



dr n. med. Jarosław Bogaczewicz
prof. zw. dr hab. n. med. Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi
Kierownik Katedry:
prof. zw. dr hab. n. med. Anna Woźniacka

Zastosowanie witaminy D i jej pochodnych w dermatologii i medycynie estetycznej

Zastosowanie witaminy D i jej pochodnych w dermatologii i medycynie estetycznej obejmuje zarówno miejscową aplikację, jak również doustną suplementację chorych z grup ryzyka. Ryzyko niedoboru witaminy D dotyczy zwłaszcza pacjentów z fotodermatozami pierwotnymi i wtórnymi, u których zaleca się ochronę przeciwsłoneczną. Suplementacja witaminą D jest również uzasadniona u osób starszych i wymagających długotrwałego, systemowego leczenia glikokortykosteroidami. W miejscowej terapii zmian skórnych wykorzystuje się obecnie dwie pochodne witaminy D: kalcypotriol i takalcytol.

Zainteresowanie możliwością wykorzystania witaminy D w dermatologii wyraźnie wzrosło z chwilą, kiedy w latach 80. wykazano, że kalcytriol, który jest aktywnym metabolitem witaminy D, hamuje proliferację i stymuluje różnicowanie keratynocytów. Proces ten łączy się ze wzmożoną ekspresją transglutaminazy^[1]. Badania prowadzone w latach 90. wykazały, że miejscowo stosowany kalcypotriol zmniejsza naciek zapalny i normalizuje różnicowanie komórek naskórka, które objawia się wzrostem ekspresji cytokeratyny (CK) 5 i 10^[2]. Od tego czasu pojawia się rosnąca liczba doniesień o biologicznych właści-

wościach i możliwościach zastosowania witaminy D i jej pochodnych w dermatologii^[3]. Dowiedziono, że kalcypotriol hamuje uwalnianie interleukiny (IL) 1 i 8 z hodowli keratynocytów, pobudzonej czynnikiem martwicy nowotworów (TNF)^[4] oraz stymuluje ekspresję receptora dla interleukiny 10^[5]. W badaniu wycinków skóry pobranych od chorych na łuszczycę, leczonych miejscowo kalcypotriolem, stwierdzono zmniejszenie ekspresji cząstek przylegania, takich jak ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), ELAM-1 (*Endothelium leukocyte adhesion molecule 1*), LFA-1 (*Lymphocyte function-associated antigen 1*),

VLA-3 (*Very Late Antigen 3*), VLA-6 (*Very late activation antigen 6*)^[6].

Obecne zastosowanie witaminy D i jej pochodnych w dermatologii i medycynie estetycznej obejmuje zarówno stosowanie doustnej suplementacji witaminą D u pacjentów z grup ryzyka jej niedoboru, jak i pochodnych witaminy D aplikowanych miejscowo. Ryzyko niedoboru witaminy D dotyczy chorych na fotodermatozy pierwotne i wtórne, którzy mają zaleconą ochronę przeciwsłoneczną, tj. unikanie ekspozycji na promieniowanie słoneczne, stosowanie kremów z filtrem UV, noszenie ubrań z gęsto tkanych tkanin i kapeluszy z szerokim rondem^[7]. Do fotodermatoz pierwotnych należą: pokrzywka słoneczna, wielopostaciowe osutki świetlne, świerzbiczka letnia, przewlekłe posłoneczne zapalenie skóry. Grupa fotodermatoz wtórnych, które stanowią kliniczną manifestację chorób układowych, obejmuje m.in.: porfirie, pęcherzyce, zapalenie skórno-mięśniowe i toczeń rumieniowaty układowy^[8]. Suplementacja witaminą D jest również wskazana u osób starszych i chorych, poddanych długotrwałej systemowej terapii glikokortykosteroidami^[9]. W tych przypadkach ma ona na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju osteoporozy. Polega ona na stosowaniu wapnia (po uwzględnieniu podaży w diecie) w ilości od 1000 do 1500 mg elementarnego wapnia na dobę, a także witaminy D – cholekalcyferolu w dawce 800 j.m. na dobę u pacjentów, u których planuje się lub kontynuuje leczenie prednizonem (lub jego równoważnikiem) w dawce ≥ 5 mg na dobę, dłużej niż przez 3 miesiące^[9]. Należy również pamiętać o obecnych zaleceniach suplementacji witaminą D dla populacji osób zdrowych powyżej 18. roku życia, u których stosuje się cholekalcyferol w dawce 800-2000 IU na dobę (20,0-50,0 μg na dobę), zależnie od masy ciała, w miesiącach od września do kwietnia albo suplementację w dawce 800-2000 IU na dobę (20,0-50,0 μg na dobę), zależnie od masy ciała, przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona

