



lek. Anna Maćkowska¹

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt^{1,2}

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak^{1,2}

¹Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Zastosowanie preparatu złożonego zawierającego kalcypotriol i betametazon w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych

Łuszczyca należy do jednych z najczęściej spotykanych chorób dermatologicznych. W populacji kaukaskiej dotyka około 1-3% społeczeństwa. Łuszczyca charakteryzuje się występowaniem wykwitów pod postacią grudek z łuską, które łączą się, tworząc blaszki łuszczycowe. Zmiany najczęściej lokalizują się w okolicy stawów, szczególnie ich wyprostnej powierzchni, dłoniach, stopach, paznokciach czy skórze owłosionej. Łuszczyca należy do chorób o złożonej patogenezie, w których dominuje komponenta autoimmunologiczna.

Choroba ma przewlekły przebieg z okresami zaostrzeń i remisji. Możemy wyróżnić 2 podstawowe typy łuszczycy:

- typ I – występuje u osób młodych, zwłaszcza obciążonych wywiadem rodzinnym; jest związany z HLA, zazwyczaj ma cięższy przebieg;

- typ II – nazywany łuszczycą dorosłych, występuje u osób po 40. roku życia, jest rzadziej powiązany z rodzinnym występowaniem, zazwyczaj ma łagodniejszy przebieg.

Etiopatogeneza łuszczycy jest złożona, szczególną uwagę zwraca się jednak na

aspekty immunologiczne, genetyczne oraz środowiskowe. Do czynników zaostrażających chorobę należą: stres, infekcje, urazy skóry, palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu. Duży odsetek chorych (75-80%) wymaga jedynie leczenia miejscowego, u pozostałych należy włączyć leczenie ogólnoustrojowe i/lub leczenie biologiczne. Obecnie jedną z najczęstszych form leczenia jest stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS), jednak coraz więcej lekarzy decyduje się na włączenie do terapii pochodnych witaminy D₃. Ważnym czynnikiem determinującym skuteczność przewlekłych dermatoz, jest *compliance*, czyli zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku, zgodnie z zaleconym schematem. W przypadku preparatów o działaniu miejscowym, zastosowanie dwóch osobnych preparatów, aplikowanych w różnych porach dnia, mogłoby znacząco zmniejszyć *compliance* farmakoterapii. Z tego powodu coraz bardziej popularnym rozwiązaniem w praktyce klinicznej jest stosowanie preparatów złożonych.

Ponadto połączenie dwóch lub więcej substancji czynnych o różnych mechanizmach działania zwiększa skuteczność oraz profil bezpieczeństwa terapii. Wśród leków stosowanych w leczeniu łuszczycy, które posiadają formę złożoną, znajduje się preparat z kalcypotriolem oraz betametazonem.

Dipropionian betametazonu należy do silnych steroidów miejscowych (klasa III według klasyfikacji europejskiej). Jego działanie polega na bezpośrednim hamowaniu transkrypcji czynników prozapalnych oraz działaniu stymulującym na geny, których aktywacja wywołuje efekt przeciwzapalny. Przekłada się to na zatrzymanie wytwarzania cytokin prozapalnych (takich jak IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), a także leukotrienów oraz prostaglandyn. Glikokortykosteroidy, w tym betametazon, zmniejszają również aktywność komórek układu immunologicznego

skóry, w tym komórek Langerhansa. W konsekwencji betametazon redukuje stan zapalny w obrębie skóry.

Do działań niepożądanych miejscowych glikokortykosteroidów należą: atrofia, zmiany barwnikowe, trądzik posteroïdowy, zaburzenia funkcji barierowych skóry.

Kalcypotriol jest syntetycznym analogiem witaminy D₃. Analogi te przyłączają się do receptora witaminy D. W efekcie dochodzi do hamowania aktywności proliferacyjnej naskórka, normalizacji różnicowania komórek epitelialnych, częściowo jest także indukowane działanie przeciwzapalne; dodatkowym atutem kalcypotriolu są jego właściwości antyangiogenne.

Natomiast do działań niepożądanych typowych dla analogów witaminy D₃ należą podrażnienie i zaczerwienienie skóry oraz świąd. Często przybierają one na tyle intensywną formę, że prowadzą do odstawienia leku przez pacjenta.

Leki złożone zawierające w składzie kalcypotriol i betametazon są dobrze przebadane pod kątem bezpieczeństwa i efektywności terapii łuszczycy. Kalcypotriol i betametazon, jako substancje o odmiennych mechanizmach działania, wzajemnie się uzupełniają, co przekłada się na większą skuteczność kliniczną w porównaniu do produktów stosowanych osobno. Glikokortykosteroid (betametazon) indukuje natychmiastowy efekt przeciwzapalny, natomiast analog witaminy D₃ (kalcypotriol) odpowiada za podtrzymanie efektu klinicznego.

