

dr n. med. Dorota Wielowiejska-Szybińska

Centrum Medyczne LUX-MED w Krakowie

# Postępy w farmakoterapii łuszczycy

**Łuszczyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry o niepoznanej do końca przyczynie i bardzo trudnym do przewidzenia przebiegu. Szacuje się, że choruje na nią 1-3% populacji rasy kaukaskiej, a choroba może pojawić się w każdym wieku i występuje z taką samą częstością u obu płci<sup>[1-3]</sup>. Etiologia schorzenia nie jest wyjaśniona, ale z całą pewnością udział w niej biorą czynniki genetyczne (dziedziczenie wielogenowe z różnym stopniem penetracji genów), ale jak również immunologiczne, psychogenne, środowiskowe, infekcyjne (zakażenia bakteryjne i wirusowe) oraz leki<sup>[1,4]</sup>.**

Ze względu na szczególny obraz kliniczny i lokalizację zmian łuszczyca jest chorobą, która w bardzo istotny sposób obniża jakość życia pacjentów i powoduje ich stigmatyzację. Niestety, nadal – mimo wielu prowadzonych badań – nie potrafimy wyleczyć łuszczycy, natomiast mamy do dyspozycji coraz skuteczniejsze preparaty do stosowania miejscowego i systemowego, które mogą doprowadzić nawet do wieloletnich remisji choroby. Pamiętać trzeba jednak, że terapię zawsze należy dobierać indywidualnie dla pacjenta, a reakcja na leczenie jest odmienna u różnych chorych. Niezwykle istotna jest także edukacja chorych w zakresie pielęgnacji skóry – stałe stosowanie produktów nawilżających i natłuszczających, które zmniejszają uczucie świądu, złuszczenie oraz poprawiają wyniki leczenia miejscowego. Preparaty te chorzy

powinni stosować także w czasie remisji choroby<sup>[5]</sup>.

Aktualnie, zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi konsensusami, łuszczycę dzieli się na: łuszczycę łagodną, gdy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) i DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) jest poniżej lub równe 10 punktów i BSA (*Body Surface Area*) poniżej 10% – tu rekomenduje się leczenie miejscowe, oraz łuszczycę umiarkowaną lub ciężką, jeśli PASI, BSA i DLQI wynoszą powyżej 10% – w tych sytuacjach wskazane jest dołączenie leczenia ogólnego lub fototerapii<sup>[3]</sup>.

## Leczenie miejscowe

Zazwyczaj rozpoczynamy terapię miejscową od preparatów złuszcających, które zawierają kwas salicylowy, kwas mlekowy lub mocznik. Ma ona na celu usunięcie łuski,

poprawę penetracji i zwiększenie skuteczności stosowanych później preparatów miejscowych<sup>[6,7]</sup>. W kolejnym etapie stosujemy leki przeciwzapalne i redukujące.

Największą grupą leków stosowanych miejscowo w leczeniu łuszczycy są glikokortykosteroidy. Mają one działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne i immunosupresyjne<sup>[8]</sup>.

Trudno wyobrazić sobie leczenie pacjentów bez tej grupy produktów, jednak w wielu sytuacjach preparaty sterydowe są nadużywane. W wybranych przypadkach mogą być stosowane w monoterapii, ponieważ dość szybko poprawiają stan kliniczny, ale, niestety, bardzo często obserwuje się także szybsze nawroty zmian. Dlatego preferowane są połączenia kortykosteroidów z innymi substancjami, takimi jak witamina D czy kwas salicylowy, a także terapie naprzemiennie, np. z cygnoliną lub retinoidami miejscowymi<sup>[3,9,10]</sup>.

Preparaty sterydowe mają różną siłę działania. Zgodnie z klasyfikacją europejską dzieli się je na cztery grupy: słabe, średnio silne, silne i bardzo silne. Jednak siła działania zależy także od rodzaju podłoża (maści, kremy, lotiony, roztwory), obecności substancji pomocniczych czy okolicy ciała, na które się je stosuje. Różne są także schematy leczenia. Glikokortykosteroidy można aplikować w terapii klasycznej ciągłej lub przerywanej (naprzemiennej, trzydniowej, weekendowej lub pulsowej)<sup>[8]</sup>.

