

# Tjelesna aktivnost i psorijatični artritis

---

**Sirovec, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:793269>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Domagoj Sirovec**

**Tjelesna aktivnost i psorijatični artritis**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:**

ACR - American College of Rheumatology

ALT – alanin transaminaza

ARA - American Rheumatism Association

ASDAS-CRP - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score i razina HS-CRP-a

BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BMI – Body Mass Index

CASPAR - Clasiffication of Psoriatic Arthritis

CD – Cluster of Differentiation

CRP - C reaktivni protein

csDMARD - conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug

DAS - Disease Activity Score

DIP - distalni interfalangealni zglobovi

DMARD - Disease Modifying Antirheumatic Drugs

EULAR - European League Against Rheumatism

FAOS - Foot and Ankle Outcome Score

GI - gastrointestinalni

GRAPPA – Group for Research and Assesment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

HAQ - Health Assessment Questionnaire

HIIT - High Intensity Interval Training

HIV - Virus humane imunodeficijencije

HLA - humani leukocitni antigen

HRmax – maximum heart rate

IL - interleukin

LDI - Leeds Dactylitis Index

LEI - Leeds Enthesitis Index

MASEI - Madrid Sonographic Enthesitis Index

MDA - Minimal disease activity

MRI – magnetska rezonanca

NLR - omjer neutrofila i limfocita

NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory drugs

PASI - Psoriasis Area and Severity Index

PDUS – Power Doppler Ultrasound

OMERACT – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

PGA - Patient Global Assessment

PIP – proksimalni interfalangealni zglobovi

PLR – omjer trombocita i limfocita

PsA - psorijatični artritis

PsART - Registar psorijatičnog artritisa u Turskoj

RA - reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

rRNA - ribosomska RNA

RNA - Ribonucleic acid

SF-36 - Short Form (36) Health Survey

T2T - treat-to-target

Th limfociti – pomoćnički limfociti

TNF- $\alpha$  - čimbenik tumorske nekroze alfa

VAS - vizualno-analogna skala boli

WHO - World Health Organization

|   |    |
|---|----|
| Sadržaj   |    |
| <b>Sažetak</b> .....                                |    |
| <b>Summary</b> .....                                |    |
| <b>1. Uvod</b> .....                                | 1  |
| <b>2. Psorijatični artritis</b> .....               | 2  |
| 2.1 Povijest.....                                   | 2  |
| 2.2 Epidemiologija .....                            | 3  |
| 2.3 Etiologija i patogeneza .....                   | 4  |
| 2.3.1 Povezanost PsA i psorijaze.....               | 4  |
| 2.3.2 Genetski čimbenici.....                       | 5  |
| 2.3.3 Okolišni čimbenici .....                      | 6  |
| 2.3.4 Uloga imunološkog sustava .....               | 7  |
| 2.4 Klinička slika.....                             | 8  |
| 2.4.1 Kožna psorijaza .....                         | 8  |
| 2.4.2 Podjela prema Mollu i Wrightu .....           | 10 |
| 2.4.3 Entezitis i daktilitis.....                   | 11 |
| 2.4.4 Aksijalne manifestacije.....                  | 13 |
| 2.5 Dijagnoza.....                                  | 13 |
| 2.6 Liječenje .....                                 | 15 |
| 2.6.1 Farmakološka terapija.....                    | 16 |
| 2.6.2 Nerfarmakološka terapija .....                | 19 |
| 2.7 Ocjena uspješnosti liječenja .....              | 20 |
| <b>3. Tjelovježba</b> .....                         | 20 |
| 3.1 Utjecaj na zdravlje i preporuke .....           | 20 |
| 3.2 Vrste fizičkih aktivnosti .....                 | 22 |
| <b>4. Psorijatični artritis i tjelovježba</b> ..... | 24 |
| 4.1 Utjecaj tjelovježbe na aktivnost PA.....        | 24 |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 4.2       | Utjecaj tjeleovježbe na kvalitetu života i smanjenje boli.....        | 26        |
| 4.3       | Utjecaj tjeleovježbe na umor.....                                     | 26        |
| 4.4       | Utjecaj tjeleovježbe na mišićnu snagu.....                            | 27        |
| 4.5       | Utjecaj tjeleovježbe na komorbiditete i kardiovaskularni status ..... | 27        |
| 4.6       | Utjecaj tjeleovježbe na kožnu manifestaciju bolesti .....             | 28        |
| 4.7       | Sigurnost izvođenja tjeleovježbe u oboljelih od PsA.....              | 29        |
| 4.8       | Preporuke .....   | 30        |
| <b>5.</b> | <b>Zaključak.....</b>   | <b>35</b> |
|           | <b>Zahvale .....</b>  | <b>36</b> |
|           | <b>Literatura .....</b>   | <b>37</b> |
|           | <b>Životopis.....</b>   | <b>51</b> |

## Sažetak

### TJELESNA AKTIVNOST I PSORIJATIČNI ARTRITIS

Domagoj Sirovec

Psorijatični artritis (PsA) je seronegativni artritis koji se često javlja u sklopu kožne psorijaze. Bolest zahvaća periferne i aksijalne zglobove, na kralježnici se javlja ankiloza, a u perifernim zglobovima vidljiv je erozivni artritis. Zbog sličnosti koje dijeli s reumatoidnim artritism (RA), PsA nije oduvijek bio prihvaćen kao zasebna bolest. Ipak, otkriće reumatoidnog faktora (RF) označilo je prekretnicu te je PsA postao zaseban entitet. U prilog tomu su išla nova saznanja o patogenezi bolesti te otkrića o ulozi gena i okolišnih čimbenika u njenom nastanku. Nove spoznaje o bolesti s vremenom su dovele do otkrića brojnih dijagnostičkih i metoda liječenja PsA. Razvijeni su i brojni kriteriji koji pomažu pri otkrivanju bolesti i evaluaciji njene težine te smjernice koje pomažu pri odabiru ispravne terapije. U terapiji PsA danas se koriste brojna farmakološka sredstva poput sintetičkih i bioloških DMARD-ova uz pomoću kojih je moguće postići remisiju bolesti. Unatoč tomu, tjelesna aktivnost ostaje nezamjenjiva terapijska opcija u borbi sa psorijatičnim artritism. Ciljeve u liječenju PsA predstavljaju: smanjenje boli i ublažavanje simptoma bolesti, prevencija deformiteta, očuvanje opsega pokreta, jačanje mišićne snage i čvrstoće kostiju te poboljšanje kondicije i kvalitete života. U ostvarenju svih tih ciljeva, uvelike pomaže tjelesna aktivnost. Ona ima pozitivan utjecaj na samu bolest, ali i na komorbiditete koji su vrlo često vezani uz nju, prvenstveno na one vezane uz kardiovaskularni sustav. Zbog toga je nužno ukomponirati tjelesnu aktivnost u liječenje bolesnika sa PsA te ih educirati o njenoj važnosti.

**Ključne riječi:** psorijatični artritis, tjelovježba, terapija



## Summary

### PHYSICAL ACTIVITY AND PSORIATIC ARTHRITIS

Domagoj Sirovec

Psoriatic arthritis (PsA) is seronegative arthritis that often occurs as part of cutaneous psoriasis. The disease affects the peripheral and axial joints, ankylosis occurs in the spine, and erosive arthritis can be seen in the peripheral joints. Because of the similarities it shares with rheumatoid arthritis (RA), PsA has not always been accepted as a separate disease. However, the discovery of rheumatoid factor (RF) marked a turning point and PsA became a separate entity. This was supported by new knowledge about the pathogenesis of the disease and discoveries about the role of genes and environmental factors in its development. New insights into the disease over time have led to the discovery of a number of diagnostic and treatment methods for PsA. Numerous criteria have been developed to help detect the disease and evaluate its severity, as well as guidelines to help choose the right therapy. Today, a number of pharmacological agents are used in the treatment of PsA, such as synthetic and biological DMARDs, with the help of which it is possible to achieve remission of the disease. Nevertheless, physical activity remains an indispensable therapeutic option in the fight against psoriatic arthritis. The goals in the treatment of PsA are to reduce pain and alleviate the symptoms of the disease, prevent deformities, maintain range of motion, improve muscle and bone strength as well as fitness and quality of life. In achieving all of these goals, physical activity helps greatly. It has a positive effect on the disease itself, but also on the comorbidities that are very often associated with it, primarily those related to the cardiovascular system. Therefore, it is necessary to incorporate physical activity into the treatment of patients with PsA and educate them about its importance.

Key words: psoriatic arthritis, physical activity, therapy



## 1. Uvod

Psorijaza je kronična recidivirajuća kožna bolest. Jedna je od najčešćih kroničnih upalnih bolesti kože. Zahvaća oko 2% svjetske populacije, a incidencija je podjednaka u oba spola (1, 2). Bolest se može manifestirati u raznim oblicima, a najčešće se prezentira u obliku oštro ograničenih eritematoznih plakova prekrivenih bijelim ljuskicama. Iako je bolest idiopatska, zna se da veliku ulogu u patogenezi imaju genetski faktori (3). Uz psorijazu nerijetko su vezani komorbiditeti, a jedan od najčešćih je psorijatični artritis (PsA). PsA je kronična upalna muskuloskeletna bolest. Između 20% i 30% bolesnika sa psorijazom razvije PsA (4). Prezentacija bolesti je vrlo varijabilna, no glavno obilježje mu je upala perifernih zglobova. Prema konceptu kojeg su 1974. ustvrdili Moll i suradnici, PsA zbog odsutnosti reumoidnog faktora (RF) pripada skupini seronegativnih spondiloartritisa zajedno s reaktivnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom, enteropatskim artritismom te nediferenciranim spondiloartritismom. U liječenju PsA uz farmakološku terapiju veliku ulogu ima tjelovježba čije je provođenje često otežano zbog narušene kvalitete života samom bolešću (5).

## 2. Psorijatični artritis

### 2.1 Povijest

Jedan od najstarijih opisa psorijatičnog artritisa seže iz 13. stoljeća, napisanog na temelju izgleda kostura pronađenog u arheološkim iskopinama u Towbridgeu, Wiltshire (6). Prvi moderni zabilježeni slučaj PsA datira iz 17. stoljeća. Tekst Felipe Colombo-a iz 1674. opisuje život Pedra de Urraca-e, redovnika koji je živio preko 40 godina u Peru-u. On je bolovao od teške kronične kožne bolesti, a zglobovi su mu bili oštećeni i deformirani. Zahvaćeni su bili i periferni i aksijalni zglobovi (7). Francuski liječnik Baron Jean Louis Alibert napisao je izvješće o povezanosti između psorijaze i artritisa, no iz njegovih opisa vidi se mnogo konfuzija oko točnog opisa navedenih bolesti. Istu povezanost su uočavali mnogi liječnici, a tek je 1888. Charles Bourdillon dao točan opis PsA (8). Mnogo vremena je bilo potrebno dok psorijatični artritis nije definiran kao zasebna bolest, unatoč sugestijama nekih liječnika da bi psorijaza mogla biti povezana s upalom zahvaćenim zglobovima. Nekoliko liječnika protivilo se terminu psorijatični artritis. Oni su smatrali da ako osoba istovremeno boluje od artritisa i psorijaze, tada je u pitanju reumatoidni artritis s psorijazom, te da je artritis prevarijabilna bolest da bi se mogla definirati striktno kao psorijatični artritis. Neki su pak tvrdili da je naziv PsA toliko varirao u svom značenju da ga u potpunosti treba odbaciti (9). 1964. godine American Rheumatism Association (ARA) je službeno odvojila psorijatični artritis kao zasebnu bolest od reumatoidnog artritisa (10). Do te odluke dovelo je nekoliko ključnih otkrića koji su počeli još 1940-ih. Jedno od prekretnica je otkriće reumatoidnog faktora kao i opis dobro dokumentiranih slučajeva upalnog artritisa. Dr. Sherman je napisala jedan od važnijih radova te najopsežnijih studija na tu temu. Dotaknula se patoloških i kliničkih aspekata te detaljno raspravljala o nalazima i terapiji (11). Odlučeno je da je povezanost psorijaze i artritisa i više nego značajna. Tome su u prilog išle istovremene aktivnosti obje bolesti, zajedničke remisije i recidivi kao i zajedničke manifestacije. 1973. Moll i Wright su uveli kriterije za klasifikaciju psorijatičnog artritisa koji je u narednim godinama postao najčešće korišten u kliničkim istraživanjima (12). Ta klasifikacija

napuštena je zbog manjka specifičnosti i osjetljivosti, a zamijenila ju je CASPAR klasifikacija (The Classification of Psoriatic Arthritis). Nju su 2006. objavili Taylor i suradnici (13). Uključuje podatke od oko 1000 bolesnika iz 13 različitih zemalja. CASPAR kriteriji daju visoku specifičnost te dobre rezultate u raznim populacijama (14).

