaze obuhvaća niz topikalnih pripravaka koji imaju različitu djelotvornost i sigurnost primjene te se preporučuju u različitim fazama bolesti. Među takve pripravke ubrajaju se pripravci glukokortikoida, analozi vitamina D te njihove kombinacije koje predstavljaju prvi izbor u topikalnoj terapiji psorijaze. Derivati vitamina A također pokazuju obećavajuću učinkovitost dok katran, ditranol, inhibitori kalcineurina, emolijentni i keratolitični pripravci imaju sekundarnu ulogu i rijetko se primjenjuju kao prva linija liječenja zbog upitne učinkovitosti i/ili nepoželjnih nuspojava.

Posljednjih godina se razvijaju brojni novi topikalni pripravci s ciljem povećanja učinkovitosti terapije i postizanja brzog i dugotrajnijeg rezultata liječenja psorijaze. Razvoj novih topikalnih pripravaka se odvija u dva smjera. Napretkom u razumijevanju imunopatogeneze same bolesti otkrivaju se nove terapijske mete i razvija se ciljana terapija. Najbolji primjer su male molekule, unutarstanični modulatori (inhibitori Janus kinaza i fosfodiesteraza) koji sprječavaju razvoj i širenja upale u stanici. Alternativa novoj terapiji su novi farmaceutski oblici kao i suvremeni prikladni nanosustavi dostave već postojećih lijekova koji bi postigli kontroliranu i lokaliziranu dostavu lijeka, osigurali poboljšanu penetraciju i posljedično doveli do boljeg terapijskog ishoda i povećane adherencije pacijenata.

## Zaključak

S napretkom u razumijevanju patogeneze psorijaze razvijaju se nove molekule koje bi osigurale ciljanu terapiju s boljim sigurnosnim profilom i povećanom učinkovitošću. Početni rezultati se čine obećavajućima, ali postoji potreba za dugotrajnijim kliničkim ispitivanjima i uspolednim analizama koje bi pokazale superiornost novih molekula u odnosu na već postojeće komercijalno dostupne pripravke.

Razvoj novih farmaceutskih oblika i suvremenih nanosustava dostave već postojećih lijekova predstavlja obećavajuću metodu unaprjeđenja ishoda topikalnog liječenja psorijaze. Suvremeni topikalni farmaceutski oblici bez okluzivnih osobina osim što povećavaju zadovoljstvo i adherenciju pacijenata zbog svojih povoljnih kozmetičkih svojstava također osiguravaju brzu i povećanu dostavu lijeka na ciljano mjesto u koži te se sve češće pojavljuju u svakodnevnoj praksi.

Suvremeni nanosustavi dostave tradicionalnih lijekova iako u pretkliničkim istraživanjima pokazuju obećavajuće rezultate ciljane i kontrolirane dostave djelatne tvari, povećane bioraspoloživosti i smanjenja nuspojava, zahtijevaju brojna klinička ispitivanja kojima bi se dokazala njihovu učinkovitost u praksi.

## **SUMMARY**

University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Department of Pharmaceutical technology

### **The application of innovative preparations for topical treatment of psoriasis**

#### **Objectives**

The aim of this research is to define in detail available topical preparations for the treatment of psoriasis, discuss the problems of patients' adherence through the time of application and to present the advantages and disadvantages of new active substances and its vehicles, which have important clinical potential in therapy of psoriasis.

Hypotheses are as follows:

1. Development of new active substances and/or vehicles with targeted effect will improve the outcome of topical therapy of psoriasis and will reduce the frequency of side effects related with longterm use of corticosteroids.
2. The right choice of topical pharmaceutical preparation and vehicle is significant to provide efficacy of active substance, appropriate sensory characteristics, and patients' adherence.

#### **Material and methods**

The literature search was performed by topic of research, case studies, the authors and the journal. The search is conducted from general to more specialized articles which are selected according to relevance of this work.

Relevant articles are studied analytically and critically with regard to the definition of the scientific and /or technical problems, the research of existing knowledge on a defined problem (citations), design working hypotheses, choice of methods for testing hypotheses, display and analysis of the results and conclusions drawn.

Throughout the research the most important results, discussions and conclusions are selected and presented in this work. Literature search was based on the PubMed scientific database search and provided an overview of the newest findings of pathogenesis of psoriasis and a review of topical preparations used in therapy from the very beginnings to the latest research which are still expected to become an integral part of clinical practice.

## Results

Approximately 80% of psoriasis patients have mild to moderate forms of disease and are treated with topical preparations. Local therapy of psoriasis includes a number of topical preparations that have different efficacy and safety, and are recommended in different stages of the disease. Among those preparations, formulations of glucocorticoids, vitamin D analogues, and their combinations can be found, and they represent first-line treatment in topical therapy of psoriasis. Vitamin A derivatives also exhibit promising efficacy while tar, dithranol, calcineurin inhibitors, keratolytics and emollients have a secondary role and are rarely used as first-line treatment because of questionable efficacy and / or undesirable side effects.

In recent years, a wide range of efforts has been made to develop new topical agents in order to increase the effectiveness of therapy and to achieve rapid and long-term results of psoriasis therapy. The development of new topical preparations goes in two directions. New therapeutic targets and targeted therapy develop in step with progress in understanding of the pathogenesis of psoriasis. The best example are small molecules, intracellular modulators (Janus kinase and phosphodiesterase inhibitors) that prevent development of infection in the psoriatic cell. Alternative to this new treatment are new formulations and novel drug delivery systems of existing drugs that achieve controlled and localized drug delivery, ensure improved penetration and consequently lead to better treatment outcomes and increased patients' adherence.

## Conclusion

With the advancement in understanding of the pathogenesis of psoriasis, novel therapeutics which selectively target disease-defining pathogenic pathway with a better safety profile and increased efficiency are in development. The initial results seem promising, but there is need for long-term clinical trials and head-to-head studies with currently available topical therapies to address potential superiority of these new agents.

The development of new formulations and novel drug delivery systems of existing drugs is a promising method of improving therapeutic outcomes in topical treatment of psoriasis. Modern topical formulations without occlusive properties not only increase satisfaction and adherence of patients due to its favorable cosmetic profile, but also provide increased drug delivery to the target site in the skin and appear routinely in daily practice.

Novel drug delivery systems of existing drugs although show promising results in targeted and controlled drug delivery to the skin, increased bioavailability and decreased side effects in preclinical studies, require a number of clinical trials which will provide their efficiency in daily practice.

## Sadržaj rada

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>                       | <b>1</b>  |
| 1.1. Epidemiologija i genetika psorijaze .....                             | 1         |
| 1.2. Histološki nalaz psorijatičnog plaka.....                             | 4         |
| 1.3. Imunopatogeneza psorijaze.....                                        | 6         |
| 1.4. Klinička slika psorijaze .....                                        | 10        |
| 1.5. Klinička ozbiljnost i smjernice u terapiji psorijaze .....            | 16        |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>                                           | <b>20</b> |
| <b>3. MATERIJAL I METODE (SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI).....</b>       | <b>21</b> |
| <b>4. RASPRAVA .....</b>                                                   | <b>22</b> |
| 4.1. Topikalni pripravci u liječenju psorijaze .....                       | 22        |
| 4.1.1. Kortikosteroidi .....                                               | 27        |
| 4.1.2. Analogi vitamina D .....                                            | 33        |
| 4.1.3. Kombinacija kortikosteroida i analoga vitamina D .....              | 34        |
| 4.1.4. Vitamin A (tazaroten) .....                                         | 35        |
| 4.1.5. Inhibitori kalcineurina.....                                        | 37        |
| 4.1.6. Ditranol .....                                                      | 38        |
| 4.1.7. Katran .....                                                        | 40        |
| 4.1.8. Adjuvantna terapija .....                                           | 42        |
| 4.1.8.1. Emolijentni pripravci.....                                        | 42        |
| 4.1.8.2. Urea .....                                                        | 44        |
| 4.1.8.3. Salicilatna kiselina.....                                         | 46        |
| 4.2. Problemi adherencije pri topikalnoj terapiji psorijaze.....           | 49        |
| 4.3. Farmaceutski oblici topikalnih pripravaka u liječenju psorijaze ..... | 53        |
| 4.4. Suvremeni nanonosai u topikalnoj terapiji psorijaze.....              | 64        |
| 4.5. Novi lijekovi u topikalnoj terapiji psorijaze.....                    | 74        |
| 4.5.1. Inhibitori Janus kinaza .....                                       | 75        |
| 4.5.2. Inhibitori fosfodiesteraza .....                                    | 79        |
| <b>5. ZAKLJUČAK .....</b>                                                  | <b>82</b> |
| <b>6. LITERATURA .....</b>                                                 | <b>85</b> |
| <b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>                                                   | <b>97</b> |

# **1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**

Psorijaza je kompleksna bolest koja nastaje kao posljedica međudjelovanja genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika. Karakterizirana je plakovima oboljele kože na mjestima manjih oštećenja koja se pojavljuju uz područja normalne, netaknute kože. Plakovi psorijaze klinički su dobro i jasno razgraničena, eritematozna područja s bijelim ljuskama na površini kože.

Psorijaza se smatra mnogosustavnom bolešću jer osim kože kod 8-30 % pacijenata može zahvatiti i zglobove te dovesti do psorijatičnog artritisa. Psorijatični artritis uzrokuje postupnu eroziju zglobne hrskavice i posljedično ireverzibilnu destrukciju cijelog zgloba uslijed stalne upale. U posljednje vrijeme istraživanja pokazuju da je takva bolest također povezana s drugim komorbiditetima kao što su dijabetes tip 2, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom, debljina, depresija i značajno smanjena kvaliteta života (1).

## **1.1. Epidemiologija i genetika psorijaze**

Psorijaza je česta bolest od koje boluje 2-3 % svjetske populacije, a u Republici Hrvatskoj oko 1,7 % stanovnika (2). To je i jedna od najčešćih kroničnih kožnih bolesti ne samo u Hrvatskoj, nego i u svijetu čija prevalencija uvelike ovisi o zemljopisnom položaju, starosnoj dobi bolesnika i genetskoj predispoziciji (3).

Prevalencija je veća kod odraslih u odnosu na djecu, i s obzirom na početak bolesti razlikuje se dva tipa psorijaze. Tip I psorijaze čiji se početak javlja prije 40. godine života, težeg je tijeka, nasljeđuje se i pokazuje visoku učestalost povezanosti s genima glavnog sustava tkivne snošljivosti (engl. Major histocompatibility complex; MHC) kod ljudi nazvanih sustavi humanog leukocitnog antigena (engl. Human leukocyte antigens; HLA). Tip II

psorijaze čiji početak je uglavnom nakon 40-ih godina života, javlja se sporadično i nema povezanosti s genima sustava HLA.

Zemljopisna učestalost pokazuje nižu prevalenciju kod stanovnika bliže ekvatoru što ide u prilog teoriji da UV zračenje djeluje pozitivno na tijek bolesti (4). Prevalencija je veća kod pojedinaca europskog (0,73-2,9%), u usporedbi s onima afričkog ili azijskog porijekla (od 0 do <0,5 %).

Etiopatogeneza psorijaze, iako još nepotpuno razjašnjenja, u posljednje vrijeme stavlja naglasak na međusobnom ispreplitanju genetskih i okolišnih čimbenika pri razvoju psorijaze. Psorijaza je bez sumnje genetski predisponirano stanje, koje ne slijedi tipični Mendelov uzorak već se nasljeđuje poligenski i multifaktorijalno.

Dijete čiji jedan roditelj ima psorijazu s 14 % vjerojatnosti će razviti istu bolest i to raste do 41 % ako oba roditelja boluju od navedene bolesti. Također, ako jedan blizanac boluje od psorijaze, postoji 70 % vjerojatnosti da će i drugi monozigotni blizanac razviti istu bolest te samo 20 % ako se radi o dizigotima. Asocijacijske studije s obuhvaćenjem cijelog genoma (engl. Genome-wide association studies; GWAS) otkrivaju 36 neovisnih genetskih regija povezanih s psorijazom u pojedinaca europskog porijekla te još 5 dodatnih u kineskoj populaciji. Geni povezani s psorijazom uključuju gene specifične za kožu, te za urođeni ili stečeni imunitet. Među genetskim čimbenicima pri razvoju psorijaze ključnu ulogu imaju već prije navedeni geni koji kodiraju sustav humanog leukocitnog antigena (HLA).

HLA geni su smješteni na kraćem kraku 6. kromosoma na lokusu PSORS1 te kodiraju za nastanak sustava HLA. Sustavi HLA određuju sve značajke imunološkog reagiranja i neophodni su za razlikovanje vlastitih antigena od tuđih i pokretanje imunog odgovora na prepoznate strane antigene. Oni su eksprimirani na brojnim stanicama uključujući keratinocyte, fibroblaste i Langerhansove stanice. Naime, specifični limfociti T jedino prepoznaju i reagiraju na strane antigene ako su u obliku antigenskog peptida vezani na molekulu HLA vlastitog organizma. Molekule HLA također probiru limfocite T tijekom njihovog

razvoja u timusu te uklanjaju klonove limfocita T koji s visokim afinitetom prepoznaju vlastite peptide, a ostavljaju klonove koji prepoznaju komplekse vlastitih antigena HLA i stranih antigenskih peptida. Na takav se način uspostavlja imunosna tolerancija na vlastite antigene. Na temelju brojnih istraživanja zaključeno je da geni sustava HLA imaju ključnu ulogu u nasljeđivanju psorijaze.

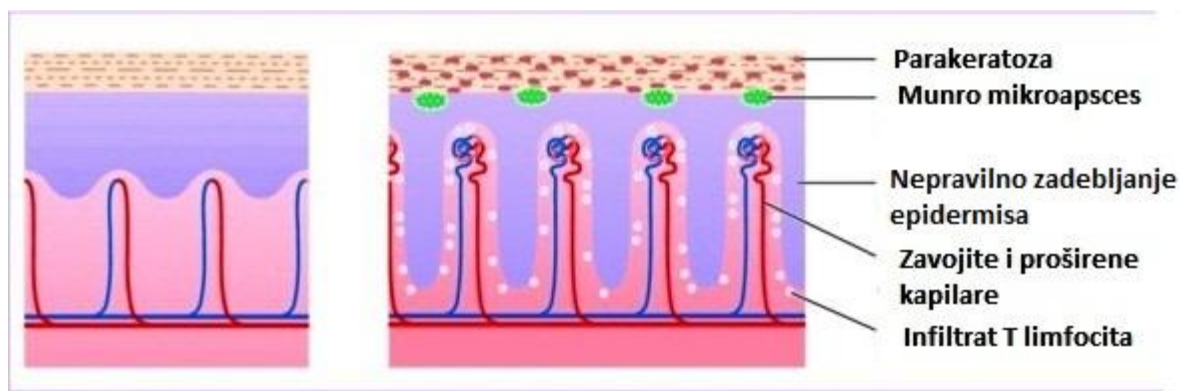
U bolesnika s psorijazom uočena je značajno viša učestalost alela HLA-B17, -Cw6 i – DR7. Među njima alel HLA-Cw6 nosi najveći rizik za nastanak bolesti (7). Međutim budući da samo neke osobe koje nose podložne gene razvijaju psorijazu, pretpostavlja se da još neki geni udruženi s genima HLA imaju bitnu ulogu u razvoju psorijaze poput CCHCR1 (engl. coiled-coil  $\alpha$ -helical rod protein 1) i CDSN (engl. corneodesmosin). Neka ispitivanja ukazuju na moguću ulogu gena na drugim kromosomima 17, 16 i 20, što ide u prilog činjenici da je psorijaza genetski heterogena bolest i da vjerojatno nastaje kao posljedica interakcije mnogobrojnih genskih lokusa.

## 1.2. Histološki nalaz psorijatičnog plaka

Histološki nalaz psorijatičnog plaka karakteriziran je prekomjernim epidermalnim rastom - *psorijaziformnom hiperplazijom*.

Značajno deblja koža (*acanthosa*) koja nastaje zbog gomilanja stanica na površini (*hiperkeratoza*), produženi silazni nastavak epidermisa u dermis, i nenormalna diferencijacija keratinocita se jako dobro uočavaju na histološkom nalazu.

Naime keratinociti su stanice koje dominiraju u epidermisu. Oni se razvijaju iz početnog bazalnog sloja epidermisa, gdje je vidljiva mitotička stanica, polagano sazrijevaju i putuju prema površini epidermisa što čini proces keratinizacije i obnavljanja epidermisa (engl. turnover). U normalnoj koži obnavljanje stanica epidermisa traje 23 dana, dok je u psorijatičnoj koži proces izrazito ubrzan kada je stanicama potrebno 3 - 5 dana do dolaska do površine kože. Keratinociti uobičajeno tijekom svoje diferencijacije gube jezgru te prelaze u korneocite, rožnate stanice na površini kože. U psorijatičnoj koži keratinociti zbog brzog puta prema gornjim slojevima epidermisa i nepotpune diferencijacije zadržavaju svoju jezgru (*parakeratoza*) što je vidljivo u tzv. parakeratotičnom rožnatom sloju. Brza proliferacija keratinocita sprječava normalno izlučivanje lipida iz lamelarnih granula. Lipidi se uglavnom sastoje od sfingolipida (ceramida), kolesterola i masnih kiselina organiziranih u međustanične lipidne dvosloje koji drže površinske korneocite čvrsto povezane i određuju barijerna svojstva kože. Poremećen sastav lipida u rožnatom dvosloju slabi povezanost korneocita te dovodi do klasične pojave ljuštenja psorijatičnih plakova i jednostavnog odvajanja površinskih stanica uz pojavu krvarenja (*Auspitz znak*).



**Slika 1.** Shematski prikaz histoloških promjena kod psorijaze (desno) u usporedbi s normalnom kožom (lijevo) (Prilagođeno prema literaturnom navodu 28).

Uz epidermalnu hiperproliferaciju, psorijatičnu kožu također karakterizira upalni infiltrat. Skupina neutrofila pod nazivom *Munro mikroapsces* nalazi se u rožnom sloju, kao i priljev T stanica u epidermisu i dermisu zajedno s povećanim brojem dermalnih dendritičnih stanica, makrofaga i mastocita. Takve stanice proizvode proupalne citokine kao što su čimbenik nekroze tumora  $\alpha$ , (TNF $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), interleukin-17 (IL-17), IL-22, IL-23, IL-1 $\beta$ . Novostvorene zavojite i proširene dermalne kapilare odgovorne su za eritem u psorijatičnim plakovima, a nastaju kao posljedica prekomjernog stvaranja vaskularnih endotelnih čimbenika rasta (engl. vascular endothelial growth factor; VEGF).

### 1.3. Imunopatogeneza psorijaze

Posljednjih 25 godina brojna istraživanja i klinička opažanja rezultirala su revolucijom u shvaćanju patogeneze psorijaze. Psorijaza se prvotno smatrala poremećajem epidermalne proliferacije, ali eksperimentalni modeli i klinički rezultati imunomodulirajuće terapije pokazali su da je to genetski programirana patološka interakcija stanica kože, infiltrirajućih imunocita te proinflamatornih citokina, kemokina i čimbenika rasta koja rezultira poremećajem imunosne homeostaze kože. Patogeneza psorijaze predstavlja začarani krug koji se sastoji od oštećenja kožne barijere te aktivacije urođenog i stečenog imuniteta u genetski podložnih pojedinaca.

Dvije populacije imunocita i njihove signalne molekule imaju udruženo ulogu pri razvoju bolesti; urođeni imunociti posredovani s antigen-prezentirajućim stanicama te stečeni ili adaptivni imunociti posredovani sa zrelim pomagačkim CD4<sup>+</sup> i citotoksičnim CD8<sup>+</sup> T limfocitima u koži. Poremećaj regulacije imunog sustava i posljedična upala odgovorna je za razvoj i održavanje kliničkog plaka i histološki upalnog infiltrata karakterističnog za psorijazu. Dosadašnja istraživanja pokazuju da psorijaza nastaje kao posljedica egzogenih ili endogenih čimbenika okoliša u genetski predisponiranih pojedinaca.

Takvi čimbenici mogu biti:

1. Ozljeda - psorijatične lezije mogu se pojaviti na mjestima ožiljaka ili kirurških rana (*Kobner fenomen*);
2. Infekcija - tonzilitis uzrokovan  $\beta$  – hemolitičkim streptokokom je često okidač kapljične psorijaze. Bakterijski egzotoksini bakterije *Staphylococcus aureus* ili određenih streptokoka mogu kao superantigeni izazvati proliferaciju T - limfocita;
3. Lijekovi - antimalarici,  $\beta$  - blokatori, IFN- $\alpha$ , litij, nagli prekid primjene sistemskih ili potentnih topikalnih steroida mogu dovesti do pogoršanja psorijaze;

4. Konzumiranje alkohola i duhana;

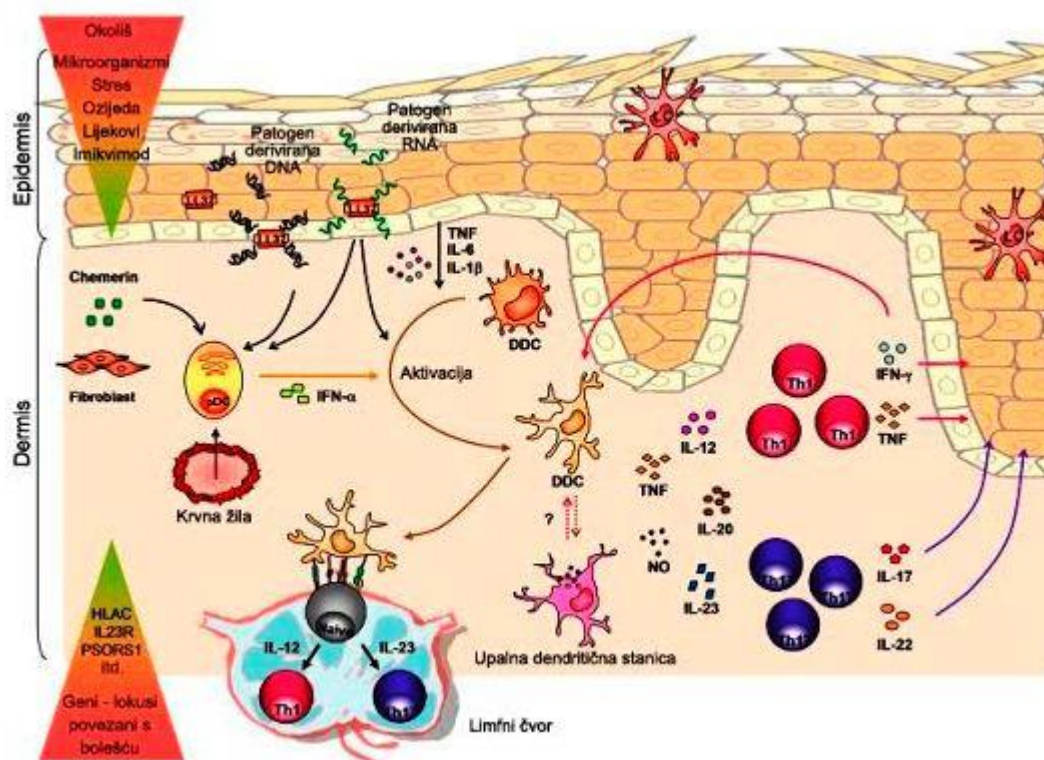
5. Stres – može dovesti do egzacerbacije bolesti.

Iako točan mehanizam indukcije psorijaze nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da čimbenici poput ozljede mogu potaknuti keratinocyte na lučenje endogenih antimikrobnih peptida. Antimikrobni peptidi su sastavni dio urođenog imuniteta kože. Po svom sastavu su male molekule aminokiselina koje se uobičajeno nalaze u organizmu, i poznate su po svojstvu uništavanja patogenih mikroorganizama. U koži je identificirano 20 različitih antimikrobnih peptida kao što su katelicidin,  $\beta$ -defensin, S100 proteini, RNaze 7 koji su pojačano eksprimirani u psorijatičnoj leziji. Između njih katelicidin (LL37) je istaknut kao modulator razvoja psorijaze.

Katelicidin LL37 je pojačano eksprimiran u psorijatičnoj koži, potiče razvoj upale i nastanak psorijatičnog plaka vezujući se u kompleks s patogen deriviranom DNA ili *self-DNA* koju otpuštaju oštećene ili umiruće stanice. Takva pojava je suprotna klasičnom konceptu u kojem katelicidin prepoznaje nemetiliranu DNA karakterističnu za mikroorganizme te tako služi kao urođeni upozoravajući sustav protiv infekcije. Jednom stvoreni kompleksi nadalje aktiviraju dendritične stanice koje su poveznica stečenog i urođenog imuniteta.

Kompleksi AMP-antigen vezuju se na *Toll-like* receptore 9 plazmacitoidnih dendritičnih stanica (DC) i potiču otpuštanje I IFN (8). IFN  $\alpha$  zajedno sa TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 $\beta$  može aktivirati lokalne mijeloidne dendritične stanice (DC). Dodatno kompleks *self-RNA* i LL37 mogu izravno signalizirati aktivaciju *Toll-like* receptora 8 i potaknuti sazrijevanje mijeloidnih DC (9). Mijeloidne DC putuju do drenažnih limfnih čvorova i otpuštaju citokine uključujući TNF-  $\alpha$ , IL-23 i IL-12 koji aktiviraju T stanice dovodeći do njihove diferencijacije u Th1 (putem IL-12) i Th17 (putem IL-23) stanične linije. Također aktivacija mijeloidnih dendritičnih stanica potiče proizvodnju nekoliko drugih citokina: IL-20, IL-8, iNOS (inducibilne sintaze dušikovog oksida). Jednom aktivirane T stanice ulaze u cirkulaciju i kreću se prema upaljenoj koži interakcijom s adhezijskim molekulama na endotelnim stanicama krvožilnog

sustava. Efektorske molekule poput IFN $\gamma$  i TNF- $\alpha$  izlučene od strane Th1 stanica, IL-17 i IL-22 izlučene od strane Th17 stanica nastavljaju aktivirati medijatore upale, održavaju neoangiogenezu, potiču epidermalnu hiperproliferaciju, mijenjaju epidermalnu diferencijaciju i umanjuju podložnost stanica apoptozi dovodeći do karakteristične eritematozne hipertrofične ljskave lezije. Imunosna kaskada psorijatičnog plaka prikazana je slikom 2.



**Slika 2.** Značaj dendritičkih stanica u patologiji psorijaze (Prilagođeno prema literaturnom navodu 11).

TNF- $\alpha$  proizvode nekoliko različitih stanica uključujući dendritične stanice, keratinocyte, Th1 i Th17 stanice. On regulira mogućnost dendritičnih stanica da aktiviraju T stanice. Također olakšava proizvodnju IL-23 i pojačava učinak drugih citokina poput IL-17. TNF receptori su eksprimirani na brojnim stanicama tako da njihova aktivacija utječe na brojne funkcije stanica poput proliferacije, preživljavanja, aktivacije, diferencijacije i apoptoze.

IL-23 otpuštaju dendritične stanice i makrofagi i on posreduje završnoj diferencijaciji i aktivaciji Th17 stanica, aktivaciji keratinocita i pojačanoj regulaciji ekspresije TNF- $\alpha$ . Smatra se jednim od ključnih čimbenika patogeneze bolesti.

IL-17A proizvode Th17 stanice, neutrofili, mastociti i prirodno ubilačke ili NK stanice (engl. Natural killer cells). Keratinociti su glavne stanice koje eksprimiraju IL-17A receptore. Keratinociti se stimuliraju na proizvodnju antimikrobnih peptida, proupalnih citokina i kemokina. Smatra se da je IL-17A presudan pri uspostavljanju pozitivne povratne veze između epidermalne hiperplazije i kutanog upalnog odgovora te njihovog opetovanog pojačavanja i produživanja. Aktivirane DC luče sve više IL-23, koji potiče daljnju aktivaciju Th17 stanica i otpuštanje IL-17A. Vezivanjem na svoje receptore oni dalje utječu na keratinocite te daljnju aktivaciju DC i T stanica u upaljenoj koži. Nedavna istraživanja su pokazala da IL-17 djeluje u sinergizmu s TNF- $\alpha$  pri poticanju keratinocita na proizvodnju proupalnih citokina. Uzevši u obzir da IL-17 također može potaknuti razvoj kardiovaskularnih bolesti, a poznata je povezanost psorijaze s brojnim komorbiditetima, između ostalog i pojačanog kardiovaskularnog rizika, IL-17 se smatra jednim od ključnih medijatora upale te je njegova inhibicija pokazala brz i visoko djelotvoran učinak u kliničkim istraživanjima (10).

