



dr n. med. Magdalena Jałowska

lek. Anna Malewska-Woźniak

dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Pracownia Łuszczyca i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska

Miejsce produktu złożonego kalcypotriol + betametazon w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych

Łuszczyca (łac. *psoriasis vulgaris*, PV) dotyczy 1-3% osób na świecie. Jest przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną charakteryzującą się obecnością grudek oraz rumieniowych blaszek pokrytych srebrzystą łuską. U około 70-80% pacjentów w przebiegu PV występują zmiany skórne o niewielkim nasileniu, wymagające jedynie leczenia miejscowego^[1]. Łuszczyca może występować na skórze gładkiej i paznokciach, może także dotyczyć tylko owłosionej skóry głowy, przyjmując formę ograniczoną. Częstość zajęcia skóry owłosionej u pacjentów z łuszczycą wynosi około 50-80%^[2,3].

Często pierwszym objawem łuszczyca są zmiany skórne na głowie owłosionej. Wykwity łuszczycowe w tej okolicy przybierają najczęściej postać zlewnych ognisk zapalnych, pokrytych dużą ilością łuski. Zwykle początkową lokalizacją jest okolica za uszami^[4] (Ryc. 1). Bardzo charakterystyczne jest

umiejscowienie wykwitów skórnych w linii owłosienia na czole, z przechodzeniem stanu zapalnego około 1 cm-1,5 cm poniżej tej linii^[4] (Ryc. 2).

Łuszczyca owłosionej skóry głowy towarzyszyć może wzmożone wypadanie włosów, świąd oraz dolegliwości bólowe



Ryc. 1. Łuszczyca za uszami i na małżowinie usznej.



Ryc. 2. Umiejscowienie wykwitów skórnych w linii owłosienia na czole i poniżej.

(ang. *scalp dysesthesia*)^[5]. Nadmierna utrata włosów wynika z obecności przewlekłego stanu zapalnego, jest niebliznowaciejąca i odwracalna. W rzadkich przypadkach łuszczyca krostkowa może sporadycznie doprowadzić do łysienia bliznowaciejącego^[5].

Podstawą rozpoznania PV jest wywiad osobniczy i rodzinny (występowanie łuszczycy w rodzinie) oraz typowa morfologia zmian skórnych. W celu ustalenia diagnozy możemy posłużyć się pomocniczo trichoskopią, w której odnajdujemy struktury: czerwone kropki i globule, obecność białej łuski, czerwone globule układające się w linie lub pierścienie, rumieniowe tło^[3,5]. W dużym powiększeniu (>50 x) na wideodermatoskopie uwidaczniamy naczynia kłębuszkowe o układzie linii lub pierścieni, grupy homogennych naczyń – linijne, pętle, przecinkowate, przypominające koronkę^[3,4]. Podobny wzór naczyniowy w trichoskopii występuje w chorobie Bowena oraz w *clear cell acanthoma*^[3]. W przypadku wątpliwości diagnostycznych pobiera się wycinek do badania histopatologicznego.

Łuszczycę owłosionej skóry głowy należy różnicować na odmiany: z tojotokowym za-

paleniem skóry, grzybicą owłosionej skóry głowy, wypryskiem pieniążkowatym, odmianą łuszczycopodobną podostrego tocznia rumieniowatego, *pseudotinea amiantacea*^[4]. Nasilenie zmian skórnych w przebiegu izolowanej łuszczycy owłosionej skóry głowy oceniamy za pomocą skali PSSI (ang. *Psoriasis Scalp Severity Index*).

Łuszczyca w tej lokalizacji stanowi bardzo trudny problem terapeutyczny, który w istotny sposób obniża jakość życia pacjentów. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) w pierwszym etapie terapii wskazane jest stosowanie preparatów o działaniu keratolitycznym, mającym na celu usunięcie łuski. Są to głównie środki na bazie kwasu salicylowego, najlepiej o podłożu olejowym oraz preparaty mocznika w stężeniu 20-40%^[1,4]. W dalszej kolejności stosujemy środki powodujące ustępowanie ognisk łuszczycowych.

Obecnie rekomendowaną przez PTD opcją terapeutyczną w łuszczycy owłosionej skóry głowy jest połączenie kalcypotriolu (pochodnej witaminy D w dawce 50 ug/g) z silnym sterydem – dipropionianem beta-metazonu (w dawce 0,5 mg/g) w podłożu



Ryc. 3. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.