## 2.2 Epidemiologija

U općoj populaciji diljem svijeta prevalencija psorijatičnog artritisa iznosi od 0,1% do 1%. Ova bolest također zahvaća oko 20% bolesnika psorijazom. Prevalencija varira između različitih zemalja diljem svijeta, a to ovisi o raznim čimbenicima kao što su okoliš, način života (alkohol, pušenje), prehrambene navike te sama genetska pozadina (15). Istraživanja su pokazala veću prevalenciju težeg oblika psorijaze kod bolesnika s PsA nego u bolesnika koji boluju samo od psorijaze (16). Na variranje prevalencije utječu i metodološke razlike među raznim studijama i istraživanjima. Nekoliko studija koristilo je kriterije po CASPAR-u, no on ponekad nije praktičan jer zahtijeva fizički pregled bolesnika od strane liječnika. Osim CASPAR kriterija, u drugim istraživanjima korišteni su i stariji kriteriji poput onih Moll-a i Wright-a te Vasey-a i Espinoze (17). Zbog toga je teško usporediti rezultate studija, no ono što je zajedničko u rezultatima jest činjenica da je prevalencija PsA tijekom posljednjih godina porasla. Veća prevalencija u muškaraca u odnosu na druge zemlje zabilježena je u Argentini i Norveškoj, a u žena u Češkoj i Danskoj (18). Unatoč razlikama u vremenu kada su istraživanja provedena, obilježjima bolesti te geografskoj regiji, incidencija u oba spola je imala jako sličan porast (19). Mnogim bolesnicima PsA nije dijagnosticiran, unatoč tome što boluju od ove bolesti. Studije su pokazale da je postotak nedijagnosticiranog PsA 15,5% (20), od čega najnižu prevalenciju ima Njemačka s 4.2%, a najveću SAD s postotkom od 33.6% (21). Ono što predstavlja problem u dijagnozi ove bolesti je nepostojanje jedinstvenog dijagnostičkog testa za PsA i njegove heterogene manifestacije. Bolesnicima s psorijazom, često bol u zglobovima uzrokuju neke druge bolesti kao što su fibromijalgija, giht i osteoartritis. Nedovoljno točna dijagnoza kao i sličnost s drugim bolestima, dovodi do raznih odstupanja u studijama te prevalenciju i učestalost PsA stoga ne treba uzimati sa stopostotnom sigurnošću (22).

## 2.3 Etiologija i patogeneza

### 2.3.1 Povezanost PsA i psorijaze

Psorijatični artritis se u 85-90% slučajeva javlja u bolesnika koji boluju od psorijaze. Prije razvoja artritisa postoji latencija od nekoliko godina koja pruža priliku za proučavanje čimbenika rizika za obolijevanje od psorijatičnog artritisa. Za prijelaz bolesti iz psorijaze u PsA nije zaslužan samo jedan faktor, već kombinacija više čimbenika i njihova interakcija (23). Među tim čimbenicima važno je razlikovati čimbenike rizika i prediktore. Čimbenici odnosno faktori rizika obuhvaćaju etiološku povezanost i uzročnost u razvoju bolesti, dok prediktor ne mora biti nužno uzročan, ali bolesnici koji imaju ovaj faktor imaju veću vjerojatnost razvoja bolesti. Upravo bi čimbenici rizika i prediktori mogli olakšati postupak identifikacije bolesnika koji će vjerojatno razviti PsA (24). U tumačenju rezultata raznih istraživanja, bitno je u obzir uzeti kako je samo istraživanje dizajnirano. Tako su se kao idealan dizajn pokazale longitudinalne kohortne studije. Ovakav tip studija omogućava proučavanje čimbenika rizika koji se javljaju prije razvoja samog ishoda, no ovakva istraživanja su jako skupa, zahtijevaju dugotrajno vrijeme praćenja i veliki broj bolesnika. Stoga se češće zbog praktičnog dizajna koriste „case-control“ studije. Prilikom interpretacije rezultata ovog tipa istraživanja, treba uzeti u obzir nekoliko faktora: bolesnici moraju biti iz iste populacije, pristranost prisjećanja možda neće biti u potpunosti točna te se vremenska povezanost ne može odrediti budući da se prediktor vremenski može pojaviti nakon pojave bolesti, a prije same dijagnoze (25). Težina psorijaze, uključenost određenih mjesta na tijelu te lezije na noktima su čimbenici koje vežemo uz psorijazu, a povezani su s razvojem PsA. Veći rizik od razvoja PsA imaju bolesnici s većim brojem lezijama zahvaćenih mjesta (16). Određene vrste psorijaze kao što su psorijaza noktiju te inverzna psorijaza povezane su s razvojem PsA. Poveznica s ostalim specifičnim tipovima psorijaze i PsA nije pronađena. Prevalencija distrofije noktiju veća je u bolesnika s PsA nego samo s psorijazom. Razne lezije noktiju, udubljenja te oniholiza su povezani s PsA. Pretpostavlja se da zahvaćenost noktiju predstavlja oblik entezitisa s upalom matriksa nokta ili nokatnog ležišta. Istraživanje je pokazalo da su gotovo svi bolesnici koji boluju od psorijaze sa subkliničkim entezitisom na ultrazvuku imali popratne lezije na noktima (26). Neka istraživanja su

pokazala povezanost psorijaze koja zahvaća određena mjesta na tijelu s PsA. Tako je istraživanje iz SAD-a koje je uključivalo 1593 bolesnika praćenih 13 godina pokazalo da veći rizik od obolijevanja od psorijatičnog artritisa imaju bolesnici s lezijama vlasišta i interglutealnog/perianalnog područja (16). Istraživanja koja su proučavala povezanost između dužine trajanja psorijaze s PsA dala su različite rezultate. Od 6 istraživanja, samo su 2 pokazala da dužina bolovanja od psorijaze ima utjecaj na psorijatični artritis (27). Također, važni čimbenici povezani s razvojem PsA su nespecifični mišićno-koštani simptomi koji se javljaju u prodromalnoj fazi PsA, a to su umor, ukočenost i artralgiya (28).

### **2.3.2 Genetski čimbenici**

Osobe u čijoj je obiteljskoj anamnezi psorijaza ili PsA imaju povećani rizik za obolijevanje od PsA. Cijelogenomskom analizom te proučavanjem HLA alela, kao i nasljednosti bolesti, utvrđena je genetska komponenta važna za nastanak psorijatičnog artritisa. Ona se razlikuje od one odgovorne za nastanak psorijaze. Uz to, utvrđena poveznica je jača (29). U istraživanjima provedenima na europskoj populaciji, jednojajčani blizanci su obolijevali češće od PsA u odnosu na dvojajčane (29, 30). Prema istraživanju Chandrana i suradnika, omjer rizika za razvoj PsA u bliskih rođaka u odnosu na opću populaciju iznosio je 40, dok je za psorijazu bio 8 (31). Isprva se smatralo kako je genski lokus HLA-Cw6 odgovoran za nastanak psorijaze i psorijatičnog artritisa. Međutim, novija istraživanja su pokazala kako je taj lokus u prvom redu odgovoran za razvoj kožnih oblika bolesti. Daktilitis, entezitis i simetrični sakroileitis su povezani sa HLA-B\*27:05:02 haplotipom, dok su haplotipovi HLA-B\*08:01:01– HLA-C\*07:01:01 povezani s asimetričnim sakroileitisom, deformitetima zglobova i daktilitisom (32). HLA-B27 je povezan sa zahvaćenošću aksijalnog skeleta jednako kao i kod ankilozantnog spondilitisa. Nisu isključivo HLA genski lokusi povezani s nastankom PsA. Istraživanja su pokazala da ulogu u nastanku PsA imaju brojni geni među kojima je TNFAIP3, kao i geni povezani s citokinima i njihovim receptorima u koje spadaju: IL23R, (29, 33), IL13 (34), IL12B, IL21, IL4, i IL5 (35). U prethodno navedenom cijelogenomskom istraživanju, IL23R je pokazao najveću povezanost sa PsA (29). Smatra se da on utječe na pojavu

entezitisa preko produkcije interleukina 17 što je dokazano na životinjskom modelu (36).

### 2.3.3 Okolišni čimbenici

Brojni okolišni čimbenici djeluju kao okidači za pojavu bolesti ukoliko pojedincu ima genetsku podlogu za njen nastanak. U tu kategoriju spadaju pušenje, fizička trauma, psihološki stres, debljina i infekcije. U longitudinalnom istraživanju Groupillea i suradnika, psorijatičnom artritisu je prethodila lokalna trauma u 24,6% slučajeva (37). U case-control studiji koju su proveli Eder i suradnici na 159 ispitanika, pokazalo se da su podizanje teškog tereta, infekcije koje zahtijevaju antibiotike te ozljede bili povezani s razvojem PsA (38). Primjer u kojemu tjelesna trauma djeluje kao okidač za pojavu bolesti predstavlja Koebnerov fenomen, koji se manifestira razvojem novih psorijatičnih plakova na mjestima traume. Sličan učinak trauma može imati na zglobove i duboka tkiva, pa se ta pojava naziva duboki Koebnerov fenomen. Istraživanje iz Ujedinjenog Kraljevstva koje je pratilo utjecaj fizičke traume na bolesnike s psorijazom došlo je do zaključka da fizička trauma povećava rizik za obolijevanje od PsA, pri čemu su traume kostiju i zglobova bile povezane s većim rizikom obolijevanja, dok traume kože i živaca nisu (39). U nekoliko različitih studija opisana je i povezanost psihičkog stresa i drugih autoimunih bolesti s nastankom PsA. Međutim, jako je izazovno proučavanje povezanosti s emocionalnim stresom jer bi to značilo da bi trebalo pronaći standardiziranu mjeru količine stresa što je poprilično teško. Povezanost infekcija i razvoja artritisa najbolje se vidi u primjeru reaktivnog artritisa, koji je oblik spondiloartritisa (38). Nadalje, u bolesnika koji boluju od PsA primijećena je povišena razina streptokoknih antitijela što ukazuje na moguću povezanost interakcije gena i infekcije što u konačnici dovodi do nastanka bolesti (40). U prilog tomu govori i pronalazak 16S rRNA, molekule koja služi kao marker za streptokokne bakterije, u perifernoj krvi i slini oboljelih od PsA (41). U supsaharskoj Africi povećana je incidencija psorijatičnog artritisa u HIV-endemičnim područjima (42). To ukazuje na ulogu infekcije, ali i T stanica u razvoju PsA. Infekcija virusom HIV-a uzrokuje smanjenje broja  $CD4^+$  limfocita što u bolesnika s reumatoidnim artritisom dovodi do remisije bolesti, no u oboljelih od PsA dolazi do njene egzacerbacije. Još uvijek nije poznato je li uzrok tomu manjak  $CD4^+$  limfocita ili relativni višak  $CD8^+$  limfocita (43). Moguću ulogu u nastanku bolesti ima i ljudski



mikrobiom. Pri istraživanju fekalnih bakterija uočeno je da oboljeli od PsA imaju značajno smanjen broj određenih vrsta među kojima su: Akkermansia, Ruminococcus i Pseudobutyrvibrio (44). Alkohol i pušenje su čimbenici rizika za psorijazu. Međutim, mnoga istraživanja na tu temu su dala oprečne rezultate. Pušenje neizravno povećava rizik od PsA tako što povećava rizik od psorijaze. U kohortnoj studiji iz PsART-a (Registar psorijatičnog artritisa u Turskoj) utvrđeno je da distribucija različitih podtipova PsA može dovesti do različitih rezultata. Tako je primjerice pušenje čimbenik rizika za aksijalni PsA, no ne i za druge podtipove PsA (45). Prema istraživanju Duffina i suradnika, pušenje povećava rizik za obolijevanje od PsA u prethodno zdravih ljudi, ali ne i u bolesnika sa psorijazom (46). Povezivanje alkohola i PsA može biti izazovno radi promjene količine konzumacije tijekom dužeg vremena. Podaci iz jednog istraživanja pokazali su da su žene koje su unijele veću količinu alkohola imale značajno povišen rizik od PsA, dok je rizik bio manji u onih koje su unijele umjerenu količinu alkohola. Međutim, ova poveznica nije bila značajna među bolesnicima s psorijazom (47). Četiri velika istraživanja su opisala povezanost pretilosti s razvojem PsA. Jedno od njih je pokazalo kako je smanjenje BMI-a nakon operacije želučane prenosnice povezana s manjim rizikom od razvoja PsA i psorijaze (48). Green i suradnici su pokazali kako su bolesnici koji su izgubili na težini imali manju vjerojatnost za razvojem PsA. Također, ono što podupire povezanost između PsA i pretilosti su studije koje pokazuju smanjenje aktivnosti bolesti i bolji odgovor na liječenje kod bolesnika koji su izgubili na težini (49).