## 1.4. Klinička slika psorijaze

Psorijaza se može pojaviti u različitim oblicima i uzorcima te ne postoji potpuna suglasnost oko kliničkih tipova psorijaze (20). Glavne kliničke značajke psorijaze reflektiraju temeljni patološki proces same bolesti. Dijagnoza se uglavnom temelji na pojavi karakterističnih lezija - dobro razgraničenih eritematoznih crvenih plakova sa srebrno-bijelim ljuskama na površini koji nastaju kao posljedica upale, vaskularne dilatacije i ubrzane epidermalne proliferacije i diferencijacije što je vidljivo histopatološki. Iako bolest može jako varirati ovisno o ozbiljnosti i zahvaćenoj površini kože, najčešća mjesta pojave su vlasište, ekstenzorne površine laktova i koljena te sakralna regija.

Pacijenti najčešće imaju jedno od sljedećih karakterističnih pojava:

- Plakove koji su dobro razgraničena uzdignuta područja kože, manja ili veća te razmještena po trupu ili udovima.
- Ljuskanje kože može biti jako istaknuto tako da plakovi znaju biti jako zadebljani s velikom količinom bijelih ljuskica. Struganje površine plaka stvara voštani izgled (engl. line of candle wax).
- Eritem ili crvenilo kože može biti jako izraženo osobito na fleksurama.
- Pustule se često opažaju u palmo-plantarnoj pustuloznoj psorijazi gdje su žućkaste duboke sterilne pustule dominantna značajka kroničnog stanja.

Najčešći klinički tip psorijaze koji se javlja kod 80 % pacijenata je vulgarna ili plak psorijaza. Karakterizirana je oštrim eritemoskvamoznim plakovima obično razmještenim simetrično na ekstenzorne površine gornjih i donjih udova (koljena i laktovi), sakralnu regiju i vlasište (25). Dodatna karakteristika plak psorijaze uključuje Auspitz znak - pojavu krvarenja nakon što se čvrsto vezane ljuskice kože odvoje od površine plaka. Iako bolest može biti asimptomatska, svrbež na području plakova je česta pojava.

a)



b)



**Slika 3.** a) Netaknuti plak i plak s karakterističnim ljuskanjem i Auspitz znakom b) Karakteristični plak psorijaze na trupu (19).

Kapljična psorijaza predstavlja oblik psorijaze s erupcijom malih, eritematoznih ljuskavih papula koje su poput kapljica razmještene po površini tijela i to najčešće na trupu. Takav oblik bolesti je uobičajen za djecu i mlade s obiteljskom poviješću psorijaze i preboljelom streptokoknom upalom ždrijela ili stresnom životnom situacijom (23). Nagli nastup i brzo širenje bolesti po cijelom tijelu može biti zabrinjavajuće za pacijente, ali takav oblik bolesti uglavnom spontano prolazi kod djece. Kod odraslih je prognoza nešto lošija; u 40 % slučajeva takav oblik psorijaze prelazi u kroničnu plak psorijazu.



**Slika 4.** Kapljična psorijaza na trupu (21)

Pustulozna psorijaza ima brojne podtipove te može biti podijeljena na generalizirane i lokalizirane oblike.

Generalizirana pustulozna psorijaza poznata pod nazivom *von Zumbusch* vrlo je ozbiljan oblik psorijaze koji može biti opasan po život. Karakteriziraju ga sterilne pustule koje se uzdižu iz velikih eritematoznih površina rasprostranjenih po površini trupa i udova. Pustule se postupno suše i otpadaju. Takav tip psorijaze povezan je sa sistemskim simptomima; vrućicom, groznicom, dijarejom, artralgijom.

Lokalizirana pustulozna psorijaza može se pojaviti na bilo kojem dijelu tijela, a palmo-plantarna pustulozna psorijaza je najčešći oblik karakteriziran mnogobrojnim sterilnim pustulama na dlanovima i tabanima uz pojavu svrbeža i žarenja. U početku se pustule pojavljuju kao monomorfne žućkaste lezije, koje postupno prelaze u smeđe kraste. Takav oblik najčešće se javlja kod pušača i jako narušava kvalitetu života bolesnika zbog teškoće u hodaњу i korištenju ruku.



**Slika 5.** Palmarna pustulozna psorijaza (21)

Eritrodermijska psorijaza je ozbiljno, za život opasno stanje s generaliziranim upaljenim eritemom na površini kože koji zahvaća više od 90 % površine tijela. Dijagnoza nije jednostavna budući da ljuskanje, karakteristično za psorijazu, ne mora biti prisutno. Predisponirajući čimbenici za razvoj takvog oblika psorijaze uključuju neprikladnu primjenu i prestanak upotrebe sistemskih kortikosteroida, infekcije, prekomjerni unos alkohola, primjena antimalarika, litija i niske razine kalcija. Češća je u bolesnika koji uz kožne simptome imaju i seronegativni artritis. Komplikacije eritrodermijske psorijaze nastaju kao posljedica pojačane cirkulacije i gubitka tekućine, a uključuju oštećenje srca, hipotermiju, dehidraciju, nisku razinu proteina i razvoj edema, sekundarne infekcije i smrt (24). Pacijent odmah mora biti hospitaliziran i pod strogom kontrolom dermatologa.



**Slika 6.** Eritrodermijska psorijaza (25)

Postoje područja tijela koja može zahvatiti psorijaza, a koja predstavljaju poseban izazov u terapiji i kontroli bolesti. Takva područja uključuju već prije navedeno vlasište, nokat te intertriginozna područja.

Kod 30 % pacijenata psorijatični upalni proces osim kože, također može zahvatiti i matriks i ležište nokta te dovesti do dodatnih promjena na njima. Psorijatičnu distrofiju nokta karakterizira:

- Oniholiza (odvajanje nokatne ploče od ležišta) zbog nenormalne i oslabljene adhezije površinskih stanica. Oniholiza povećava rizik razvoja infekcije budući da ostavlja dovoljno slobodnog prostora između nokatne ploče i ležišta za kolonizaciju mikroorganizama.
- Gubitak boje nokta koji nastaje zbog ulaska zraka u prostor između nokatne ploče i ležišta.
- Subungvalna hiperkeratoza (taloženje materijala poput krede ispod nokta) zbog prekomjerne proliferacije stanica ležišta nokta koje konačno dovode do oniholize.
- Sitna udubljenja nokatne ploče koja nastaju zbog parakeratotičnih površinskih stanica koje se ubrzano gube s površine nokta tzv. *pitting*.
- *Beaus linije* (poprečne linije nokatne ploče) zbog povremene/isprekidane upale ležišta nokta što dovodi do prolaznog prekida rasta nokta.



**Slika 7.** Psorijaza nokta a) *pitting* b) oniholiza nokta c) subungvalna hiperkeratoza nožnog nokta (26)

Vlasište je također jedno od najčešće zahvaćenih područja tijela na početku ili tijekom razvoja psorijaze te ujedno jedno od najkompliciranijih za izlječenje. Epidemiološko istraživanje provedeno u Nizozemskoj je pokazalo da 79 % pacijenata s psorijazom imaju plakove na vlasištu. Drugo istraživanje je dalo uvid da je psorijaza vlasišta u trajanju dužem od 5 godina bila prisutna u 81 % pacijenata, te kod 48 % uključila više od polovice vlasišta (27).

Eritematozne lezije vlasišta su uglavnom asimetrična, oštro ograničena područja sa srebrno-bijelim ljuskama kao i na drugim dijelovima tijela. Psorijaza vlasišta može varirati od jako blage do vrlo ozbiljne pojave jako zadebljanih lezija s krastama koje pokrivaju cijelo vlasište. Za mnoge pacijente psorijaza vlasišta je najproblematičniji oblik njihove bolesti zbog vidljivosti lezija, pogotovo jer se plakovi često šire izvan područja vlasišta prema vratu, licu, retroaurikalnom području te izazivaju neugodu i svrbež. Zato se psorijaza vlasišta smatra ozbiljnim stanjem koji jako može utjecati na psihosocijalno stanje bolesnika. Uglavnom kod pacijenata neće doći do gubitka kose, ali u slučajevima ozbiljne, ponavljajuće bolesti može se pojaviti i alopecija. Analiza trihograma vlasi u takvim slučajevima pokazuje telogeni efluvij. Budući da je koža vlasišta poprilično nepristupačna, plakovi često debeli i ljuskavi te da je površina kože vlasišta ( $700 \text{ cm}^2$ ) u odnosu na površinu kose ( $6 \text{ m}^2$  kod žena,  $1 \text{ m}^2$  kod muškaraca) puno manja, teško je pristupiti koži vlasišta i postići učinak topikalnom terapijom, budući da se velika količina topikalnog pripravka zadrži na vlasima.



**Slika 8.** a) Pacijent s karakterističnom stabilnom plak psorijazom na vlasištu bez kose b) Psorijaza vlasišta koja se širi na područje čela c) Ozbiljna psorijaza vlasišta koja pokriva vrat i retroaurikalno područje d) Psorijaza vlasišta na području uha (27).

Jedna mala skupina pacijenata ( 2-6 %) ima psorijazu na intertriginoznim područjima (tzv. inverzna ili fleksuralna psorijaza) (32). S obzirom na učestalost, područje pojave i kliničke simptome takav oblik psorijaze ima jedinstvene osobine. Uglavnom zahvaća prepone, pazušno područje, kožu ispod grudi, područje genitalija i zadnjice te se za razliku od obične plak psorijaze pojavljuje kao glatka, dobro razgraničena, uglavnom jako upaljena područja kože s malo ili bez imalo ljuskanja. Pacijenti s takvim oblikom psorijaze se često tuže na svrbež, osjetljivost, iritaciju od znojenja i trenja s emocionalnim posljedicama. Okidači za razvoj bolesti često mogu biti gljivice i bakterije.



**Slika 9.** Pacijent s intertriginoznom psorijazom. Dobro razgraničeno upaljeno područje bez ljuskanja na području pazuha. (29)

## 1.5. Klinička ozbiljnost i smjernice u terapiji psorijaze

Određivanje težine bolesti je važan korak u odabiru prikladne terapije za svakog pojedinog pacijenta, a nužno je i za praćenje ishoda liječenja (30). Prema kliničkoj ozbiljnosti plak psorijaza može se klasificirati u 3 skupine; blagu, srednje tešku i tešku.

Ozbiljnost bolesti, a prema tome i terapijski izbor se najčešće određuje primjenom indeksa PASI (engl. Psoriasis area and severity index), BSA (engl. Body surface area) i DLQI (engl. Dermatological quality of life index).

PASI je indeks koji kvantificira stupanj eritema, infiltracije i ljuskanja te zahvaćenost površine kože psorijatičnim lezijama (glava, trup i udovi). BSA, indeks poznat pod nazivom metoda dlana, mjeri postotak zahvaćenosti površine kože psorijatičnim promjenama, dok DLQI pokazuje utjecaj bolesti na kvalitetu života pacijenta tj. na njegove svakodnevne fizičke, psihičke i društvene aktivnosti.

DLQI indeks dobiva se pomoću validiranog upitnika koji se sastoji od 10 jednostavnih pitanja. Njegovi rezultati daju uvid u simptome, dnevnu aktivnost pacijenta, njegovu mogućnost normalnog svakodnevnog rada, osobne odnose s drugim ljudima, zadovoljstvo s dosadašnjom terapijom.

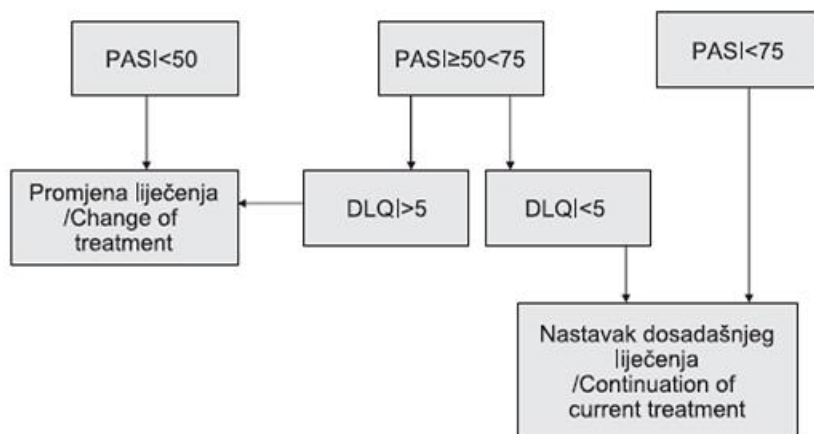
Naime istraživanja su pokazala da psorijatični pacijenti mogu imati jako narušenu kvalitetu života, psihosocijalnu stigmatizaciju te mentalne i fizičke probleme usporedive s drugim značajnim kroničnim bolestima kao što su dijabetes tip II, kronične respiratorne i srčane bolesti. Također istraživanja su pokazala da pacijenti sa psorijazom imaju višu stopu depresije i prekomjernog konzumiranja alkohola u odnosu na zdravu populaciju (33).

Poboljšano razumijevanje negativnog utjecaja bolesti na kvalitetu života pacijenta zajedno s novim saznanjima o samoj bolesti i njoj pridruženim morbiditetom i mortalitetom je dovela do postavljanja novih prihvatljivih ciljeva liječenja psorijaze.

Prema europskom konsenzusu blagom se psorijazom smatra bolest ukoliko su BSA  $\leq 10$ , PASI  $\leq 10$  i DLQI  $\leq 10$ , dok se srednje teškom i teškom psorijazom smatra bolest s BSA  $>10$  ili PASI  $>10$  te DLQI  $> 10$  (31,32).

DLQI se uglavnom kreće u rasponu između 0 i 30. Ako je DLQI 0 i 1 pacijentova kvaliteta života nije uopće narušena bolešću, 2-5 znači mali učinak na kvalitetu, 6-10 umjereni, dok iznad 10 znači jaki i ekstremno negativan utjecaj na kvalitetu života.

75 %-tno poboljšanje početnog PASI-zbroja (PASI 75) i smanjenje DLQI indeksa na 0 i 1 je željeni cilj terapije čija se učinkovitost procjenjuje nakon 10-16 tjedana liječenja (32). Također je prihvatljivo nastaviti s terapijom ukoliko je postignut PASI 50 i DLQI  $<5$ , ali ako minimalni cilj nije zadovoljen potrebno je mijenjati terapiju povećanjem doze, uvođenjem novih kombinacija lijekova ili promjenom samog lijeka. Ako je postignuto poboljšanje bolesti između 50 % i 75 % početne PASI-vrijednosti preporuka je donijeti odluku o daljnjem nastavku terapije ili pak njenom prekidu na temelju procjene DLQI. Prema tome DLQI  $>5$  kritična je vrijednost na temelju koje se donosi odluka o promjeni načina terapije (slika 10).



**Slika 10.** Ciljevi liječenja psorijaze (6)

Trenutno ne postoji lijek za psorijazu. Sve terapijske mogućnosti pokušavaju usporiti progresiju bolesti i inducirati remisiju. Glavni cilj terapije je umanjiti kliničke simptome bolesti, usporiti progresiju komplikacija i učiniti cijelu bolest podnošljivijom za pacijenta. Terapija psorijaze je dugotrajna te većina pacijenata treba cjeloživotne tretmane.

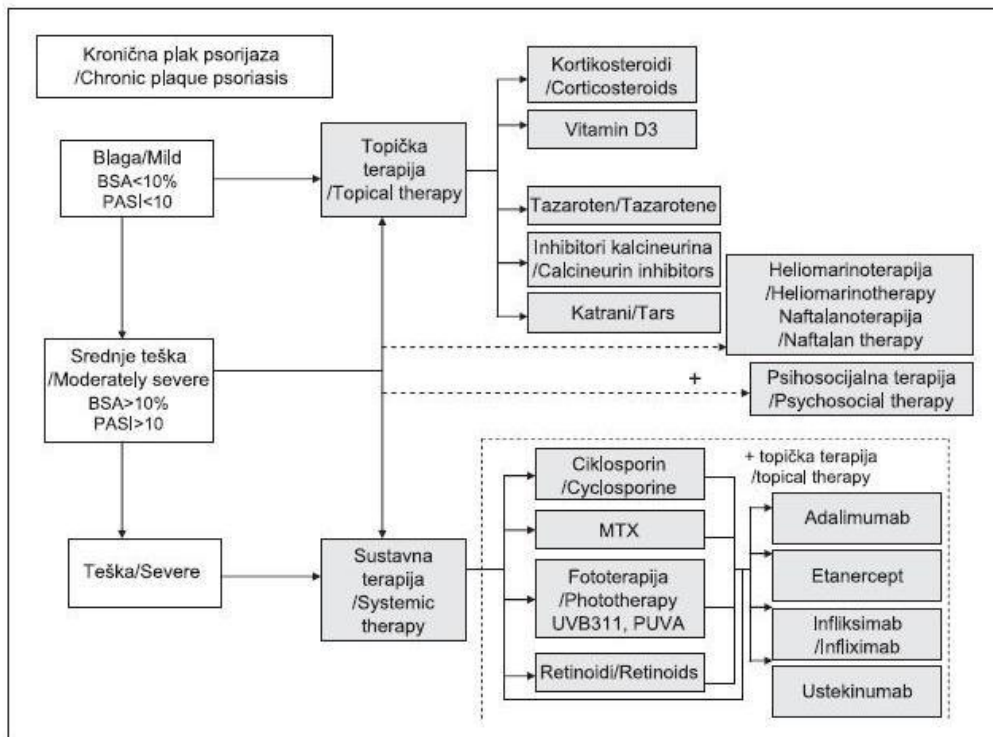
Terapijski pristup mora biti individualiziran te se temeljiti na opsegu raširenosti bolesti, području gdje se pojavljuju plakovi, utjecaju bolesti na kvalitetu života, moguću prisutnost psorijatičnog artritisa te na procjeni pacijentove adherencije.

Terapijske mogućnosti mogu biti podijeljene u četiri glavne kategorije;

- Topikalnu terapiju;
- Sistemske terapije;
- Biološku terapiju;
- Terapiju ultraljubičastim zračenjem.

Unatoč širokom rasponu mogućnosti liječenja, pacijenti nažalost ne reagiraju uvijek na isti način te se uspješna kontrola takve nepredvidive i promjenjive bolesti uglavnom postiže nakon mnogobrojnih terapijskih pokušaja u želji da se nađe optimalno liječenje za pojedinog pacijenta u određenoj fazi bolesti. Na slici 11. shematski je prikazan algoritam liječenja kronične plak psorijaze ovisno o težini bolesti.

Za liječenje blage i ograničene psorijaze primjenjuju se različiti lokalni topikalni pripravci, dok se za srednje tešku do tešku psorijazu uz lokalne pripravke uključuju i različiti oblici sistemske terapije ili fototerapije. Kod najtežih slučajeva koji nisu reagirali/ili imaju nepodnošenje/kontraindikacije na najmanje dva različita, ranije primijenjena sistemska lijeka ,uključujući PUVA-terapiju, u liječenje se uvode i biološki lijekovi. Jednom kad se uspostavi kontrola bolesti potrebno je izabrati najmanje toksičan, ali djelotvoran lijek koji će održavati kontrolu bolesti.



**Slika 11.** Pregled terapijskih opcija kronične plak psorijaze (6).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je pregledno opisati raspoložive topikalne pripravke u terapiji psorijaze, raspraviti probleme adherencije pacijenata pri primjeni takvih pripravaka te predstaviti prednosti i nedostatke novih aktivnih tvari i njihovih nosača koji imaju značajan klinički potencijal u liječenju psorijaze.

Hipoteze:

1. Razvoj novih aktivnih tvari i/ili nosača s ciljanim učinkom unaprijedit će ishod topikalnog liječenja psorijaze i smanjit će učestalost nuspojava povezanih s dugotrajnom primjenom kortikosteroida.
2. Pravilan izbor topikalnog farmaceutskog oblika i podloge značajan je za osiguravanje djelotvornosti aktivne tvari, primjerenih senzornih svojstava i adherencije pacijenata.

### **3. MATERIJAL I METODE (SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI)**

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci su proučavani na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanjem PubMed baze podataka znanstvene literature dat je pregled najnovijih saznanja o patofiziologiji nastanka psorijaze te je načinjen pregledni prikaz topikalnih pripravka za liječenje psorijaze od samih početaka do najnovijih istraživanja za koje se tek očekuje da će postati sastavni dio kliničke prakse.

## **4. RASPRAVA**

### **4.1. Topikalni pripravci u liječenju psorijaze**

80 % pacijenata s psorijazom imaju blagi do umjereni oblik bolesti (35). Većina takvih pacijenata je liječena topikalnim pripravcima. Topikalni pripravci se također primjenjuju kao dodatna terapija u liječenju rezistentnih lezija kod opsežne psorijaze istodobno sa sistemskom ili terapijom ultraljubičastim zračenjem.

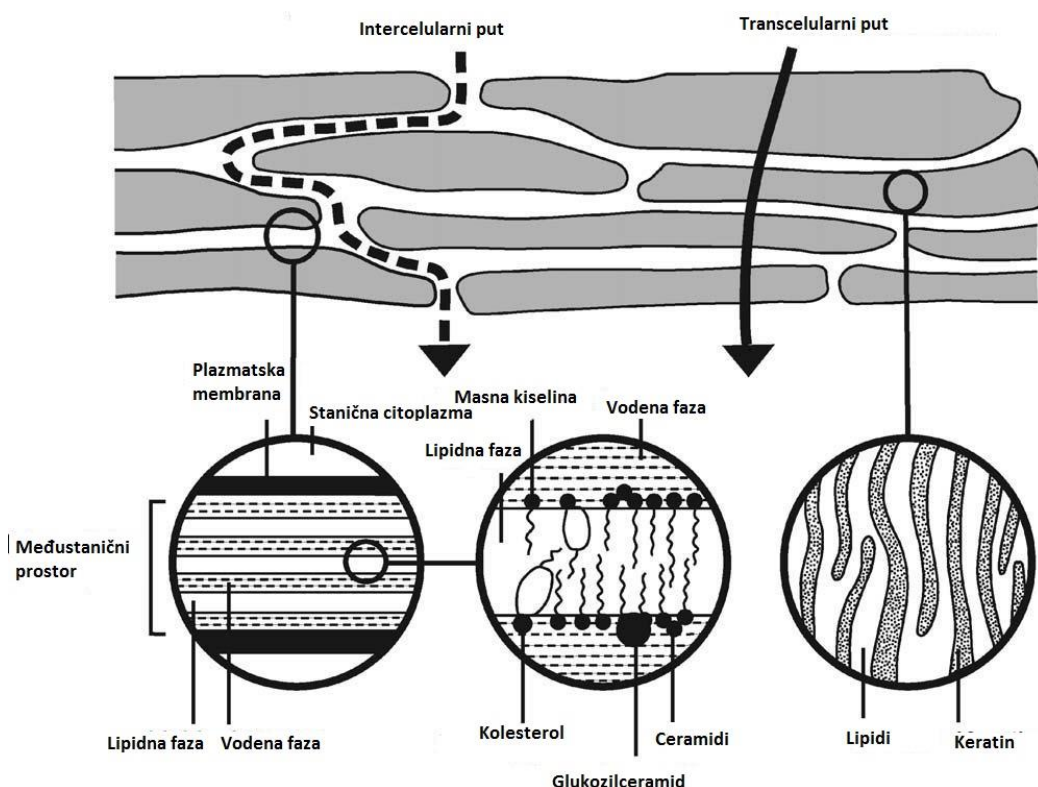
Topikalni pripravci na tržištu se pojavljuju u različitim farmaceutskim oblicima i uglavnom izazivaju promjene na površini kože i ispod nje (epidermis i dermis). Nanose se izravno na oboljelu površinu izbjegavajući okolnu zdravu površinu kože. Izuzetak su jedino pripravci koji se koriste kao osnovna njega i adjuvantna terapija koji se smiju nanositi u većim količinama i na većim površinama kože.

Topikalna primjena ima mnoge prednosti u odnosu na druge načine dostave lijeka:

1. Izaziva uglavnom samo lokalni učinak ako se upotrebljava prema uputi. Osnovna prednost topikalno primijenjenog lijeka leži u izravnom ciljanju lijeka na oboljelo mjesto omogućujući postizanje visokih koncentracija lijeka unutar tkiva. Time se postiže veća učinkovitost lijekova što je osobito bitno kod lijekova s kratkim vremenom polueliminacije ili uskom terapijskom širinom. Takvo ciljano djelovanje aktivne tvari se ne može postići oralnim putem primjene lijeka.
2. U većini slučajeva topikalna primjena je sigurna u slučaju dugotrajne primjene (u odnosu na sistemsku terapiju ili ultraljubičasto zračenje). Uglavnom većina sistemskih nuspojava kao i varijabilnost bioraspoloživosti lijeka povezana s metabolizmom prvog prolaska lijeka kroz jetru se na ovaj način mogu zaobići.
3. Omogućuje samoprimjenu pripravka.
4. Relativno jeftina i dostupna terapija.

Iako topikalno primijenjen lijek nudi prednosti u odnosu na sistemska primjena za određene lijekove i stanja, rezistencija transporta aktivne tvari kroz kožu ostaje glavni izazov djelotvornoj dostavi lijeka kroz kožu. Prema dosadašnjim ispitivanjima rožnati sloj kože je glavni ograničavajući čimbenik prolaska djelatne tvari kroz kožu nakon topikalne primjene. Niti jedna molekula ne može u potpunosti proći kroz rožnati sloj zbog njegove strukture koja se često uspoređuje sa zidom od opeka. U tom predlošku keratinociti predstavljaju opeke, a izvanstanični lipidi organizirani u kontinuirane lipidne dvosloje cement.

Transport kroz rožnati sloj uglavnom se odvija pasivnom difuzijom djelatne tvari iz podloge u kožu. Transport kroz privjeske kože je zanemarivo uključen i uglavnom predstavlja put prolaska za ione i velike polarne molekule, dok je glavni put većine molekula izravno kroz epidermis. Kroz epidermis većina molekula prolazi kroz lipidne dvosloje intercelularno, dok nešto manji broj hidrofilnih molekula prolazi izravnim transcelularnim putem (slika 12).



**Slika 12.** Potencijalni put lijeka kroz rožnati sloja (model cige i cementa) (Prilagođeno prema literaturnom navodu 113).

U nekim slučajevima slaba permeabilnost lijeka kroz kožu može dovesti do slabog farmakološkog odgovora. Također postoji mogućnost da tijekom topikalne primjene jedna ili više djelatnih ili pomoćnih tvari izazove nadražaj kože, alergijsku reakciju ili da se razgradi enzimima prisutnim u određenom sloju kože.

Pri izboru prikladnog topikalnog pripravka treba uzeti u obzir nekoliko čimbenika koji mogu utjecati na učinkovitost lijeka. Uspješna dostava topikalno primijenjenog lijeka ovisi o međudjelovanju različitih faktora: fizioloških čimbenika kože, fizikalno-kemijske prirode same djelatne tvari te sastavnica farmaceutskog oblika i njihove međusobne interakcije.

Fiziološko stanje kože je određeno stupnjem hidratacije kože, debljinom kože, starošću, njenom temperaturom te stanjem u kojem se nalazi (oštećena ili netaknuta). Stupanj hidratacije rožnatog sloja je jedan od ključnih čimbenika koji određuje razinu percutane apsorpcije. Razina hidratacije je funkcija koncentracijskog gradijenta vode između dermisa i kože kao i mogućnost rožnatog sloja da veže vodu. Penetracija lijeka se povećava kada je koža oštećena, hidratizirana ili pod okluzijom (36).