żelowym^[1]. Preparat taki charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz bardzo dobrymi właściwościami kosmetycznymi^[1], a podłoże żelowe ułatwia aplikację w okolicy owłosionej skóry głowy. Dipropionian betametazonu i kalcypotriol w preparacie łączonym uzupełniają się w działaniu na poszczególnych etapach patogenezy choroby, szczególnie w zakresie działania immunomodulującego, immunosupresyjnego i antyproliferacyjnego^[6]. Dużą zaletą leku jest możliwość stosowania raz na dobę, co dodatkowo wpływa na efekt terapii. W badaniach jednym z powodów braku skuteczności miejscowego leczenia jest niestosowanie się pacjentów do ustalonego z lekarzem planu terapeutycznego, co w łuszczycy dotyczy nawet 40-70% chorych^[7]. W przypadku schematu leczenia obejmującego jednorazową aplikację preparatu w ciągu doby do zaleceń stosowało się aż 84% pacjentów, natomiast gdy zalecano 3-krotne nanoszenie leku miejscowego w ciągu doby, do zaleceń dostosowało się zaledwie 59% leczonych^[7]. Kalcypotriol jest syntetycznym analogiem witaminy D, który łączy się z receptorami VDR (ang. *vitamin D receptor*), obecnymi między innymi na keratynocytach i limfocytach^[6]. Dipropionian

betametazonu należy do grupy syntetycznych, fluorowanych glikokortykosteroidów o silnym działaniu. GSK w preparacie odpowiada za wczesne i skuteczne działanie przeciwzapalne, natomiast kalcypotriol warunkuje trwałość efektu klinicznego^[6]. Preparat charakteryzuje szybki początek działania, pierwsze efekty mogą być widoczne już po ok. 2 tygodniach od aplikacji leku. Ponadto obserwuje się zmniejszone ryzyko podrażnień, świądu i pieczenia skóry oraz bezpieczeństwo w przedłużonym stosowaniu. Kalcypotriol może częściowo odwracać działanie atrofogenne betametazonu^[8]. Badania wskazują, że dodanie kalcypotriolu do hodowli fibroblastów i keratynocytów modeluje ekspresję kluczowych białek macierzy pozakomórkowej, takich jak kolagen typu I, metaloproteinazy macierzy oraz kwasu hialuronowego^[9]. Skuteczność i bezpieczeństwo połączenia kalcypotriolu i betametazonu potwierdzono w licznych badaniach klinicznych na dużych grupach pacjentów^[9]. Analiza danych z badań klinicznych przeprowadzonych u 2920 pacjentów wykazała, że aż u 30,6% osób po tygodniu codziennego stosowania preparatu uzyskano zmniejszenie nasilenia zmian łuszczycowych do 0 lub 1 pkt. w skali IGA (ang. *Investigators Global Assessment*)^[10]. Było to istotnie więcej niż w grupach leczonych kalcypotriolem czy dipropionianem betametazonu w monoterapii.

Obecnie jest dostępny preparat łączony kalcypotriolu z betametazonem w podłożu żelowym z 70-procentową refundacją przez NFZ oraz w maści (który nie jest objęty refundacją). Lek ten jest zarejestrowany do leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Lek należy stosować raz na dobę, wieczorem, co jest znacznie wygodniejsze

dla pacjentów, którym łatwiej jest się dostosować do zaleceń lekarskich, co tym samym zapewnia lepszą skuteczność terapii. Leczenie należy kontynuować do 4. tygodni na obszarach owłosionej skóry głowy i do 8. tygodni na pozostałych obszarach skóry; natomiast lekarz może podjąć decyzję o powtórzeniu cyklu leczenia lub nawet jej wydłużeniu. Badania kliniczne dowodzą, że przedłużone stosowanie leku do 52. tygodni nie wykazuje działania atrofogenego^[9]. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku, a szczególnie jego wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, oceniano w badaniu u 19 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (zajęcie skóry 15-30%)^[11]. W badaniu stwierdzono brak wpływu tej terapii na gospodarkę hormonalną po 52. tygodniach stosowania leku. W badaniu Lugeira i wsp. u 865 pacjentów stosowano połączenie kalcypotriolu i betametazonu lub sam kalcypotriol na owłosioną skórę głowy raz dziennie przez 52 tygodnie. Objawy uboczne podczas leczenia były zdecydowanie mniej nasilone w grupie pierwszej. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian zanikowych skóry^[12].