### **2.3.4 Uloga imunološkog sustava**

U glavne se značajke psorijatičnog artritisa ubrajaju resorpcija i destrukcija kostiju te periferne erozije zglobova, a u sinovijalnoj je tekućini povišena razina interleukina 17 i TNF  $\alpha$  (50). Važnost interleukina 17 i TNF $\alpha$  u nastanku bolesti potvrđuje učinkovitost lijekova koji djeluju protiv njih (51, 52). U slučaju trauma i mehaničkog stresa, oslobađa se IL-23 koji zatim aktivira Th17 limfocite te potiče produkciju drugih upalnih citokina među kojima su IL-6, IL-17 i IL-22. Interleukin 17 aktivira sinovijalne makrofage i fibroblaste pa oni također počinju lučiti citokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6). TNF- $\alpha$  je odgovoran za povećanje broja prekursora osteoklasta te potiče aktivnost samih osteoklasta što u konačnici dovodi do destrukcije kostiju (53).

Proliferacija mezenhimalnih matičnih stanica potaknuta je interleukinom 22 pa se oni potom diferenciraju u osteoblaste. Ti osteoblasti su odgovorni za prekomjerno stvaranje koštanog tkiva (54).

## **2.4 Klinička slika**

U kožnoj manifestaciji bolesti moguće je vidjeti promjene tipične za psorijazu. Osim toga, PsA zahvaća i muskuloskeletni sustav čije se promjene mogu podijeliti u dvije velike skupine, periferne i aksijalne (37). U periferne manifestacije spadaju daktilitis, entezitis i periferni artritis. U aksijalnom obliku poglavito je zahvaćena kralježnica i sakroilijačni zglob. Prema podjeli Molla i Wrighta, postoji 5 tipova perifernog artritisa, a to su: asimetrični oligoartritis, simetrični poliartritis, predominantno DIP forma, aksijalni PsA i mutilirajući oblik (12).

### **2.4.1 Kožna psorijaza**

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest. Naziv je dobila prema grčkoj riječi psora što znači svrbež te sufiksa -iasis što označava stanje. Manifestira se najčešće na koži i to na ekstenzornim stranama udova na mjestima pojačanog pritiska (laktovi i koljena), u obliku papuloskvamoznih lezija i plakova. Lezije su dobro ograničene, kružnog oblika, a na crvenoj podlozi nalaze se suhi plakovi sivo-bijele boje. Zahvaća oko 2% svjetske populacije (1). Bolest se može javiti u bilo kojem razdoblju života, od rođenja pa sve do starosti (55). Pojavnost bolesti pokazuje bimodalni obrazac, te se najčešće javlja u razdoblju između 15. i 20. godine te 55. i 60. godine (56). Osim već opisane karakteristične manifestacije psorijaze, bolest se može prezentirati u brojnim oblicima, pa tako razlikujemo sedam vrsta psorijaze.

U kliničke oblike psorijaze spadaju:

## **Vulgarna psorijaza**

Vulgarna psorijaza je daleko najčešći oblik psorijaze te se javlja u 90% oboljelih. Mjesta najčešće pojavnosti lezija su mjesta povećanog pritiska, ponajprije ekstenzorne strane ruku i nogu, laktovi i koljena. Ostala često zahvaćena područja su vlasište, perianalno, periumbilikalno te retroaurikularno područje (57). Lezije se u početku pojavljuju u obliku eritematoznih makula ili papula koje kasnije formiraju plakove. Ljuskice su sivo-bijele boje, a oko lezije je moguće vidjeti blijedi prsten poznat kao Woronoffov prsten. Dva fenomena su tipična za ovaj tip psorijaze: Koebnerov i Auspitzov fenomen. Auspitzov fenomen predstavljaju sitna točkasta krvarenja koja nastaju nakon uklanjanja ljuski, a Koebnerov pojava lezija nakon neke traume (57).

## **Pustulozna psorijaza**

Pustulozna psorijaza dobila je naziv prema pustulama ispunjenima sterilnim sadržajem bijele boje. Generalizirani oblik ove bolesti (von Zumbusch) predstavlja po život opasno stanje. Iako se javlja rijetko, često mu prethode infekcije ili prestanak uzimanja snažnih glukokortikoida. U kliničkoj slici javlja se upaljena, bolna i crvena koža, povišena tjelesna temperatura te jednolične sterilne pustule. Ovaj oblik psorijaze može se javiti i u lokaliziranom obliku (Koenigsbeck-Barber) gdje zahvaća tabane i dlanove. Pustule su sterilne i žute boje, a u pozadini se nalazi eritem s ljuskicama (58).

## **Kapljičasta psorijaza**

Kapljičnu psorijazu obilježava nagla pojava brojnih malih lezija velikih 2 do 10 mm u promjeru (55). Distribucija lezija je centripetalna, a bolest nastupa često nakon faringitisa ili tonzilitisa uzrokovanim hemolitičkim streptokokom grupe B. Bolest se sama povlači nakon nekoliko tjedana/mjeseci, a u 33% bolesnika dolazi do razvitka kronične vulgarne psorijaze (59).

## **Inverzna psorijaza**

Suprotno vulgarnoj psorijazi gdje su predilekcijska mjesta ekstenzorne strane udova, u ovom obliku lezije se nalaze na fleksornim regijama. Često su zahvaćeni pazusi, prepone, perinealno područje, koža ispod grudi te retroaurikularno područje. Lezije su izrazito crvene, a manje je ljuskanja u odnosu na vulgarnu psorijazu (59).

## **Eritrodermijska psorijaza**

U ovom obliku psorijaze zahvaćena je cijela ili gotovo cijela koža. Može se javiti na dva načina. U prvom načinu plakovi u kroničnoj psorijazi mogu konfluirati te zahvatiti iznimno veliku površinu kože. Osim toga, eritroderma se može javiti nakon prestanka uzimanja glukokortikoida, nakon infekcija ili izrazitog stresa. Zbog velike površine kože zahvaćene upalom narušava se termoregulacija putem kože, dolazi do hipotermije, a metabolički poremećaji uključuju hipoalbuminemiju i anemiju zbog gubitka vitamina B<sub>12</sub>, željeza i folata (59).

## **Psorijaza noktiju**

Zahvaćenost nokta vrlo je česta u psorijazi. 80% bolesnika s kožnim lezijama ima lezije i na noktima, a u 6% slučajeva to je jedina manifestacija bolesti (60). Psorijaza noktiju češće zahvaća nokte na rukama nego na nogama. Na noktima se najčešće mogu uočiti sitna točkasta udubljenja zbog poremećaja u formiranju nokta, a od ostalih znakova mogu se uočiti oniholiza, subungualna hiperkeratoza, a nokat je često zadebljan i diskoloriran (55).

## **2.4.2 Podjela PsA prema Mollu i Wrightu**

### **Asimetrični oligoartritis**

Ovaj tip bolesti zahvaća manje od četiri zglobova, uglavnom distalne interfalangealne zglobove (DIP-ove), ali promjene se mogu pojaviti i na PIP-ovima te metatarzofalangealnim zglobovima. Kao rezultat upale često je vidljiv daktilitis. Prema Mollu i Wrightu oko 70% bolesnika sa PsA boluje od njega (12). Bolest s vremenom može napredovati u poliartritalni tip (61).

### **Simetrični poliartritis**

U ovome obliku bolesti su koljena te zglobovi šaka i stopala simetrično zahvaćeni upalom. Istovremeno su zahvaćena najmanje četiri zglobova. Klinička slika nalikuje onoj reumatoidnog artritisa pa u prošlosti zbog sličnosti nije bilo distinkcije između tih bolesti. Ipak, postoje brojna obilježja koja razlikuju ovaj oblik PsA od RA, a neke od njih su odsutnost RF-a, zahvaćenost DIP-ova i aksijalnog skeleta te jednostrani

sakroileitis. U reumatoidnom artritisu nije uobičajena zahvaćenost DIP-ova i kralježnice (uz izuzetak cervikalnog dijela). Prema Mollu i Wrightu prevalencija ovog tipa je 25% (12).

### **DIP forma artritisa**

Ovaj tip bolesti zahvaća nekolicinu DIP-ova, a vrlo se često mogu vidjeti i promjene na noktima. Upala može, ali ne mora biti simetrična. Započinje na rubnim dijelovima DIP-ova te progredira prema njihovom središtu. Prema Mollu i Wrightu taj oblik je relativno rijedak s prevalencijom oko 5% (12).

### **Spondilitis predominantni oblik**

Obilježje je ovog oblika bolesti ukočenost vrata i leđa, a vrlo često je zahvaćen sakroilijakalni zglob. Bolest ima slične značajke kao i ankilozantni spondilitis. Uz to, moguća je simetrična zahvaćenost šaka i stopala. Prema Mollu i Wrightu, prevalencija mu je slična kao i DIP predominantnom obliku te iznosi oko 5% (12).

### **Mutilirajući oblik**

U ovom obliku bolesti dugotrajna upala koja traje godinama dovodi do izraženih deformiteta. Uzrok tomu je osteoliza, zahvaćeni PIP-ovi i DIP-ovi propadaju što može dovesti do skraćanja prstiju te u konačnici smanjiti funkcionalnost šake. Često se takav izgled šake opisuje kao „opera glass hand“. Slične promjene moguće je vidjeti u oboljelih od RA. Prema Mollu i Wrightu, prevalencija ovog tipa također iznosi 5% (12).

## **2.4.3 Entezitis i daktilitis**

### **Entezitis**

Enteze predstavljaju mjesta na kojima su ligamenti, tetive, fascije ili zglobne čahure vezane za kost. To je područje vrlo podložno biomehaničkom stresu (62, 63). Smatra se da je upravo taj stres mogući pokretač entezitisa te u konačnici psorijatičnog artritisa (63). Prema navedenoj pretpostavci, biomehanički stres, u genetski podložnih pojedinaca, uzrokuje produkciju citokina koji ulaze u sinoviju te ondje uzrokuju upalu (64). Ta upala uzrokuje simptome slične mehaničkoj ozljedi.

Zahvaćeno područje je osjetljivo na dodir i bolno, a često su prisutni crvenilo i otekline, iako oni mogu biti odsutni zbog avaskularne prirode samih enteza (62, 66). Entezitis se obično javlja istovremeno na više mjesta, a donji ekstremiteti su češće zahvaćeni u odnosu na gornje. Najčešće se upala javlja u području Ahilove tetive i plantarne fascije (62, 65). Također, postoji teorija prema kojoj je entezitis odgovoran za veliku prevalenciju psorijaze nokta u oboljelih od PsA. To je poduprto činjenicom da je nokat dio funkcionalne cjeline zajedno s entezama DIP-a (62, 67). Povećan rizik za razvoj entezitisa imaju mladi ljudi povećane tjelesne mase s aktivnom upalom zglobova (65). Postavljanje dijagnoze entezitisa ponekad može biti otežano zbog sličnosti i preklapanja simptoma s fibromialgijom (66,68). U razlikovanju ta dva entiteta može pomoći činjenica da fibromialgija obično ne reagira na biološku terapiju, a i bolno područje nije ograničeno na enteze (68). Više kliničkih indeksa pomaže pri procjeni stanja entezitisa, no samo je LEI (Leeds Enthesitis Index) razvijen i potvrđen za PsA (69).