Psorijatična koža predstavlja izazov u topikalnoj terapiji zbog svog specifično promijenjenog sastava. Rigidizacija psorijatične kože je posljedica povećane koncentracije kolesterola i pada koncentracije ceramida te gotovo potpunog nedostatka prirodnih faktora vlaženja (engl. Natural moisturizing factors; NMF). Nosač topikalno dostavljenog lijeka mora biti prikladno dizajniran i razvijen kako bi bio učinkovit u ekstremno dehidriranoj i zadebljanoj psorijatičnoj koži s neuravnoteženim sastavom lipida i povećanom osjetljivošću na nadražaj.

Dostava lijeka ovisi i o dijelu tijela na koji se nanosi topikalni pripravak budući da različite regije tijela pokazuju različite manifestacije psorijaze.

Vlasište, dlanovi i tabani uglavnom su prekriveni debelim, ljuskavim psorijatičnim plakovima te se na tim dijelovima preporučuju potentniji topikalni pripravci zbog otežane dostave lijeka u kožu. Za razliku od njih koža lica ili pregiba tijela je tanja i osjetljivija s jako izraženim eritemom bez ljuskavih plakova, uz povećanu okluziju i hidrataciju. Potrebno je

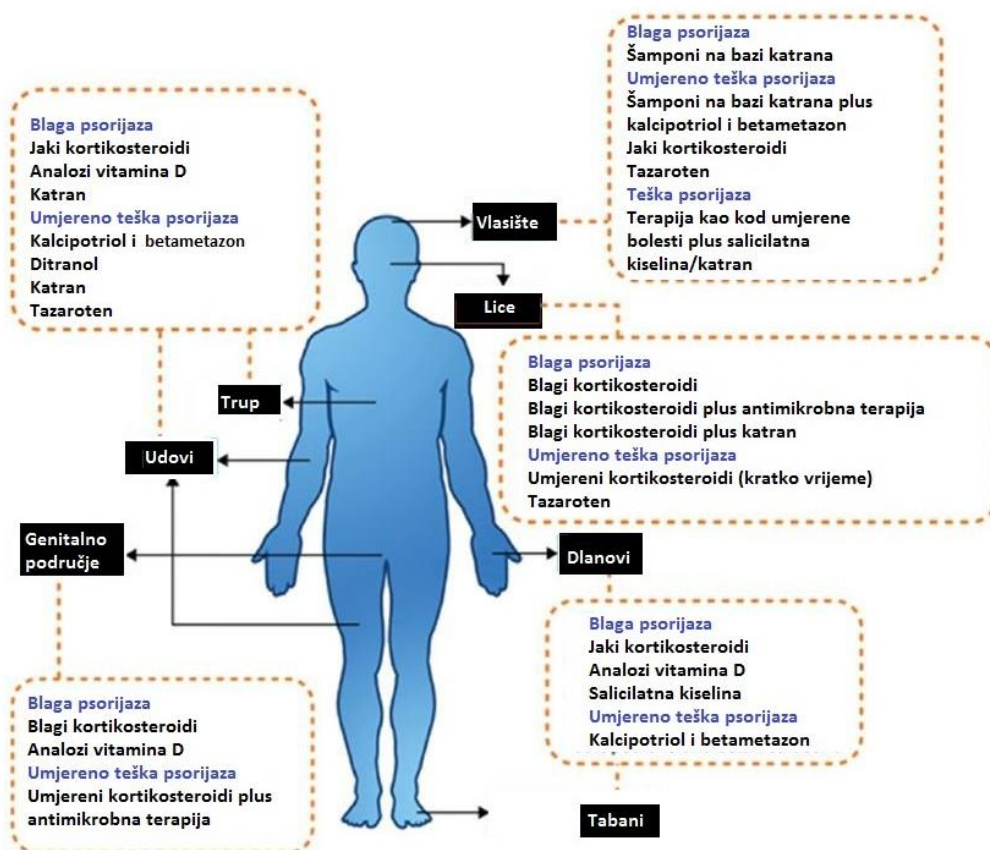
voditi računa pri terapiji da takva područja mogu pokazati povećanu perkutanu apsorpciju primjenjenog lijeka upravo zbog promijenjene fiziologije kože. Uobičajeni zahtjevi za topikalne pripravke koji se koriste u terapiji toga područja tijela uključuju dobra kozmetička svojstva (bez mirisa, bojanja okolnog područja), veliku stabilnost, nenadražujući učinak i minimalnu sistemske apsorpciju. Na tim područjima se preferiraju manje potentni topikalni pripravci.

Fizikalno-kemijska priroda djelatne i pomoćnih tvari i njihova međusobna interakcija su čimbenici koji određuju raspodjelu lijeka nakon nanošenja topikalnog pripravka. Topljivost lijeka, koncentracija, molekularna masa, veličina čestica, pH, koeficijent raspodjele, polimorfizam su svojstva koja određuju kako će djelatna tvar nakon primjene na kožu biti raspoređena unutar slojeva kože.

Farmaceutski oblik topikalnog pripravka također može utjecati na učinkovitost terapije jer izravno utječe na oslobađanje i apsorpciju lijeka i jedan je od čimbenika koji određuju stupanj adherencije pacijenta. Adherencija pacijenata pri primjeni topikalne terapije je poprilično niska kod većine pacijenata. Mjere poboljšanja adherencije uključuju izbor potentnog topikalnog pripravka koji će dovesti do željenog kliničkog odgovora. Individualni izbor najpoželjnijeg farmaceutskog oblika je predmet rasprave i istraživanja mnogih znanstvenika.

Lokalna terapija psorijaze obuhvaća niz topikalnih pripravaka koji imaju različitu učinkovitost i sigurnost primjene te se preporučuju u različitim fazama bolesti. Najučinkovitiji topikalni pripravci uključuju kortikosteroide, analoge vitamina D, retinoide (tazaroten) te kombinirane pripravke kortikosteroida i derivata vitamina D. Ugljeni katran, antralin te keratolitični i emolijentni pripravci imaju sekundarnu ulogu u terapiji psorijaze i rijetko se primjenjuju kao monoterapija ili prva linija izbora zbog svoje slabe učinkovitosti i nepoželjnih svojstava. U *off-label* statusu su također i nesteroidni imunomodulatori (takrolimus i pimekrolimus) koji su prvenstveno indicirani za liječenja atopijskog dermatitisa, ali također

mogu povoljno djelovati na uklanjanje psorijatičnog plaka na osjetljivim područjima pregiba. Na slici 13. prikazane su terapijske mogućnosti topikalnog liječenja razvrstane prema težini bolesti i anatomskim regijama tijela koje mogu biti zahvaćene.



**Slika 13.** Topikalna terapija psorijaze (Prilagođeno prema literaturnom navodu 37).

Primjena topikalnih pripravaka može biti dugotrajna ili isprekidana. Općenito se preporučuje da se potentniji topikalni pripravci primjenjuju kratkotrajno do postizanja adekvatnog odgovora, a zatim nastave isprekidano kako bi se izbjegle nuspojave dugotrajne terapije. Pacijenti koji zahtijevaju kontinuiranu terapiju moraju biti naučeni na najmanje potentne lijekove koji će osiguravati kontrolu bolesti ili one koji imaju najmanji rizik tijekom dugotrajne primjene.

#### **4.1.1. Kortikosteroidi**

Od kada su se pojavili u dermatologiji, kortikosteroidi zbog svojih učinaka na stanice kože i imunološkog sustava predstavljaju glavni izbor u terapiji brojnih dermatoza. U terapiji psorijaze oni su prva linija liječenja bilo u monoterapiji ili u kombinaciji sa sistemskom, biološkom ili UV terapijom.

Kortikosteroidi se razlikuju po svojoj potentnosti te izazivaju različito snažne terapijske učinke. Najvažniji test za određivanje terapijskog učinka kortikosteroida je test vazokonstrikcije koji izravno korelira s potentnošću kortikosteroida. Danas na tržištu postoji mnoštvo kortikosteroida koji se prema europskom sustavu klasifikacije mogu razvrstati u 4 skupine:

- blagi (IV) kortikosteroidi
- umjereni (III) kortikosteroidi
- jaki (II) kortikosteroidi
- vrlo jaki (I) kortikosteroidi

Ima i drugih predloženih klasifikacija poput američke te njemačke kao što je prikazano u tablici 1 (37).

Kortikosteroidi djeluju na različita tkiva i stanice te imaju specifične i nespecifične učinke koji se mogu objasniti s nekoliko izravnih i posrednih mehanizama.

Kao male hidrofobne molekule nakon topikalne primjene kortikosteroidi difuzijom prolaze kroz staničnu membranu te se reverzibilno vežu na specifične citoplazmatske receptore. Migracijom unutar jezgre stanice i vezivanjem na određena vezna mjesta na DNK mijenjaju ekspresiju gena brojnih proteina u stanicama. Kortikosteroidni receptori mogu poprimiti dvije izoforme ovisno o posttranskripcijskoj obradi;  $\alpha$  oblik koji je odgovoran za učinak kortikosteroida i  $\beta$  koji je odgovoran za regulatornu ulogu.

Kortikosteroidi vezivanjem na DNK pojačavaju ekspresiju određenih protuupalnih (antagonist receptora interleukina-1, lipokortin-1, transformirajući faktor rasta  $-\beta$ ) te smanjuju aktivnost proupalnih molekula (mnogih citokina uključujući interleukine 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12 i 13 i čimbenika nekroze tumora- $\alpha$ , kemokina, inducibilne sintaze dušikovog oksida, ciklooksigenaze 2, endotelina-I itd.)

**Tablica 1.** Potentnost najčešće korištenih topikalnih kortikosteroida.

\* Kortikosteroidi registrirani u RH.

| Klasa kortikosteroida                                                                                       | Naziv                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Superpotentni/vrlo jaki kortikosteroidi</b><br><br>USA klasa I<br>Europa klasa I<br>Njemačka Klasa IV    | Betametazon dipropionat 0,05 % *<br>Klobetazol 17-propionat 0,05 % *<br>Fluocinonid 0,1 %<br>Fluocinolon acetamid 0,2 %<br>Halobetazol propionat 0,05 %                                                                   |
| <b>Visokopotentni/jaki kortikosteroidi</b><br><br>USA klasa II/III<br>Europa klasa II<br>Njemačka klasa III | Amcinonid 0,1 %<br>Desoksimetazon 0,25 %<br>Diflukortolon valerat 0,1 % *<br>Fluocinonid 0,05 %<br>Halcinonid 0,1 %<br>Metilprednizolon aceponat 0,1 % *<br>Mometazon furoat 0,1 % *<br>Triamcinolon acetamid 0,5 i 0,1 % |
| <b>Umjereno potentni kortikosteroidi</b><br><br>USA klasa IV/V<br>Europa klasa III<br>Njemačka klasa II     | Alklometazon dipropionat 0,05 % *<br>Betametazon valerat 0,1 i 0,05 %<br>Klobetazol 17-butirat 0,05 %<br>Desoksimetazon 0,05 %<br>Fluocinonid 0,025 %<br>Hidrokortizon 17-valerat 0,2 %<br>Prednikarbat 0,25 % *          |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niskopotentni/blagi kortikosteroidi</b><br><br>USA klasa VI/VII<br>Europa klasa IV<br>Njemačka klasa I | Deksametazon 0,2 i 0,1 %<br>Fluocinolon acetonid 0,0025 %<br>Hidrokortizon 1,0%, 2,5 %*<br>Hidrokortizon acetat 0,5 %, 1,0 %, 2,5 %<br>Metilprednizolon acetat 0,25 %<br>Triamcinolon acetonid 0,025 % |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Iako se modulacija gena smatra osnovnim i najvažnijim mehanizmom djelovanja kortikosteroida, također su otkriveni i drugi negenomski putovi djelovanja. Naime, kortikosteroidi se vezuju i na membranske receptore stanica povezane s drugim glasnikom mijenjajući osjetljivost i aktivnost ciljanih stanica kao što su T limfociti, trombociti i monociti dovodeći do brzog odgovora na primjenu kortikosteroida. Navedeni mehanizmi objašnjavaju brojne učinke kortikosteroida:

- **Protuupalni učinak;** postiže se smanjenjem upalnih i povećanjem protuupalnih molekula na genetskoj razini.
- **Vazokonstriktivni učinak;** iako mehanizam nije u potpunosti objašnjen smatra se da dijelom nastaje zahvaljujući protuupalnom učinku. Smanjena regulacija citokin-inducibilne sintaze dušikovog oksida mogla bi biti uključena u mehanizam nastanka.
- **Imunosupresivan učinak;** uz inhibiciju upalnih molekula, kortikosteroidi inhibiraju migraciju leukocita na mjesto upale i interferiraju s proliferacijom, diferencijacijom i razvojem stanica koje sudjeluju u imunološkom odgovoru.
- **Antiproliferativni učinak;** dijelom se objašnjava inhibicijom transkripcije i djelotvornosti nekoliko citokina.
- **Apoptotični i antiapoptotični učinak;** kortikosteroidi smanjuju preživljavanje i dovode do apoptoze limfocita, mastocita, eozinofila, monocita/makrofaga te povećavaju preživljavanje i smanjuju apoptozu neutrofila i eritrocita.

- **Antipruritični učinak**

Potentnost kortikosteroida izravno je povezana s nuspojavama; njihova primjena bi trebala biti ograničena i za svakog pacijenta bi trebao biti propisan jasan režim primjene. Prvi kontakt koji pacijent ima s topikalno primjenjenim kortikosteroidom je putem kože. Iako kortikosteroidi pomažu u ublažavanju psorijatičnih lezija, lokalne nuspojave su učestale i brojne.

Atrofija kože, promjene epidermalne barijere te pojava strija su najčešće lokalne nuspojave. Atrofični proces započinje s mikroskopskim degenerativnim promjenama u epidermisu smanjenjem obujma stanica i broja staničnih slojeva. Histološke promjene se također vide i u dermisu jer kortikosteroidi djeluju antiproliferativno i na fibroblaste. To dovodi do znatnog smanjenja stvaranja kolagena i mukopolisaharida. Elastična vlakna postaju tanja, fragmentirana pa i na najmanje mehaničke podražaje nastaju strije. U početku atrofične promjene su reverzibilne, ali postepeno s pojavom strija prelaze u ireverzibilno stanje. Također takve molekule nakon primjene na koži mogu promijeniti svojstva epidermalne barijere smanjenjem stvaranja međustaničnih lipida u lamelarnim granulama i povećanjem transepidermalnog gubitka vlage. Teleangiektazija je također učestala nuspojava primjene kortikosteroida i njihovog učinka na mikrovaskularne endotelne stanice, a karakterizirana je abnormalno dilatiranim kapilarama i arteriolama. Hipertrihoza, steroidne akne, perioralni dermatitis, eritem i rozacea se također mogu pojaviti kao posljedica prolongirane primjene navedenih djelatnih tvari.

Posebnu pozornost treba obratiti kada se topikalni kortikosteroid primjenjuje na kožu koja je inficirana jer tada postoji rizik egzacerbacije. Topikalni kortikosteroidi mogu umanjiti mogućnost kože da se bori protiv bakterijskih i gljivičnih infekcija te dovesti do proširenja i pogoršanja infekcije.

Tijekom kronične primjene kortikosteroida dolazi do progresivnog smanjenja njihove učinkovitosti-tahifilaksije što dovodi do potrebe za potentnijim kortikosteroidom čime se

povećava rizik razvoja nuspojava. Ostaje nedefinirano je li tahifilaksija rezultat stvarnog gubitka učinkovitosti lijeka ili je rezultat smanjenja adherencije tijekom produžene primjene takvih pripravaka. Također kod prestanka primjene kortikosteroida može doći do povratka ili pak pogoršanja stanja kože i ponovnog razvoja psorijatičnih plakova.

Sistemske nuspojave, iako rijetke mogu se pojaviti kada se lokalno primijenjen kortikosteroid apsorbira kroz kožu i uđe u sistemsku cirkulaciju. Oštećena barijera psorijatične kože olakšava penetraciju kortikosteroida i ako se tome pridoda i prateća vazodilatacija velika je mogućnost kortikosteroida da dosegnu sistemsku cirkulaciju. Čimbenici koji mogu povećati rizik od sistemskih nuspojava su kronična primjena (osobito superpotentnih kortikosteroida), veće količine pripravka (koje uglavnom ne pokazuju bolji terapijski odgovor), nejasan terapijski režim primjene pripravka, primjena pod okluzijom, na osjetljivim dijelovima kao i na većim površinama tijela. Puno veći je rizik kod djece zbog visokog omjera površine tijela i tjelesne mase.

Visoka koncentracija kortikosteroida u sistemske cirkulaciji uglavnom djeluje na endokrini i kardiovaskularni sustav. Povećana koncentracija kortikosteroida u plazmi, osobito nakon primjene više od 50 g potentnog kortikosteroida tjedno može dovesti do jatrogenog Cushingovog sindroma ili Addisonove bolesti kao i do poremećene ravnoteže i supresije rada hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi. Posljedična atrofija kore nadbubrežne žlijezde može rezultirati hipogonadizmom, inhibicijom rasta i osteoporozom. Kod dugotrajne primjene potentnih kortikosteroida na licu, moguća je, ali ne i česta pojava oftalmičkih nuspojava poput katarakte ili glaukoma zbog povećanja intraokularnog tlaka.

Poremećaj ravnoteže vode i elektrolita može dovesti do razvoja edema, hipokalcijemije i hipertenzije, dok pojačana proizvodnja glukoze u jetri za posljedicu ima hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju osobito kod pacijenata s oštećenjem jetre.

Izborom prikladne jačine i oblika kortikosteroidnog pripravka može se postići najbolji učinak s najmanje potencijalnih nuspojava. Klasa kortikosteroida koja će biti propisana ovisi

o dijelu tijela koji je zahvaćen. Niže potentni kortikosteroidi se uglavnom preporučuju primjenjivati na lice, prepone, pazušno područje, kod djece i mladih dok se umjereni i visoko potentni kortikosteroidi uglavnom koriste kao početna terapija na svim drugim područjima kod odraslih. Superpotentni kortikosteroidi se uglavnom primjenjuju kod teških, kožnih plakova ili lezija na stopalima, dlanovima i vlasištu te kao početna terapija kada se želi postići brzo uklanjanje plakova.

Kontinuirana primjena kortikosteroida klase I bi trebala biti ograničena na primjenu dva puta dnevno ne duže od 2 tjedna. Iako ne postoje klinička ispitivanja koja dokazuju u kolikom razdoblju kortikosteroidi neće izazvati nuspojave smatra se da se niti jedan ne bi trebao primjenjivati u kontinuitetu duže od 4 tjedna te njihova tjedna količina ne bi smjela prelazili 50 g pripravka.

Iznimku predstavlja samo terapija vlasišta. Unatoč nepostojanju ispitivanja koja dokazuju sigurnost topikalno primjenjenog visoko potentnog kortikosteroida u terapiji vlasišta iznad 4 tjedna, smatra se da se visoko potentni kortikosteroidi na navedenom području tijela mogu uspješno primjenjivati kroz duže vrijeme. Razlog sigurnosti je obilje adneksalnih struktura na vlasištu koji minimaliziraju mogućnost tahifilaksije i lokalnih nuspojava kao što je atrofija kože.

Da bi se reducirale nuspojave lokalnih kortikosteroida, sve se više primjenjuju terapijske sheme kombiniranja kortikosteroida s drugim lokalnim pripravcima kako bi se povećala djelotvornost i sigurnost terapije kroz duži period i izbjegla dugotrajna primjena steroidnih pripravaka.

Ne postoji uobičajeni terapijski režim primjene kortikosteroida. Prikladno liječenje mora biti individualizirano te se mora postići prikladna terapija i kontrola bolesti s onim kortikosteroidom koji ima zadovoljavajuću jačinu i što manje lokalnih i sistemskih nuspojava u formulaciji prikladnoj za dio tijela na koji se pripravak nanosi kao i starosti pacijenta. U akutnoj fazi jedna ili dvije primjene tijekom dana uglavnom se preporučuje za sve preparate

te je češća primjena bila povezana s višom učestalošću nuspojava bez uočenog boljeg ishoda liječenja. Ako se uzme u obzir da rožnati sloj može poslužiti kao rezervoar iz kojeg se kortikosteroidi otpuštaju (superpotentni kortikosteroid klobetazol propionat se u rožnatom sloju zadržava 4 dana što je uočeno na životinjskom modelu) svaki drugi dan ili dva puta tjedno primjena se također može preporučiti. Jednom kada je upalna promjena pod kontrolom primjena tijekom vikenda ili minimalna učestalost primjene koja pokazuje učinak u kombinaciji s tjednom primjenom emolijensa ili drugog steroid-štedećeg pripravka mogla bi biti optimalna u smislu učinkovitosti, sigurnosti i adherencije pacijenata.

#### **4.1.2. Analози vitamina D**

Topikalno primjenjeni analozi vitamina D osiguravaju "steroid-štedeći" učinak i imaju povoljan profil sigurnosti. Danas se smatraju uz kortikosteroide prvim izborom terapije kod blage i umjerene psorijaze (25) te su vrlo prikladna skupina lijekova za dugotrajnu terapiju psorijaze. Kada se koriste u monoterapiji takvi lijekovi su pokazali jednak učinak kao i kortikosteroidi klase II (40). Trenutno na tržištu postoje 4 analoga vitamina D: kalcipotriol, kalcitriol, takalcitol i maksakalcitol.

Analozi vitamina D djeluju vezivanjem na receptore D vitamina koji se nalaze u keratinocitima, melanocitima, fibroblastima, endotelnim i Langerhansovim stanicama te u većini stanica povezanih s imunološkim sustavom kože. Vezivanjem na receptore nastaju kompleksi koji putuju u jezgru stanice na specifična vezna mjesta DNK - D odgovorne elemente (engl. *D response elements*) i dovode do indukcije ili represije brojnih gena koji su odgovorni za regulaciju proliferacije i diferencijacije keratinocita te stvaranje rožnate ovojnice. Također dokazano je da inhibiraju stvaranje IL-2, IL-6, blokiraju transkripciju interferona (IFN- $\gamma$ ) i inhibiraju citotoksične T stanice dovodeći do protuupalnog odgovora.

Lokalne nuspojave nakon primjene topikalnog pripravka se mogu javiti kod oko 35 %

pacijenata te uključuju žarenje, svrbež, suhoću, ljuskanje, edem i eritem. Zbog toga takvi topikalni pripravci ponekad neće biti prikladni za primjenu na licu. Iako s nastavkom terapije nuspojave uglavnom nestaju, jedan od načina umanjivanja iritacija je kombinirana primjena analoga vitamina D i kortikosteroida.

Sistemske nuspojave zbog primjene topikalnog analoga vitamina D su rijetke te uključuju hiperkalcijemiju, kalcijuriju i supresiju paratiroidnog hormona, a mogu se pojaviti u slučaju primjene pripravaka u količini većoj od preporučene (>100 g /tjednu) ili kod pacijenata s poremećenim metabolizmom kalcija ili oštećenjem bubrega.

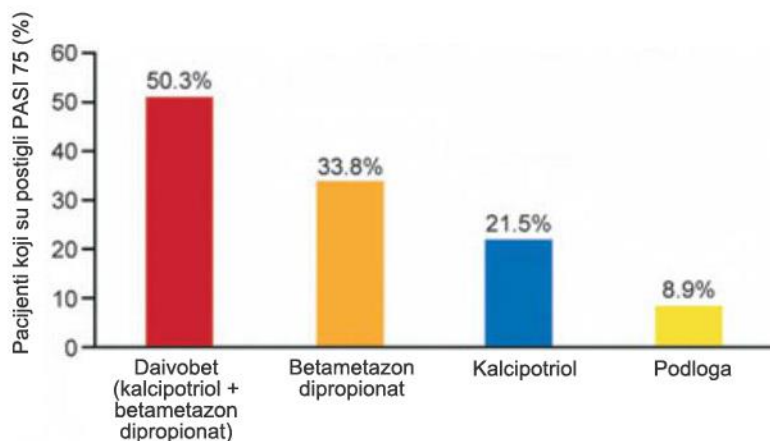
#### **4.1.3. Kombinacija kortikosteroida i analoga vitamina D**

Najviše dokaza o učinkovitosti i sigurnosti dugotrajne primjene postoji za topikalni pripravak koji u svom sastavu sadrži kombinaciju kortikosteroida i analoga vitamina D. Topikalni steroidi oštećuju permeabilnu barijeru i narušavaju integritet rožnatog sloja inhibicijom sinteze lipida, dok analozi vitamina D obnavljaju epidermalnu lipidnu sintezu i tako umanjuje nuspojave steroida. Nasuprot tome kortikosteroidi smanjuju pojavu iritacija koja je česta nuspojava primjene analoga vitamina D.

Prvo istraživanje kombinacije dvaju pripravaka kortikosteroida i analoga vitamina D je objavljeno 1990. Lebwohl i suradnici su usporedili primjenu halobetazol masti i vitamina D (jednom dnevno) s njihovom samostalnom primjenom (dva puta dnevno). Oni su zaključili da jednom dnevno primjena oba pripravka ne samo povećava učinkovitost nego i smanjuje potrebu za kortikosteroidima.

Najbolje istražena kombinacija takvih pripravka sadrži u sastavu kalciopotriol (0,005%) i betametazon dipropionat (0,064%). Rezultati nekoliko kliničkih istraživanja su pokazala da topikalni pripravak s kombinacijom ove dvije djelatne tvari jednom dnevno pokazuje brži i bolji učinak nego primjena svake djelatne tvari zasebno (39). Udružene

analize 4 ispitivanja također su pokazala veći postotak pacijenata koji su postigli PASI indeks nakon 4 tjedna terapije kombinacijom dviju djelatnih tvari u pripravku u odnosu na terapiju samo jedne djelatne tvari (40).



**Slika 14.** Postotak pacijenata koji je postigao PASI indeks 75 nakon terapije masti Daivobet u usporedbi sa samim betametazon dipropionatom i kalcipotriolom (Prilagođeno prema literaturnom navodu 40).

Takva kombinacija se također pokazala učinkovita i sigurna u terapiji održavanja psorijaze 52 tjedna bilo da se samo ona upotrebljava ili izmjenjivala s pripravcima samog kalcipotriola (41).

#### 4.1.4. Vitamin A (tazaroten)

Tazaroten, potentni retinoid treće generacije dostupan je kao tazaroten gel i krema u koncentraciji 0,05 % i 0,1 % u terapiji blage do umjerene vulgarne psorijaze.

Takav topikalni pripravak primjenjuje se u tankom filmu navečer na psorijatičnu leziju izbjegavajući okolnu normalnu kožu. Zahvaćena površina ne smije biti veća od 10 % površine kože (Velika Britanija) ili 20 % (USA) jer bi moglo doći do izražajnije sistemske apsorpcije. Nakon 12 tjedana terapije 50 % pacijenata osjeti 50 % poboljšanje ako primjenjuje 0,05 % gel te 63 % nakon primjene 0,1 % gela (44).

Nakon topikalne primjene tazaroten se u koži hidrolizira djelovanjem esteraza i prelazi

u svoj aktivni oblik tazaroteničnu kiselinu. Kiselina se vezuje za nuklearne retinoične receptore (RAR- $\beta$  i RAR- $\gamma$ ) utječući na ekspresiju gena te posljedično dovodeći do promjenjene proliferacije i diferencijacije keratinocita (45). Također tazaroten smanjuje ekspresiju medijatora upale u epidermisu i dermisu.

Glavna ograničenja primjene ovog spoja su moguće nuspojave poput svrbeža, žarenja, crvenila na mjestu primjene (46). Također zbog kontinuiranog stanjenja epidermisa nakon dugotrajne primjene tazaroten može nakon izlaganja suncu dovesti do fotoosjetljivosti. Strategija poput kratkotrajne terapije tazarotenom te dodatak kortikosteroida može poboljšati podnošljivost i djelotvornost tretmana (47).