W leczeniu łuszczycy wykorzystujemy głównie średnio silne i silne sterydy. Często stosowanymi produktami są preparaty mometazonu, betametazonu, czy klobetazolu w różnych formach galenicznych od płynów i pianek poprzez lotiony, kremy, aż po maści.

Mometazon jest średnio silnym sterydem chętnie wykorzystywanym w terapii miejscowej łuszczycy ze względu na jego dobre właściwości przeciwzapalne i immunosupresyjne, a także wysoki profil bezpieczeństwa – przy dłuższym stosowa-

niu rzadziej obserwuje się zaniki skóry. Często korzysta się także z betametazonu, szczególnie w preparatach łączonych z kwasem salicylowym, kacyprotiolem czy gentamycyną.

Nowoczesne produkty stosowane zgodnie z wytycznymi dają mniej efektów ubocznych i wykazują większą skuteczność<sup>[3]</sup>.

Jednym z częściej stosowanych produktów – ze względu na bezpieczeństwo i cenę – jest cygnolina (ditranol). Stosuje się ją w stężeniach 0,03-2%, w terapii minutowej lub godzinowej. Ditranol wykazuje działanie antyproliferacyjne poprzez zahamowanie syntezy DNA i enzymów komórkowych. Leczenie cygnoliną jest bardzo skuteczne, ale często trudne do zaakceptowania przez pacjenta ze względu na powstające na skórze przebarwienia, brudzenie ubrań czy specyficzny zapach<sup>[3,9]</sup>.

Kolejnymi coraz częściej i chętniej rekomendowanymi produktami są analogi witamy D – takalcitol i kalcypotriol oraz połączenie kalcypotriolu z betametazonem. Substancje te ograniczają naciek zapalny pojawiający się w przebiegu choroby, a także regulują keratynizację poprzez hamowanie proliferacji keratynocytów. Mają wysoki profil bezpieczeństwa, ale ograniczeniem stosowania tych leków jest opóźniony początek ich działania i dość wysoka cena<sup>[3,9,10]</sup>.

Istotne znaczenie w leczeniu zmian skórnych, szczególnie na twarzy i w okolicach genitalnych, zyskały w ostatnich latach inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus. Korzystne efekty działania i bezpieczeństwo tych produktów zostało potwierdzone w wielu obserwacjach klinicznych, mimo że do tej pory leki te nie mają rejestracji do stosowania w łuszczycy plackowatej. Działanie produktów opiera się na zmniejszeniu nacieku zapalnego poprzez ograniczenie wydzielania cytokin prozapalnych przez limfocyty T<sup>[3,10,11]</sup>.

Innym preparatem stosowanym w miejscowym leczeniu łuszczycy to pochodna retinoidów – tazaroten, który wykazuje działanie antyproliferacyjne, hamując aktywność komórek naskórka. Preparat jest skuteczny szczególnie przy zmianach hyperkeratotycznych, ale jego stosowanie jest ograniczone z powodu pojawiającego się często podrażnienia skóry<sup>[3]</sup>.

Bardzo popularna w terapii łuszczycy jest światłoterapia. Wykorzystuje się promieniowanie UVB wąskopasmowe 311 nm, często w połączeniu z lekami miejscowymi, np. cygnoliną oraz fotochemioterapię UVA (długość fali 320-400 nm) z połączeniu z doustnymi psolarenami – tzw. PUVA<sup>[12]</sup>.

W części przypadków, ze względu na nasilenie zmian skórnych, konieczne jest rozpoczęcie leczenia systemowego.

Metotreksat – antagonistą kwasu foliowego – to najczęściej i najdłużej na świecie stosowany preparat do leczenia doustnego łuszczycy. Ogranicza proliferację komórek, zmniejsza syntezę cytokin prozapalnych i ma działanie immunomodulujące. Rekomendowana dawka terapeutyczna to 5-25 mg na tydzień, ale konieczne jest systematyczne wykonywanie badań kontrolnych<sup>[13-15]</sup>.