Warto zaznaczyć, że betametazon oraz kalcypotriol wykazują stabilność w różnym pH: ten pierwszy jest stabilny w środowisku kwaśnym, natomiast analogi witaminy D₃ wymagają środowiska zasadowego. W związku z powyższym, aby uniknąć ich inaktywacji w leku, powinny być stosowane w odmiennych porach dnia. Kluczem do możliwości inkorporowania obu składników aktywnych w jednej postaci leku jest zasto-

sowanie podłoża, które będzie stabilizowało zarówno betametazon, jak i kalcypotriol.

Absorpcja układowa preparatu złożonego jest porównywalna do tej występującej w monoterapii – zarówno dla betametazonu, jak i kalcypotriolu wynosi mniej niż 1%^[1].

Duże znaczenie w efektywności farmakoterapii ma przestrzeganie zaleceń lekarskich. W tym wypadku forma żelu ułatwia aplikację leku, który nie brudzi odzieży, nie powoduje powstawania lepkiej warstwy na skórze, a tym samym jest bardziej akceptowalny dla pacjenta niż klasyczne postaci leku, takie jak maść lub krem. Co więcej, zastosowanie połączenia substancji czynnych zwiększa profil bezpieczeństwa farmakoterapii, redukując częstość i nasilenie działań niepożądanych. Jest to związane z synergistycznym oddziaływaniem obu składników czynnych. Głównym problemem związanym z zastosowaniem pochodnych witaminy D₃ w leczeniu łuszczycy, jest stosunkowo duża częstość występowania podrażnień. To działanie uboczne skutecznie jest niwelowane przez betametazon. Ponadto, kalcypotriol ogranicza działania niepożądane związane z atrofią skóry właściwej indukowanej glikokortykosteroidami. Badania kliniczne wskazują, że kalcypotriol przeciwdziała hamowaniu przez betametazon produkcji kolagenu oraz kwasu hialuronowego. W związku z powyższym, zastosowanie preparatu łączonego redukuje częstość występowania działań niepożądanych występujących dla betametazonu i kalcypotriolu stosowanych oddzielnie, co zostało dowiedzione w licznych badaniach klinicznych^[2].

W prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych ze ślepą próbą, obejmujących 6055 pacjentów chorujących na łuszczycę, analizowano różnicę w efektywności farmakoterapii choroby przy dawkowaniu leku złożonego zawierającego betametazon i kalcypotriol raz bądź dwa razy dziennie. Potwierdzono, że stosowanie leku

dwa razy dziennie nie zwiększa skuteczności leczenia w porównaniu do aplikacji raz dziennie^[4].

W badaniu Sticherlinga i wsp. badano zadowolenie pacjentów z leczenia połączeniem betametazonu z kalcypotriolem. Próbę przeprowadzono na 588 chorych. Odsetek osób zadowolonych i bardzo zadowolonych z terapii wynosił 85,7%. Pacjenci podkreślali jako ważny aspekt wygodę aplikacji leku, a także jego szybkie wchłanianie się, co minimalizowało epizody brudzenia się ubrań oraz zmniejszało czas od aplikacji do ubrania się (z 11,5 do 2,5 minut)^[5].

W Polsce od niedawna dostępny jest preparat zawierający betametazon z kalcypotriolem w postaci piany. W badaniu Qu-eille-Rousse i wsp. taka formuła leku okazała się skuteczniejsza w porównaniu do plastrów z betametazonem, także w okolicach trudnych do leczenia^[6]. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym potwierdzono, iż lek złożony pod postacią piany działa bardziej efektywnie niż substancje aktywne w monoterapii. Co więcej, forma ta wykazuje wyższą skuteczność niż maść oraz żel, co przekłada się na spadek we wskaźniku PASI, a także wpływa na wzrost jakości życia pacjentów. Zaobserwowano bardzo dobrą tolerancję preparatu w postaci piany, a liczba działań niepożądanych była porównywalna do innych form leku^[7].

Co zaskakujące, według metaanalizy preparat złożony wykazywał lepszą skuteczność nie tylko w porównaniu do monoterapii jednego lub drugiego składnika aktywnego, ale także w stosunku do betametazonu i kalcypotriolu aplikowanych oddzielnie, o różnych porach dnia, np. rano i wieczorem^[8]. Ponadto wyniki analiz wprowadzonych w Szkocji pokazały, że zastosowanie preparatu łączonego powodowało zmniejszenie kosztów leczenia w porównaniu z innymi lekami stosowanymi miejscowo w terapii łuszczycy^[9].

W niemieckim przeglądzie systematycznym dokonany przez Augustina i wsp. oceniono 21 badań klinicznych długoterminowego stosowania połączenia betametazonu z kalcypotriolem^[10]. We wszystkich skuteczność leczenia preparatem złożonym była wysoka. W badaniu Kragballe i wsp. analizowano skuteczność kliniczną maści z betametazonem i kalcypotriolem u 643 pacjentów przez 52 tygodnie. Pacjenci byli podzieleni na 3 grupy. Pierwsza grupa aplikowała preparat łączony przez cały okres badania, w drugiej grupie stosowano zmiennie – 1 miesiąc lek badany i brak leczenia, trzecia grupa była leczona przez 1 miesiąc preparatem łączonym, a następnie stosowano terapię podtrzymującą samym kalcypotriolem. Po roku terapii dobrą odpowiedź kliniczną uzyskano: u 84% pacjentów w grupie pierwszej, 75%, 70% odpowiednio w grupie drugiej i trzeciej. Jednocześnie pacjenci z pierwszej grupy prezentowali istotnie mniejszą ilość działań niepożądanych, takich jak pieczenie, świąd, rumień, w porównaniu do grupy z leczeniem podtrzymującym z samym kalcypotriolem (21,4% vs. 37,9%).