### **Daktilitis**

1998. godine Rothschild je zajedno sa svojim suradnicima definirao daktilitis. Prema toj definiciji daktilitis je jednolična otekline u kojoj meko tkivo između metakarpofalangealnih zglobova i PIP-ova, PIP-ova i DIP-ova te DIP-ova i vrška prstiju toliko natečeno da se otekline samih zglobova više ne može prepoznati (70). Zbog svoga izgleda takvi prsti često se nazivaju i „kobasičasti prsti“. Daktilitis se može prepoznati po oteklini cijelog prsta te se on razlikuje od ostalih prstiju. Ta otekline može onemogućavati fleksiju te ograničavati opseg pokreta (71). Iako nije teško prepoznati „kobasičasti prst“, ponekad rani ili blagi daktilitis nije toliko očit (72). Uz navedenu oteklinu, bolesnici često osjećaju bol uzduž fleksorne strane prsta. Daktilitis se u oboljelih od PsA najčešće javlja asimetrično, zahvaća više od jednog prsta, a češći je na nožnima (71). Nastup bolesti može biti akutan što rezultira crvenilom i toplinom prsta koji je uz to osjetljiv na dodir. U kroničnom daktilitisu prst je otečen, ali izostaju znakovi akutne upale, kao i osjetljivost (73). Na prstima zahvaćenim daktilitisom moguće je naći erozivne promjene i radiološku progresiju bolesti (37).

#### **2.4.4 Aksijalne manifestacije**

Psorijatični artritis spada u skupinu spondiloartritisa te s njima dijeli klinička obilježja (37). Aksijalni PsA zahvaća primarno zglobove kralježnice i sakroilijakalni zglob te se u njima javlja upala, ali često nisu pošteđeni ni zglobovi udova. U 25% do čak 70% oboljelih od PsA postoji zahvaćenost aksijalnih zglobova, dok je upala ograničena samo na aksijalne zglobove u tek 5% slučajeva (74). Simptomi ovog oblika bolesti uključuju bol te ukočenost u vratu i leđima. Kako je bol u leđima relativno česta pojava u općoj populaciji, važno je simptom bolesti razlikovati od boli nastale mehaničkim djelovanjem. Bol uzrokovana spondiloartritisima je upalnog karaktera, pogoršava se u mirovanju, a ublažava ju fizička aktivnost, javlja se po noći te je prisutna jutarnja ukočenost u trajanju od 30 i više minuta (75). Nažalost, kriteriji za upalnu bol u spondiloartritisima nisu najprecizniji pri utvrđivanju PsA (76). Jedan od razloga je činjenica da veliki broj bolesnika ima asimptomatičan oblik aksijalnog PsA te se znakovi bolesti mogu vidjeti jedino radiološkim metodama. Potrebno je pomisliti na zahvaćenost kralježnice psorijatičnim artritismom ako bolesnik ima druge simptome vezane uz PsA poput entezitisa i daktilitisa. Ukoliko se bolest ne liječi, dolazi do smanjenja mobilnosti cervikalnog dijela kralježnice i lateralne fleksije te do pogoršanja sakroileitisa. Iz tog razloga je rano otkrivanje i liječenje aksijalnog PsA ključno (77).

#### **2.5 Dijagnoza**

Nažalost ne postoji univerzalan način uz pomoću kojega je moguće otkriti psorijatični artritis. Pri postavljanju dijagnoze PsA potrebno se služiti brojnim metodama. Anamneza i fizikalni pregled dovoljni su za postavljanje sumnje na bolest, a ona se zatim potvrđuje radiološkim i laboratorijskim pretragama. Uz to, razvijeni su CASPAR kriteriji koji danas služe kao standard pri dijagnosticiranju PsA. Ranije opisani simptomi-periferni artritis, spondilitis, daktilitis, entezitis, bolnost i ukočenost zglobova te prisutne kožne lezije upućuju na PsA. Radiografske metode služe za procjenu oštećenja zglobova, no problem je što u ranoj bolesti ti znakovi zaostaju i nisu pogodni za ocjenu uspješnosti terapije. Na radiografskim prikazima moguće je

vidjeti suženje zglobnih pukotina, proliferaciju i eroziju koštanog tkiva, periostoze i osteolize. Pri razlikovanju PsA od RA može pomoći činjenica da je osteoporoza česta u RA, dok je u PsA njena pojava neočekivana. Ako se bolest ne liječi i erozija bude dugotrajna, dolazi do deformiteta poznatih pod nazivom „pencil-in-cup“ (78, 79). Ultrazvuk je koristan za otkrivanje znakova bolesti u ranoj fazi (80). Uz pomoć njega moguće je vidjeti entezitis, sinovitis i tenosinovitis što nije moguće uočiti radiografskim metodama. Magnetska rezonanca također ima dio prednosti u odnosu na radiografiju. Njome je moguće detektirati sinovitis, daktilitis, tenosinovitis, edem kostiju, erozije i entezitis, a MRI s kontrastom omogućuje praćenje učinkovitosti terapije (81,82). Nažalost, magnetska rezonanca je skupa i nije uvijek dostupna. U laboratorijskim pretragama prate se standardni nalazi: broj bijelih krvnih stanica, CRP i MMP-3 (83, 84). Ti markeri se koriste i u praćenju aktivnosti bolesti, no u njenom početku ne moraju biti povišeni. Također, u oboljelih od PsA je u odnosu na oboljele od psorijaze povišen broj neutrofila, kao i omjeri neutrofila i limfocita (NLR) te trombocita i limfocita (PLR) (52). CASPAR (The Classification of Psoriatic Arthritis) kriteriji sastavljeni su 2006. godine. Objavila ih je internacionalna grupa reumatologa kako bi pomogla u standardiziranju dijagnosticiranja PsA. Kriteriji su jednostavni i laki za korištenje, imaju specifičnost od 98.7%, a osjetljivost im je 91.4%. CASPAR kriteriji su ispunjeni ako bolesnik ima barem 3 od mogućih 7 bodova uz artritis, spondilitis ili entezitis (13).



Tablica 1 CASPAR kriteriji

| Kategorija   | Bodovi |
|--|--------|
| Trenutno aktivna psorijaza   | 2      |
| Psorijaza u osobnoj anamnezi   | 1      |
| Psorijaza u obiteljskoj anamnezi   | 1      |
| Psorijatične promijene noktiju (oniholiza, točkasta udubljenja, hiperkeratoza) | 1      |
| Negativni reumatoidni faktor   | 1      |
| Trenutni ili daktilitis u anamnezi (potvrđen od reumatologa)                   | 1      |
| Formacija nove kosti jukstaartikularno (RTG šaka ili stopala)                  | 1      |

## 2.6 Liječenje

Prilikom terapije PsA potrebno je voditi računa o kožnim i muskuloskeletnim manifestacijama bolesti. Liječenje psorijatičnog artritisa obuhvaća farmakološku i nefarmakološku terapiju te u zahtjevnijim slučajevima kirurško liječenje. Kako bi liječenje bilo uspješno, bolesnik i liječnik moraju surađivati te je vrlo bitna edukacija samog bolesnika (85). Glavni cilj je smanjivanje simptoma bolesti i upale, održavanje radne sposobnosti i postojeće funkcionalnosti te povećavanje pokretljivosti što sve zajedno dovodi do veće kvalitete života. Danas je T2T (treat-to-target) pristup široko prihvaćen u liječenju reumatoidnog artritisa, a sve se češće koristi i u liječenju PsA. Takav pristup bolesnicima daje kvalitetnije rezultate. Učestalost praćenja tijekom T2T ovisi o aktivnosti bolesti. Tijekom svakog posjeta bolesnika liječniku, procjenjuje se aktivnost bolesti te se potom terapija prilagođava ako minimalna aktivnost bolesti (MDA), koja je definirana dogovorenim upitnicima, nije postignuta (86).

## **2.6.1 Farmakološka terapija**

### **2.6.1.1 *Simptomatska terapija***

#### **Analgetici i nesteroidni antireumatici (NSAID)**

Ova skupina lijekova, ukoliko nije kontraindicirana, predstavlja prvu liniju liječenja PsA. Vrlo brzo olakšavaju simptome bolesti. NSAID-i se obično daju kao prva linija terapija, ali samostalno ne dulje od 2 mjeseca, osobito ne u bolesnika koji imaju aktivan PsA definiran kroz artritis, strukturna oštećenja, laboratorijske znakove upale i druge kliničke manifestacije. U toj situaciji NSAID-i se zamjenjuju konvencionalnim bolest modificirajućim lijekovima - csDMARD-ovima (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug) (87). Iako se u terapiji mogu koristiti svi NSAID-i, naproksen je pogodan jer je povezan s manje kardiovaskularnih rizika u odnosu na druge NSAID-e (88).

#### **Lokalna injekcija glukokortikoida**

Lokalna injekcija glukokortikoida se pokazala uspješnom u kratkotrajnom olakšavanju simptoma u bolesnika s entezitisom i artritisom s manjim brojem zahvaćenih zglobova unatoč terapiji NSAID-ima i DMARD-ovima (89).

#### **Oralna glukokortikoidna terapija**

Ovaj oblik terapije koristi se u minimalno učinkovitim dozama, samo kada je potrebno i uz poseban oprez jer postoji opasnost od brojnih komplikacija pogotovo kada se uzimaju duže vremena. Jedna od indikacija je veoma aktivni psorijatični artritis kod bolesnika koji čekaju postizanje efekta terapije biološkim ili sintetičkim DMARD-ovima (90).

### **2.6.1.2 Bolest modificirajući lijekovi- csDMARD-ovi (Conventional synthetic DMARDS)**

#### **Metotreksat**

Jedan od glavnih predstavnika ove skupine lijekova je metotreksat. Kao analog folne kiseline inhibira sintezu DNA i RNA, blokira proliferaciju upalnih stanica te sprječava upalu. Njegova učinkovitost dobro je poznata u liječenju kožnog oblika bolesti pa zbog toga predstavlja prvu liniju terapije kod bolesnika sa PsA koji imaju kožne promjene (91). Provedena istraživanja na bolesnicima s PsA nisu pokazala povećani učinak metotreksata u odnosu na placebo (91, 92). Među češće nuspojave metotreksata spadaju ulceracije na sluznici usne šupljine, mučnina i hepatotoksičnost (92).

#### **Leflunomid**

Inhibicijom sinteze pirimidinskih baza sprječava produkciju antitijela iz limfocita B, a inhibira i proliferaciju limfocita T (92). Dokazana je njegova učinkovitost u liječenju zglobnih manifestacija bolesti (93). Nuspojave ovog lijeka uključuju gastrointestinalne smetnje i porast jetrenih enzima (ALT-a) (94).

#### **Sulfasalazin**

Sulfasalazin djeluje inhibicijom proliferacije limfocita B, suprimiranjem limfocita T, a upalnim citokinima smanjuje oslobađanje (92). Nasumične kontrolne studije pokazale su veći učinak sulfasalzina u odnosu na placebo kod bolesnika oboljelih od PsA s perifernim artritismom (95). U najčešće nuspojave ovog lijeka spadaju glavobolje, kožne promjene te povraćanje i mučnina (92).

#### **Ciklosporin**

Ciklosporin smanjuje ekspresiju receptora za interleukin 2 na limfocitima T čime inhibira njihovu proliferaciju i aktivaciju, uz to smanjuje produkciju brojnih citokina poput IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 i TNF- $\alpha$  (96). U dvostruko slijepom istraživanju, ciklosporin je bio efektivan u kombinaciji s metotreksatom kod osoba koje nisu odgovarale na terapiju isključivo metotreksatom (97).