Trenutno je fiksna kombinacija tazarotena 0,045 % i halobetazol propionata 0,01 % u obliku losiona u III fazi kliničkih ispitivanja u terapiji umjerene do ozbiljne plak psorijaze u odraslih (IDP-118, Sadick Research Group) te kombinacija beksarotena (RxR specifičnog retinoida) i betametazon dipropionata u II fazi kliničkog ispitivanja (LAS41004, Almirall).

Retinoidi djeluju polagano i rijetko dovode do potpunog nestanka psorijatičnog plaka, ali su vrlo prikladni za primjenu na debljim plakovima jer smanjuju otvrdnuće, ljuškanje i crvenilo. Pacijenti moraju biti savjetovani da ne primjenjuju ovaj preparat tijekom trudnoće i dojenja zbog potencijalno teratogenog učinka tazarotena, kao ni kod djece i mladih ispod 12 godina.

#### 4.1.5. Inhibitori kalcineurina

Topikalni inhibitori kalcineurina pimekrolimus i takrolimus smanjuju aktivnost kalcineurina, citoplazmatske protein-fosfataze nužne za aktivaciju transkripcijskog faktora specifičnog za T-stanice. Predstavljaju potencijalnu alternativu kortikosteroidima zbog svoje mogućnosti da suprimiraju aktivaciju i proliferaciju T-stanica te sintezu citokina. Takvi preparati su odobreni za terapiju atopijskog dermatitisa, a njihova primjena u terapiji vulgarne psorijaze se temelji na kliničkim ispitivanjima koja nisu dovela do odobrenja od strane Europske agencije za lijekove i medicinske proizvode (EMA) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).

Prva istraživanja učinkovitosti inhibitora kalcineurina u terapiji plak psorijaze nisu dovela do zadovoljavajućih rezultata (50). Tek pri primjeni ispod okluzije su se pokazali djelotvornima te je rezultat doveo do pretpostavke da navedeni spojevi imaju smanjenu penetraciju kroz zadebljani psorijatični plak budući da imaju veliku molekularnu masu (preko 800 Da) što sprječava njihovu učinkovitu penetraciju u rožnati sloj (pravilo 500 Da) (51). To je dovelo do primjene inhibitora kalcineurina na tanjim područjima kože. Danas se takrolimus i pimekrolimus mogu primjenjivati jednom ili dvaput dnevno za liječenje kronične plak psorijaze na licu, te inverzne psorijaze na fleksurama, anogenitalnom području kao dodatak (intervalna terapija) ili kao zamjena za kortikosteroide (48).

Takrolimus je dostupan u obliku masti u koncentraciji 0,03 % i 0,1 %, a pimekrolimus u obliku 1 % kreme. Oba pripravka se dobro podnose, ne induciraju atrofiju kože i nije bilo dokaza o znatnoj sistemskoj apsorpciji. 2005. godine FDA je izdala upozorenje zbog nedostatnih podataka oko sigurnosti dugotrajne primjene ovih pripravaka, njihove moguće povezanosti s malignim bolestima te postavila *black box* upozorenje na uputi o lijeku, ali do današnjeg dana ova povezanost nije dokazana (49). Iako neke studije na životinjama upućuju da istovremena primjena ovih lijekova s utraljubičastim zračenjem povećava rizik epitelnih tumora takvi rezultati se dosad nisu pokazali na ljudima (53).

#### 4.1.6. Ditranol

Ditranol (cignolin ili antralin) je do početka 80-ih godina bio najčešće korišten topikalni pripravak u tretmanu vulgarne ili plak psorijaze u Europi budući da je visoko djelotvoran i siguran tijekom primjene te dovodi do dugotrajne remisije bolesti.

1930-ih godina Ingram je koristio ditranol u sastavu Lazarove paste (vazelin, salicilatna kiselina, cinkov oksid, škrob) s kupkama od katrana i UVB zračenjem za terapiju psorijaze (61). Bilo je pretpostavljeno da nadražujući učinak ditranola može biti smanjen primjenom katrana bez smanjenja djelotvornosti. Ingramov režim je bio u primjeni nekoliko desetljeća, kao i topikalni pripravci ditranola u obliku masti, gela i kreme.

Ditranol je aromatski spoj koji se sastoji od tri benzenska prstena (antracenski derivat) s dvije hidroksilne i jednom karboksilnom i metilnom grupom. Metilna grupa se lako oksidira pod utjecajem zraka, svjetlosti, vode, visokih temperatura, lužina te u kontaktu s kožom. Tijekom oksidacije nastaju citotoksični radikali koji su esencijalni za terapijski antipsorijatični učinak, ali i za iritaciju okolne kože. Nastali oksidacijski produkti nemaju nikakve povoljne terapijske učinke i odgovorni su za ljubičasto smeđe obojenje.

*In vitro* istraživanja su pokazala da ditranol nakon primjene na kožu inhibira replikaciju i sintetsku obnovu DNA (55), interferira s mitohondrijima (56), smanjuje ekspresiju keratinocit transformirajućih faktora rasta  $\alpha$  i vezivanje epidermalnih faktora rasta na receptore (57), inhibira proizvodnju leukotriena od strane neutrofila, i inhibira monocite na lučenje IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  (58). Posljedično dovodi do snažnog antiproliferativnog učinka na keratinocite.

Ditranol monoterapija se preporučuje kod pacijenata s umjerenim do ozbiljnim oblikom psorijaze za indukciju terapije tijekom hospitalizacije ili pod strogom kontrolom i smjernicama u izvanbolničkom liječenju.

Uobičajena terapija ditranola započinje s najnižom koncentracijom 0,1% (0,05 % kod svijetlih osoba) koja se nanosi u tankom sloju jednom dnevno i zadržava na koži nekoliko

sati. Budući da se koža postepeno navikava na ditranol, koncentracija se postepeno mora povećavati svaka 3-4 dana kako bi se postigao maksimalan terapijski učinak. Ciljana koncentracija je uglavnom 0,5-1% (59) te se vrijeme zadržavanja pripravka na koži postupno povećava na razdoblje tijekom cijele noći. Često se ditranol uklapa u kruti topikalni pripravak poput paste kako bi se ograničio učinak ditranola na okolnu kožu te se uglavnom primjenjuje navečer i ostavlja na koži pod okluzijom tijekom cijele noći te ujutro ispiru mlakom vodom. Sve dok postoji blagi eritematozni odgovor nema potrebe za prilagodbom, ali ako koža dođe u kontakt s visokim koncentracijama ditranola može nastati ozbiljnija iritacija kože te se koncentracija može privremeno smanjiti ili potpuno zaustaviti tretman. Nakon svake primjene pacijent se treba otuširati u toploj vodi i ukloniti bilo kakve ostatke djelatne tvari s tijela.

U izvanboličnom liječenju uglavnom se primjenjuje kratkotrajna terapija s ditranolom uklopljenim u povoljnije farmaceutske oblike (kreme) koja se provodi kratkotrajnim nanošenjem 1 %-tnog ditranola (prvih dana 10-ak minuta) te postupnim povećanjem koncentracije do 3-5 % i produženjem primjene pripravka do 1 sat. Terapija ne bi trebala prelaziti period duži od 4 do 8 tjedana, jer duže izlaganje ne dovodi do većeg poboljšanja. Uglavnom se vidljive promjene očituju nakon 2-3 tjedna nanošenja ditranola i remisija se može održati kroz dugi vremenski period.

Učinak može biti povećan primjenom kalcipotriol kreme ili UVB zračenja u kombinaciji s ditranolom (64).

Osnovno ograničenje primjene ditranola je mogućnost nastanka bolne iritacije i žarenja na mjestu primjene te neugodnog ljubičasto-smeđeg obojenja kože, noktiju i odjeće. Zbog mogućeg negativnog učinka na terapiju, povećanje izloženosti i koncentracije mora biti pažljivo prilagođeno te izbjegnuta područja lica, genitalnog područja, pregiba i zdrave kože.

#### 4.1.7. Katran

Iako se u njemačkim smjernicama terapija katranom ne preporuča i smatra opsolentnom (64), katran se još uvijek koristi u mnogim zemljama. Katran se koristi više od 2000 godina i postao je uobičajeni tretman u kombinaciji s UVB zračenjem nakon Goeckerman-ove objave 1925 godine (65). Naime Goeckerman je uveo primjenu topikalnog preparata na bazi katrana koju bi slijedilo izlaganje UVB zračenju (u suberitematoznoj dozi) kojim bi se postigao sinergistični učinak.

Katran je crna, viskozna tekućina karakterističnog intenzivnog mirisa koja se dobiva destilacijom bituminoznog ugljena pri temperaturi oko 1000 °C i sadrži više od 10 000 spojeva, uključujući policikličke aromatske ugljikovodike (benzen, naftalen, krezol, fenol). Točan mehanizam njegovog djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, ali po dosadašnjim saznanjima smatra se da inhibira sintezu DNA te dovodi do smanjenja mitotične aktivnosti stanica i sinteze proteina u bazalnom sloju epidermisa. Za posljedicu se normalizira ubrzana proliferacija keratinocita. Osim antiproliferativnog, također pokazuje vazokonstriktivan, antipruritični, antifungalni, protuupalni, antiseptični i antiparazitični učinak.

Topikalni pripravci na bazi katrana sadrže ili sirovi katran ili alkoholni ekstrakt katrana (engl. liquor carbonis detergent) koji se uklapa u kreme, masti, losione, šampone ili kupke. Terapija uglavnom započinje s koncentracijama pripravka koje odgovaraju 0,5 % do 1 % sirovog katrana čija se koncentracija može povećavati postupno svakih nekoliko dana do maksimum 10 %. Veće koncentracije se mogu primjenjivati za uklanjanje debljih i rezistentnijih psorijatičnih lezija iako nema znanstvenih dokaza koji potvrđuju da koncentracije iznad 10 % pokazuju bolji terapijski učinak. Pripravak se izravno nanosi na psorijatičnu leziju nekoliko puta dnevno dok se u kupku uranja 5 minuta dnevno.

Pacijentima pripravci na bazi katrana nisu omiljeni budući da su neprihvatljivih kozmetičkih svojstava (neugodnog mirisa uz mogućnost obojenja kose i odjeće) te izazivaju fotoosjetljivost ako se nakon njegove primjene tijelo izlaže suncu (65). Također mogu izazvati

žarenje, peckanje, folikulitis, akneiformnu erupciju, iritacije, alergijski kontaktni dermatitis, eritrodermu, katransku keratozu nakon nanošenja na kožu (65).

Katran sadrži u svom sastavu brojne potencijalno kancerogene spojeve te se zabrinutost oko njegovog mogućeg kancerogenog učinka pojavila nakon provedenih ispitivanja izloženosti radnika ugljenu na radnom mjestu koja su pokazala visoku sistemsku apsorpciju te značajnu količinu policikličkih aromatskih ugljikovodika u organizmu uz povećan rizik razvoja karcinoma pluća, testisa i kože. Nekoliko ispitivanja se provodilo pri pokušaju povezivanja povećane učestalosti skvamoznog karcinoma kože s primjenom topikalnog pripravka katrana, ali istraživanje na 719 pacijenata (66) kao i epidemiološko ispitivanje na 280 pacijenata koji su primjenjivali sirovi katran u periodu od 25 godina zajedno s UVB zračenjem nisu pokazala nikakvu povećanu učestalost karcinoma u odnosu na zdravu populaciju (67).

#### **4.1.8. Adjuvantna terapija**

##### **4.1.8.1. Emolijentni pripravci**

Suhoća i upala, svojstva karakteristična za psorijatičnu kožu povezana su s oštećenom barijernom funkcijom epidermisa (70) što je vidljivo iz povećanog transepidermalnog gubitka vode te redukcije lipida, osobito ceramida na površini kože (71).

Emolijensi koji u svom sastavu uglavnom sadrže smjesu lipida i humektansa nakon nanošenja na kožu stvaraju okluzivni film sprječavajući gubitak vode iz rožnatog sloja, obnavljajući međustanične lipide i ubrzavajući obnovu kože (72,73). Redovita primjena emolijentnih pripravaka poboljšava osjećaj ugone i smanjuje ljuštenje kože (74) i svrbež u pacijenata s plak ili psorijazom vlasišta (75,76).

Smjernice za terapiju psorijaze i psorijatičnog artritisa Američke akademije dermatologa navode da primjena topikalnih ovlaživača koji služe kao kontrola u istraživanjima učinkovitosti kortikosteroida u terapiji psorijaze dovodi do poboljšanja stanja kože u rasponu od 15 do 47% (79). Takav široki raspon objašnjava se velikom varijabilnošću sastava ovlaživača, ali individualni sastavi pripravaka nisu posebno navedeni i naglašeni. Smjernice navode da emolijensi pokazuju međunarodno prihvaćenu standardnu adjuvantnu terapiju psorijaze te da su sigurni za primjenu kod djece, trudnica i dojilja. Uglavnom se dobro podnose iako mogu izazvati nuspojave poput iritacijskog dermatitisa, alergijskog kontaktnog dermatitisa, alergiju na miris ili druge pomoćne tvari, kozmetičke akne, i poremećaje pigmentacije (79).

Nekoliko malih kliničkih ispitivanja pokazuju ograničene dokaze učinkovitosti emolijentne terapije kao monoterapije u poboljšanju hidratacije kože, obnove barijerne funkcije kao i regulacije proliferacije i diferencijacije stanica kože. Uglavnom su istraživanja provedena s djelatnim topikalnim pripravcima (kortikosteroidima, tazarotenom) u kombinaciji s emolijensima s namjerom dokazivanja steroid-štedećeg učinka ovih pripravaka, poboljšanja učinkovitosti i povećanog zadovoljstva pacijenata s rezultatima liječenja. Emolijensi mogu

poboljšati djelotvornost topikalnih kortikosteroida potičući njihovu penetraciju kroz kožu (77), kao i učinak fototerapije povećanom penetracijom UVA i UVB zračenja (78).

Sva klinička ispitivanja koja uključuju emolijentnu terapiju s najbitnijim osobinama su prikazana tablicom 2.

**Tablica 2.** Klinička ispitivanja koja pokazuju učinak emolijentnih pripravaka na terapiju psorijaze.

| Vrsta istraživanja                                                                                                                                                                                                           | Populacija (literatura)                                                | Rezultati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Otvoreno randomizirano ispitivanje adjuvantne emolijentne terapije nakon primjene kortikosteroida u odnosu na samu terapiju kortikosteroidima                                                                                | 105 pacijenata s umjerenom psorijazom (82)                             | Značajno smanjenje PGA, PASI, suhoće kože i pruritusa u obje skupine. Nakon prestanka primjene kortikosteroida skupina koja je nastavila primjenjivati emolijentnu terapiju je pokazala značajno sporiju pojavu suhoće kože, pruritusa i pogoršanja PGA.<br>Pretpostavka je da emolijentni pripravci mogu ograničiti broj relapsa nakon prestanka primjene kortikosteroidne terapije i održati poboljšanje stanja kože kroz duže vrijeme. |
| Otvoreno randomizirano ispitivanje primjene betametazon dipropionata i V/U emolijensa u usporedbi sa samom primjenom betametazona u periodu od 28 dana                                                                       | 96 pacijenata s kroničnom plak psorijazom (83)                         | Primjena jednom dnevno kombinacije betametazona i emolijensa pokazuje bolji učinak od primjene samog kortikosteroida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Otvoreno ispitivanje primjene hidratantne kreme tijekom 4 tjedna kod pacijenata s psorijazom koji ne primjenjuju druge topikalne lijekove                                                                                    | 30 pacijenata s blagom do umjerenom psorijazom (84)                    | Bez značajnih promjena u TEWL, hidratacija kože povećana. Mjerenje deskvamacije pokazuje veliki postotak pacijenata sa poboljšanjem stanja kože od jako suhe do suhe ili normalne.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Otvoreno prospektivno ispitivanje primjene Avene hidroterapije kroz 3 tjedna                                                                                                                                                 | 18 pacijenata s atopijskim dermatitisom i 39 s psorijazom PASI>12 (85) | Značajna redukcija IL-8<br>Značajno smanjenje PASI indeksa<br>Smanjenje S. aureusa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Osmogodišnje opservacijsko ispitivanje primjene Avene hidroterapije u periodu od 3 tjedna                                                                                                                                    | 833 pacijenta s psorijazom i 1102 s atopijskim dermatitisom (86)       | Značajno smanjenja PASI indeksa (54,4%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Opservacijsko ispitivanje adjuvantne primjene emolijensa i/ili topikalnog kortikosteroida u kombinaciji s tazaroten gelom 0,05 % ili 0,1 % jednom dnevno kroz 12 tjedana                                                     | 1393 pacijenata s umjerenom stabilnom psorijazom (87)                  | Dodatna primjena emolijensa ili kortikosteroida je povećala učinkovitost terapije tazarotenom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Otvoreno, paralelno pilot ispitivanje u periodu od 4 tjedna primjene emolijentne kreme koja sadrži proteine mlijeka i ekstrakt sladića u pacijenata s palmoplantarnom psorijazom koji se liječe topikalnim kortikosteroidima | 40 pacijenata (88)                                                     | Značajno veće poboljšanje deskvamacije, smanjenje površine kože koja je zahvaćena i subjektivnih simptoma nakon 4 tjedna primjene kortikosteroida i emolijensa u odnosu na same kortikosteroide                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Randomizirano dvostruko slijepo kliničko ispitivanje terapije lokalizirane psorijaze s topikalnim pripravkom cink piritiona ili emolijentnom kremom dva puta dnevno tijekom 3 mjeseca | 60 pacijenata s lokaliziranom psorijazom koja zahvaća < od 10 % površine kože (89) | PASI indeks prije 3.4+/-1.8 i kasnije 0.9+/-1.3 u grupi A (cink pirition) i 4.3+/-2 i 3.9+/-1.3 u grupi B (emolijentna krema) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 4.1.8.2. Urea

Urea je poznata higroskopna tvar koja nakon nanošenja na kožu dovodi do hidratacije rožnatog sloja, smanjenja svrbeža, poboljšanja barijerne funkcije i povećane penetracije drugih djelatnih tvari. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja su pokazala smanjenu DNA sintezu stanica bazalnog sloja epidermisa, stanjivanje epidermisa, i produženje razvoja postmitotičnih stanica. Iz svega toga je očividno da urea reducira epidermalnu hiperproliferaciju i inducira staničnu diferencijaciju.

Do sada postoji samo ograničeni broj kratkotrajnih ispitivanja koja se odnose na ureu, uglavnom provedena na malom broju ispitanika bez kontrole ili randomizacije s kontradiktornim rezultatima.

Starija, mala komparativna ispitivanja nisu pokazala statistički značajnu razliku između pripravka s ureom i same podloge dok je sljedećih nekoliko pokazalo poboljšanje primjenom monoterapije ove djelatne tvari (tablica 3). Ispitivanja primjene uree su pokazala smanjenje otvrdnuća i ljuskanja psorijatičnog plaka, s tim da postotak zahvaćene kože nije bio smanjen. Zbog svog emolijentnog i keratolitičkog učinka urea može biti u primjeni kao sigurna adjuvantna terapija, povećavajući zadovoljstvo i adherenciju pacijenata.

Iz nekoliko malih ispitivanja postoje ograničeni dokazi o povećanoj učinkovitosti preparata s bifonazolom, ditranolom, betametazon dipropionatom i kalcipotriolom čija istovremena primjena s ureom dovodi do skraćivanja trajanja terapije. U tablici je dat pregled svih provedenih kliničkih ispitivanja s topikalnim pripravcima uree bilo u monoterapiji ili kombinaciji s drugim topikalnim pripravcima. U kliničkim ispitivanjima koja su provedena urea

se pokazala vrlo sigurnim izborom adjuvantne terapije psorijaze s blagim nuspojavama poput žarenja i iritacije na mjestu primjene.

**Tablica 3.** Djelotvornost i sigurnost uree u kliničkim ispitivanjima

| Populacija                                                                                                           | Vrsta istraživanja                                                                                                                                                              | Rezultati (literatura)                                                                                                                                  | Nuspojave                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 30 pacijenata s psorijazom                                                                                           | <b>Kontrolirano dvostruko slijepo ispitivanje (podloga)</b><br><br><b>12 % urea i 12 % natrijev klorid</b><br><br><b>3 tjedna</b>                                               | Nema statističke razlika u usporedbi sa samom podlogom ako gledamo parametre poput ljuskanja, eritema, infiltracije (91)                                | Žarenje kod dva pacijenta |
| 40 pacijenata s psorijazom                                                                                           | <b>Kontrolirano ispitivanje (podloga)</b><br><br><b>12 % ureja i 12 % natrijev klorid</b><br><br><b>1 tjedan</b>                                                                | Statistički značajno poboljšanje tj. <b>smanjenje ljuskanja</b> u odnosu na podlogu (92)                                                                | Nisu uočene               |
| 10 pacijenata                                                                                                        | <b>Randomizirano, kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje (podloga/netretirano područje)</b><br><br><b>10 % urea</b><br><br><b>2 tjedna</b>                                 | Smanjenjena <b>proliferacija i otvrdnuće kože u usporedbi s podlogom</b> ; povećanje hidratacije kože u usporedbi s netretiranom površinom (93)         | Nisu uočene               |
| 40 odraslih pacijenata sa stabilnom plak psorijazom s manje od 25 % površine tijela ili s palmoplantarnom psorijazom | <b>Dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje</b><br><br><b>10 % obični gel uree i 5 % niosomalni gel uree</b><br><br><b>12 tjedana</b>                                 | Niosomalni urea gel <b>više smanjuje deskvamaciju</b> u odnosu na obični gel. Oba pripravka jednako djelotvorna u smanjenju eritema i infiltracije (94) | Nisu uočene               |
| 52 pacijenta s psorijazom vlasišta; 19 sa seboroičnim dermatitisom vlasišta                                          | <b>Nekomparativno, otvoreno ispitivanje</b><br><br><b>Kombinacija 40 % uree i 1 % bifonazola</b><br><br><b>2 tjedna</b>                                                         | Poboljšanje u 100 % pacijenata s potpunim izlječenjem u 73,2 %. (95)                                                                                    | Nisu uočene               |
| 57 pacijenata s vulgarnom psorijazom                                                                                 | <b>Kontrolirano ispitivanje (sam ditranol)</b><br><br><b>Kombinacija 1 % ditranola i 10 % uree (nakon 2 dana terapije s 5 % salicilatnom kiselinom)</b><br><br><b>7 tjedana</b> | Značajno skraćeno vrijeme trajanja terapije do potpunog izlječenja (3,5 tjedana u odnosu na 4,2 tjedna koliko je potrebno kod samog ditranola (96)      | Nisu uočene               |

|                                                |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 313 odraslih pacijenata s vulgarnom psorijazom | <b>Multicentrično otvoreno ispitivanje</b><br><br><b>Kombinacija 2% uree, betametazon dipropionata i kalcipotriola praćena sa samim kalcipotriolom ili u kombinaciji s ureom</b><br><br><b>4+8 tjedana</b> | Nakon 8 tjedana terapije održavanja, <b>eritem, svrbež, infiltracija i ljuškanje</b> su se smanjili u obje grupe pacijenata s većim smanjenjem infiltracije u grupi koja je tretirana s ureom. Veći postotak pacijenata tretiranih s ureom je ocijenilo djelotvornost terapije odličnim u odnosu na one tretirane kalcipotriolom. (97) | Žarenje kod dva pacijenta |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|

#### 4.1.8.3. Salicilatna kiselina

Salicilatna kiselina u koncentraciji iznad 5 % pokazuje jako potentan, brz i dubok keratolitički učinak duž cijelog rožnatog sloja. Smatra se da salicilatna kiselina smanjuje staničnu povezanost korneocita otapanjem dezmosoma, denaturacijom glikoproteina i reduciranjem pH rožnatog sloja posljedično dovodeći do povećane hidratacije i omekšanja površinskog sloja kože. Najbolji učinak pokazuje kod izrazito zadebljanih i ljuskavih psorijatičnih plakova. Također po dosadašnjim smjernicama ovaj pripravak poboljšava penetraciju drugih topikalnih pripravaka poput kortikosteroida zahvaljujući svom keratolitičkom učinku.

Iako salicilatna kiselina u monoterapiji inducira značajno poboljšanje psorijatičnog stanja (smanjenje zahvaćenog postotka površine tijela, smanjenje stupnja eritema, deskvamacije i otvrdnuća kože) dokazi o njenoj djelotvornosti su sporni zbog nedostatka velikih, visoko kvalitetnih ispitivanja s placebo kontrolom što se smatra glavnim ograničenjem istraživanja. Sva dosadašnja klinička istraživanja su prikazana u tablici 4.

Prema dosadašnjim istraživanjima rezultati podupiru salicilatnu kiselinu u monoterapiji psorijaze vlasišta i kao dodatnu terapiju na preostalim područjima tijela.

U kombinaciji sa potentnim i superpotentnim kortikosteroidom betametazon dipropionatom i mometazonfuroatom, salicilatna kiselina omogućuje brže rezultate djelovanja i jače smanjenje psorijatičnog plaka (stupanj eritema, deskvamacije i otvrdnuća, postotak

zahvaćenosti tijela) tj. dolazi do boljeg kliničkog odgovora, povećanog zadovoljstva i adherencije pacijenata propisanoj terapiji.

Topikalna primjena salicilatne kiseline je ograničena zbog moguće kronične ili akutne sistemske toksičnosti. Simptomi poput glavobolje, vrtoglavice, metaboličke acidoze, tinitusa, mučnine i povraćanja, GIT-nuspojave i hiperventilacija se mogu pojaviti nakon duge topikalne primjene na velikoj površini tijela (>od 20 %) osobito kod djece ispod 12 godina te kod pacijenata s oštećenjem bubrega ili jetre. Lokalna iritacija poput žarenja, suhe kože, ljuskanja, pilinga, peckanja ili kontaktnog dermatitisa su također bili prijavljeni nakon lokalne primjene takvih preparata. Istovremena primjena drugih lijekova koji mogu povećati razinu salicilata u serumu se mora izbjegavati te biti oprezan kod bilo kojih drugih pripravaka koji se nanose na kožu, a čiji učinak može biti povećan zbog poboljšane penetracije te kod kalcipotriola čiji će učinak biti smanjen istovremenom primjenom salicilata.