Aby zwiększyć skuteczność leczenia betametazonem i kalcypotriolem oraz aby zwiększyć komfort jego stosowania opracowano nowe podłoże pod postacią piany. W październiku 2015 r. lek został zatwierdzony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do leczenia miejscowego łuszczycy u dorosłych pacjentów, a w marcu 2016 r. przez europejskie agencje rejestracyjne. Biodostępność substancji leczniczych z preparatu w postaci piany jest większa niż z maści, co udowodniono w badaniach eksperymentalnych^[6]. W badaniach oceniano również skuteczność piany z betametazonem i kalcypotriolem w porównaniu do podłoża żelowego z tymi samymi substancjami. Stwierdzono większą skuteczność leku pod postacią piany, jak również większą po-

prawę jakości życia pacjentów przy zachowaniu takiego samego poziomu bezpieczeństwa^[13,14]. Lek stosuje się raz na dobę przez 4 tygodnie^[6].

Przeciwwskazane jest nanoszenie połączenia kalcypotriolu i betametazonu na skórę twarzy czy fałdów. Preparat należy nakładać na obszar nie większy niż 30% całkowitej powierzchni ciała. W trakcie leczenia nie należy stosować preparatów keratolitycznych zawierających w składzie kwas salicylowy, z uwagi na brak działania pochodnych witaminy D3 w środowisku kwaśnym. Warto wspomnieć o konieczności ograniczenia, a nawet unikania nadmiernej ekspozycji skóry na promieniowanie słoneczne lub inne sztuczne źródła promieniowania słonecznego.

Podsumowanie

Preparat łączony kalcypotriolu z betametazonem, szczególnie ten w postaci żelowej, daje niezwykle korzyści terapeutyczne, wygodę w leczeniu miejscowym, wykazuje wysoką skuteczność, a przy prawidłowym stosowaniu cechuje go bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Kolejną zaletą leku jest możliwość nakładania zarówno na zmiany łuszczycowe skóry, jak i w trudnych lokalizacjach takich jak głowa, grzbiety dłoni i stóp oraz paznokcie. Jest także komfortowy w stosowaniu dla pacjentów, dzięki jednej aplikacji dziennie. Ponadto znakomite właściwości kosmetyczne żelu stanowią kolejną zaletę tego leku. Wykazuje on wysoką skuteczność, a jednocześnie zastosowany zgodnie z zaleceniami ma dobry profil bezpieczeństwa^[15,16].

Piśmiennictwo:

1. Reich A., Adamski Z. i wsp. Łuszczycy. rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna Przegląd Dermatologiczny 2018,2: 225-243.

2. Papp K., Berth-Jones J., Krag bal le K et al. Scalp psoriasis: are view of current topical treat men-tions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2007;21:1151-1160.
3. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. Atlas of trichoscopy. Springer 2012: 379-390.
4. Brzezińska-Wcisło L. Choroby włosów i skóry owłosionej. Termedia, Poznań 2015: 228-234.
5. Maj M., Rudnicka L. Łuszczy skóry owłosionej głowy. *Aesthetica*.
6. Adamczyk M., Bartosińska J., Krasowska D. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatów zawierających dipropionian betametazonu i kalcypotriolu w miejscowej terapii łuszczycy *Przegląd Derm* 2018.
7. Martin LR., Williams SL. at all. The challange of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* 2005,189-199.
8. Norsgaard H., Kurdykowski S., Descargues P., Gonzalez T., Marstrand T., Dünstl G., Ropke M.: Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 719-729.
9. Lambert J., Hol C.W., Vink J.: Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (12): 2349-55.
10. Jemec GB., Kerkhof PC. and all Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011,25:27-32.
11. Fleming C., Ganslandt C., Leese GP. Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene/betamethasone dipropionate (Taclonex/Daivobet/Do-vobet ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris *J Drugs Dermatol*. 2010 Aug;9(8):969-74.
12. Luger TAI., Cambazard F., Larsen FG., Bourcier M., Gupta G., Clonier F., Kidson P., Shear NH. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology*. 2008;217(4): 321-8. doi: 10.1159/000155642. Epub 2008 Sep 12.
13. Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., Kalb R., Lowson D., Moller A.H.: More rapid improvement in quality of life with fixed combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus topical suspension (PSO-ABLE study in patients with psoriasis vulgaris). *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, AB260 (abst P3712).
14. Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., Kalb R.E., Lowson D., Bang B., et al.: Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy versus gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 119-126.
15. Morita A., Muramatsu S., Kubo R., Ikumi K., Sogawa Y., Saito C., Torii K., Nishida E.: Low incidence of hypercalcemia following combined calcipotriol hydrate/betamethasone dipropionate ointment treatment in Japanese patients with severe psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2017; 27: 1-16.
16. Feliksik-Skrobich K., Malewska-Woźniak A., Pietrenko W., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z.:Ocena efektów leczenia preparatem złożonym zawierającym kalcypotriol i betametazon w miejscowym leczeniu łuszczycy. *Derm. Prakt.* 2018 : T. 10, nr 1, s. 29-35.