efektywna synteza skórna witaminy D w miesiącach letnich^[10]. U osób powyżej 65. roku życia, w związku z obniżonym wytwarzaniem witaminy D w skórze, stosuje się suplementację w dawce 800-2000 IU na dobę (20,0-50,0 μg na dobę), zależnie od masy ciała, przez cały rok^[10]. Interesujących wyników dostarczyło badanie oceniające wpływ doustnej suplementacji witaminą D na aktywność atopowego zapalenia skóry^[11]. Okazało się, że podawanie witaminy D w dawce dobowej 2000 IU powodowało istotną poprawę kliniczną, ocenianą w oparciu o zmniejszenie wskaźnika SCORAD^[11]. Należy również pamiętać, że w literaturze wielokrotnie wskazuje się na istnienie mechanizmów, dzięki którym możliwa jest prewencyjna rola witaminy D w rozwoju zmian nowotworowych^[12]. Witamina D odgrywa także istotną rolę w procesie gojenia ran^[13], zmniejsza również tendencję do tworzenia rozstępów (dane nieopublikowane). Najnowsze badania wskazują na niebagatelne znaczenie witaminy D w rozwoju zmian o charakterze pokrzywki przewlekłej, a także na jej wpływ na przebieg choroby^[14]. Podkreśla się, że stężenie 1,25-dihydroksycholekalcyferol może być nowym markerem, umożliwiającym ocenę nasilenia i aktywności procesu chorobowego, a wdrożona suplementacja przyczynić się może do istotnej poprawy klinicznej w pokrzywce przewlekłej^[14]. Obserwacje te potwierdzają możliwość stosowania witaminy D i jej pochodnych nie tylko w dobrze już udokumentowanej terapii miejscowej łuszczycy, ale również w suplementacji doustnej. Należy jednak pamiętać, że w przypadku przedawkowania witaminy D można spowodować hiperkalcemię, która stanowi zasadniczy czynnik brany pod uwagę w ocenie profilu bezpieczeństwa. W związku z tym, większej badań dotyczy miejscowo stosowanych pochodnych witaminy D. W przypadku chorób skóry, miejscowa aplikacja preparatów leczniczych jest zwykle bardziej skuteczna od podawania doustnego czy iniekcji, z uwagi na

biodostępność preparatu oraz możliwość uniknięcia działań niepożądanych związanych z przenikaniem substancji czynnej do krwi. Obecnie na rynku dostępne są dwie, stosowane miejscowo, pochodne witaminy D – kalcypotriol oraz takalcytol.

Kalcypotriol (kalcypotrien) jest syntetyczną pochodną kalcytriolu i, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, stosuje się go w miejscowym leczeniu łuszczycy. Maść zawierająca kalcypotriol jest używana dwa razy dziennie na wykwity łuszczycowe. Maksymalna dawka dobową u dorosłych wynosi 15 g, a tygodniowa 100 g. Przeciwwskazaniami do stosowania kalcypotriolu są: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, łuszczycy wysiękowa i łuszczycy krostkowa. Kalcypotriolu nie aplikuje się ani na skórę okolicy twarzy, ani na owłosioną skórę głowy^[15]. W chwili obecnej dostępne są również maść i żel, zawierające połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu^[15]. W jednej z publikacji wykazano, że skuteczność kalcypotriolu jest porównywalna ze skutecznością silnie działających glikokortykosteroidów^[16]. Kalcypotriol, częściej aniżeli glikokortykosteroidy, powodował podrażnienie skóry^[16]. Monoterapia kalcypotriolem, w porównaniu do terapii skojarzonej kalcypotriolu z silnym glikokortykosteroidem, częściej również związana była z podrażnieniem skóry^[16]. Wykazano, że stosowanie miejscowej aplikacji kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu zarówno jeden, jaki i dwa razy dziennie, powodowało istotniejsze zmniejszenie wskaźnika PASI (*psoriasis area and severity index*) u chorych na łuszczycę niż używanie wyłącznie kalcypotriolu dwa razy dziennie^[17]. Należy również pamiętać, że istnieje opis przypadku sprowokowania uogólnionej łuszczycy krostkowej zastosowaniem kalcypotriolu^[18].