**Tablica 4.** Djelotvornost i sigurnost salicilatne kiseline u kliničkim ispitivanjima

| Populacija                                              | Vrsta istraživanja                                                                                                                                                         | Rezultati (literatura)                                                                                                                                                                                                                     | Nuspojave                                          |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 10 pacijenata s psorijazom vlasišta                     | <b>Nekomparativno otvoreno pilot ispitivanje</b><br><br><b>6 % salicilatna kiselina</b><br><br><b>4 tjedna</b>                                                             | Značajno smanjenje PASI indeksa s 15.3 na 3.<br><br>60 % pacijenata je bilo skoro potpuno ili potpuno čisto od lezija (98)                                                                                                                 | Nisu uočene                                        |
| 25 pacijenata s umjerenom, kroničnom plak psorijazom    | <b>Randomizirano, kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje</b><br><br><b>6 % salicilatna kiselina u usporedbi s 20 % α/polihidroksi kiselina</b><br><br><b>2 tjedna</b> | Značajno poboljšanje ljuskanja, eritema, otvrdnuća i ukupne ocjene ispitivača kod oba topikalna pripravka (99)                                                                                                                             | Blage nuspojave                                    |
| 30 pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom vlasišta | <b>Randomizirano, kontrolirano ispitivanje</b><br><br><b>6 % salicilatna kiselina</b><br><br><b>3 i 6 tjedana</b>                                                          | Kod 65-90 % pacijenata smanjeno ljuskanje i površina kože koja je zahvaćena; kod pacijenata u izvanbolničkom liječenju PASI indeks od 7.0 do 4.5 nakon 6 tjedana, kod pacijenata na bolničkom liječenju od 7.7 do 3.7 nakon 3 tjedna (100) | Suhoća i peckanje kod 6, iritacija kod 3 pacijenta |

|                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                       |                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40 pacijenata s eritematoznom skvamoznom dermatozom vlasišta uključujući 22 pacijenta s umjerenom do ozbiljnom psorijazom | <b>Randomizirano, kontrolirano ispitivanje</b><br><b>Kombinacija 2 % salicilatne kiseline i 0.05 % betametazon dipropionata u losionu</b><br><br><b>21 dan</b>                                                                                                                           | Smanjenje ljuskanja, eritema i svrbeži nakon 14 i 21 dan u odnosu na sam betametazon (101)                                                            | Nisu uočene                                                                                         |
| 100 pacijenata s vulgarnom psorijazom                                                                                     | <b>Randomizirano, kontrolirano ispitivanje</b><br><b>Kombinacija 2 % salicilne kiseline i 0.05 % betametazon dipropionat otopine</b><br><br><b>3 tjedna</b>                                                                                                                              | Brži početak, brže izlječenje tj. smanjenje upale, svrbeži, ljuskanja (102) u odnosu na sam betametazon                                               | Nisu uočene                                                                                         |
| 359 pacijenata                                                                                                            | <b>Randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje</b><br><br><b>Kombinacija 5 % salicilatne kiseline i 0.1 % mometazon furoat masti</b><br><br><b>7 dana kombinirane terapije te nastavak terapije s mometazonom još 14 dana u usporedbi s 21 dan neprekidne terapije mometazonom</b> | Značajno smanjenje PASI indeksa, DLQI u odnosu na sam mometazon (103)                                                                                 | Iritacija kože kod jednog pacijenta                                                                 |
| 341 pacijent s umjerenom do teškom psorijazom                                                                             | <b>Randomizirano, kontrolirano ispitivanje</b><br><b>Kombinacija 5 % salicilatne kiseline i 0.1 % mometazon furoat masti</b><br><br><b>3 tjedna</b>                                                                                                                                      | Značajno poboljšanje liječenja bolesti; smanjenje ljuskanja i otvrdnuća 22 dana u odnosu na odvojenu primjenu mometazona i salicilatne kiseline (104) | Atrofija, žarenje, svrbež na mjestu primjene kod 20 % pacijenata, 13 % kod same primjene mometazona |
| 408 pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom                                                                           | <b>Randomizirano kontrolirano ispitivanje</b><br><b>Kombinacija 5 % salicilatne kiseline i 0.1 % mometazon furoat masti</b><br><br><b>3 tjedna</b>                                                                                                                                       | Značajno poboljšanje bolesti; smanjenje ljuskanja, otvrdnuća u odnosu na sam mometazon (105)                                                          | Nuspojave kod 9 % pacijenata                                                                        |

## **4.2. Problemi adherencije pri topikalnoj terapiji psorijaze**

Budući da više od 90 % pacijenata sa psorijazom ima kronični tijek bolesti i zahtijeva kontinuiranu kontrolu aktivnosti bolesti, adherencija terapiji je osnova uspjeha, ali ujedno i najveći izazov u liječenju psorijaze.

Adherencija reflektira bitan paradigmatški pomak od termina suradljivost i odnosi se na opseg prihvatanja i pridržavanja terapiji koja je određena u suglasnosti sa zdravstvenim djelatnikom. Nasuprot tome suradljivost predstavlja ograničeno ponašanje pacijenta kojemu je osnovni zadatak pridržavati se uputa liječnika. Dakle adherencija pacijenta stavlja u središte pozornosti i podrazumijeva da je on puno aktivnije uključen u određivanju i praćenju terapijskog postupka.

Problemi s adherencijom nastaju u svim situacijama u kojima se zahtijeva samoprimjena terapije bez obzira na vrstu bolesti, njenu ozbiljnost i mogućnost liječenja. Niska medikacijska adherencija je obrnuto proporcionalna pozitivnom kliničkom ishodu dovodeći do izravnog ili neizravnog povećanja troškova zdravstvenog sustava.

Neadherencija topikalno primijenjenih lijekova, u odnosu na druge putove primjene puno je viša te varira od 50 do 66 %. Istovremeno je puno manje proučavana i lošije shvaćena. Metode mjerenja adherencije topikalne terapije su mnogo problematičnije zato što mnogi čimbenici uz one uključene u sistemsku terapiju (kao što su kozmetička svojstva, lokacija plakova ili upala, doza lijeka) utječu na adherenciju pacijenta.

Također metodologija praćenja adherencije pacijenata tijekom topikalne terapije predstavlja veliki izazov. Postoje brojne metode mjerenja adherencije, koje daju različite i kontradiktorne rezultate. Zato je osnovni cilj razviti pouzdanu i točnu metodologiju kojom bi se dobili jasni rezultati mjerenja adherencije.

Upitnici, dnevnici i samostalni izvještaji ispitanika su jednostavne metode mjerenja adherencije čija točnost ovisi o iskrenosti i kognitivnim sposobnostima pacijenta kao i o interpretaciji njihovih odgovora. Takve metode uglavnom pokazuju puno veću adherenciju nego što ona uistinu je.

Provjera težine primijenjenog topikalnog pripravka trenutno se koristi radi kvantifikacije adherencije pacijenata. Sljedeća formula se koristi za evaluaciju adherencije:

$$W_a = \left( \frac{W_u}{W_{ex}} \right) \times 100$$

$W_a$  je medikacijska adherencija izražena u postotku,  $W_u$  težina topikalnog pripravka upotrebljenog u terapiji i  $W_{ex}$  težina pripravka koja bi očekivano trebala biti potrošena. Kod ove metode treba se uzeti u obzir mogućnost namjernog pražnjenja ambalaže kako bi se prikazao željeni rezultat zdravstvenom djelatniku.

Tehnološki napredak u praćenju adherencije predstavlja mikroprocesor tj. elektronički sustav praćenja, postavljen u zatvaraču ambalaže, koji zabilježava učestalost, vrijeme i datume otvaranja ambalaže (106). U ispitivanju praćenja adherencije pacijenata sa psorijazom mjerenje težine pripravka i izvještaji pacijenata su dali značajno više rezultate postotka adherencije od elektroničnog sustava praćenja, upućujući na činjenicu da pacijenti prikazuju rezultate koji su očekivano zadovoljavajući.

Većina ispitivanja adherencije sada koristi metodu praćenja ispunjavanja farmaceutskih recepata koja se temelji na pretpostavci da je propisan lijek zapravo i primijenjen lijek od strane pojedinca kojemu je napisan recept.

U ispitivanju psorijaze razina adherencije je varirala od 60 do 70 %, a kod najtežih oblika još i manje 40 %. Paradokсно adherencija je niža kod ozbiljnijih oblika psorijaze (bilo da se mjeri površina zahvaćenosti kože psorijatičnim plakovima ili smanjena kvaliteta života pacijenta) iako se smatra da bi ozbiljnost bolesti morala povećati adherenciju bolesnika i njihovu želju za rješavanjem neželjenih učinaka bolesti. U drugu ruku veće zadovoljstvo

pacijenta s topikalnom terapijom dovodi do bolje adherencije pacijenta što rezultira poboljšanjem kvalitete života.

Tahifilaksija ili brzi gubitak učinkovitosti terapije nakon kontinuirane primjene topikalnih kortikosteroida koja dovodi do smanjenja njihovog protuupalnog učinka je dugo vremena bila objašnjavana kao rezultat promjene na kortikosteroidnim receptorima. Ovakve promjene nisu uočene nakon redovite primjene kortikosteroida nakon 12 tjedana (107) tako da postoji i teorija da tahifilaksija nastaje kao posljedica loše adherencije u mnogo slučajeva.

Jedno kliničko ispitivanje pokazalo je da adherencija pada za više od 40 % nakon terapije psorijaze od 8 tjedana, čak i kada su pacijenti upoznati s činjenicom da se njihova primjena prati pomoću mikroprocesora ugrađenog u zatvarač ambalaže. Isto ispitivanje je pokazalo da je adherencija usko povezana s dobi i spolom pacijenta i da se stanka u primjeni topikalnog pripravka uglavnom pojavljuje u dane vikenda te naglo raste dan prije odlaska zdravstvenom djelatniku (108). Adherencija u slučajevima kada pacijenti nisu uključeni u sustav praćenja je vjerojatno još puno niža.

Četiri čimbenika su se pokazali ključnima za lošu adherenciju topikalno primijenjenih lijekova u terapiji psorijaze (109):

1. Pacijentovo nezadovoljstvo s učinkovitošću terapije, što vodi frustraciji, osjećaju koji je dodatno pojačan kroničnom, neizlječivom prirodom ove bolesti.
2. Razvoj nuspojava kao što su iritacija, atrofija kože, teleangiektazija, strije ili strah od razvijanja nuspojava, osobito onih topikalnih pripravaka koji sadrže kortikosteroide. Iako je kortikofobija više izražena u pedijatriji u liječenju atopijskog dermatitisa, također i u terapiji psorijaze se vide njene posljedice. Edukacija pacijenata oko terapijskog režima je osnova terapije ako se žele minimalizirati rizici.
3. Učestalost primjene i kompliciranost terapije. Problem počinje u samoj osnovi poput doziranja. Pacijenti nisu upoznati s prikladnom primjenom i količinom lijeka koja mora biti

nanesena na psorijatične plakove. *Fingertip unit* ili jedinica jagodice prsta može im pomoći u doziranju dnevnog topikalnog tretmana. Drugi problem je prikladan način da se eliminira ostatak pripravka nakon nanošenja na kožu, te kombinirana terapija ili primjena okluzivnih metoda. Pažnja bi također trebala biti fokusirana na propisani režim primjene koji mora biti što jednostavniji. Primjena više lijekova istovremeno ili u različitim vremenskim intervalima može biti praktična samo za vrlo temeljite pacijente. Pojednostavljenje primjene kao naprimjer dvaput ili još prikladnije jednom dnevno samo jednog pripravka će vjerojatno biti puno uspješnije i prihvatljivije pacijentima. Individualizacija i minimaliziranje kompleksnosti terapije će potaknuti adherentno ponašanje pacijenata.

4. Zadovoljstvo pacijenta s određenim farmaceutskim oblikom topikalnog pripravka je možda najvažniji čimbenik adherencije. Farmaceutski oblik bi trebao osigurati djelatnoj tvari da se raspodijeli učinkovito po psorijatičnoj površini. Pacijenti odbijaju topikalne pripravke koji ostavljaju neugodan, nečist osjećaja na koži, neugodnog su mirisa, kao i one koji se teško nanose ili je potrebno puno vremena za njihovu primjenu. Pacijenti uglavnom preferiraju pripravak koji djeluje brzo i vrlo se jednostavno nanosi. Farmaceutska industrija bi trebala biti usmjerena na razvijanje novih farmaceutskih oblika koji imaju bolja kozmetička svojstva i prikladniji su za primjenu.

### **4.3. Farmaceutski oblici topikalnih pripravaka u liječenju psorijaze**

Farmaceutski oblik topikalnog pripravka osim što utječe na kozmetička svojstva i posredno na adherenciju pacijenta također može imati značajnih posljedica na potentnost cijelog pripravka. Tip farmaceutskog oblika uvelike kontrolira ulazak djelatne tvari u kožu pa prema tome može kontrolirati i učinkovitost pripravka. Farmaceutski oblik mora osigurati otpuštanje djelatne tvari, biti kozmetički prihvatljiv te hipoalergen.

Tradicionalno su se uglavnom u topikalnoj terapiji psorijaze koristili, i na tržištu prevladavaju, topikalni pripravci u obliku masti i krema. Masti su se smatrale najučinkovitijim farmaceutskim oblikom u terapiji psorijaze zbog ljuskave i suhe prirode psorijatičnih lezija. Masti olakšavaju hidrataciju i obnovu barijernih funkcija kože zbog svog okluzivnog učinka te potiču penetraciju djelatne tvari. Potencijalna dobit nije nažalost uočena u praksi, vrlo vjerojatno zbog fizikalnih svojstava masti koja interferiraju s adherencijom (112).

Novija klinička ispitivanja pokazala su da farmaceutski oblici bez okluzivnih osobina poput šampona, losiona, otopina/sprejeva i pjena mogu osigurati bolju ili jednaku penetraciju djelatnih tvari, a zahvaljujući svojim kozmetičkim svojstvima i poboljšati prihvatljivost i adherenciju pacijenata. Dobro dizajnirana ispitivanja usporedbe učinkovitosti različitih farmaceutskih oblika iste djelatne tvari nedostaju, ali jednostavna ispitivanja koja daju uvid u omiljene farmaceutske oblike topikalnih pripravaka u terapiji psorijaze već su napravljena i objavljena.

U istraživanju na 20 pacijenata sa psorijazom koji su primjenjivali različite topikalne farmaceutske oblike, odgovori pacijenata su pokazali da oni uglavnom preferiraju pjene i otopine u usporedbi s mastima, kremama i gelovima (111). U odvojenom ispitivanju koje je uključilo 241 pacijenta s umjerenom do ozbiljnom psorijazom vlasišta značajno veće zadovoljstvo s farmaceutskim oblikom su pokazali oni pacijenti koji su koristili pjenu betametazon valerata u odnosu na druge farmaceutske oblike uključujući i kalcipotriol losion

(114). Slični rezultati su dobiveni u istraživanju učinkovitosti različitih farmaceutskih oblika u terapiji psorijaze tijela. Od 279 ispitanika njih 95 % koji su koristili pjenu klobetazol propionata su ocijenili osobine pjene kao dobre ili odlične i otkrili da je taj farmaceutski oblik superioran u odnosu na druge, ako se uspoređuju svojstva poput jednostavnosti primjene, mogućnosti obavljanja svakodnevnih poslova, mogućnosti primjene na bilo koji dio tijela, osjećaj slobode.

Pjene postupno postaju istaknuti farmaceutski oblici za dostavu topikalnih djelatnih tvari, osobito kortikosteroida, osiguravajući inovativnu, jednostavnu i modernu alternativu kremama i mastima. Pjene su disperzni sustavi u kojima je tekućina raspršena u plinu te predstavljaju relativno novi tip podloga za topikalnu primjenu. Zahvaljujući svojim osobinama nude kozmetičke prednosti u odnosu na druge farmaceutske oblike uključujući:

- minimalni ostatak nakon nanošenja na kožu
- prikladnost primjene na dlakama obraslom kožom
- brzo sušenje bez masnih tragova
- jednostavnost primjene

Sve to može voditi do poboljšane adherencije, a posljedično i povećane djelotvornosti, osobito ako se uzme u obzir da ovaj farmaceutski oblik može pridonijeti poboljšanoj apsorpciji lijeka u kožu. Također stlačeni spremnici u kojima se primjenjuju pjene sprječavaju kontakt pripravka sa zrakom, svjetlom i mikroorganizmima zbog čega je smanjena potreba za konzervansima i antioksidansima koji mogu izazvati nadražaj nakon primjene na kožu.

Trenutno na tržištu postoji nekoliko vrsta dermatoloških pjena indicirano u terapiji psorijaze:

- Vodeno-etanolne pjene
- Emolijentne pjene
- Uljne pjene

Prve komercijalno dostupne su bile termolabilne vodeno-etanolne pjene koje se sa svojim svojstvima mogu usporediti s alkoholnim otopinama i tinkturama. One su ujedno i najbolje proučene pjene na tržištu. Danas postoji na tržištu nekoliko topikalnih pripravaka u ovom farmaceutskom obliku.

Luxiq (Stiefel, GSK) pjena u svom sastavu sadrži 0,12 % umjereno potentnog kortikosteroida betametazon valerata, dok Olux (Stiefel, GSK) pjena kao djelatnu komponentu sadrži superpotentni klobetazol propionat u koncentraciji od 0,05 %. Popis svih dostupnih pjena kao i njihov sastav te svojstva prikazani su u tablici 5.

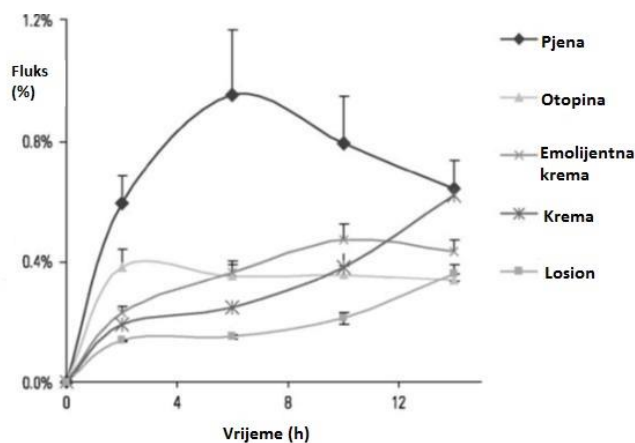
Glavna karakteristika takvih pjena je visok sadržaj etanola (60%) koji djeluje kao pospješivač transkutane apsorpcije. Naime, alkohol mijenja barijerna svojstva rožnatog sloja otapanjem lipidnih komponenata te vodi djelatnu tvar kroz stanične membrane, intracelularnim putem. Ovo je suprotno od tradicionalnih sustava dostave topikalnih pripravaka (masti) koje se prvotno oslanjaju na hidrataciju intercelularnih putova rožnatog sloja da bi učinkovito dostavili djelatnu tvar u kožu i najčešće rezultiraju sporijom permeacijom djelatne tvari. Dakle pretpostavka je da vodeno-alkoholne pjene brže i u većoj količini dostavljaju djelatne tvari u određeni sloj kože.

Drugi čimbenik pospještene permeacije je fizikalna promjena koja se odvija na površini kože nakon nanošenja pjena iz primarne ambalaže. Poznato je da se maksimalni prijenos lijeka u kožu zbiva kada je djelatna tvar u zasićenoj otopini na dodirnoj površini koža/farmaceutski oblik. Isparavanje hlapljivih tvari (alkohola) iz pjene nakon njihove primjene može dovesti do koncentriranja djelatne tvari na dodirnoj površini i posljedično do povećanja njenog prijenosa u kožu.

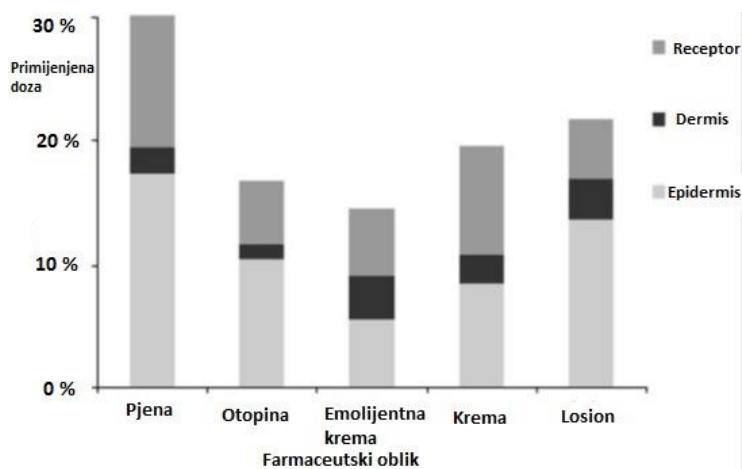
Niz *in vitro* ispitivanja na Franz difuzijskim ćelijama su pokazala utjecaj takvog farmaceutskog oblika na distribuciju i dostavu djelatne tvari u kožu u odnosu na druge topikalne oblike.

5 farmaceutskih oblika klobetazol propionata (pjena, krema, emolijentna krema, losion i otopina) su pojedinačno bili nanoseni na uzorke kože te su njihovi rezultati dostave bili mjereni u intervalima od 4 sata.

Rezultati su pokazali da pjene dovode do brže inicijalne permeacije u usporedbi s drugim formulacijama. U prvih 14 sati pjena je dostavila podjednaku količinu djelatne tvari kao i emolijentna krema te puno više u odnosu na druge farmaceutske oblike. Nakon 24 sata rezultati su pokazali puno veću dostavu klobetazol propionata iz pjene u odnosu na druge farmaceutske oblike (113).

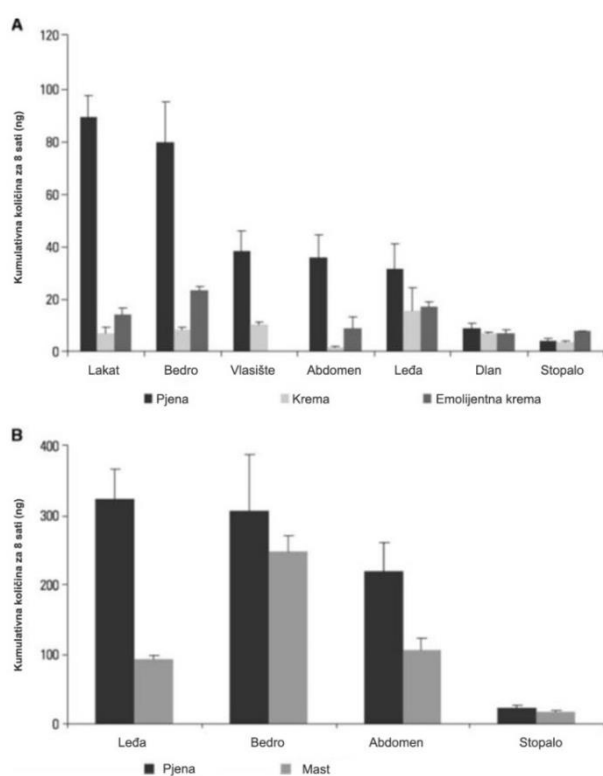


**Slika 14.** Kumulativni sadržaj klobetazol propionata na receptorima nakon topikalne primjene klobetazola u 5 različitih farmaceutskih oblika kroz 14 sati (Prilagođeno prema literaturnom navodu 113).



**Slika 15.** Profil raspodjele klobetazol propionata u koži nakon 24 sata primjene lijeka u različitim farmaceutskim oblicima. (Prilagođeno prema literaturnom navodu 113).

Budući da su ranija ispitivanja pokazala različitu permeabilnost lijekova na različitim dijelovima tijela reflektirajući različitu debljinu rožnatog sloja na različitim anatomskim regijama, provedeno je ispitivanje permeacije klobetazol propionata iz pjene, kreme i emolijentne kreme primijenjene na različitim dijelovima tijela; laktovima, bedrima, vlasištu, abdomenu, leđima, stopalima i dlanovima. Sadržaj djelatne tvari 8 sati nakon primjene je pokazao izrazito veću količinu kortikosteroida u koži iz pjene nego iz drugih farmaceutskih oblika. Ti rezultati su bili podjednaki na svim dijelovima tijela osim na stopalima i dlanovima. Sadržaj djelatne tvari na tim regijama je bio usporediv za sve farmaceutske oblike budući da je puno deblji i rezistentniji na penetraciju djelatnih tvari. Isti rezultati su se pokazali kada je uspoređena penetracija djelatne tvari iz pjene i masti. Sveukupni rezultati su pokazali da pjena treba najmanje vremena da prevlada različitosti anatomskih regija koje koreliraju s debljinom rožnatog sloja dok kreme i masti trebaju duže vrijeme za učinkovite rezultate.



**Slika 16.** Kumulativni sadržaj klobetazol propionata 8 sati nakon primjene topikalnih pripravaka. Pjena je uspoređena s kremom (A) i masti (B) (Prilagođeno prema literaturnom navodu 113).

Uz dodatak pojačanoj penetraciji novi farmaceutski oblik može ponuditi nekoliko drugih prednosti. Pacijenti smatraju ovaj farmaceutski oblik manje gustim i prikladnijim generalno za nanošenje na veće površine kože što može biti značajno u slučajevima upaljene kože, osjetljive na mehaničko trenje. Budući da alkohol ispari brzo s kože on također potiče brzo sušenje kože i smanjuje ljepljivi osjećaj koji ostaje nakon primjene drugih topikalnih oblika. Nedostatak takvog farmaceutskog oblika je mogućnost razvoja suhoće i pucanja kože zbog visoke koncentracije alkohola. Alkohol može ekstrahirati sebumske lipide koji prirodno održavaju vlažnost kože. Dodatno ove pjene su termolabilne i tale se ne temperaturi od 32 °C te njihova primjena ima naputak da se ne nanosi izravno na kožu jer bi u kontaktu s kožom došlo do taljenja pripravka. Pjena bi se trebala nanijeti na hladnu površinu i zatim vrškom prsta nanijeti na zahvaćeno mjesto kože. Unutar 20 do 30 sekundi hlapljive komponente bi isparile i nikakvi ostaci ne bi bili vidljivi na koži.

U kliničkim ispitivanjima takve su se pjene pokazale sigurne i učinkovite u terapiji psorijaze, djelujući ne samo na vlasište nego i na druge dijelove tijela. Oba kortikosteroida su djelotvorniji od samog placeba, dok je betametazon valerat pjena pokazala bolji učinak u usporedbi s losionom za psorijazu vlasišta. Klobetazol propionat pjena pokazala je jednak učinak kao i otopina s nešto boljim rezultatima smanjenja ljuskanja na vlasištu. Generalno oba kortikosteroida u obliku pjene su pokazali bržu i veću apsorpciju, ali jednaku učestalost nuspojava kao i drugi farmaceutski oblici. Najčešće prijavljene nuspojave su bile žarenje, iritacija i svrbež (115).

Kako bi se prevladali nedostaci vodeno-alkoholnih pjena razvijene su emolijentne pjene koje se sa svojim svojstvima mogu usporediti s tradicionalnim U/V i V/U kremama. To su emulzije koje se sastoje od vodene faze i uljne faze koje doprinose poboljšanju stanja kože i osiguravaju simptomatsko poboljšanje suhe kože. Emolijentne pjene ispoljavaju umirujuće i hidratacijsko djelovanje kada se nanese na kožu. Pridonose hidrataciji kože i poboljšavaju njenu barijernu funkciju zahvaljujući uljnoj komponenti u svome sastavu.

Za razliku od vodenno-alkoholnih pjena, emolijentne pjene su stabilne na tjelesnoj temperaturi te se raspadaju uslijed smičnog naprezanja tijekom primjene, što osigurava osjećaj ugone tijekom nanošenja. Zbog nedostatka alkohola smanjeno je isušivanje i nadražaj kože. Nakon oslobađanja iz primarne ambalaže pjena ekspandira, jednostavno se širi na ciljano mjesto, ne kaplje i brzo se apsorbira bez dodatnog utrljavanja što je osobito važno za primjenu na većim površinama kože. Zbog jednostavne mazivosti izbjegava se iritacija kože zbog intenzivnog utrljavanja što je česta pojava kod nanošenja kreme.

Stiefel GSK je razvio dvije emolijentne pjene Olux-E (klobetazol propionat 0,05 %) te Sorilux (0,005 % kalcipotriol). Scytera (Promius pharma, Foamix) je bezreceptni proizvod u obliku pjene koji sadrži 2 % katrana te je visoko djelotvoran i prikladan. Dok su većina proizvoda s katranom povezani s niskom adherencijom bolesnika zbog mogućih iritacija, bojenja kože, odjeće i kose te neugodnog mirisa, Scytera nema takvih negativnih učinaka. Scytera emolijentna pjena se jednostavno razmazuje, brzo suši nakon primjene te nema negativnih učinaka poput neugodnog mirisa i bojenja kože i odjeće. Upravo zbog svoje brze penetracije i nestanka s kože može se postići veća učinkovitost jer će se pacijenti lakše pridržavati uputa za primjenu.

Uljne pjene su varijante otopina i suspenzija na bazi ulja s prozračnom teksturom koja se lagano nanosi na ciljano površinu i brzo apsorbira u kožu bez ostavljanja masnih tragova. Jako su prikladan farmaceutski oblik za primjenu nestabilnih lijekova poput analoga vitamina D. Masna ulja u njihovom sastavu poboljšavaju suhoću kože, jačaju njena barijerna svojstva te smanjuju upalu zahvaljujući svojim emolijentnim i humektantnim učincima.