Często zalecane retinoidy to preparaty, które normalizują proces proliferacji i różnicowania się keratynocytów, a także działają przeciwzapalnie i immunomodulacyjnie. Korzystne może być łączenie retinoidów systemowych z terapią PUVA, tzw. rePUVA. Niestety, leki te mają dość dużo efektów ubocznych, z których najistotniejszy wydaje się efekt teratogeny; konieczna jest także systematyczna kontrola funkcji wątroby, szpiku i poziomu lipidów w surowicy<sup>[13,16]</sup>.

Kolejny produkt to cyklosporyna, która jest silnym selektywnym lekiem immunosupresyjnym hamującym aktywację limfocytów poprzez blokowanie fosfatazy kacyneurynowej. Dawka terapeutyczna to 2,5-5 mg/kg

m.c. modyfikowana w zależności od skuteczności leczenia czy pojawiania się efektów ubocznych<sup>[13,15,17,18]</sup>.

Zdecydowanie rzadziej w terapii łuszczycy wykorzystuje się obecnie sulfasalazynę. Jest ona inhibitorem lipooksygenazowego szlaku przemian kwasu arachidonowego w neutrofilach i hamuje wytwarzanie leukotrienów<sup>[13]</sup>.

Kilka lat temu do leczenia łuszczycy zostały zarejestrowane leki biologiczne. Aktualnie dostępne są w Polsce cztery leki biologiczne. Trzy z nich o działaniu skierowanym przeciwko prozapalnej cytokinie *tumor necrosis factor* (TNF) alfa: etanercept – białko fuzyjne, infliksimab – chimeryczne przeciwciało monoklonalne i adalimumab – przeciwciało monoklonalne oraz ustekinumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko interleukinie 12/23. Do leczenia biologicznego w Polsce kwalifikowani są tylko chorzy z bardzo ciężką łuszczycą (PASI powyżej 18, BSA powyżej 10, DLQI powyżej 10), u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod terapii standardowej systemowej<sup>[3,19]</sup>.

Na świecie prowadzi się aktualnie wiele badań klinicznych nad nowymi cząsteczkami, które w przyszłości będą mogły być wykorzystane do leczenia. W końcowych fazach są badania nad: brodalumabem, secukinumabem, ixekizumabem i tofacitinibem<sup>[20]</sup>.

Podsumowując, mamy coraz więcej nowych i skutecznych leków, które mogą być zastosowane w terapii łuszczycy plackowatej, ale trzeba zawsze pamiętać o indywidualnym podejściu do każdego chorego i wzięciu pod uwagę wszystkich czynników, które będą miały wpływ na ostateczny wynik leczenia. Pamiętając o znacznie obniżonej u tych pacjentów jakości życia, należy także zawsze rozważyć dołączenie do leczenia farmakologicznego psychoterapii.

Piśmiennictwo:

1. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-320.
2. Gudjonsson J.T., Elder J.: Psoriasis: epidemiology. *Clinics In Dermatology* 2007; 25: 535-546.
3. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G i wsp. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Derm* 2012; 2: 83-94.
4. Chandran V. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 151-156.
5. Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 Suppl 1: 7-12.
6. Fluhr J.W., Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clinics Dermatol* 2008; 26: 380-386.
7. Jacobi A, Mayer A, Augustin M.: Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther* 2015, published online.
8. Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A.: Miejsce glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 5: 347-358.
9. Affi T., de gannes G., Huang C. et al. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Can Fam Physician* 2005; 51: 519-525.
10. Kurian A., Barankin B. Current effective topical therapies In the management of psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2011; 16: 4-7.
11. Lin A.N. Innovative use of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Clin* 2010; 28: 535-545.
12. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 73-80.
13. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-585.
14. Montaudie H., Sibidian E., Paul C. et al. Methotrexate In psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25 suppl 2: 2-11.
15. Mrowietz U., de Jong E.M.G.J, Kragballe K. et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014; 28: 438-453.
16. Lee C.S., Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8:769-779.
17. Maza A, Montaudie H., Sibidian E. et al. Oral cyclosporin In psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use In non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25 suppl 2: 19-27.
18. Colombo M.D., Cassano N., Bellia G. et al. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *The Scientific World Journal* 2013; 1-11.
19. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G. i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010; 97: 1-13.
20. Kofoed K., Skov L., Zachariae C.: New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 133-139.