### **2.6.1.3      *Biološki bolest modificirajući lijekovi- (bDMARDs)***

#### **TNF- $\alpha$ antagonisti**

TNF- $\alpha$  antagonisti se od početka stoljeća koriste za liječenje psorijatičnog artritisa. Svi antagonisti PsA, odnosno infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab i golimumab su dokazano učinkoviti u smanjenju manifestacije PsA, popratne aksijalne zahvaćenosti, ekstraartikularnih manifestacija, a smanjuju i laboratorijske biljege upale (98). Uz to, TNF- $\alpha$  antagonisti usporavaju napredovanje strukturnih oštećenja zglobova. Kombinacija tih učinaka dovodi do boljih funkcija i kvalitete života. Ne može se dati preporuka koje antagoniste odabrati jer nema studija koje su ih međusobno usporedile. O tome koje će antagoniste bolesnik uzimati ovisi rasporedu doziranja, načinu primjene, načinu života te prisutnost ekstraartikularnih manifestacija (99). Unatoč učinkovitosti TNF- $\alpha$  antagonista, ne uspijevaju inducirati odgovor kod 25 do 33% bolesnika. Osobe koje reagiraju na TNF- $\alpha$  antagoniste mogu doživjeti takozvani fenomen bijega koji nije do kraja objašnjen, ali pripisuje se imunizaciji. Ono što može pomoći u procjeni nepotpunih odgovora i fenomena bijega je serumska analiza lijeka i protutijela protiv lijeka (100).

#### **Inhibitori IL-12/23**

Jedan od glavnih citokina prilikom diferencijacije Th17 limfocita T je interleukin 23, dok interleukin 12 ima veliku ulogu u diferencijaciji Th1 limfocita T. Pomoćnički limfociti Th1 luče interferon  $\gamma$ , a Th17 luče interleukin 17. To su važni proupalni citokini koji imaju ulogu u patogenezi bolesti pa se njihovom supresijom uz pomoć ove skupine lijekova smanjuje klinička prezentacija bolesti (101).

#### **Ustekinumab**

Ustekinumab je monoklonsko protutijelo koje blokira p40 podjedinicu koju dijele IL-12 i IL-23. Dva ispitivanja faze III su ustanovila učinkovitost ustekinumaba u perifernim manifestacijama PsA kod bolesnika koji nisu reagirali na TNF- $\alpha$  antagoniste (102). Klinička poboljšanja nisu bila vidljiva samo za simptome artritisa već i za simptome entezitisa i daktilitisa. Ovaj lijek je učinkovit i kada se koristi sam i u kombinaciji sa

metotreksatom. Naknadna analiza podataka iz ovih istraživanja podupire i terapijski učinak ovog lijeka na aksijalne manifestacije kod bolesnika s perifernim psorijatičnim artritismom. Također, ustekinumab ima jak učinak i na kožnu psorijazu. Tijekom terapije nisu ustanovljene nikakve ozbiljnije nuspojave (103).

### **Inhibitori IL-17**

Interleukin-17 je proupalni citokin s važnom ulogom u nastanku raznih bolesti autoimune etiologije pa tako i PsA. Luče ga brojne upalne stanice imunološkog sustava, a jedan od glavnih izvora predstavljaju pomoćnički limfociti Th17 (104).

#### **Sekukinumab**

Prvi anti-IL-17 lijek korišten za liječenje ankilozantnog spondilitisa i periferne manifestacije psorijatičnog artritisa je sekukinumab. Sekukinumab je monoklonsko antitijelo usmjereno na IL-17A. Ovaj lijek je prvotno korišten kao vrlo učinkovit protiv kožne psorijaze (105). Nakon toga su istraživanja pod nazivom FUTURE-1 i FUTURE-2 pokazala kako je sekukinumab klinički učinkovit u liječenju perifernog PsA neovisno o prethodnom korištenju TNF- $\alpha$  antagonista. Sigurnosni profil lijeka je vrlo zadovoljavajući, iako utječe na blago povećanje kandidijaze sluznice. Također, nekoliko je bolesnika doživjelo početak kronične upalne bolesti crijeva. Sekukinumab se nije pokazao uspješnim u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva, a postoje i dokazi o mogućem razvitku IBD-a de novo prilikom korištenja ovog lijeka (100).

## **2.6.2 Nefarmakološka terapija**

Preporuke za nefarmakološku terapiju kod bolesnika s PsA uglavnom se baziraju na veoma slabim dokazima. Izuzetak tome je pušenje čiji se prestanak strogo preporuča. Preporuke za nefarmakološko liječenje bolesnika s aktivnim PsA su fizikalna terapija, terapija masažom, radna terapija te neki oblik vježbe. U fizikalnu terapiju spadaju brojne metode poput hidroterapije, elektroterapije, balneoterapije, terapijskog ultrazvuka i lasera. Laganije vježbe poput plivanja i joge su preporučljivije nego vježbe jakog intenziteta kao što je trčanje. Vježbe snažnijeg intenziteta bi trebali izvoditi samo oni koji za to nemaju nikakve kontraindikacije te uz to takav oblik vježbi i

preferiraju. Kako bi se povećao farmakološki odgovor, preporuča se mršavljenje bolesnicima koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu (106).

## **2.7 Ocjena uspješnosti liječenja**

U bolesnika sa sumnjom na PsA važno je procijeniti opseg i ozbiljnost psorijaze, kao i svaku od mišićno-koštanih domena. Procjena bi trebala obuhvatiti 66 zglobova za oticanje, 68 zglobova za bolnu osjetljivost, raspon pokreta kralježnice, entezitis procijenjen jednim od indeksa entezitisa kao što je Leeds Enthesitis Index (LEI) te daktilitis koji se procijenjuje ili brojem „kobasičastih prstiju“ ili Leeds Dactylitis Indeks (LDI) (107). Psorijaza treba biti procijenjena na temelju površine tijela uključene u bolest i ozbiljnosti bolesti. Također, potrebno je pregledati i nokte radi oniholize. U kliničkim ispitivanjima mjere ishoda procjenjuju se uz pomoć ACR kriterija (American College of Rheumatology). ACR kriteriji su prvenstveno namijenjeni za reumatoidni artritis, no prilagođeni su i PsA-u. Stope odgovora ACR 20, ACR 50 i ACR 70 označuju redom 20%-tno, 50%-tno i 70%-tno smanjenje natečenosti i osjetljivosti zglobova. Uz to, poboljšanje mora biti prisutno u najmanje 3 od dodatnih 5 kriterija: invaliditet, reaktant akutne faze upale, bol te globalna procjena bolesnika i liječnika. Osim ACR-a, u istraživanjima je često korišten i DAS (Disease Activity Score) koji se koristi u procjeni perifernog artritisa. Također, razvijene su složene mjere specifične za PsA (108). U kliničkim istraživanjima za ocjenu težine kožnih promjena uzrokovanih psorijazom koristi se PASI (PGA). Radiološke promjene koje uključuju suženje zglobne pukotine i erozije vrednuju se uz pomoć Sharpovih kriterija. Navedeni kriteriji i metode od velike su važnosti kako u kliničkim istraživanjima, tako i u radu s bolesnicima (109).

## **3. Tjelovježba**

### **3.1 Utjecaj na zdravlje i preporuke**

Poznato je da tjelovježba ima veliku ulogu u zdravlju pojedinca. Redovitom tjelovježbom značajno se smanjuje rizik za obolijevanje od brojnih bolesti, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2 i malignih bolesti. Također, tjelovježba pozitivno utječe i na mentalno zdravlje, smanjuje simptome anksioznosti i

depresije te pomaže očuvanju kognitivnih funkcija starijih osoba (110). Već i niska razina tjelesne aktivnosti pokazuje značajne učinke (111). Zbog velikog učinka tjelovježbe na zdravlje, postavljaju se brojna pitanja:

Koliko je često potrebno vježbati, kojim intenzitetom te koju je vrstu vježbi potrebno izvoditi? Iz tog razloga su brojne agencije još 70 – ih godina prošlog stoljeća počele izdavati svoje preporuke za tjelesnu aktivnost (112). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) izdala je nove smjernice 2020. godine. Smjernice su različite za 3 dobne skupine. Prvu skupinu predstavljaju djeca i adolescenti (5-17 godina). Toj dobnoj skupini preporučena je uglavnom aerobna tjelesna aktivnost, umjerenog do jakog intenziteta svakog dana u trajanju od 60 minuta. Uz to, poželjno je tri puta tjedno obaviti aerobnu aktivnost jakog intenziteta te uključiti vježbe koje jačaju kosti i mišiće (110). Drugu dobnu skupinu sačinjavaju odrasle osobe (18-64 godine). Preporuke za tu dobnu skupinu uključuju 150-300 minuta umjerene aerobne tjelesne aktivnosti tjedno ili 75-150 minuta aerobne tjelesne aktivnosti visokog intenziteta tjedno. Za vježbe jačanja mišića potrebno je izdvojiti dva dana u tjednu (110). Posljednju dobnu skupinu čine osobe starije od 65 godina. Smjernice su identične kao za prethodnu dobnu skupinu s dodatkom vježbi čiji je naglasak na funkcionalnoj ravnoteži i treningu snage. Takve vježbe potrebno je provoditi 3 puta tjedno. Cilj im je održati postojeće funkcionalne kapacitete i spriječiti padove starijih osoba. Preporuka svim dobnim skupinama je smanjiti vrijeme provedeno sjedeći te ukomponirati tjelesnu aktivnost u svakodnevicu koliko je to moguće. Za osobe s raznim bolestima i poteškoćama postoje posebne smjernice i preporuke (110).

Tablica 2 WHO preporuke

| Vrsta tjelesne aktivnosti \ Dob    | Djeca i adolescenti (5-17 godina)  | Odrasli (18-64 godine)   | Stariji odrasli (64+ godina)   |
|------------------------------------|--|--|--|
| Aerobna aktivnost                  | 60min dnevno umjerenog intenziteta i 3 dana u tjednu aktivnost visokog intenziteta | 100-300 minuta umjerenog intenziteta ili 75-150 minuta visokog intenziteta | 100-300 minuta umjerenog intenziteta ili 75-150 minuta visokog intenziteta |
| Vježbe za jačanje mišića           |  | 2 dana u tjednu, umjeren do visok intenzitet, sve velike mišićne skupine   | 2 dana u tjednu, umjeren do visok intenzitet, sve velike mišićne skupine   |
| Višekomponentna tjelesna aktivnost |  |  | 3 puta tjedno, naglasak na balansu i treningu snage                        |

### 3.2 Vrste fizičkih aktivnosti

#### Aerobna tjelesna aktivnost

U ovoj vrsti fizičke aktivnosti velike skupine mišića djeluju simultano i ritmički te u konačnici dolazi do ubrzanog rada srca. Postoje 3 glavne sastavnice koje opisuju aerobnu tjelesnu aktivnost, a to su: intenzitet, trajanje i učestalost. Intenzitet odražava napor koji osoba ulaže u trening. Najčešće se razlikuju fizičke aktivnosti umjerenog intenziteta (brzi hod i slične aktivnosti) i jakog intenziteta (trčanje i slične aktivnosti). Trajanje odgovara na pitanje koliko se vremena provelo radeći određenu aktivnost. Učestalost (frekvencija) govori koliko se često neka osoba bavi tjelesnom aktivnošću (113).



### **Aktivnosti za jačanje mišića**

U ovoj vrsti tjelesne aktivnosti određena grupa mišića djeluje protiv sile tj. otpora. Time se povećava snaga ciljanih mišićnih skupina. Riječ je o anaerobnoj vrsti treninga. Za tu svrhu najčešće se primjenjuju utezi i elastične trake, a moguće je i izvoditi vježbe u kojima otpor pruža težina vlastitog tijela. Tri glavne sastavnice ovog tipa treninga su: frekvencija, intenzitet te setovi i ponavljanja. Kao i u slučaju aerobnih aktivnosti, intenzitet se odnosi na uloženi napor pojedinca, a frekvencija na učestalost bavljenja aktivnošću. Setovi govore koliko puta tijekom treninga osoba izvodi određenu vježbu. Ponavljanja govore koliko puta tijekom jednog seta osoba izvodi određeni pokret. Kako se u ovom slučaju radi samo na određenoj skupini mišića, potrebno je obratiti pažnju da se u treninzima ne izostavljaju pojedine mišićne grupe. U glavne mišićne grupe spadaju: noge, ruke, abdomen, leđa, prsa, ramena i kukovi (113).