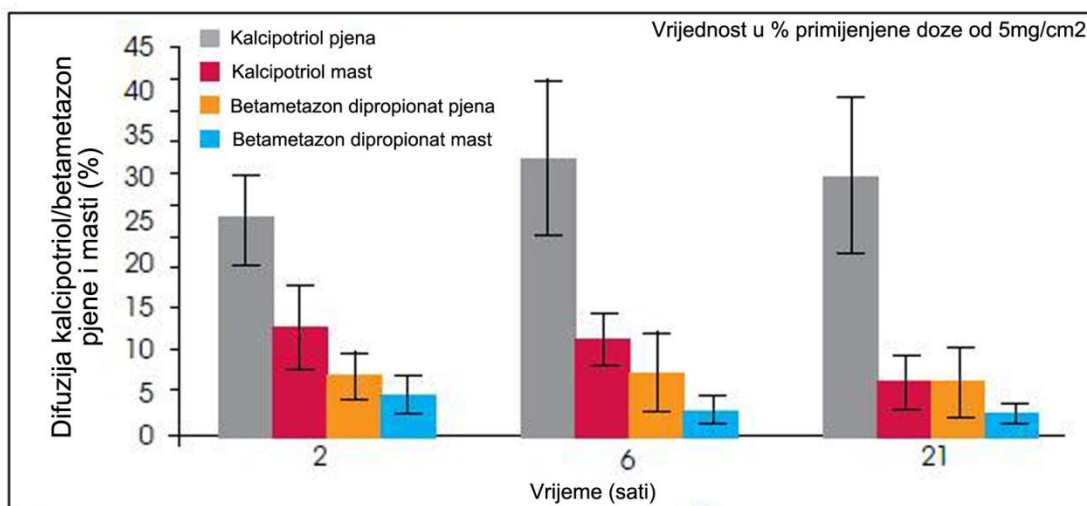
Danas na tržištu postoji jedan proizvod u obliku uljne pjene, Enstilar (Leo Pharma) koji u svom sastavu sadrži kombinaciju kortikosteroida betametazon valerata i analoga vitamina D kalcipotriola. Takva kombinacija se pokazala kao najučinkovitijim topikalnim pripravkom u terapiji psorijaze i dugo vremena je postojala na tržištu u obliku masti, gela i suspenzije (Taclonex, Daivobet, Dovobet). Nedavno se pojavila i u novom farmaceutskom

obliku-uljnoj pjeni na bazi tekućeg parafina koja je kozmetički elegantniji farmaceutski oblik od svih prethodnih.

Zahvaljujući dimetileteru koji uz butan djeluje kao propelent te ujedno i otapalo pomoćnim i djelatnim tvarima pjena kalcipotriol/betametazon se pokazala učinkovitijom od masti u terapiji psorijaze.

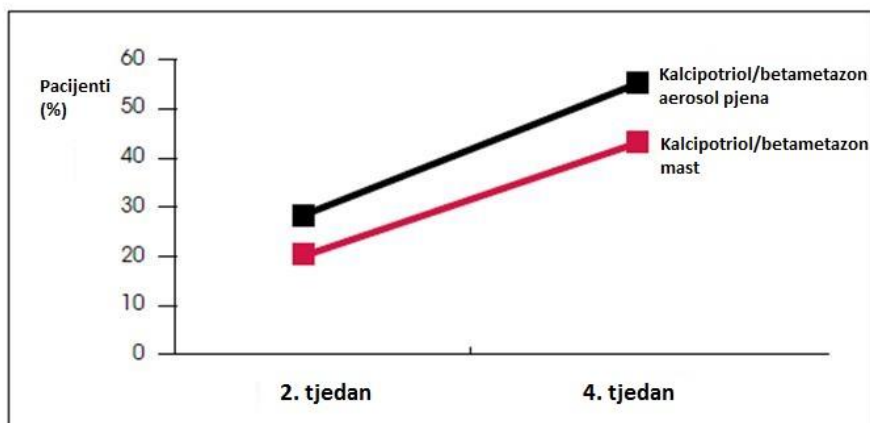
Ispitivanja topljivosti su pokazala da količina dimetiletera u pjeni osigurava da aktivne komponente budu u potpunosti otopljene unutar spremnika. Kako se pjena nanosi na kožu iz spremnika farmaceutski oblik više nije pod pritiskom te dimetileter i butan podliježu faznom prijelazu iz tekućeg u plinovito stanje i isparavaju. Nakon samo 2 minute od nanošenja na kožu jako male količine ovog propelenta se mogu naći na koži. Brzo hlapljenje navedenih komponenata osiguravaju djelatnim tvarima da budu u obliku pjene raspodijeljeni po koži u prezasićenoj otopini koja je jako stabilna i ne dovodi do kristalizacije djelatnih tvari, što je često u praksi. Iz takve stabilne prezasićene otopine veća količina kalcipotriola i betametazona difundira u kožu, ako se usporedi sa istim pripravkom u obliku masti. Zaključak je da u formulacijama u kojima su ove djelatne tvari u potpunosti otopljene difuzija, a prema tome i penetracija lijeka, poprilično nadilazi penetraciju u formulacijama u kojima je djelatna tvar djelomično suspendirana (mastima) (120).

Preliminarna *in vitro* ispitivanja penetracije na koži svinje su pokazale da je razina difuzije i penetracije obiju djelatnih tvari kontinuirano puno viša iz pjene u usporedbi s mastima (slika 17).



**Slika 17.** *In vitro* penetracija djelatnih tvari na koži svinje nakon primjene pjene i masti (Prilagođeno prema literaturnom navodu 116).

Randomizirana klinička ispitivanja usporedbe takvog pripravka s masti pokazala je bolje rezultate učinkovitosti pjene nakon 4 tjedna primjene pripravka ako se gleda postotak pacijenata koji je postigao terapijski uspjeh (potpuno ili gotovo potpuno uklanjanje psorijatičnih lezija) (54,6 % nasuprot 43 %) (119) kao što je prikazano na slici 18. Štoviše antipsorijatični učinak je ranije bio uočljiv kod pripravka u obliku aerosola nego masti indicirajući brži učinak novog farmaceutskog oblika. Unatoč većoj penetraciji, dosadašnja ispitivanja nisu pokazala nikakav utjecaj na smanjenje sigurnosti ovog pripravka niti povećanu učestalost nuspojava. Dapače pjena ima vrlo sličan sigurnosni profil kao i masti i gelovi s istim djelatnim tvarima. Lokalne reakcije nakon primjene su bile blage te se nadražaj na mjestu primjene rijetko pojavio. Nije bilo klinički značajnih promjena u serumskoj razini kalcija niti supresije hipotalamično-pituitarne osi pri ispitivanju maksimalnog sistemskog izlaganja (MUSE) bez obzira na ozbiljnost bolesti i zahvaćeni dio tijela.



**Slika 18.** Postotak pacijenata koji je postigao PGA (engl. Physicians global assessment) - procijenjen terapijski uspjeh tijekom vremena (Prilagođeno prema literaturnom navodu 117).

**Tablica 5.** Pjene dostupne na tržištu u topikalnoj terapiji psorijaze

| Vrsta pjene            | Proizvod           | Djelatna tvar               | Sastav                                                                                                                                                                                                                        | Svojstva                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vodeno-alkoholna pjena | <b>Bettamousse</b> | 0,1 % betametazon valerata  | Cetilni alkohol, citratna kiselina, etanol 60 %, polisorbitat 60, kalijev citrat, propilenglikol, pročišćena voda, stearilni alkohol                                                                                          | Alkohol u kombinaciji s tenzidima isušuje kožu. Učinak se ublažava dodatkom tvari koje djeluju emolijentno.                                                                                                                                                                               |
|                        | <b>Clarelux</b>    | 0,05 % klobetazol propionat |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                        | <b>Luxiq</b>       | 0,12% betametazon valerat   |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                        | <b>Olux</b>        | 0,05 % klobetazol propionat |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Emolijentna pjena      | <b>Olux E</b>      | 0,05 % klobetazol propionat | Citratna kiselina, cetilni alkohol, ciklometikon, izopropil miristat, tekući parafin, polioxsil 20 cetostearil eter, kalijev citrat monohidrat, propilenglikol, pročišćena voda, sorbitan monolaurat, vazelin, fenoskietanol. | Uljna faza može sadržavati bilo kakvo kozmetičko i farmaceutsko ulje. Surfactanti bi trebali biti pažljivo izabrani - ne preporučuju se ionski već neionski surfaktanti koji neće izazvati nadražaj kože. Polarna otapala djeluju kao pospješivači apsorpcije.<br><br>Gelirajuća sredstva |
|                        | <b>Sorylux</b>     | 0,005 % kalcipotriola       | Cetilni alkohol, natrijev hidrogen fosfat, dl- $\alpha$ -tokoferol, natrijev edetat, izopropilmiristat, tekući parafin, polioxsil 20 cetostearil eter, propilenglikol, pročišćena voda, stearilni alkohol, vazelin.           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                    |                 |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <b>Scytera</b>  | <b>2 % katran</b>                                                           | Miglyol 812, cetearet -20, citratna kiselina, ciklometikon, dimetikon, natrijev edetat, glicerol, hidroksipropilmetil celuloza, izopropilmiristat, fenoksietanol, kalijev sorbat, pročišćena voda, natrijev citrat, stearatna kiselina, ksantanska guma, ulje metvice. | osiguravaju željenu teksturu i razmazivost pripravka po koži. Također imaju svojstvo stvaranja filma i zadržavanja djelatne tvari na mjestu primjene. Pomoćna sredstva poput masnih alkohola i kiselina stabiliziraju emulziju i čine pjenu stabilnom. Polarna otapala se dodaju da se poveća topljivost djelatne tvari i pojača penetracija. |
|                    | <b>Kerafoam</b> | <b>30 % urea</b>                                                            | Cetearet-10 fosfat, cetearilni alkohol, diacetil fosfat, DL- $\alpha$ tokoferil acetat, natrijev edetat dihidrat, metilparaben, propilenglikol, propilparaben, pročišćena voda, natrijev dihidrogen fosfat.                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Uljna pjena</b> | <b>Enstilar</b> | <b>0,005 %<br/>kalcipotriol<br/>0,064 %<br/>betametazon<br/>dipropionat</b> | Vazelin PPG-11 stearyl eter, tekući parafin, tokoferol, BHT.                                                                                                                                                                                                           | Ulja su poznata kao destabilizatori pjena i njihova inkorporacija u pjene je veliki izazov. Uglavnom su to biljna ulja, silikonska ulja, emolijenti esteri u koncentraciji do 90 %. U ovakvim sastavima pospješivači pjene su lipofilni surfaktanti s niskom HLB vrijednošću, polimeri, voskovi, masne kiseline i alkoholi.                   |

#### **4.4. Suvremeni nanonosači u topikalnoj terapiji psorijaze**

Tradicionalni sustavi dostave topikalno primijenjenog lijeka, poput krema i masti, pokazuju puno nedostataka u terapiji psorijaze. Loša topljivost lijeka, nedovoljna terapijska koncentracija zbog slabe perkutane apsorpcije, brzi metabolizam i eliminacija, distribucija lijeka u druga tkiva u kombinaciji s visokom toksičnošću djelatne tvari su glavni razlozi nezadovoljavajućeg terapijskog ishoda.

Jedan od obećavajućih strategija rješavanja takvih problema uključuje razvoj prikladnog sustava dostave lijeka kako bi se postigla kontrolirana i lokalizirana dostava djelatne tvari ovisno o specifičnim potrebama terapije. Suvremeni nanonosači djelatne tvari u topikalnoj terapiji psorijaze osiguravaju bolju terapiju psorijaze minimalizirajući gubitak i povećavajući bioraspoloživost lijeka te posljedično i adherenciju pacijenata. Takvi sustavi dostave lijeka koncentriraju frakciju lijeka u ciljano tkivo i time smanjuju toksične učinke na preostali dio organizma.

Osim što prevladavaju fizikalno-kemijska ograničenja lijeka kao što su slaba topljivost, kratko poluvrijeme života, visoka molekularna masa, nanonosači također povećavaju penetraciju kroz rožnati sloj kože ili djeluju kao skladište iz kojeg se dermalno aktivna molekula kontrolirano i produženo oslobađa, vjerojatno zbog svoje nanometarske veličine.

Nanonosači omogućuju primjenu nižih doza djelatne tvari i manju učestalost primjene kako bi se postigao isti terapijski učinak. Štoviše niže doze također dovode do smanjenja nuspojava. Oni također mogu djelovati kao ograničavajući čimbenik sistemske apsorpcije djelatnih tvari.

Posljednjih godina brojni nanonosači su se razvijali i istraživali za dermalnu i transdermalnu dostavu lijeka. Nanonosači uključuju razne nanokoloidne čestice koje se mogu podijeliti na lipidne i polimerne nanočestice.

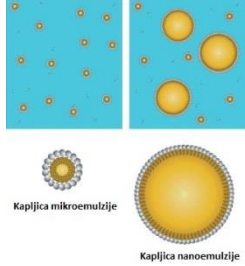
Lipidne nanočestice su prikladne za terapiju psorijaze budući da rješavaju problem neravnoteže lipida. Nakon dermalne primjene oni zahvaljujući svom sastavu lipida (masnih

kiselina) nadoknađuju nedostatne lipide rožnatog sloja te značajno povećavaju njegovu hidrataciju. Jedinstvena sposobnost vlaženja i njihova interakcija sa lipidima kože su jedan od mogućih razloga poboljšanog transporta djelatne tvari kroz kožu. Između lipidnih nanočestica daleko najpoznatiji i najbolje istraženi su liposomi. Liposomi su vezikularne čestice koje se sastoje od dvosloja fosfolipida s uklopljenim kolesterolom i stabilizatorom. Oni mogu uklapati hidrofilne, lipofilne i amfifilne lijekove te pokazuju visoku sposobnost uklapanja djelatne tvari, povećanu biokompatibilnost i kontrolirano oslobađanje lijeka. Fosfolipidi, osnovne sastavnice liposoma se jednostavno integriraju sa lipidima kože i održavaju željenu hidrataciju kako bi poboljšali penetraciju lijeka i lokalizaciju u određenom sloju kože.

Uklapanjem drugih komponenata u dvosloje fosfolipida kako bi se postigla nešto drugačija svojstva nanonosača te poboljšala penetracije djelatne tvari kroz rožnati sloj razvijene su brojne varijante vezikularnih lipidnih čestica; niosomi, etosomi i transferosomi. Etosomi i transferosomi zahvaljujući svojim specifičnim osobinama imaju jako dobru penetraciju kroz slojeve kože te se često koriste kao nosači transdermalno primijenjenih lijekova. Lipidne nanočestice koje se istražuju u terapiji psorijaze i prijenosu topikalno primijenjenih aktivnih tvari zajedno s grafičkim prikazom i glavnim svojstvima su sumirani u tablici 6.

**Tablica 6.** Lipidne nanočestice u terapiji psorijaze

| Lipidna nanočestica                           | Definicija i svojstva                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Slika |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Liposomi</b>                               | Liposomi su sustavi jednog ili više dvosloja fosfolipida s vodenim odjeljcima. Mogu biti uni ili multilamelarni sustavi. Mogu inkapsulirati i hidrofilne molekule u svojim vodenim odjeljcima kao i lipofilne unutar dvosloja te amfifilne.                                                                                |       |
| <b>Transferosomi</b>                          | Transferosomi su ultradeformabilne vezikule koje se sastoje od dvosloja fosfolipida i rubnog aktivatora dodanog u dvosloje koji dovodi do povećanja elastičnosti i olakšane penetracije vezikule kroz kožu.                                                                                                                |       |
| <b>Niosomi</b>                                | Niosomi su vezikularni sustavi koji se sastoje od neionskih surfaktanata koji se organiziraju u sferične dvosloje u vodenom mediju.                                                                                                                                                                                        |       |
| <b>Etosomi</b>                                | Etosomi su sustavi sastavljeni uglavnom od dvosloja fosfolipida poput liposoma. Njihova specifičnost leži u visokoj koncentraciji etanola. Etanol dovodi do poremećaja u strukturi membrane vezikule te omogućuje bolju permeaciju ove čestice i čini membranu vezikule rigidnijom vodeći do olakšanog prolaska kroz kožu. |       |
| <b>Krute lipidne nanočestice (SLN)</b>        | Krute lipidne nanočestice se mogu usporediti s U/V emulzijama. Dvije faze koje se međusobno ne miješaju s razlikom da se uljna faza sastoji od krutih lipida. Zbog svog savršenog i rigidnog matriksa i uzastopne rekristalizacije nemaju mogućnost uklapanja veće količine djelatne tvari.                                |       |
| <b>Nanostrukturirani lipidni nosači (NLC)</b> | Nanostrukturirani lipidni nosači se mogu usporediti sa SLN s razlikom da se lipidni matriks sastoji od smjese krutih i tekućih lipida kako bi se dobila nesavršena matriksna struktura. Time je inkapsuliranje poboljšano jer se sprječava gubitak lijeka zahvaljujući odsutstvu rekristalizacije.                         |       |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Mikroemulzije</b><br/><b>Nanoemulzije</b></p> | <p>Mikroemulzije i nanoemulzije su heterogeni sustavi u kojima se dvije faze međusobno ne mješaju, a dispergirane su jedna u drugoj zahvaljujući površinski aktivnoj tvari u obliku kapljica. Razlika u njima nastaje zbog različite metode pripreme kojom se dobivaju kapljice različitih veličina (mikro i nanoveličina).</p> |  |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

Dosadašnja ispitivanja suvremenih nanosustava u primjeni psorijatične terapije su uglavnom fokusirana na uklapanje djelatnih tvari u nanočestice, osiguranje stabilnosti cijelog sustava, njihovu karakterizaciju te proučavanje profila oslobađanja. Učinkovitost tako oblikovanih sustava se uglavnom proučava *in vitro* i *in vivo* na različitim modelima životinja te uglavnom pokazuje superiornost u odnosu na komercijalno dostupne pripravke. Također je potrebno naglasiti da postoji i nekoliko ograničenja u primjeni nanosustava poput visoke cijene izrade, potrebnog stručnog znanja proizvođača te nedostatak i veliki jaz između istraživanja i kliničkih ispitivanja koja bi dokazala i potvrdila na pacijentima dosadašnje rezultate istraživanja. Postoji tek nekoliko kliničkih ispitivanja provedenih na malom broju pacijenata koji su pokazali dobre kliničke rezultate. Sva ispitivanja topikalnih i sistemskih lijekova uklopljenih u nanosustave za terapiju psorijaze su sumirani u tablicama 7 i 8.

Istraživanje liposomskog ditranola (121) je rezultiralo razvojem jednog od rijetkih proizvoda na tržištu u terapiji psorijaze, gela koji u svom sastavu sadrži ditranol u liposomima. Takav proizvod Psorisme gel (Lifecare Innovations) je u otvorenom randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju pokazao da ditranol u reduciranoj dozi (0,5 %) uklopljen u liposomu može pokazati sličan antipsorijatičan učinak kao i komercijalno dostupan pripravak sa 1,15 % ditranola u obliku masti. Prednosti takvog pripravka, osim povećane djelotvornosti, je i smanjen nadražaj zbog znatno manje upotrebene doze te smanjena mogućnost onečišćenja kože i odjeće tijekom primjene.

Drugi proizvod u obliku nanonosača dostupan na tržištu je Lipotar TM S gel (Lifecare Innovations) koji u svom sastavu sadrži 2 % katrana i 2 % salicilatne kiseline uklopljene u mikrostrukture fosfolipida u kombinaciji s drugim lipidima koji djeluju kao nanonosači djelatnih tvari. U kombinaciji s vodom oni čine mikrostrukture koje uklapaju aktivne sastojke i omogućuju im bolju interakciju sa ciljanim mjestom djelovanja i povećanje učinkovitosti cijelog pripravka. Također štite stanice kože od iritacije i bojenja djelatnih tvari povećavajući zadovoljstvo i adherenciju pacijenata tijekom primjene.

**Tablica 7.** Nanonosači topikalno primijenjenih lijekova u terapiji psorijaze.

| Lijek                  | Pretpostavka                                                                                                                                                                                                                                  | Nanonosač                  | Napomena (literatura)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ditranol</b>        | Uklapanje ditranola u vezikule bi trebalo pomoći lokalizaciji djelovanja, poboljšati bioraspoloživost, čime bi se mogla smanjiti koncentracija primijenjenog ditranola te posljedično o dozi ovisne nuspojave kao što su iritacija i bojenje. | <b>Liposomi</b>            | Prospektivno ispitivanje 5 pacijenata od 9 nakon primjene ditranol liposomskog gela kroz 6 tjedana je imalo potpuno uklonjene psorijatične lezije. Nitko nije imao iritaciju nakon primjene i samo jedan pacijent je doživio bojenje kože koje je bilo reverzibilno (122).<br>Randomizirano dvostruko-slijepo ispitivanje 0,5 % liposomskog ditranol gela u odnosu na običnu kremu ditranola 1,15 %, salicilatne kiseline 1,15 % i katrana 5,3 % tijekom 6 tjedana. Nije bilo kliničke razlike između dva pripravka, ali puno manje lokalnih nuspojava je izazvao liposomski ditranol gel. |
|                        |                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Niosomi</b>             | <i>In vitro</i> ispitivanje permeacije na modelu miševa je pokazalo značajno veću permeaciju ditranola uklopljenog u nanočestice liposoma i niosoma u odnosu na tradicionalne kreme. Liposom se pokazao boljim od niosoma (123).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                        |                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Mikroemulzije</b>       | Mikroemulzije ditranola koje sadrže fosfolipide su pokazale visoku permeaciju kroz kožu <i>in vitro</i> . Imaju obećavajući potencijal za poboljšanje topikalne dostave ditranola (124).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kalcipotriol</b>    | Liposomi mogu povećati dostavu kalcipotriola u kožu.                                                                                                                                                                                          | <b>Pegilirani liposomi</b> | Pegiliranje liposoma stabilizira cijeli sustav. Uočeno je povećano odlaganje kalcipotriola u rožnatom sloju na modelu kože svinje (125).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kortikosteroidi</b> | <b>Betametazon dipropionat sa salicilatnom kiselinom</b>                                                                                                                                                                                      | <b>Mikroemulzijski gel</b> | Mikroemulzijski gel je pokazao bolji odgovor na upalu u odnosu na komercijalno dostupan gel <i>in vivo</i> na štakorima ( 72,1% <i>nasuprot</i> 43,9%). Povećan terapijski učinak je postignut poboljšanom penetracijom djelatne tvari kroz kožu (126).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                   |                                                                                                                                                                                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | <b>Betametazon 17-valerat</b>                                                                                                                                                                                | <b>SLN</b>                | Povećana permeacija i kontrolirano oslobađanje kortikosteroida s formiranjem rezervoara iz kojeg se lijek kontrolirano oslobađa u epidermis i gornje dijelove dermisa s minimiziranjem sistemske apsorpcije ( <i>in vitro</i> ispitivanje) (127).                                                                                    |
|                   | <b>Betametazon dipropionat i kalcipotriol</b>                                                                                                                                                                | <b>SLN-hidrogel</b>       | Kombinacija dviju djelatnih tvari betametazona i kalcipotriola u SLN pokazuje napredak sigurnosti i djelotvornosti terapije psorijaze: neznatna iritacija kože, smanjenje zadebljanja kože ( <i>in vivo</i> ) na modelu miša, lokalizirana distribucija u epidermis i dermis kože u odnosu na komercijalno dostupan pripravak (128). |
|                   | <b>Klobetazol-17-propionat</b>                                                                                                                                                                               | <b>NLC</b>                | <i>In vitro</i> ispitivanje je pokazalo da NLC klobetazola pokazuje veću akumulaciju djelatne tvari u rožnatom sloju epidermisa nakon 6 sati u odnosu na suspenziju iste djelatne tvari (129).                                                                                                                                       |
|                   | <b>Deksametazon i hidrokortizon</b>                                                                                                                                                                          | <b>Transferosomi</b>      | Veća potencija kortikosteroida uklopljenih u transferosome, smanjena učestalost doziranja zbog dužeg zadržavanja djelatne tvari u koži ( <i>in vitro</i> ) (130).                                                                                                                                                                    |
| <b>Katran</b>     | Primjenom nanonstrukturiranih nosača bi se mogla poboljšati svojstva topikalno primijenjenog katrana.                                                                                                        | <b>Fosfolipidni nosač</b> | Lecitinizirana formulacija zahvaljujući svojim osobinama (lakšem uklanjanju obojenja) bi mogla povećati adherenciju pacijenata (131).                                                                                                                                                                                                |
| <b>Takrolimus</b> | Fizikalno-kemijska svojstva takrolimusa; velika molekularna masa i visoka lipofilnost otežavaju penetraciju lijeka kroz kožu. Uklapanje takrolimusa u nanonosače bi moglo olakšati dostavu lijeka kroz kožu. | <b>Liposomi</b>           | Povećana dostava lijeka u epidermis i dermis ( <i>in vitro</i> ispitivanje) u odnosu na komercijalno dostupan pripravak (132).                                                                                                                                                                                                       |
|                   |                                                                                                                                                                                                              | <b>Etosomi</b>            | Takrolimus uklopljen u etosome pokazuje značajno veće i dublje odlaganje lijeka u epidermis nakon 24 sata u usporedbi s komercijalno dostupnim proizvodom Protopic (133).                                                                                                                                                            |
|                   |                                                                                                                                                                                                              | <b>NLC</b>                | Takrolimus uklopljen u nanostrukturirane lipidne nosače je pokazao višu stopu penetracije kroz mišju kožu u odnosu na komercijalno dostupnu mast Protopic (134).                                                                                                                                                                     |
|                   |                                                                                                                                                                                                              | <b>SLN-hidrogel</b>       | Bolja permeacija djelatne tvari iz SLN čestice u odnosu na komercijalno dostupan proizvod dovodi do pretpostavke da nanosustav poboljšava lokalizirani učinak takrolimusa (135).                                                                                                                                                     |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Transfersomi</b>  | Pomoću transfersoma veća količina takrolimusa bi mogla doprijeti do dubljih slojeva kože. Transfersomi u gelu su pokazali bolje zadržavanje djelatne tvari u odnosu na tradicionalne liposome i komercijalne kreme. <i>In vivo</i> terapija je pokazala najbrži učinak gela s transfersomima (136). |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Mikroemulzije</b> | Takrolimus uklopljen u mikroemulziju pokazuje veću bioraspoloživost u dermisu u odnosu na komercijalno dostupan proizvod na tržištu koji pokazuje sporije oslobađanje lijeka i zadržavanje u višim slojevima kože. Nije uočena iritacija nakon primjene pripravka (137).                            |
| <b>Tretinoin</b> | Primjena tretinoina je povezana sa nizom nuspojava (eritem, ljuštenje, iritacija) nakon topikalne primjene. Njegova niska fotostabilnost i velika lipofilnost predstavljaju izazov u topikalnoj dostavi ovog lijeka. S biokompatibilnim lipidnim nanonosaićima bi se ovi izazovi mogli prevladati. | <b>Liposomi</b>      | Bolja učinkovitost u odnosu na komercijalno dostupne pripravke. Oprez kod etosoma. Zbog sadržaja alkohola može djelovati dodatno nadražujuće na kožu (138).                                                                                                                                         |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Etosomi</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>SLN</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>NLC</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Nanonosaići se također intenzivno istražuju za dostavu sistemski primijenjenih lijekova u terapiji psorijaze čija dugotrajna primjena je povezana s brojnim neželjenim nuspojavama koje negativno utječu na adherenciju pacijenata.

Metotreksat je antimetabolit, sintetski kemijski analog folne kiseline koji je odobren u terapiji umjerene psorijaze. On kompetitivno inhibira dihidrofolat reduktazu te posljedično dovodi do prekida sinteze DNA i RNA. Kada ova pojava zahvati T stanice i keratinocite nastaje imunomodulatorni i antiproliferativni učinak metotreksata.