W literaturze istnieje szereg badań, oceniających efektywność terapii kalcypotriolem skojarzonej z promieniowaniem ultrafioletowym. Wykazano, że połączenie kalcypotriolu zarówno z fototerapią UVB-311 nm, jak i UVA1 było skuteczniejsze aniżeli stosowanie jedynie kalcypotriolu^[19]. W innym badaniu terapia skojarzona UVB-311 nm z kalcypotriolem aplikowanym dwa razy dziennie, okazała się równie efektywną, co skojarzenie UVB-311 nm z cignoliną (ditanolem)^[20]. Z kolei dołączenie kalcypotriolu do terapii PUVA skutkowało zmniejszeniem PASI u większego odsetka pacjentów chorych na łuszczycę w porównaniu do monoterapii PUVA^[21]. W porównaniu do monoterapii cyklosporyną, skojarzenie kalcypotriolu z cyklosporyną skutkowało uzyskaniem remisji lub istotnej poprawy u większej liczby pacjentów z łuszczycą^[22]. W innym badaniu, prowadzonym w grupie chorych na łuszczycę, terapia skojarzona kalcypotriolu z acytretyną była bardziej skuteczna aniżeli stosowanie wyłącznie acytretyny^[23]. Kalcypotriol znalazł również zastosowanie pozarejestracyjne w terapii skojarzonej z PUVA u pacjentów z bielactwem nabytym. Wykazano, że leczenie łączone było bardziej efektywne od fototerapii PUVA^[24]. Inne przykłady pozarejestracyjnego zastosowania kalcypotriolu dotyczyły leczenia twardziny skórnej^[25], liszaja płaskiego^[26], liszaja twardzinowego^[27], zapalnego liniowego brodawkowego znamienia naskórkowego^[28] i rumienia obrączkowego odśrodkowego^[29].

Takalcytol jest syntetyczną pochodną kalcytriolu, która charakteryzuje się wzmocnionym działaniem leczniczym, z jednoczesnym zmniejszeniem efektu oddziaływania na homeostazę metabolizmu wapnia. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, takalcytol stosowany jest w miejscowym leczeniu łuszczycy, w dawkowaniu jeden raz dziennie wieczorem, bez względu na lokalizację zmian skórnych. Nie należy przekraczać dawki dobowej 5 g. W przypadku skojarzenia takalcytolu

z naświetlaniami UV, ekspozycję na promieniowanie stosuje się przed aplikacją takalcytolu, np. naświetlania odbywają się rano, a takalcytol jest nakładany wieczorem. Należy pamiętać, aby nie stosować równocześnie takalcytolu i kwasu salicylowego, ponieważ takalcytol ulega rozkładowi w kwaśnym środowisku^[15]. Takalcytol jest skutecznym lekiem, stosowanym miejscowo w leczeniu chorych na łuszczycę, jednak wykazano, że jest mniej efektywny niż skojarzona miejscowa terapia kalcyotropolem i betametazonem^[30, 31]. Analiza porównawcza, prowadzona w grupie chorych na łuszczycę, wykazała, że skojarzenie takalcytolu z fototerapią UVB-311 nm przyczynia się do szybszego ustępowania zmian niż monoterapia takalcytolem^[32]. Inne przykłady pozarejestrowanego zastosowania takalcytolu dotyczyły leczenia choroby Grovera^[33], choroby Haileya-Haileya^[34], powierzchownego rozsianego słonecznego rogowacenia kanalikowego^[35], świerzbiczk^[36] i brodawkowatości siatkowatej zlewnej^[37].

Piśmiennictwo:

- Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol.* 1986 Jun;86(6):709-11.
- Berth-Jones J, Fletcher A, Hutchinson PE. Epidermal cytokelelin and immunocyte responses during treatment of psoriasis with calcipotriol and betamethasone valerate. *Br J Dermatol.* 1992 Apr;126(4):356-61.
- Glade CP, van Erp PE, van Hooijdonk CA, Elbers ME, van de Kerkhof PC. Topical treatment of psoriatic plaques with 1 alpha, 24-dihydroxyvitamin D3: a multiparameter flow cytometrical analysis of epidermal growth, differentiation and inflammation. *Acta Derm Venereol.* 1995 Sep;75(5):381-5.
- Zhang JZ, Maruyama K, Ono I, Iwatsuki K, Kaneko F. Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and a novel vitamin D3 analogue MC903 on secretion of interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) and IL-8 by normal human keratinocytes and a human squamous cell carcinoma cell line (HSC-1). *J Dermatol Sci.* 1994 Feb;7(1):24-31.
- Michel G, Gailis A, Jarzebska-Deussen B, Müschen A, Mirmohammadsadegh A, Ruzicka T. 1,25-(OH)2-vitamin D3 and calcipotriol induce IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflamm Res.* 1997 Jan;46(1):32.
- Cagnoni ML, Ghersetich I, Lotti T, Pierleoni M, Landi G. Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol: is the clinical improvement of lesional skin related to a down-regulation of some cell adhesion molecules? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:55-7.
- Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A, Arkuszewska C, i wsp. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus.* 2012;21(5):477-84.
- Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:135-41.
- Lorenc RS, Glusko P, Karczmarewicz E, i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007,9,9-39.
- Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D i wsp. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów - wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy medyczne* 2013, 10: 573-578.
- Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Glińska O, Karczmarewicz E, McCauliffe DP, Woźniacka A. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Aug;69(2):238-44.
- Bikle DD, Oda Y, Tu CL, Jiang Y. Novel mechanisms for the vitamin D receptor (VDR) in the skin and in skin cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Apr;148:47-51.
- Oda Y, Tu CL, Menendez A, Nguyen T, Bikle DD. Vitamin D and calcium regulation of epidermal wound healing. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Aug 14. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.011.
- Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis. *Ann Dermatol.* 2015 Aug;27(4):423-30.
- Indeks leków medycyny praktycznej. <http://indeks.mp.pl/leki> (z dnia 11.09.2015).

16. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, i wsp. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000;320(7240):963-7.
17. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, i wsp. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):316-23.
18. Georgala S, Rigopoulos D, Aroni K, i wsp. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream. *Int J Dermatol*. 1994;33(7):515-6.
19. Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Klimi E, Zafiriou E, Galanos A, Rallis E. Calcipotriol monotherapy versus calcipotriol plus UVA1 versus calcipotriol plus narrow-band UVB in the treatment of psoriasis. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(5-6):169-7.
20. Hofmann UB, Eggert AA, Bröcker EB, Goebeler M. Calcitriol vs. dithranol in combination with narrow-band ultraviolet B (311 nm) in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003 Apr;148(4):779-83.
21. Torras H, Aliaga A, López-Esteban JL, i wsp. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(2):98-103.
22. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, Amblard P, Belaich S, de Belilovsky C, de la Brassinne M, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Jul;31(1):68-74.
23. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, Damstra RJ, Combemale P, Neumann MH, Chalmers RJ, Olsen L, Revuz J. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998 Jan;138(1):84-9.
24. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA-sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology*. 1998;197(2):167-70.
25. Tay YK. Topical calcipotriol ointment in the treatment of morphea. *J Dermatolog Treat*. 2003 Dec;14(4): 219-21.
26. Bayramgürler D, Apaydin R, Bilen N. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study. *J Dermatolog Treat*. 2002 Sep;13(3): 129-32.
27. Kreuter A, Gambichler T, Sauermann K, Jansen T, Altmeyer P, Hoffmann K. Extragenital lichen sclerosus successfully treated with topical calcipotriol: evaluation by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol*. 2002 Feb;146(2):332-3.
28. Gatti S, Carrozzo AM, Orlandi A, Nini G. Treatment of inflammatory linear verrucous epidermal naevus with calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1995 May;132(5): 837-9.
29. Gniadecki R. Calcipotriol for erythema annulare centrifugum. *Br J Dermatol*. 2002 Feb;146(2):317-9.
30. Peeters P, Ortonne JP, 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.
31. Langley RG, Gupta A, Papp K, Wexler D, ?sterdal ML, Curèiç D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology*. 2011;222(2):148-56.
32. Messer G, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Pretreatment of psoriasis with the vitamin D3 derivative tacalcitol increases the responsiveness to 311-nm ultraviolet B: results of a controlled, right/left study. *Br J Dermatol*. 2001 Mar;144(3):628-9.
33. Hayashi H, Yokota K, Koizumi H, Shimizu H. Treatment of Grover's disease with tacalcitol. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Mar;27(2):160-1.
34. Aoki T, Hashimoto H, Koseki S, Hozumi Y, Kondo S. 1alpha, 24-dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. *Br J Dermatol*. 1998 Nov;139(5):897-901.
35. Böhm M, Luger TA, Bonsmann G. Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Mar;40(3):479-80.
36. Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K. Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo. *Br J Dermatol*. 1996 Aug;135(2):237-40.
37. Veien NK, Bjerke JR, Rossmann-Ringdahl I, Jakobsen HB. Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol. A double-blind trial. *Br J Dermatol*. 1997 Oct;137(4):581-6.