### **Aktivnosti za jačanje kostiju**

U ovoj vrsti tjelovježbe primjenjuje se sila na kost koja osnažuje samu kost i potiče njen rast. Ta sila uglavnom nastaje usputno tijekom aerobnih aktivnosti te aktivnosti kojima je cilj jačanje mišića (113).

### **Vježbe balansa**

Ove vježbe poboljšavaju sposobnost osobe da se odupre silama koje uzrokuju gubitak ravnoteže te time uzrokuju pad. Zbog toga često su važne kod starijih osoba. Ključnu ulogu u balansu imaju mišići nogu i trupa (trbušni i leđni mišići) (113).

### **Višekomponentna tjelesna aktivnost**

Višekomponentna tjelesna aktivnost obuhvaća vježbe balansa, jačanje mišićne snage i aerobnu fizičku aktivnost. Tu vrstu aktivnosti ljudi najčešće postižu rekreativnim bavljenjem nekim sportom ili nekom drugom aktivnošću poput vrtlarstva ili joga (113).

## 4. Psorijatični artritis i tjeleovježba

Psorijatični artritis pripada skupini spondiloartritisa. Tu skupinu bolesti obilježava ukočenost te bolovi u zglobovima, a često su joj pridružene druge upalne bolesti poput upalnih bolesti crijeva te iridociklitis (114). Sami simptomi bolesti, kao i komorbiditeti, otežavaju prakticanje tjelesne aktivnosti. U oboljelih od PsA povećan je kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, a povećan je i rizik za nastanak metaboličkog sindroma (115, 116). Čak i ako se lijekovima uspije postići remisija bolesti, oboljeli imaju više kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na ostatak populacije (117) te im je tjeleovježba nužna. Uz to, tjeleovježba predstavlja nezaobilaznu komponentu dugoročne borbe protiv svih upalnih artritisa te kliničke smjernice preporučuju njeno provođenje u svrhu smanjenja invalidnosti i komorbiditeta te ublažavanja simptoma bolesti. Među ciljeve fizikalne terapije i tjeleovježbe u bolesnika sa spondiloartritisima spadaju smanjenje deformiteta, očuvanje opsega pokreta, ublažavanje boli, jačanje kostiju, povećanje snage mišića i kondicijske spremne (119). Unatoč brojnim dobrobitima tjelesne aktivnosti na zdravlje bolesnika oboljelih od psorijatičnog artritisa, njihova je razina tjelesne aktivnosti veoma niska. Postoji bojazan da tjeleovježba može imati negativan utjecaj na oboljele u vidu nastanka entezitisa i egzacerbacije bolesti, stoga je nužno voditi računa o sigurnosti provođenja tjeleovježbe kod bolesnika. Ono što bi trebao postati prioritet u liječenju, posebice bolesnika s psorijatičnim artritisom, jest promicanje bilo kakvog oblika tjelesne aktivnosti (120).

### 4.1 Utjecaj tjeleovježbe na aktivnost PA

Tri su različita klinička ispitivanja pratila utjecaj tjeleovježbe na aktivnost bolesti. U svakome od njih, ispitivane grupe trenirale su po određenom programu, a kontrolne skupine obavljale su svoje tjelesne aktivnosti jednako kao i prije ispitivanja. U ispitivanjima su korištene različite vježbe i različiti kriteriji za procjenu učinka tjeleovježbe. Thomsen je sa svojim suradnicima proučavao učinak intervalnog treninga visokog intenziteta - HIIT-a (high intensity interval training) na aktivnost bolesti. Svi sudionici istraživanja imali su slična obilježja. Prosječna starost iznosila je nešto

manje od 50 godina, a prosječni BMI je u obje skupine iznosio 28 kg/m<sup>2</sup>. Bolest je kod ispitanika u prosjeku bila aktivna između 3 i 5 godina. 91% grupe koja je vježbala po programu i 80% kontrolne grupe u trenutku ispitivanja bilo je liječeno sintetičkim DMARD-ovima. Biološkim DMARD-ovima bilo liječeno 34% proučavane i 29% kontrolne grupe. Prosječni PGA (Patient global assessment) rezultat bio je manji od 40 od mogućih 100 mm na vizualnog analognoj skali (VAS). PGA rezultat manji ili jednak 20 predstavlja nisku razinu aktivnosti bolesti. Ispitanici su izvodili vježbe HIIT-a. Vježbe su provođene na cikloergometru. Sudionici su ih izvodili dva puta tjedno kroz 11 tjedana. Trening je započinjao desetominutnim zagrijavanjem nakon čega su slijedile 4 serije vježbi izvođene pri 85%-95% HRmax (maksimum srčanog rada). Između svake serije odrađivale su se trominutne vježbe pri 70% HRmax. Nakon 11 tjedana, ispitanicima su dane upute o izvođenju HIIT-a te im je preporučeno da ga ukomponiraju u svoju tjelovježbu. Kao glavni pokazatelj aktivnosti bolesti uzet je PGA rezultat. Kao sekundarni pokazatelji DAS44 (Disease Activity Score mjeren na 44 zglobova) koji je služio za ocjenu upala perifernih zglobova i ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score i razina HS-CRP-a) koji je služio za ocjenu upale aksijalnih zglobova. Proučavani su rezultati nakon 3, 6 i 9 mjeseci. Nije bilo značajnih razlika između promatrane i kontrolne skupine (121). Roger-Silva je sa svojim suradnicima proučavao vježbe za jačanje mišića na aktivnost PsA. U promatranoj, kao i u kontrolnoj grupi prosjek godina je bio nešto ispod 50. U obje skupine bolest je kod ispitanika u prosjeku bila aktivna između 10 i 12 godina. Metotreksatom je bilo liječeno 80% promatrane grupe te 72% kontrolne grupe. Tijekom 12 tjedana treninga jačala se mišićna snaga glavnih mišića ruku, nogu i trupa. Vježbe su se izvodile 2 puta tjedno u 3 seta po 12 ponavljanja s pauzom od 2 min između setova. Nakon provedenog istraživanja, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) je pokazao značajan napredak u promatranoj grupi te je pao s 5.5 na 3.3. S druge strane, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) i DAS28 (Disease Activity Score 28) nisu pokazivali značajne razlike među skupinama (122). Häkkinen i suradnici promatrali su učinak kombinacije aerobne aktivnosti i vježbi jačanja mišićne snage na aktivnost bolesti. U istraživanju su sudjelovali oboljeli od psorijatičnog i reumatoidnog artritisa. Svi ispitanici bili su liječeni DMARD-ovima. Prosječan BMI bio je povišen u kontrolnoj i u promatranoj grupi, a prosjek godina je u obje skupine bio blizu 40. Aerobne tjelesne aktivnosti bile su provođene 2 puta tjedno tijekom 6 mjeseci. Uključivale su hodanje, plivanje ili bicikliranje. Sudionicima nisu

bile dane konkretne upute o trajanju i intenzitetu vježbe. Vježbe za jačanje mišićne snage provodile su se također dva puta tjedno u razdoblju od 6 mjeseci. Vježbe su uključivale mišiće ruku, nogu i trupa, a izvodile su se uz pomoć elastičnih traka. Tijekom prva dva mjeseca, trening se sastojao od 15-30 ponavljanja pri 40% snage jednog repeticijskog maksimuma. Tijekom iduća dva mjeseca vježbe su se izvodile pri 50-60% snage jednog repeticijskog maksimuma, a broj ponavljanja je ostao isti. U posljednjem dvomjesečju intenzitet se povećao na 70-80% jednog repeticijskog maksimuma, no broj ponavljanja je smanjen na od 6 do 11 ponavljanja. Nakon 6 mjeseci brzina sedimentacije se smanjila samo u skupini koja je vježbala, ali značajne razlike u rezultatu nije bilo (123).

#### **4.2 Utjecaj tjelovježbe na kvalitetu života i smanjenje boli**

U istraživanju Thomsena i suradnika, tjelovježba u obliku HIIT-a se nije pokazala korisnom kao alat za smanjenje boli. Za njenu ocjenu korišten je VAS (visual analog scale), a rezultati nisu pokazali razliku između grupe koja je vježbala i kontrolne grupe. (121) S druge strane, u istraživanju Rogera-Silve i suradnika, prema SF36 (Short Form 36) rezultatima, vježbe za jačanje mišićne snage su se pokazale učinkovitima u smanjivanju razine boli, a i poboljšale su opće zdravstveno stanje ispitanika. Prema procjeni HAQ-a (Health Assessment Questionnaire), smanjen je rezultat funkcionalnog oštećenja sa 0.72 na 0.45 (122).

#### **4.3 Utjecaj tjelovježbe na umor**

Povećan umor vrlo je čest simptom u oboljelih od PsA (122). Prema istraživanju Rogera-Silve i suradnika, nisu pronađene značajne razlike u ocjeni vitalnosti između skupina prema u SF36 rezultatu (121). Na početku istraživanja Thomsena i suradnika ocjena umora na početku istraživanja iznosila je 43.5 od mogućih 100. Nakon prva tri mjeseca istraživanja, u promatranoj skupini postignut je napredak te se taj rezultat smanjio na 27.9. Rezultati su ponovno ispitani nakon 6. i 9. mjeseca istraživanja, ali nije bilo naznaka daljnjeg napretka. Jedno od objašnjenja možda leži u činjenici da je

tjelovježba bila nadgledana samo u prvom tromjesečju te da su bolesnici nakon toga postali manje suradljivi (121).

#### **4.4 Utjecaj tjelovježbe na mišićnu snagu**

Prema istraživanju Rogera-Silve i suradnika, vježbe protiv otpora uz pomoć elastičnih traka, povećale su mišićnu snagu u ispitanika kao što je bilo i očekivano. Mišići ruku i nogu, s izuzetkom bicepsa, pokazali su povećanu razinu snage u odnosu na razdoblje prije ispitivanja (122). U ispitivanju Häkkinena i suradnika, značajno se povećala maksimalna dinamička snaga ekstenzora koljena. Također, ispitivanoj grupi je znatno povećana površina poprečnog presjeka kvadricepsa. Kada je riječ o mišićima trupa, tijekom istraživanja ispitivanoj se grupi povećala snaga fleksora trupa, no snaga ekstenzije je ostala nepromijenjena. (123).

#### **4.5 Utjecaj tjelovježbe na komorbiditete i kardiovaskularni status**

Uz psorijatični artritis često su vezani brojni komorbiditeti (124). Kronična sistemna upala u oboljelih od PsA pogoduje disfunkciji endotela i srca (125). Time se u toj populaciji povećava prevalencija kardiovaskularnih bolesti. Nedavna metaanaliza pokazuje da je rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti u oboljelih od PsA povećan za 43%. Najčešće se radi o infarktu miokarda (68%), nakon čega slijede zatajenje srca (31%) i cerebrovaskularne bolesti (22%). Također, povećana je i prevalencija metaboličkog sindroma (126). Thomsen je u već spomenutom istraživanju zajedno sa svojim suradnicima proučavao utjecaj HIIT-a na kardiovaskularne faktore u ispitanika. Kao glavni prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta uzet je  $VO_2$  max. U odnosu na kontrolnu grupu, on se značajno povećao u ispitivanoj grupi nakon 3 te ponovno nakon 6 dodatnih mjeseci. Nadalje, ispitanicima su bili mjereni tlakovi, no u ovom slučaju nije pronađena razlika između dvije grupe. Proučavan je i postotak masnog tkiva u trupu. On je mjeran dvoenergetskom rendgenskom apsorpcijom. Nakon prva tri mjeseca ispitivanoj grupi se značajno smanjila količina masnog u odnosu na kontrolnu skupinu (121). To je iznimno bitno jer su nedavne studije pokazale kako je gubitak tjelesne težine

povezan sa smanjenjem aktivnosti bolesti u bolesnika s psorijatičnim artritismom (127). U idućih 6 mjeseci nije bilo dodatnih razlika (121). Značaj učinka tjelovježbe na kardiovaskularno zdravlje ljudi dokazuje i studija Sarajlica i suradnika u kojoj je vidljiv napredak u srčanoj funkciji nakon dvije godine bavljenja aerobnom tjelesnom aktivnošću (128). Uz to, u istraživanjima je dokazan pozitivan utjecaj tjelesne aktivnosti na disfunkciju endotela u oboljelih od RA. Učinci su vidljivi nakon 3-6 mjeseci bavljenja aerobnim tjelesnim aktivnostima te vježbama protiv otpora (129, 130).