Primijenjen oralno i parenteralno nakon kontinuirane upotrebe može izazvati brojne nuspojave kao što su mukozna ulceracija, stomatitis, supresija koštane srži, te jetrena fibroza i ciroza. Zato bi topikalno primijenjen metotreksat bio superioran u odnosu na druge putove primjene ciljanom dostavom lijeka izravno u kožu i zaobilazanjem cirkulacije kojim bi se minimalizirale sistemske nuspojave. Pokušaji primjene topikalnog pripravka koji u svom sastavu sadrži metotreksat (0,25 %, 0,5% i 1 %) su pokazali da topikalno primijenjen metotreksat

zbog svoje visoke hidrofilnosti i disocijacije pri fiziološkom pH pokazuje jako slabu penetraciju kroz kožu. Brojni nanonosači se istražuju kako bi se povećala penetracija topikalno primijenjenog metotreksata i izbjegla ograničenja poput male sposobnosti uklapanja lijeka u nanonosač ili pak gubitak lijeka iz nosača tijekom skladištenja.

Ciklosporin, potentni oralni imunosupresiv poznat je po redukciji imunološkog sustava selektivnom interferencijom sa T-stanicama. Primijenjen oralno manje od 1 % dospijeva u kožu, a uz to uzrokuje brojne sistemske nuspojave. Najčešće su nefrotoksičnost, hipertenzija, gingivalna hiperplazija i povećan rizik za nastanak karcinoma. Također pri pokušaju topikalne primjene pokazuje jako slabu mogućnost penetracije zbog svoje velike molekularne mase, te kompleksne ciklične strukture.

Acitretin, metabolit vitamina A je kao oralno primijenjen lijek indiciran u terapiji teške psorijaze zbog svojih mnogobrojnih fizioloških učinaka kao što su regulacija rasta i diferencijacije epitelnih stanica, proizvodnja sebuma i sinteze kolagena. Vezivanjem na RAR i RxR receptore u jezgri stanice modulira transkripciju gena koji kodiraju proteine uključene u razvoj psorijatične lezije. Njegova oralna primjena je ograničena zbog sistemskih nuspojava i teratogenog učinka.

Topikalna primjena acitretina može umanjiti sistemske nuspojave te povećati lokalnu bioraspoloživost lijeka u kožu. Njegova iskoristivost u topikalnoj primjeni je jako ograničena zbog nekoliko nedostataka kao što su iritacija kože, jako niska topljivost u vodi, i jako visoka nestabilnost uz prisutnost zraka, svjetlosti i topline. Niska topljivost acitretina u vodi može ograničiti njegovo uklapanje u prikladnu podlogu, dok slaba fotostabilnost može učiniti topikalno primijenjen acitretin neučinkovitim. Također topikalno primijenjen acitretin često dovodi do lokalne iritacije i nastanka eritema, ljuskanja i žarenja te povećava osjetljivost na sunce na mjestu primjene, što često ograničava prihvatljivost ovog lijeka. Primjenom acitretina u nanonosaču bi se uspjele zaobići negativne sistemske nuspojave te poboljšati fizikalna svojstva djelatne tvari i naravno učinkovitost pripravka.

**Tablica 8.** Nanonosači sistemski primijenjenih lijekova u terapiji psorijaze.

| Lijek              | Nanonosač                    | Napomena (literatura)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metotreksat</b> | <b>Deformabilni liposomi</b> | Deformabilni liposomi koji u svom sastavu sadrže kalijev glicerizinat su pokazali najveću dostavu metotreksata u dermis (50 %) kroz kožu svinje. Deformabilni liposomi koji u svom sastavu sadrže oleinsku kiselinu su <i>in vitro</i> pokazali bolju penetraciju metotreksata u kožu u odnosu na druge liposome (139).                                                                                                                                                                                 |
|                    | <b>Etosomi</b>               | Metotreksat uklopljen u etosome poboljšava transdermalni prijenos lijeka u <i>in vitro</i> ispitivanju kroz kožu te predstavlja obećavajuću metodu dermalnog i transdermalnog prijenosa metotreksata (140).                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                    | <b>Niosomi</b>               | Ciljana dostava metotreksata u kožu mogla bi se postići primjenom topikalnog metotreksata uklopljenog u niosome. <i>In vivo</i> ispitivanje dostave lijeka u kožu je pokazalo povećanu dostavu lijeka iz niosoma u odnosu na običnu otopinu i potvrdila sigurnost topikalno primijenjenog niosomalnog metotreksata. Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje na 10 pacijenata je pokazalo bolji učinak niosomalnog gela metotreksata u odnosu na placebo i obični topikalni pripravak (141). |
|                    | <b>NLC gel</b>               | <i>In vivo</i> ispitivanje na životinjama je pokazalo da metotreksat uklopljen u gelu u nanolipidni nosač ima višu penetraciju aktivne tvari i polagano oslobađanje u odnosu na pripravke sa slobodnim metotreksatom te je pokazao bolje učinke u odnosu na običan gel (142).                                                                                                                                                                                                                           |
|                    | <b>SLN gel</b>               | <i>In vitro</i> ispitivanje je pokazalo veću akumulaciju lijeka u koži. Dvostruko slijepo kliničko ispitivanje na 24 pacijenta u periodu od 6 tjedana je pokazalo poboljšanje nakon primjene SLN metotreksata u odnosu na obični gel te smanjenje nuspojava (143).                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Ciklosporin</b> | <b>Etosomi</b>               | Formulacija etosoma s uklopljenim ciklosporinom koja sadrži 10 % etanola je pokazala bolju penetraciju kroz rožnati sloj u usporedbi s vezikulom bez etanola (144).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                    | <b>Liposomi</b>              | Randomizirano ispitivanje na 38 pacijenta koji su primali ili 2 % liposomski gel ciklosporina, placebo lipogel, 2 % kremu ciklosporina ili 0,05 % kremu klobetazol propionata kroz 14 tjedana. Potpuno uklanjanje psorijatičnih lezija kod 41 % pacijenata s liposomskim ciklosporinom u odnosu na 85,7 % pacijenata koji su primali kortikosteroid. Kod placebo grupe ili obične kreme ciklosporina nije došlo do mjerljivog poboljšanja (148).                                                        |
|                    | <b>PLGA nanočestice</b>      | <i>In vitro</i> ispitivanje permeacije na koži štakora je pokazalo povećanu penetraciju lijeka kroz kožu i to pilosebacealnim putem (145).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                  |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Acitretin</b> | <b>NLC</b> | In vitro ispitivanje je pokazalo veću dostavu acitretina iz NLC u kožu u odnosu na obični gel (80 % <i>nasuprot</i> 46,2 %).<br>Kliničko ispitivanje na 12 pacijenata je pokazalo poboljšani terapijski odgovor i smanjenje lokalnih nuspojava jednom dnevno u odnosu na gel sa slobodnim acitretinom dvaput dnevno (146). |
|------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Također posljednjih godina intenzivno se istražuje primjena siRNA genske terapije kao novi pristup liječenju psorijaze. Genska terapija sa siRNA je post-transkripcijski proces utišavanja koji koči ekspresiju specifičnih gena. Takva mala interferirajuća RNA (siRNA) je dvolančana molekula sposobna da interferira s ekspresijom određenih gena zahvaljujući komplementarnosti sa sekvencom nukleotida dovodeći do degradacije mRNA nakon transkripcije i blokiranja translacijskog koraka. Ovaj obećavajući pristup genskoj terapiji bi bio odličan korak pri ciljanju TNF- $\alpha$  koji uzrokuje kroničnu upalu i stat 3 transkripcijskog faktora koji aktivira proliferaciju keratinocita. Do današnjega dana ovaj terapijski pristup nije u praksi, zbog velikog problema topikalne primjene siRNA genske terapije. Kao zanimljivo rješenje se nameću upravo nanonosači, kao sigurno rješenja za učinkovitu dostavu siRNA s poboljšanom penetracijom izravno u kožu.

## 4.5. Novi lijekovi u topikalnoj terapiji psorijaze

Nedavna otkrića i poboljšano razumijevanje imunopatogeneze psorijaze je dovelo do značajnog napretka u terapiji psorijaze. Saznanja o povezanosti i ulozi citokina u upalnim bolestima su dovela do razvoja biološke terapije. Posljednjih godina je nekoliko staničnih i molekularnih medijatora bitnih za razvoj psorijaze identificirano. Oni uključuju TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-23 i IL-17. Ograničavajući interakciju navedenih citokina s njihovim ciljnim receptorima (razvojem monoklonskih protutijela i topljivih receptora) postignuta je nova uspješna terapija (150).

Ipak takav suvremeni oblik terapije ima nekoliko nedostataka:

- Novi lijekovi uglavnom zahtijevaju parenteralnu primjenu koja je pacijentima često neprihvatljiva i razlog je prestanka liječenja.
- Tijekom kontinuirane terapije može doći do smanjenog odgovora na lijek koje neće dovesti do željenog terapijskog cilja.
- Biološki lijekovi s dugim poluvremenom života mogu povećati rizik razvoja infekcija i karcinoma.
- Njihova cijena je često iznad mogućnosti pojedinca i cijelog zdravstvenog sustava.

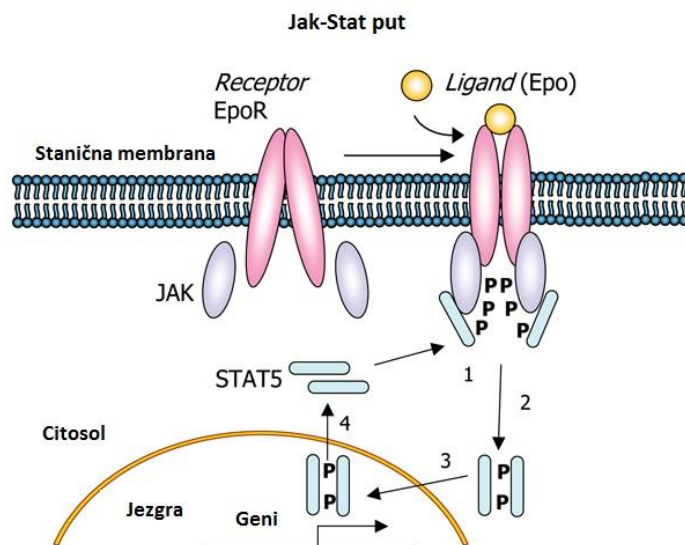
Budući da citokini nakon vezivanja na svoje specifične receptore potiču cijeli niz signalnih reakcija unutar stanice, novija istraživanja su se fokusirala na identifikaciju unutarstaničnih supstrata koji su uključeni u kaskadu signalnih reakcija u stanici. Ti supstrati i njihova enzimatska aktivnost su se pokazali kao odlični ciljevi moduliranja odgovora stanice na citokine (151). U kliničkim ispitivanjima se nalazi nekoliko malih molekula, unutarstaničnih modulatora, koji blokiraju prijenos signala u stanici nakon vezivanja upalnih citokina na receptore na površini stanice.

#### 4.5.1. Inhibitori Janus kinaza

Janus kinaze su podskupina citoplazmatskih protein kinaza presudnih za početak signalnog puta aktiviranog vezivanjem citokina na receptore ciljnih stanica. Oni djeluju kao drugi glasnici prijenosa izvanstaničnog signala unutar stanice. Uključeni su u fosforilaciju transkripcijskih proteina, jednog od ključnih koraka u prijenosu staničnog signala. Obitelj Janus kinaza se sastoji od 4 člana; JAK1, JAK2, JAK3 i Tirozin kinaze 2 (TYK 2).

Različiti učinci citokina na stanice su potaknuti vezivanjem citokina na njihove specifične receptore i posljedično prijenosa signala unutar stanice. Različite kombinacije parova JAK-a aktiviraju razne transkripcijske (STAT) proteine što utječe na ekspresiju brojnih gena uključenih u staničnu proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu kao i razvoj i funkciju brojnih imunoloških stanica (152). Smatra se da je aktivacija JAK1 povezana s IFN, IL-6 i IL-10 receptorom (153). JAK2 je prvenstveno vezana za hematopoetske receptore te IL-12 i IL-23, dok dimerizacija JAK3 s JAK1 je selektivno potaknuta aktivacijom receptora IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 i IL-21 koji su osnovni za funkciju limfocita. TYK2 je povezan s IFN, IL-12, IL-23 u kombinaciji s JAK2. Smatra se da JAK-STAT signalni put utječe na ekspresiju više od 65 gena ili oko 5 % transkriptoma psorijaze odgovornih za ključne stanične osobine te bolesti.

JAK-STAT signalna kaskada se sastoji od tri glavne sastavnice; receptora na površini stanice, Janus kinaze i transkripcijskih proteina (STAT) što je prikazano na slici 19. Nakon vezivanja citokina za njihove specifične receptore I ili II, receptori podliježu oligomerizaciji. Budući da receptoru samome nedostaje intrinzična kinazna aktivnost, takva oligomerizacija aktivira Janus kinaze (Jak) koji se prvo vezuju u paru na receptor, autofosforiliraju, te zatim fosforiliraju tirozin na receptorskom lancu. To osigurava vezno mjesto za transkripcijske proteine (STAT) koji se također vežu i fosforiliraju. Tako aktivirani transkripcijski proteini (STAT) se zatim dimeriziraju i translociraju unutar jezgre gdje utječe na transkripciju DNA i regulaciju ekspresije gena, staničnu aktivaciju, proliferaciju i preživljavanje.



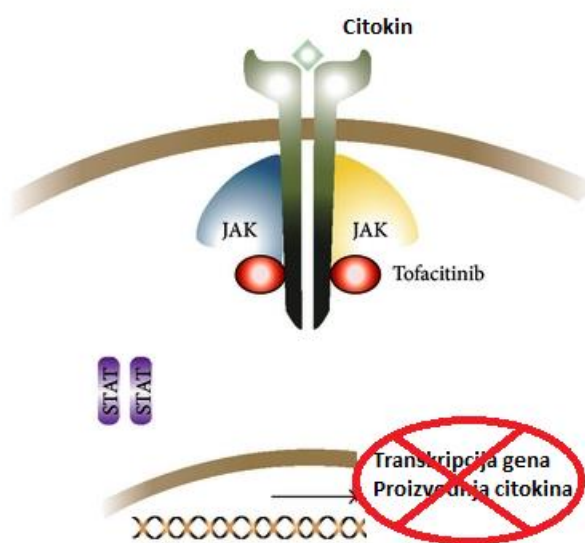
**Slika 19. Jak-Stat signalni put.** Stat molekule su neaktivni kao monomeri i njihova aktivacija uključuje fosforilaciju i dimerizaciju. Vezivanje liganda na receptor rezultira fosforilacijom Jak-a. Monomerni Stat se aktivira i prenosi na aktivirani receptor gdje se i on fosforilira te nakon toga dimerizira i putuje prema jezgri stanice. U jezgri stanice se veže na promotorsku regiju ciljanog gena. Nakon disocijacije STAT molekule se defosforiliraju i izlučuju u citoplazmu (Prilagođeno prema literaturnom navodu 154).

Tofacitinib (JAK1 i JAK3 inhibitor) te ruksolitinib (JAK1 i JAK2 inhibitor) su dva inhibitora Janus kinaza koji se trenutno temeljito istražuju. Blokiranje ovih enzima, koji su sastavni dio proupalnog signalnog puta, dovodi do promjene u imunom odgovoru i supresiji abnormalne aktivnosti upalnih reakcija u bolestima kao što je psorijaza.

Tofacitinib selektivno inhibira JAK3 i JAK1 koji su pronađeni u T i B limfocitima, NK stanicama i mastocitima (155). Na mišjem modelu tofacitinib je suprimirao ekspresiju receptora IL-23, IL-17A, IL-17F i IL-22 kada su T stanice bile stimulirane s proinflammatornim citokinima kao što su IL-6 i IL-23. Inhibicija IL-23 receptora je dovela do suprimiranja Th17 stanične diferencijacije. Tofacitinib se uvelike istražuje kao oralni lijek u terapiji psorijaze te daje obećavajuće rezultate u III fazi kliničkih ispitivanja. Također se istražuje kao topikalni pripravak.

U II fazi kliničkih ispitivanja mast tofacitiniba u koncentraciji od 2 % je pokazala obećavajuće rezultate. Statistički značajno poboljšanje je uočeno primjenom 2 % tofacitinib masti u odnosu na samu podlogu (54,4 % *naspram* 41,5 %) (156). Iako su sistemske koncentracije tofacitiniba nakon topikalne primjene bile uočene, serumska razina tofacitiniba je bila za 40

jedinica niža nego koncentracija postignuta s najnižom dozom oralno primijenjenog tofacitiniba. Tofacitinib se dobro podnosio i pokazao je dobar sigurnosni profil. 25 od 71 pacijenata je prijavilo neželjene nuspojave koje su uglavnom bile blage i bezopasne. Najčešće su to bile infekcije urinarnog trakta te nazofaringitis. Iako su potrebna daljnja istraživanja sigurnosti i djelotvornosti navedenog topikalnog pripravka dosadašnji rezultati pokazuju da bi tofacitinib mogao biti sigurna, djelotvorna i dobro tolerirana topikalna alternativa postojećoj terapiji.



**Slika 20. Mehanizam djelovanja tofacitiniba.**

Citokin vezivanjem na receptor na površini stanice dovodi do njegove polimerizacije. Tofacitinib inhibira fosforilaciju i aktivaciju Janus kinaza. Janus kinaze ne mogu fosforilirati receptor te ne može doći do vezivanja transkripcijskog proteina (STAT). Budući da se transkripcijski proteini nisu aktivirali, transkripcija gena je inhibirana (Prilagođeno prema literaturnom navodu 157).

Ruksolitinib je drugi JAK inhibitor koji selektivno inhibira JAK1 i JAK2 posljedično blokirajući STAT3 fosforilaciju. Kao oralni lijek je odobren u terapiji mijelofibroze. Budući da inhibira nekoliko citokina uključenih u signalne Th1 i Th17 puteve (IL-6, IL-12, IL-22, IL-23 i IFN- $\gamma$ ) koji igraju ključnu ulogu u patogenezi psorijaze također se u ovoj indikaciji intenzivno istražuje. Na mišjem modelu topikalna primjena ruksolitiniba je smanjila infiltraciju limfocita i proliferaciju keratinocita, također inhibirajući akantozu i proizvodnju IL-22 potaknutu intradermalnim IL-23. Sigurnost, djelotvornost, podnošljivost i farmakokinetika su bili praćeni u II fazi kliničkih ispitivanja na 28 pojedinaca s ograničenom plak psorijazom. Uspoređivane su tri koncentracije topikalnog ruksolitiniba u kremi (0,5 %, 1% jednom dnevno te 1,5 % dvaput

dnevno) s kremom kalcipotriola 0,005 %, betametazon dipropionatom 0,05 % te samom podlogom u periodu od 28 dana. Oba pripravka s 1 i 1,5 % ruksolitinihom su pokazala djelotvornost u terapiji psorijaze s kliničkim poboljšanjem lezijske vrijednosti većom od 50 %. Štoviše pripravak s najvećom koncentracijom je pokazao najveće smanjene lezijske vrijednosti u usporedbi s podlogom i pripravkom kalcipotriola. Topikalna primjena ruksolitiniha je dobro podnesena i nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Plazmatske koncentracije nakon topikalne primjene su bile značajno niže od onih koje se smatraju farmakološki aktivnim zbog čega se smatra da topikalni ruksolitinib neće izazvati sistemske nuspojave.

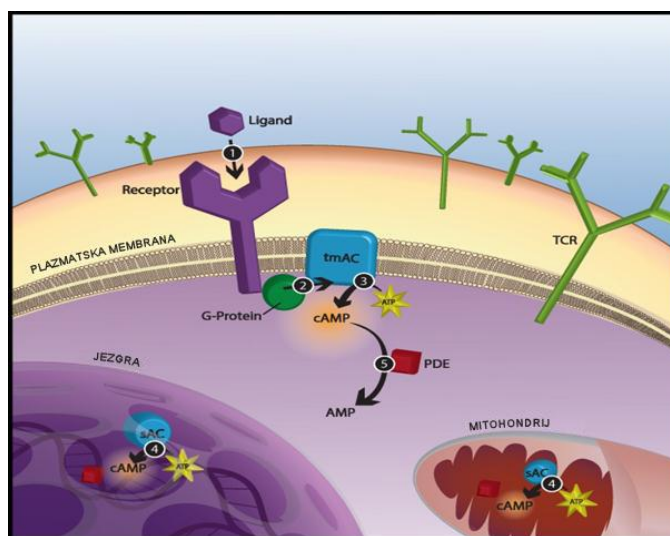
U fazi IIb kliničkih ispitivanja koje je uključilo 200 pacijenata s blagom do umjerenom psorijazom ruksolitinib krema u tri koncentracije (0,5%, 1% i 1,5 %) se uspoređivala s podlogom u periodu od tri mjeseca (156). PASI poboljšanje je uočeno kod 40 % pacijenata u usporedbi s placebo grupom (1 %). Lokalna iritacija je bila češća u placebo grupi u odnosu na topikalni pripravak dok je pojava respiratornih infekcija bila češća u grupi koja je primjenjivala 1 % kremu (6,7% *naspram* 2%) (156).

Ispitivanje na 25 pacijenata s aktivnom stabilnom plak psorijazom je provedeno s namjerom procjene sigurnosti i djelotvornosti ruksolitinib 1,0 i 1,5 % kreme primijenjene jednom ili dvaput dnevno u periodu od 4 tjedna. Promjene u STAT 3 fosforilaciji i promjene u lokalnim markerima upale u krvi te uzorku kože nakon primjene ruksolitiniba su također bile praćene. Epidermalna hiperplazija i dermalna upala su bile smanjene kod većine pacijenata pokazujući da ovaj pripravak djeluje na brojne vrste stanica uključene u patogenezu psorijaze. Štoviše normalizacija transkripcijskog profila (smanjena Th17 limfocit aktivacija, aktivacija dendritičnih stanica, epidermalna hiperplazija) je uočena nakon 28 dana primjene korelirajući sa smanjenjem lezijske vrijednosti (155).

#### 4.5.2. Inhibitori fosfodiesteraza

Ciklični adenzin monofosfat (cAMP) je gotovo sveprisutan drugi glasnik koji regulira brojne stanične funkcije, od metabolizma do oblika stanice i ekspresije gena. Između ostalog regulira i brojne ključne putove koji utječu na imunološki sustav. cAMP signalni putovi se stvaraju kao odgovor različitih izvanstaničnih poticaja i prenose s barem tri vrste različitih cAMP efektorskih proteina; protein kinaza A, izmijenjenih proteina aktiviranih s cAMP (engl. *exchange protein activated by cAMP*), ciklički nukleotid usmjerenih ionskih kanala.

cAMP se proizvodi od strane dviju različitih klasa adenilil ciklaza; dobro poznatih transmembranskih adenilil ciklaza (tmAC) i topljivih unutarstaničnih adenilil ciklaza (sAC). Transmembranske adenilil ciklaze su uvijek smještene u plazmatskoj membrani i stimulirane G-protein povezanim receptorima. Jednom generiran, bez obzira na izvor, cAMP se razgrađuje pomoću brojnih fosfodiesteraza (PDE) koje su smještene u blizini efektorskih stanica cAMP-a. Na slici 21. je ilustrirano dosadašnje shvaćanje cAMP signalne kaskade u stanicama sisavaca.



**Slika 21.** Kao odgovor na izvan ili unutarstanične stimulanse cAMP se stvara u različitim dijelovima stanice uključujući staničnu membranu, jezgru ili mitohondrij. Adenilil ciklaze stvaraju cAMP iz ATP-a dok ga fosfodiesteraze razgrađuju na adenzin monofosfat (AMP).

Vezivanjem liganda na receptor stanice, aktivira se putem G-proteina transmembranska adenilil ciklaza i dolazi do stvaranja cAMP-a iz ATP-a. Unutar stanice u jezgri ili mitohondriju cAMP se stvara pomoću topljive adenilil ciklaze kao odgovor na promjene u metabolizmu ili pH. U oba slučaja cAMP signal nestaje kada se cAMP razgradi na AMP putem fosfodiesteraza (Prilagođeno prema literaturnom navodu 158).

Djelovanje cAMP-a uvelike ovisi o tipu stanice i samom signalu. S nedavnim otkrićem citosolne adenilil ciklaze i njene široko rasprostranjenosti u tkivima, kompleksnost cAMP signalnog puta je samo narastao potičući dodatni interes oko još neotkrivenih uloga cAMP signalnog puta. Osim u stanicama imunološkog sustava, cAMP i njegovi efektorski proteini imaju razne uloge u različitim stanicama kože poput keratinocita, melanocita i fibroblasta.

cAMP igra izravnu i bitnu ulogu u upalnom putu preko T i drugih imunoloških stanica. Unutar tih stanica povećana razina cAMP-a suprimira proizvodnju raznih proinflammatoryh medijatora uključujući TNF- $\alpha$ , IFN- $\beta$  i  $\gamma$ , IL-12 obitelji, inducibilne NO sintaze, leukotriena  $\beta_4$ , dok potiče oslobađanje protuupalnih medijatora kao što je IL-10 i supresora signaliziranja citokina-3.

Utjecaj cAMP-a u patogenezi psorijaze je uočen nakon što su ispitivanja pokazala značajno smanjenje cAMP-a u psorijatičnom epidermisu u usporedbi sa normalnom kožom. Također je bilo značajno saznanje da farmakološko povećanje intracelularnog cAMP-a može suprimirati epidermalnu proliferaciju. Budući da ima različitih putova signaliziranja cAMP-a, još uvijek nije poznato koji je put odgovoran za imunoregulatorni učinak ovih stanica, ali je poznato da ključnu ulogu imaju enzimi fosfodiesteraze koji određuju koncentraciju cAMP-a u stanicama.

Postoji 11 različitih obitelji fosfodiesteraza koji se razlikuju po svom učinku i tkivnoj specifičnosti. Samo PDE4, PDE7 i PDE8 specifično razgrađuju cAMP i između njih samo tip 4 fosfodiesteraze je pokazao značajnu ulogu u regulaciji imunološkog sustava.

PDE4 je izrazito eksprimiran u brojnim imunološkim stanicama uključujući dendritične stanice, T i B limfocite, makrofage, monocite, neutrofile te je pokazao značajnu ulogu u aktivaciji imunološkog sustava. Zbog svoje prisutnosti u imunološkim stanicama PDE4 obitelj enzima predstavlja obećavajuću metu u terapiji kožnih upalnih stanja. Prema tome PDE4 inhibicija rezultira povećanom razinom cAMP-a, inhibicijom NF- $\kappa\beta$  te dovodi do smanjene razine TNF- $\alpha$  i drugih proinflammatoryh citokina (IL-1, IL-8, IL-12, IL-23) te povećane razine protuupalnih medijatora u gotovo svim stanicama.

Apremilast, oralni fosfodiesteraza 4 inhibitor je već odobren od strane FDA u terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa, dok se topikalni fosfodiesteraza 4 inhibitori još razvijaju i nalaze u II fazi kliničkog istraživanja.

Krisabolol ili AN-2728 (Anacor Pharmaceuticals Inc) je molekula koja u svom sastavu sadrži bor, a koja djeluje kao kompetitivni, reverzibilni PDE4 inhibitor vezujući se na njegovo katalitično mjesto sprječavajući oslobađanje nekoliko upalnih citokina poput IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 i IL-23.

Trenutno je u kliničkom razvoju u obliku topikalnog pripravka. U prvoj fazi Ib kliničkog ispitivanja u kojoj je bilo uključeno 12 pacijenata, krisabolol (5 % mast ili krema) se uspoređivao s pripravkom takrolimusa 0,1% i betametazon valerata 0,1% te podlogom. Značajno smanjenje debljine psorijatične lezije je bilo uočeno za oba pripravka AN-2728 u usporedbi s podlogom (54 % *naspram* 0%) te s takrolimusom (48 %), dok je ipak pripravak betametazon valerata pokazao bolje rezultate (72 %) (155).