W badaniu Fleminga i wsp. oceniono wpływ stosowania przez 52 tygodnie preparatu złożonego zawierającego betametazon i kalcypotriol na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Po roku terapii nie zarejestrowano wpływu leku na stężenie kortyzolu w surowicy krwi, jak również nie odnotowano innych zaburzeń hormonalnych^[11].

Z kolei Saraceno i wsp. podkreślają, iż profilaktycznie zastosowanie preparatu dwa razy w tygodniu skutkuje równie dobrą odpowiedzią kliniczną u pacjentów, a dodatkowo zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu ze stosowaniem leku „na życzenie”^[12]. Tym samym należy stwierdzić, że badania długoterminowe jednoznacznie potwierdzają, że farmakoterapia łuszczycy prepara-

tem złożonym zawierającym betametazon i kalcypotriol jest jednocześnie skuteczna i bezpieczna.

Podsumowanie

Leczenie miejscowe łuszczycy nadal stanowi podstawową formę terapii u większości chorych z małym oraz umiarkowanym nasileniem choroby. Na polskim rynku jest dostępnych kilka grup leków o działaniu miejscowym. Według przytoczonych powyżej badań, jak również w opinii ekspertów, preparaty łączone kalcypotriolu z betametazonem powinny być rozważane jako terapia pierwszego rzutu u chorych z PASI < 10 pkt, zajęciu < 10% powierzchni ciała oraz DLQI < 10 pkt. Wśród wielu zalet leczenia skojarzonego należy podkreślić mniejszą ilość i nasilenie działań niepożądanych, zwiększenie efektywności farmakoterapii poprzez działanie na różne punkty patogenezы choroby, a także wygodę dla pacjenta, a co za tym idzie – lepsze *compliance*^[13].

Piśmiennictwo:

1. Łukasz Matusiak, Jacek Szepietowski. Innowacyjne połączenie: kalcypotriol/dipropionian betametazonu w leczeniu łuszczycy. *Dermatologia Klin.* 2010; 12(1):23–9.
2. Kragballe K., Austad J., Barnes L. i wsp. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 1155–1160.
3. Kragballe K, van de Kerkhof P. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of

- psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2006 Jan;20(1):39–44.
4. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, et al. A New Calcipotriol/Betamethasone Formulation with Rapid Onset of Action was Superior to Monotherapy with Betamethasone Dipropionate or Calcipotriol in Psoriasis Vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2002 Mar 1;82(2):131–5.
 5. Sticherling M, Eicke C, Anger T. Practicality of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2013 May;11(5):420–7.
 6. Queille-Roussel C, Rosen M, Clonier F, Norremark K, Lacour J-P. Efficacy and Safety of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam Compared with Betamethasone 17-Valerate-Medicated Plaster for the Treatment of Psoriasis. *Clin Drug Investig.* 2017 Apr 19 ;37(4):355–61.
 7. Lebwohl M, Tying S, Bukhalo M, Alonso-Llamazares J, Olesen M, Lowson D, et al. Fixed Combination Aerosol Foam Calcipotriene 0.005% (Cal) Plus Betamethasone Dipropionate 0.064% (BD) is More Efficacious than Cal or BD Aerosol Foam Alone for Psoriasis Vulgaris: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Three-arm, Phase 2 Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016 Feb;9(2):34–41.
 8. Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R, Basra MK, Finlay AY, McCoy D, et al. Psoriasis: Improving adherence to topical therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Dec;59(6):1009–16.
 9. Peeters P, Ortonne J-P, Sitbon R, Guignard E. Cost-Effectiveness of Once-Daily Treatment with Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Followed by Calcipotriol Alone Compared with Tacalcitol in the Treatment of Psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2005;211(2):139–45.
 10. Augustin M, Mrowietz U, Bonnekoh B, Rosenbach T, Thaçi D, Reusch M, et al. Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2014 Aug;12(8):667–82.
 11. Fleming C, Ganslandt C, Leese GP. Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene/betamethasone dipropionate (Taclonex/Daivobet/Dovobet ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2010 Aug;9(8):969–74.
 12. Saraceno R, Camplone G, D'Agostino M, De Simone C, Di Cesare A, Filosa G, et al. Efficacy and maintenance strategies of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamior® gel) in the treatment of scalp psoriasis: results from a study in 885 patients. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb 23;25(1):30–3.
 13. Szepietowski J, Kaszuba A, Chodorowska G, Adamski Z, Reich A. Miejsce preparatu złożonego kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w maści w leczeniu zewnętrznym łuszczycy?: opinia ekspercka “The place of combined ointment of calcipotriol and betamethazone dipropionate in topical therapy of psoriasis”. *Dermatologia Klin.* 2011;13(3):119–25.