#### **4.6 Utjecaj tjelovježbe na kožnu manifestaciju bolesti**

Kao što je već spomenuto, prema istraživanjima, simptome psorijaze može pogoršati povećana tjelesna težina, kao i nezdrave navike pojedinca poput pušenja, konzumacije alkohola, sjedilačkog načina života te manjka kvalitetnog sna. Iz tog razloga, promjena načina života može imati veliku ulogu u kontroli simptoma bolesti (131, 132). Iako još nije poznata točna poveznica, psihološki stres ima značajan utjecaj u pogoršanju psorijaze (133). Nekolicina kontrolnih studija je pokazala da hipnoza, opuštanje, biofeedback te terapije upravljanja stresom imaju povoljne učinke na psorijazu (134). Sustavni pregledi su pokazali da tjelesna aktivnosti pridonosi mentalnom zdravlju te smanjuje vjerojatnost za pojavu depresije i anksioznosti (135, 136). Samim time tjelovježba može na indirektan način dodatno pridonijeti smanjenju aktivnosti psorijaze. Debljina je općepoznati čimbenik rizika za psorijazu te između indeksa tjelesne mase (BMI) i proširenosti bolesti postoji jasna veza (137). Fizikalna aktivnost i tjelovježba pridonose smanjenju tjelesne težine te samim time pomažu u borbi protiv psorijaze. U nedavnom istraživanju je uočeno da kontrola tjelesne težine rezultira poboljšanjem zdravlja ispitanika, postignut je napredak u PASI (Psoriasis Area Severity Index) rezultatu te je smanjen oksidativni stres (138). U prilog tomu govore i nedavna istraživanja u kojima dijeta i tjelesna aktivnost u bolesnika s povećanom tjelesnom masom dovode do smanjenja BMI-a, kao i PASI rezultata (139, 140).

#### 4.7 Sigurnost izvođenja tjelovježbe u oboljelih od PsA

Kada je u pitanju sigurnost izvođenja tjelovježbe u oboljelih od psorijatičnog artritisa, važno je obratiti pozornost na učinak vježbe na zglobove i enteze. Na životinjskim modelima koji oponašaju PsA u ljudi, pretjerani biomehanički stres uzrokovao je upalu Ahilove tetive te prekomjerno stvaranje koštanog tkiva, no još uvijek nema objavljenih sličnih podataka za bolesnike oboljele od PsA (141, 142). Također, dokazano je da tjelovježba može uzrokovati entezitis i u zdravih pojedinaca te sportaša (143). Nadalje, prema nedavnom istraživanju 34% zdravih ispitanika imalo je najmanje jedan sonografski znak upale na entezama donjih ekstremiteta prema PDUS OMERCAT kriterijima. U već spomenutim recentnim istraživanjima Thomsena i suradnika te Rogera Silve i suradnika, tjelovježba nije imala nikakav negativan utjecaj na zdravlje ispitanika te nije uočena egzacerbacija upale. (121, 122). U istraživanju kojeg su proveli Häkkinen i suradnici, ukupno 11 ispitanika privremeno je napustilo ispitivanje zbog pogoršanja upalnog procesa. Od toga je 6 bolesnika pripadalo aktivnoj, a 5 kontrolnoj grupi. Dodatna dva ispitanika, po jedan iz svake grupe, napustila su istraživanje zbog akutne boli u donjem dijelu leđa (123). Ultrazvučnom dijagnostikom entezitisa mogu se uočiti strukturalna i upalna oštećenja. U strukturalna oštećenja spadaju erozije, kalcifikati i entezofiti, dok upalna oštećenja predstavljaju Dopplerov signal i povećana debljina enteze. Prema radu Michelsena i suradnika, tjelovježba je u oboljelih od PsA povećavala rizik za nastanak strukturalnih oštećenja, ali ne i upalnih (144). U istraživanju Werversa i suradnika, ispitanici koji su se bavili tjelesnom aktivnošću nisu imali povećan rizik od ultrazvučnog entezitisa prema modificiranom MASEI-u (Madrid Sonographic Enthesitis Index). Ipak, ispitanici koji se nisu bavili tjelesnom aktivnošću imali su bitno manje znakova entezitisa na ultrazvučnoj dijagnostici (145). U kohortnom istraživanju ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa, percipirane poteškoće u slobodno vrijeme i prilikom bavljenja sportom procijenjene prema FAOS-u (Foot and Ankle Outcome Score) nisu bile u korelaciji sa kliničkim rezultatom (upala stopala od 0 do 3), upalnim markerima niti radiografskim rezultatima (Spondyloarthropathy Tarsal Radiographic Index). Iz tih rezultata moguće je zaključiti da rizik od kliničkog entezitisa i strukturalnih radiografskih oštećenja nije povezan s psorijatičnim artritisom (146).

## 4.8 Preporuke

EULAR (European League Against Rheumatism) je izdao smjernice koje uključuju preporuke za tjelesnu aktivnost osoba s upalnim artritisa, uključujući i PsA. Posljednje preporuke EULAR-a oboljelima od kroničnih upalnih reumatskih bolesti predlažu tjelesnu aktivnost jednakog trajanja i intenziteta kao i općoj populaciji (118). To se ponajprije odnosi na ankilozantni spondilitis i RA jer je tu korist najizraženija. Najnovije GRAPPA preporuke za liječenje PsA nisu dale konkretne smjernice za tjelesnu aktivnost (120). Kanadska udruga za spondiloartritis (Canadian Spondylitis Association) je također izdala smjernice. Prema tim smjernicama, prije tjelovježbe je neophodno zagrijavanje poput laganog trčanja na mjestu. Kao dodatak zagrijavanju korisno je svakodnevno provoditi vježbe istezanja prilikom kojih treba paziti da se one izvode polako (15-20 sekundi), bez poskakivanja, važno je obratiti pažnju na bol te pravilo disati. Slično kao i u većini preporuka, tri su opcije prihvatljive tijekom izvođenja aerobne tjelesne aktivnosti, a to su: 150 ili više minuta tjelovježbe umjerenog intenziteta tjedno, 75 ili više minuta intenzivne tjelovježbe tjedno ili ekvivalentna kombinacija prve dvije opcije. Uz to, dva dana u tjednu potrebno je izdvojiti za vježbe jačanja mišića. Kao primjer umjerene tjelesne aktivnosti mogu poslužiti: brzo hodanje, aerobik u vodi, tenis u parovima, laganiji plesovi i vrtlarstvo. Nasuprot tome, tjelesne aktivnosti visokog intenziteta predstavljaju tenis u singlovima, trčanje, plivanje, planinarenje i teško vrtlarstvo. Vježbe istezanja bi svakom pojedincu trebao individualno prilagoditi fizioterapeut, ovisno o njihovim potrebama, koji ih ujedno educira o izvođenju. U smjernicama je moguće pronaći nekolicinu općih vježbi korisnih za bolesnike oboljele od PsA te uputama i prikazima kako se izvode (147).





*Slika 1 Posturalno istežanje (148)*



*Slika 2 Bočno istežanje trupa (148)*



*Slika 3 Vježbe zdjelice (148)*



*Slika 4 Rotacija leđa i kuka (148)*



*Slika 5 Rotacija vrata (148)*



*Slika 6 Istezanje stražnje lože natkoljenice (148)*



*Slika 7 Istezanje fleksora kuka (148)*

## 5. Zaključak

Neupitna je činjenica da tjeleovježba ima brojne pozitivne učinke na zdravlje svakog pojedinca. Njena uloga je velika u prevenciji mnogih bolesti, no ne smije se zanemariti ni njen značaj u liječenju već postojećih bolesti. Zbog sve prisutnijeg sjedilačkog načina života, u današnje vrijeme veliki postotak ljudi ne prakticira tjeleovježbu u preporučenoj mjeri. To se odnosi i na bolesnike sa psorijatičnim artritismom. Osim načina života, njima bavljenje fizičkom aktivnošću otežavaju sami simptomi bolesti, kao i brojni komorbiditeti koji se često vežu uz nju. Ipak, zbog brojnih koristi koje tjeleovježba pruža, nužno ju je ukomponirati kako u terapiju, tako i u život bolesnika sa PsA. Istraživanja provedena na ovu temu nisu brojna, postoje bitne razlike u načinu i kvaliteti njihovog provođenja, no potkrepljuju značaj fizičke aktivnosti u oboljelih od PsA te potvrđuju sigurnost njenog provođenja. Za kraj, uz sve navedeno, ne smije se zaboraviti edukacija samih bolesnika koja je važna zbog njihove osviještenosti o ulozi tjeleovježbe u njihovom životu što im ujedno djeluje kao poticaj za bavljenje njome.

## Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Porinu Periću na mentorstvu, dostupnosti, susretljivosti i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji, a ponajviše mami Biljani, tati Hrvoju, bratu Branimiru i baki Mariji koji su mi bili podrška tijekom cijelog mog života.

Zahvaljujem djevojci Patriciji na mnogo strpljenja, razumijevanja i pomoći u proteklih 6 godina.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima na lijepim trenucima i uspomenama tijekom studiranja, a profesorima na uloženom trudu i prenesenom znanju.

## Literatura

1. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:314–20.
2. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One*.2013; 8:e63619.
3. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*.2020 Jul;99(1):2-8.
4. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al.: Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1):251–265.
5. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, et al. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;53(5):343–64
6. Rogers J, Watt J, Dieppe P. Arthritis in Saxon and medioeval skeletons. *Br Med J*. 1981;283:1668–70
7. Castillo-Ojugas A, Hernandez IR. Description of psoriatic arthropathy in the 17th century. *Arthritis Rheum*. 1982;32:812–3.
8. Bourdillon C. Psoriasis et Arthropathies. M.D. thesis, University of Paris. 1888.
9. Hench PS. Arthropathia psoriatica-presentation of a case. *Proc Mayo Clin*. 1927;2:89.
10. Baker H. Epidemiological aspects of psoriasis and arthritis. *Br J Dermatol*. 1966;78:249–61.
11. Espinoza LR, Helliwell P. Psoriatic arthritis: Mary Stults Sherman, a forgotten figure in its history. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1335–8.
12. Moll JMH, Wright V. Classic study of the original classification of PsA: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*.1973;3:55–78.

13. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 2665–73.
14. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3150–5
15. Migkos MP, Somarakis GP, Markatseli TE, et al. Epidemiological characteristics of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019 Apr;37(2):324-32.
16. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009 Feb 15;61(2):233-9.
17. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(1):28-34.
18. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010 Aug; 39(4):310-7
19. Eder L, Cohen AD, Feldhamer I, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel-a population-based study. *Arthritis Res Ther* 2018 02;20(1):3.
20. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015 Aug 1;73(2):242-8.
21. Solmaz D, Eder L, Aydin SZ. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32(2):295-311
22. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2015 Nov;41(4):545-68.



23. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol* 2019 Mar;15(3):153-66.
24. Ogdie A. The preclinical phase of PsA: a challenge for the epidemiologist. *Ann Rheum Dis* 2017 Sep;76(9):1481-3
25. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Risk: basic principles. In: *Clinical epidemiology: the essentials*. fifth ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p.50-79.
26. Castellanos-Gonzalez M, Joven BE, Sanchez J, et al. Nail involvement can predict enthesopathy in patients with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016 Nov;14(11):1102-7.39
27. Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Dec;25(12):1409-14
28. Eder L, Polachek A, Rosen CF, et al. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2017;69(3):622-9
29. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am J Hum Genet* 2015;97:816–36
30. Myers A, Kay LJ, Lynch SA, Walker DJ. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:773–76
31. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 664–67
32. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 155–62

33. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010; 42: 996–99
34. Bowes J, Eyre S, Flynn E, et al. Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann Rheum Dis* 2011;
35. Alenius GM, Friberg C, Nilsson S, Wahlström J, Dahlqvist SR, Samuelsson L. Analysis of 6 genetic loci for disease susceptibility in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2230–35.
36. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ <sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>CD4<sup>–</sup>CD8<sup>–</sup> enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012; 18: 1069–76
37. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(10):957-70
38. Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res*: 2011 Aug;63(8):1091-7.
39. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, et al. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2017 Mar;76(3):521-5.
40. Muto M, Date Y, Ichimiya M, Moriwaki Y, Mori K, Kamikawaji N. Significance of antibodies to streptococcal M protein in psoriatic arthritis and their association with HLA-A\*0207. *Tissue Antigens* 1996; 48: 645–50
41. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2055–59
42. Mijiyawa M, Oniankitan O, Khan MA. Spondyloarthropathies in sub-Saharan Africa. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:281–86
43. Rowe IF. Arthritis in the acquired immunodeficiency syndrome and other viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:621–27

44. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 35–45
45. Nguyen U-SDT, Zhang Y, Lu N, et al. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2018 Jan;77(1):119-23
46. Duffin KC, Freeny IC, Schrodi SJ, et al. Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2777–83
47. Wu S, Cho E, Li W-Q, et al. Alcohol intake and risk of incident psoriatic arthritis in women. *J Rheumatol*; 2015 May;42(5): 835-40.
48. Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, et al. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery. *JAMA Surg* 2017 Apr 1;152(4):344-9.
49. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R; CaRRDs Study Group. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1157-62.
50. Van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, Dijkmans BAC, Tak PP, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1551–7
51. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1137–46.
52. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol*. 2017;44:1112–21

53. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- $\alpha$ - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111:821–31
54. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, Baboolal TG, Cuthbert RJ, El-Jawhari JJ, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology*. 2017;56:488–93.
55. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23; discussion ii24-5.
56. Burch PR, Rowell NR. Mode of inheritance in psoriasis. *Arch Dermatol* 1981;117:251–2.
57. Šimić Lj, Šimić D, Zeljko-Penavić J. Psoriasis vulgaris. U: *Dermatovenerologija*. Mostar 2014; 99-102.
58. Pašić A. Eritemoskvamoze i papulozne dermatoze. U: *Lipozenčić j. i sur. Dermatovenerologija*. Zagreb, 2008:217-26.
59. Habif, Thomas P. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Edinburgh: Mosby, 2004.
60. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. Nail Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 May;113(5):481-490.
61. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8:379–94
62. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:325–34.
63. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl 1):9–13.
64. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:312–22.

65. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1685–91.
66. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, McKenna F, Tinazzi I, Marzo-Ortega H, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyenthesitis and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxf)*. 2018;57:32–40
67. Acosta-Felquer ML, Ruta S, Rosa J, Marin J, Ferreyra-Garrot L, Galimberti ML, et al. Ultrasound enthesal abnormalities at the distal interphalangeal joints and clinical nail involvement in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, supporting the nail-enthesitis theory. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:338–42
68. Almodóvar R, Carmona L, Zarco P, Collantes E, González C, Mulero J, et al. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S33–9
69. Ferguson EG, Coates LC. Optimisation of rheumatology indices: dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S-113–7
70. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:41–7
71. Olivieri I, Padula A, Scarano E, Scarpa R. Dactylitis or “sausage-shaped” digit. *J Rheumatol*. 2007;34:1217–22
72. Chandran V, Maharaj AB. Assessing disease activity in psoriasis and psoriatic arthritis: impact on management and therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:573–82
73. Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:111–7
74. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: an update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2020 Jul 31;e9622(20): S0190. 30959-2.
75. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):569-78

76. Yap KS, Ye JY, Li S, et al. Back pain in psoriatic arthritis: defining prevalence, characteristics and performance of inflammatory back pain criteria in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018 Nov;77(11):1573-7
77. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol* 2009 Dec;36(12):2744-50
78. Ory PA. Radiography in the assessment of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:495–512.
79. Poggendorf RP, Ostergaard M, Terslev L. Imaging in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:593–613.
80. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1730–5.
81. Poggendorf RP, Ostergaard M, Terslev L. Imaging in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:593–613
82. Yonenaga T, Saeki H, Nakagawa H, Fukuchi O, Umezawa Y, Hayashi M., et al. Four cases of Japanese patients with psoriatic arthritis in whom effective treatments by anti-tumor necrosis factor-alpha drugs were evaluated by magnetic resonance imaging together with improvement of skin lesions. *J Dermatol*. 2015;42:49–55
83. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang Y-C, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2008;159:322–30
84. Xia L, Shen H, Xiao W, Lu J. Increased serum TWEAK levels in Psoriatic arthritis: relationship with disease activity and matrix metalloproteinase-3 serum levels. *Cytokine*. 2011;53:289–91
85. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A i sur. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991.
86. Umezawa, Y. (2021). Psoriatic arthritis. *The Journal of Dermatology*, 48(6), 741–749.

87. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499–510.
88. Coxib traditional and NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79
89. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170:274–303
90. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376–81.
91. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743–7.
92. Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje 35 uloga. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 621–42.
93. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res* 2013;65:464–70
94. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939–50.
95. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii74-7.
96. Colombo S, Sartori R. Ciclosporin and the cat: Current understanding and review of clinical use. *J Feline Med Surg*. 2018 Mar;20(3):244-255.

97. Fraser A, van Kuijk AWR, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859–64
98. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:490–8
99. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639–47.
100. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):537-544.
101. Savage LJ, Wittmann M, McGonagle D, Helliwell PS. Ustekinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2(1):1–16
102. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1000–6.
103. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665–74.
104. Ivanov S, Lindén A. Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(2):95–103.
105. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.



106. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
107. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise — the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol* 2007;34:1740-5
108. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar;28(3):333-7.
109. Vlák T. Evaluacija uspješnosti liječenja reumatskih bolesti. U: Vlák T, Martinović Kaliterna D, ur. Rano prepoznavanje reumatskih bolesti. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2011.
110. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
111. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health.* 2011;32:349-65. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101151. PMID: 21128761.
112. U.S. Dep. Health Hum. Serv. 2008. Physical Activity Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services, 2008. ODPHP Publ. No. U0036.
113. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018 Nov 20;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854. PMID: 30418471
114. Rosenbaum JT, Pisenti L, Park Y, Howard RA. Insight into the Quality of Life of Patients with Ankylosing Spondylitis: Real-World Data from a US-Based Life Impact Survey. *Rheumatol Ther.* 2019 Sep;6(3):353-367.
115. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63:195–202.
116. Verhoeven F, Prati C, Demougeot C, Wendling D. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis, a narrative review. *Joint Bone Spine.* 2020; 87:413–418.

117. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:326–332.
118. Rausch Osthoff A-K, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, Duruoz T, Esbensen BA, Günther KP, Hurkmans E, Juhl CB, Kennedy N, Kiltz U, Knittle K, Nurmohamed M, Pais S, Severijns G, Swinnen TW, Pitsillidou IA, Warburton L, Yankov Z, Vliet Vlieland TPM 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1251–1260.
119. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1899-906.
120. Kessler J, Chouk M, Ruban T, Prati C, Wendling D, Verhoeven F. Psoriatic arthritis and physical activity: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021 Nov;40(11):4379-4389.
121. Thomsen RS, Nilsen TIL, Haugeberg G, Bye A, Kavanaugh A, Hoff M. The impact of high intensity interval training on disease activity and patient disease perception in patients with psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2019; 71: 530–537.
122. Roger-Silva D, Natour J, Moreira E, Jennings F. A resistance exercise program improves functional capacity of patients with psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*.2018; 37: 389–395.
123. Häkkinen A, Häkkinen K, Hannonen P. Effects of strength training on neuromuscular function and disease activity in patients with recent-onset inflammatory arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23: 237–242
124. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Multimorbidity and comorbidity in psoriatic arthritis—a perspective. *Expert Rev ClinImmunol*. 2020.
125. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart*.2016;102:790–795.

126. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2017;69(67):74.
127. Klingberg E, Bjořrkman S, Eliasson B, Larsson I, Bilberg A. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1): 254.
128. Sarajlic P, Fridén C, Lund LH, Manouras A, Venkateshvaran A, Larsson SC, Nordgren B, Opava CH, Lundberg IE, Bäck M. Enhanced ventricular-arterial coupling during a 2-year physical activity programme in patients with rheumatoid arthritis: a prospective substudy of the physical activity in rheumatoid arthritis 2010 trial. *J Intern Med.* 2018; 284:664–673.
129. Veldhuijzen van Zanten JJCS, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Ntoumanis N, Kitas GD. Comparison of the effects of exercise and anti-TNF treatment on cardiovascular health in rheumatoid arthritis: results from two controlled trials. *Rheumatol Int.* 2019; 39:219–225
130. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Nightingale P, Sandoo A, Dimitroulas T et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:748–751.
131. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre´ K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1580–4.
132. Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the association between psoriasis and obesity: current evidence and treatment considerations. *Curr Obes Rep.* 2020;9(3):165–78.
133. Stewart TJ, Tong W, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2018;57(11): 1275–82.
134. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol.* 2018;57(10):1165–72.

135. Bize R, Johnson JA, Plotnikoff RC. Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Prev Med*. 2007;45(6):401–415.
136. Biddle SJH, Asare M. Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *Br J Sports Med*. 2011;45 (11):886–895.
137. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(2):140–4.
138. Alotaibi HA. Effects of weight loss on psoriasis: a review of clinical trials. *Cureus*. 2018;10(10):3491
139. Ko SH, Chi CC, Yeh ML, Wang SH, Tsai YS, Hsu MY. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD011972.
140. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):634–42.
141. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, Verhoye M, van der Linden A, Achten R, Lories RJ, Elewaut D. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:437–445.
142. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014; 33:601–608.
143. Lanfranchi M-A, Leluc O, Tavano A, Wormser C, Morange S, Chagnaud C, Pradel V, Lafforgue P, Pham T. Are Ultrasound findings similar in patients with axial spondyloarthritis and in athlete Entheses? *J Rheumatol*. 2017;44:609–612
144. Michelsen B, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hammer HB, Kavanaugh A, Haugeberg G. Achilles enthesitis defined by ultrasound is not associated with clinical enthesitis in patients with psoriatic arthritis. 2017; *RMD Open* 3:e000486.
145. Wervers K, Herrings I, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Hazes JMW, Vis M. Association of physical activity and medication with enthesitis on ultrasound in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2019; 46:1290–1294.

146. Ozaras N, Havan N, Poyraz E, Rezvani A, Aydın T. Functional limitations due to foot involvement in spondyloarthritis. J Phys Ther Sci. 2016; 28:2005–2008.

147. Canadian Spondylitis Association. <https://spondylitis.ca/wp-content/uploads/2018/10/2018-PSA>

148. „Canadian Spondylitis Association“, preuzeto i izmijenjeno s: [https://spondylitis.ca/wp-content/uploads/2018/10/2018-PSA-GUIDEBOOK\\_FINAL\\_ENGLISH\\_OCT\\_4.pdf](https://spondylitis.ca/wp-content/uploads/2018/10/2018-PSA-GUIDEBOOK_FINAL_ENGLISH_OCT_4.pdf)

## **Životopis**

Rođen sam u Zagrebu 06.09.1997.g. Pohađao sam Osnovnu školu Retkovec te sam 2012.g. upisao XV. gimnaziju. Maturirao sam s odličnim uspjehom i 2016. upisao Medicinski fakultet u Zagrebu. Od sportova se aktivno bavim nogometom, koji sam počeo trenirati početkom osnovne škole te sam sudjelovao u brojnim natjecanjima. Također, tijekom studiranja bio sam član FUTSAL MEF sekcije. Od jezika, engleskim se služim aktivno, njemačkim pasivno. Područja mog interesa su fizikalna, sportska te obiteljska medicina.