Samoprimjena krisabolol 5 % masti dva puta dnevno kroz 4 tjedna se procjenjivala u fazi IIa kliničkog ispitivanja kod 35 pacijenata s plak psorijazom. Za sve pacijente dva plaka usporedive veličine i cjelokupne ozbiljnosti su bili izabrani: jedna lezija se tretirala s pripravkom druga sa samom podlogom. Nakon 4 tjedna primjene značajno veći postotak pacijenata je pokazao poboljšanje u cjelokupnoj vrijednosti ozbiljnosti ciljanog plaka (engl. Overall target plaque severity score; OTPSS) u usporedbi s grupom koja je dobivala samo podlogu (40% *naspram* 5 %) (159).

Faza IIb kliničkih ispitivanja uključila je 30 pacijenata kako bi se procijenila sigurnost i učinkovitost 5 % masti dva puta dnevno kroz 12 tjedana. 13 % pacijenata je postiglo potpuno izlječenje dok se njih 43 % smatralo gotovo izliječenim. Sigurnosni profil takvog pripravka se smatra povoljnim i jako dobro podnesenim, budući da nikakve ozbiljne sistemske ni lokalne nuspojave ili promjene u laboratorijskim nalazima nisu uočene (155). Iako dosada pokazuje terapijski potencijal kao nesteroidna alternativa topikalnom liječenju psorijaze, ipak su potrebne dodatna i veća ispitivanja da se procjeni dugoročna sigurnost i učinkovitost.

## 5. ZAKLJUČAK

Psorijaza je kompleksna, mnogosustavna bolest koju karakteriziraju eritematozna, ljuskava područja kože. Uz kožu može zahvatiti brojne organe i značajno narušiti kvalitetu života bolesnika.

Topikalna terapija predstavlja terapiju izbora za većinu pacijenata s blagim oblikom psorijaze, kao i za one s uznapređovalom bolešću u kombinaciji s biološkom, foto ili sistemskom terapijom.

Topikalna terapija psorijaze obuhvaća niz pripravaka koji imaju različitu učinkovitost i sigurnost primjene te se preporučuju u različitim fazama bolesti. Najučinkovitiji topikalni pripravci uključuju kortikosteroide, analoge vitamina D te njihove kombinacije. Tazaroten, retinoid III generacije, pokazuje također visoku učinkovitost dok katran, ditranol te keratolitički i emolijentni pripravci imaju sekundarnu ulogu u terapiji psorijaze i rijetko se primjenjuju kao monoterapija ili prva linija izbora zbog svoje slabe učinkovitosti i/ili nepoželjnih svojstava. U off-label statusu su također i nesteroidni imunomodulatori (takrolimus i pimekrolimus) koji mogu povoljno djelovati na uklanjanje psorijatičnog plaka na osjetljivim područjima preгиба i lica.

Navedeni topikalni pripravci su u praksi pokazali često nezadovoljavajuće terapijske rezultate. Oni su uglavnom posljedica niske učinkovitosti djelatne tvari, učestalih nuspojava, visoke toksičnosti pri dugotrajnoj primjeni, nezadovoljavajućih kozmetičkih svojstava topikalnih pripravaka. Svi navedeni nedostaci topikalne terapije negativno utječe na adherenciju pacijenata i još više pridonose smanjenju terapijskog uspjeha.

Posljednjih godina istražuju se brojne nove opcije topikalne terapije kako bi se prevladali navedeni nedostaci.

S napretkom u razumijevanju patogeneze psorijaze razvijaju se nove male molekule, unutarstanični modulatori, koji selektivno ciljaju točno određene patološke putove psorijaze te zaustavljaju cijelu kaskadu reakcija koje bi dovele do razvoja i širenja psorijatične upale. Postoji nada da će se na ovaj način razviti ciljana terapija s boljim sigurnosnim profilom,

povećanom učinkovitošću i poboljšanom podnošljivošću. Početni rezultati istraživanja novih djelatnih tvari se čine obećavajućima, iako je potrebno naglasiti da se oni nalaze tek u II fazi kliničkog ispitivanja te da dugotrajnija ispitivanja na većem broju pacijenata koja bi utvrdila učinkovitost i sigurnost novih molekula još nedostaju kao i usporedna ispitivanja (head-to-head) s već postojećim topikalnim pripravcima na tržištu kojima bi se pokazala njihova superiornost.

Kao alternativa novim lijekovima također se razvijaju novi farmaceutski oblici već postojećih djelatnih tvari kako bi se poboljšala topikalna terapija psorijaze. Tradicionalni farmaceutski oblici (masti i kreme) s okluzivnim učinkom zbog svojih kozmetičkih svojstava negativno utječu na adherenciju pacijenata rezultirajući smanjenom učinkovitošću cijele terapije. Novija saznanja su pokazala da farmaceutski oblici bez okluzivnih osobina mogu osigurati bolju ili jednaku penetraciju djelatnih tvari, a zahvaljujući svojim kozmetičkim svojstvima i poboljšati prihvatljivost i adherenciju pacijenata. Pjene postepeno postaju istaknuti farmaceutski oblici za dostavu topikalnih djelatnih tvari, osobito kortikosteroida, analoga vitamina D i njihovih kombinacija osiguravajući inovativnu, jednostavnu i modernu alternativu kremama i mastima.

Drugi način poboljšanja učinkovitosti već postojećih djelatnih tvari u topikalnoj terapiji psorijaze je razvoj suvremenih prikladnih nanosustava dostave lijeka kojima bi se postigla kontrolirana i lokalizirana dostava djelatne tvari ovisno o specifičnim potrebama terapije. Pretpostavka je da suvremeni nanonosači djelatne tvari osiguravaju bolju terapiju psorijaze minimalizirajući gubitak i povećavajući bioraspoloživost lijeka te posljedično i adherenciju pacijenata. U dosadašnjim ispitivanjima navedeni sustavi su pokazali značajno povećanje dostave lijeka na ciljano mjesto u koži koji bi doveo do poboljšanog terapijskog ishoda, uz niže koncentracije djelatne tvari, smanjenu učestalost primjene i manje nuspojava.

Unatoč jako velikom naporu uloženom u razvoj nanosustava i provedenim pretkliničkim ispitivanjima, samo nekoliko malih kliničkih ispitivanja je provedeno kako bi se dokazao njihov klinički učinak u smislu djelotvornosti i sigurnosti. Postoji potreba za daljnjim

istraživanjem nanosustava za dostavu antipsorijatične terapije i određivanja njihovog kliničkog značaja kao i industrijski scale-up u proizvodnji navedenih potencijalnih nosača.

## 6. LITERATURA

1. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T i sur. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):704-708.
2. Prevalencija psorijaze u Hrvatskoj. Dostupno na: <http://www.drustvo-psorijaticara.hr/psorijaza.html>  
Pristupljeno 01. rujna 2016.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systemic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):377-385.
4. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol* 2011;11(9):584-596.
5. Kaštelan M, Massari LP. Nove spoznaje o imunogenetici psorijaze. *Med Jad* 2007;37(3-4):73-76.
6. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeočić R i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. *Liječ Vjesn* 2013;135:195-200.
7. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827–851.
8. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564–569.
9. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 2009;206:1983–1994.
10. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol* 2016;38:11-27.
11. Chu C, Meglio P, Nestle F. Harnessing dendritic cells in inflammatory skin disease. *Semin Immunol* 2011;23(1):28-41.
12. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis-new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(1-2):11-9.
13. Villanova F, Meglio P, Nestle F. Targeted therapies and biomarkers for personalized treatment of psoriasis. U: Bieber T, Nestle F. *Personalized treatment options in dermatology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg;2015, str.77-100.

14. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:30-36.
15. Gaspari A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;54:67-80.
16. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 1997;15:749-795.
17. Sano S. Psoriasis as barrier disease. *Dermatologica Sinica* 2015:1-6.
18. Henseler T. Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998;290:463-76
19. Plak psorijaza. Dostupno na:  
[http://www.dandermpdv.is.kkh.dk/atlas/5-14-3.html?zoom\\_highlight=psoriasis](http://www.dandermpdv.is.kkh.dk/atlas/5-14-3.html?zoom_highlight=psoriasis)  
Pristupljeno 17. lipnja 2016.
20. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN i sur. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007;156:258-262.
21. Morris-Jones M. Psoriasis. U: Morris-Jones M. *ABC of Dermatology*. 6th ed. John Wiley & Sons;2014, str. 11-25.
22. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-1204.
23. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S i sur. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-632.
24. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo* 2007;59:40-45.
25. Psoriasis. U: Weller RB, Hamish JA, Mann H i sur. *Clinical dermatology* 5 th ed. John Wiley& Sons, Ltd; 2015, str. 52-67.
26. Jiaravunthisan MM, Sasseville D, Vender RB i sur. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad dermatol* 2007;57:1-27.
27. van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 1998;197:326–334.
28. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis:a review of current topical treatment options. *JEADV* 2007;21:1151-1160.
29. Gottfried W. Psoriasis treatment in difficult location;scalp, nails and intertriginous areas. *Clinics in dermatology* 2008;26:448-459.
30. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U i sur. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9 (Suppl 2):S1–104.
31. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007;143:239–42.
32. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K i sur. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1–10.

33. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, i sur. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127:212-217.
34. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, i sur. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-138.
35. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, i sur. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:4.
36. Linda F, Gold S. Topical therapies for psoriasis: improving management strategies and patient adherence. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2016;35.
37. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J i sur. Mechanism of action of topical corticosteroids in psoriasis. *International journal of endocrinology* 2012;16.
38. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Archives of Dermatology* 1985;121(1):63–67.
39. Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *JEur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:39–44.
40. Anstey AV, Bibby AJ. A pooled analysis of studies with a new cacipotriol / betamethasone two-compound product shows effective and rapid response in psoriasis vulgaris. Presented at the 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD) 2004. Poster P1.
41. Kragballe K, Austad J, Barnes L et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet /Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154:1155–1560.
42. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis:topical treatment and current guidelines. *JEADV* 2011;25:3-8.
43. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, i sur. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963–7.
44. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, i sur. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0,05% and 0,1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:760-767.
45. Duvic M, Asano AT, Hager C, i sur. The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:129–33.

46. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;212:235–7.
47. Marks R. Clinical safety of tazarotene in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(2 pt 3):25-32.
48. Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, Schultz E, Hertl M. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis: a 16-week open-label study. *Dermatology* 2008;216:133–6.
49. Thaci D, Salgo R. The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2007;16(2):58, 60–62.
50. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, i sur. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134:1101-2.
51. Bos JD, Meinardi MM. The 500 dalton rule for skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000;9(3):165-9.
52. Erine A, Kupetsky DO, Keller M. Psoriasis vulgaris: an evidence-based guide for primary care. *JABFM* 2013;26:6.
53. Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, Darsow U, Dubertret L, i sur. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:663-71.
54. Kingston T, Marks R. Irritant reactions to dithranol in normal subjects and psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1983;108:307–13.
55. Clark JM, Hanawalt PC. Inhibition of DNA replication and repair by anthralin or danthron in cultured human cells. *J Invest Dermatol* 1982;79:18-22.
56. Morliere P, Dubertret L, Sa e Melo T, i sur. The effect of anthralin (dithranol) on mitochondria. *Br J Drmatol* 1985;112:509-15.
57. Gottlieb AB, Khandke L, Krane JF, i sur. Anthralin decrease keratinocyteTGF- $\alpha$  expression and EGF-receptor binding in vitro. *J Invest Dermatol* 1992;98:680-5.
58. Mrowietz U, Jessat H, Schwarz A, Schwarz T. Anthralin (dithranol) in vitro inhibits human monocytes to secrete IL-6, IL-8 and TNF-alpha, but not IL-1. *Br J Dermatol*. 1997;136(4):542-7.
59. Matthias A, Radtke MA. Treatment of psoriasis. U: Warren R, Menter A. Handbook of psoriasis and psoriatic arthritis. Springer international publishing; 2016, str. 43-84.
60. Kucharekova M, van de Kerkhof PC M, Schalkwijk J, van der Valk PGM. Dithranol. Dostupno na: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/236/Part%20VII/4%20Item.pdf>  
Pristupljeno 15. lipnja 2016.

61. Ashton RE, Andre P, Lowe NJ, Whitefield M. Anthralin: historical and current perspectives. *J M Acad Dermatol* 1983. 9(2):173-92.
62. Sweetman SC. Martindale: The complete drug reference 36th edition. Pharmaceutical Press; 2009, str. 1591-1622.
63. Law RM, Gulliver WP. Psoriasis. U: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey ML. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach* 8th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011, str. 1693-1706.
64. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M i sur. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111-138.
65. Paghdal KV, Schwartz RA. Topical tar: back to the future. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:294-302.
66. Jones SK, Mackie RM, Hole DJ, Gillis CR. Further evidence of the safety of tar in the management of psoriasis. *Br J Dermatol* 1985;113(1):97-101.
67. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'Brien PC. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1981;117(8):465-8.
68. Barnes TM, Greive KA. Topical pine tar: History, properties and use as a treatment for common skin conditions. *Australasian journal of dermatology* 2016;1.
69. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, i sur. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(2):1-95.
70. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:771-88.
71. Lebwohl M, Herrmann LG. Impaired skin barrier function in dermatologic disease and repair with moisturization. *Cutis* 2005;76:7-12.
72. Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients—recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:768-74.
73. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol* 2008;26:380-6.
74. Cohen SN, Baron SE, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(Suppl 1):13–8.
75. Dawn A, Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis. *Dermatol Nurs* 2006;18:227– 33.
76. Stichreling M, Augustin M, Boehncke W, i sur. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence. A German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:815-823.

77. Wohlrab W. Recovery rate of externally administered glucocorticoids on the skin surface. *Dermatol Monatschr* 1986; 172: 615-9.
78. Boyvat A, Erdi H, Birol A, Gurgey E. Interaction of commonly used emollients with photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:156–60.
79. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, i sur. Guidelines of care for the magement of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
80. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, i sur. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012;304:87–113.
81. Luger T, Seite S, Humbert P, Krutmann J, Triller R, i sur. Recommendation for adjunctive basic skin care in patients with psoriasis. *EJD* 2014; 2:194-200.
82. Seite S, Khemis A, Rougier A, i sur. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Exp Dermatol* 2009;18:1076-8.
83. Watsky K, Freije L, Leneveu M-C, i sur. Water-in-oil Emollients as Steroid-Sparing Adjunctive Therapy in the treatment of Psoriasis. *Ther Clin* 1992;50.
84. Draelos ZD. Moisturizing cream ameliorates dryness and desquamation in participants not receiving topical psoriasis treatment. *Cutis* 2008;82:211-6.
85. Casas C, Ribet V, Alvarez-Georges S, i sur. Modulation of Interleukin-8 and staphylococcal flora by Avene hydrotherapy in patients suffering from chronic inflammatory dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 1):19-23.
86. Fortune D, Richards H, Griffiths C. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005; 23: 681-94.
87. Tanghetti AE. Tazarotene Stable Plaque Psoriasis Trial Study Group. An observation study evaluating the treatment of plaque psoriasis with tazarotene gels, alone and with an emollient and/or corticosteroid. *Cutis* 2000; 66: 4-11.
88. Cassano N, Mantegazza R, Battaglini S. Adjuvant role of a new emollient cream in patients with palmar and/or plantar psoriasis: a pilot randomized open-label study. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145:789-92.
89. Sadeghian G, Ziaei H, Nilforoushzadeh MA. Treatment of localized psoriasis with a topical formulation of zinc pyrithione. *Acta Dermatoven APA* 2011;20:187-90.
90. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis;a systemic review. *Dermatol ther* 2015;5:1-18.
91. Gip L, Lundberg M. A double-blind controlled trial of a new antipsoriatic cream containing urea and sodium chloride. *CurrTher Res* 1985;37:797–804.

92. Fredriksson T, Lundberg M. A blind controlled comparison between a new cream ("12 + 12"), its vehicle and salicylic acid in petrolatum on psoriatic plaques. *Curr Ther Res* 1985;37:805–9.
93. Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1996;76:353–6.
94. Lakshmi PK, Bhaskaran S. Phase II study of topical niosomal urea gel-an adjuvant in the treatment of psoriasis. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2011;7(1):1–7.
95. Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, Weiss G, Newman N, Trau H. Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol* 2000;39:532–4.
96. Taube KM, Fiedler H, Wohlrab W, Wozniak KD. Untersuchungen zur Kurzzeitbehandlung der Psoriasis vulgaris mit Dithranol unter Harnstoffzusatz. *Dermatol Monatsschr* 1985;171:650–3.
97. Vena GA, Cassano N, Agnusdei CP, i sur. Treatment of psoriasis vulgaris with calcipotriol betamethasone dipropionate combination followed by calcipotriol and assessment of the adjuvant basic use of ureabased emollients. *Eur J Inflamm* 2005;3:37–41.
98. Kircik L. Salicylic Acid 6% in an ammonium lactate emollient foam vehicle in the treatment of mild to moderate scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:270–3.
99. Akamine KL, Gustafson CJ, Yentzer BA, i sur. A double-blind, randomized clinical trial of 20% alpha/poly hydroxy acid cream to reduce scaling of lesions associated with moderate, chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2013;12:855–9.
100. Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:260–2.
101. Elie R, Durocher LP, Kavalec EC. Effect of salicylic acid on the activity of betamethason. *Curr Ther Res* 1983;34:459–68.
102. Nolting S, Hagemeyer HH. Therapie erythrosquamöser Dermatosen. Betamethason-Dipropionat plus Salizylsäure im Vergleich zu Betamethason-Dipropionat-Lösung. *Fortschr Med* 1983;101:1679–83.
103. Tiplica G, Salavastru CM. Mometasonefuroate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasonefuroate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:905–12.
104. Katz H, Tanner D, Cuffie CA, i sur. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasonefuroate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 1998;9:151–6.

105. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, i sur. Mometasonefuroate 0.1%-salicylic acid 5% ointmen on 17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res* 1983;11:108–12.
106. Teixeira A, Teixeira M, Almeida V, Torres T, Lobo JMS, i sur. Methodologies for medication adhrence evaluation:focus on psoriasis topical treatment. *J dermatol sci* 2016;82(2):
107. Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids inpatients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41: 546-9.
108. Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, Manuel JC, Balkrishnan R. Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:212-6.
109. Puig L, Carrascosa JM, Belinchon I, Fernandez-Redondo V, Carretero G, i sur. Adherence and patient satisfaction with topical tretament in psoriasis, and the use and organoleptic properties of such treatments: a delphi study with an expert panel and members of the psoriasis group if the spanish academy of dermatology and venerology. *Actas Dermosifiliorg* 2013;104(6):488-496.
110. Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R, Basra MK, i sur. Psoriasis: improving adherence to topical therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:6.
111. Housman TS, Mellen BG, Rapp SR, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles: a quantitative assessment of vehicle preference. *Cutis* 2002;70:327-32
112. Zivkovich AH, Feldman SR. Are ointments better than other vehicles for corticosteroid treatment of psoriasis? *J Drugs Dermatol* 2009;8:570-2.
113. Huang X, Tanojo H, Lenn J, Deng H, Krochmal L. A novel foam vehicle for delivery of topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(1):26-38.
114. Andreassi L, Giannetti A, Milani M. Efficacy of betamethasone valerate mousse in comparison with standard therapies on scalp psoriasis: an open, multicentre, randomized, controlled, cross-over study on 241 patients. *Br J Dermatol* 2003;148:134-8.
115. Stein L. Clinical studies of a new vehicle formulation for topical corticosteroids in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dematol* 2005;53(1):39-49.
116. Basse LH, Olesen M, Lacour JP, Queille-Roussel C. Enhanced in vitro skin penetration and antipsoriatic effect of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in an innovative foam vehicle. *J Invest Dermatol* 2014; 134:S33 (abst 192).

117. Stein Gold LF. Topical therapies for psoriasis:improving management strategies and patient adherence. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2016;35:2.
118. Queille C, Olesen M, Villumsen J, Lacour JP. Efficacy of an Innovative Aerosol Foam Formulation of Fixed Combination Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Clin drug investig* 2015;35(4):239-245.
119. Koo J, Tying S, Werschler P W, Bruce S, Olesen M i sur. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris-A randomized phase II study. *J Dermatolog Treat* 2016;27(2):120-127.
120. Lind M, Nielsen KT, Scheffe LH, Norremark K, Eriksson AH, i sur. Supersaturation of calcipotriene and betamethasone dipropionate in a novel aerosol foam formulation for topical treatment of psoriasis provides enhanced bioavailability of the active ingredients. *Dermatol Ther* 2016;6:413-425.
121. Saraswat A, Agarwal R, Katare OP, Kaur I, Kumar B. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007;18:40-5.
122. Agarwal R, Saraswat A, Kaur I, Katare OP, Kumar B. A novelliposomal formulation of dithranolfor psoriasis: preliminary results. *J Dermatol* 2002;29(8):529-32.
123. Agarwal R, Katare OP, Vyas SP. Preparation and in vitro evaluation of liposomal/niosomal delivery systems for antipsoriatic drug dithranol, *Int. J. Pharm* 2001;228:43–52.
124. Raza K, Negi P, Takyar S, Shukla A, Amarji B, i sur. Novel dithranol phospholipid microemulsion for topical application: development, characterization and percutaneous absorption studies, *J. Microencapsul* 2011;28:190–199.
125. Knudsen NØ, Rønholt S, Salte RD, Jorgensen L, Thormann T, i sur. Calcipotriol delivery into the skin with PEGylated liposomes, *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharm. Verfahrenstechnik EV.* 2012;81: 532–539.
126. Baboota S, Alam MS, Sharma S, i sur. Nanocarrier-based hydrogel of betamethasone dipropionate and salicylic acid for treatment of psoriasis. *Int J Pharm Investig* 2011;3:139-147.
127. Zhang J, Smith E. Percutaneous permeation of betamethasone 17\_valerate incorporated in lipid nanoparticles. *J Pharm Sci* 2011;100:896-903.
128. R. Sonawane, H. Harde, M. Katariya, S. Agrawal, S. Jain. Solid lipid nanoparticles-loaded topical gel containing combination drugs: an approach to offset psoriasis, *Expert Opin. Drug Deliv* 2014;11:1833–1847.

129. Silva LAD, Taveira SF, Lima RM, Marreto. In vitro skin penetration of clobetasol from lipid nanoparticles: drug extraction and quantitation in different skin layers. *Braz. J. Pharm. Sci* 2012;48:811-817.
130. Cevc G, Blume G. Hydrocortisone and dexamethasone in very deformable drug carriers have increased biological potency, prolonged effect, and reduced therapeutic dosage. *Biochim Biophys Acta* 2004;1663:61-73.
131. Bhatia A, Mangat P, Jain B, Singh B, Katare OP. Washability and fabric-staining properties of a novel phospholipid-structured coal tar formulation. *J Dermatolog Treat* 2008;19:105-10.
132. Patel SS, Patel MS, Salampure S, Vishwanath B, Patel NM. Development and evaluation of liposomes for topical delivery of tacrolimus. *J. Sci. Res* 2010;2(3):585-596.
133. Li G, Fan Y, Fan C, Wang X, Li M, i sur. Tacrolimus-loaded ethosomes: physicochemical characterization and in vivo evaluation, *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharm. Verfahrenstechnik EV*. 2012;82: 49–57.
134. Nam SH, Ji XY, Park JS, Investigation of Tacrolimus Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Topical Drug Delivery, *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011;32: 956–960.
135. Wang R. FK506-loaded solid lipid nanoparticles: Preparation, characterization and invitro transdermal drug delivery, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 6 (2012).
136. Lei W, Yu C, Lin H, Zhou X. Development of tacrolimus-loaded transfersomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect improvement in vivo, *Asian J. Pharm. Sci.* 2013;8:336–345.
137. Wohlrab J, Goebel A, Scherer D, Bingham D, Reinhard HH, A Topical Tacrolimus Microemulsion for Plaque-Type Psoriasis Therapy- Drug Development & Delivery 12 (2012).
138. Raza K, Singh B, Lohan S, Sharma G, Negi P, Yachha Y, i sur. Nano-lipoidal carriers of tretinoin with enhanced percutaneous absorption, photostability, biocompatibility and antipsoriatic activity, *Int. J. Pharm* 2013;456:65–72.
139. Srisuk P, Thongnophua P, Raktanonchai U, Kanokpanont S. Physico-chemical characteristics of methotrexate-entrapped oleic acid-containing deformable liposomes for in vitro transepidermal delivery targeting psoriasis treatment. *International journal of pharmaceutics* 2012;427:426-434.
140. Dubey V, Mishra D, Dutta T, Nahar M, Saraf DK, Jain NK, Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes, *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 2007;123: 148–154.
141. Abdelbary AA, AbouGhaly MHH. Design and optimization of topical methotrexate loaded niosomes for enhanced management of psoriasis: Application of Box-

- Behnken design, in-vitro evaluation and in-vivo skin deposition study, *Int. J. Pharm* 2015;485: 235–243.
142. Parkash C, Suresh S. A novel nanogel formulation of methotrexate for topical treatment of psoriasis: optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Pharmaceutical development and technology* 2015;5.
  143. Misra AK, Padhi BK, Chougule M. Methotrexate-loaded solid lipid nanoparticles for topical treatment of psoriasis: formulation & clinical implications. *Drug Del Tech* 2004;4:8.
  144. Verma DD, Fahr A. Synergistic penetration enhancement effect of ethanol and phospholipids on the topical delivery of cyclosporin A, *J. Control. Release Off. J. Control Release S* 2004;97: 55–66.
  145. Jain S, Mittal A, Jain AK. Enhanced topical delivery of cyclosporin-A using PLGA nanoparticles as carrier, *Curr. Nanosci* 2011;7: 524–530.
  146. Agrawal Y, Petkar KC, Sawant KK. Development, evaluation and clinical studies of acitretin loaded nanostructured lipid carriers for topical treatment of psoriasis. *International journal of pharmaceutics* 2010;93-102.
  147. Katore P, Raza K, Singh B, Dogra S. Novel drug delivery system in topical treatment of psoriasis: rigors and vigors. *Indian journal of dermatology, venerology, and leprology* 2010;76:6.
  148. Kumar R, Dogra S, Amarji B, Singh B, Kumar S, *et al.* Efficacy of Novel Topical Liposomal Formulation of Cyclosporine in Mild to Moderate Stable Plaque Psoriasis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2016;152(7):807-815.
  149. Suresh PK, Singh P, Saraf S. Novel topical drug carriers as a tool for treatment of psoriasis: Progress and advances. *African journal of pharmacy and pharmacology* 2013;7 (5):138-147.
  150. Di Lernia V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10:533-539.
  151. Ghoreschi K, Gadina M. JAKpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp Dermatol* 2014;1;23(1).
  152. Ortiz-Ibanez K, Alsina MM, Munoz-Santos C, "Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis," *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2013;104(4):304–310.
  153. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. "Janus kinases in immune cell signaling," *Immunological Reviews* 2009;228,(1):273–287.
  154. Klipp E, Liebermeister W. Mathematical modeling of intracellular signaling pathways. *BMC Neurosci.* 2006;7:S10

155. Rafel A, Torres T. Topical therapy for psoriasis: a promising future. Focus on JAK and phosphodiesterase inhibitors. *Eur J Dermatol* 2016;26(1):3-8.
156. Ports WC, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C i sur. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2013;169:137-145.
157. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors:treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *Journal of immunology research* 2014.
158. Levy J, Zhou DM, Zippin JH. Cyclic adenosine monophosphate signaling in inflammatory skin disease. *J clin exp dermatol res* 2016;7;1.
159. Farah M, Steven FR. A review of phosphodiesterase-inhibition and the potential role of phosphodiesterase 4-inhibitors in clinical dermatology. *Dermatology online journal* 2014;20(5):1.
160. Gooderham M, Papp K. Selective phosphodiesterase inhibitors for psoriasis:focus on apremilast. *BioDrugs* 2015;29;327-339.
161. Ghoreschi K,. Gadina M. "JAKpot! new small molecules in autoimmune and inflammatory diseases," *Experimental Dermatology*, 2014;23(1):7–11.