

lek. med. Radosław Małka, lek. med. Agata Pisarska
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej UM w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Farmakoterapia miejscowa łuszczycy – wskazówki w praktyce lekarskiej

Łuszczycą jest przewlekłą, mediowaną immunologicznie chorobą zapalną skóry o podłożu genetycznym, która występuje u około 1-3% populacji europejskiej^[1,2]. Może pojawić się w każdym wieku i występuje z taką samą częstością u obu płci. Etiologia łuszczycy nie została w pełni poznana.

Rozwój schorzenia uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi, jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi. Wyróżnia się dwa typy genetyczne łuszczycy zwykłej. Typ I (młodzieńczy, dziedziczny), z początkiem choroby zwykle przed 40. rokiem życia., charakteryzuje się częstszym występowaniem wśród członków rodziny, ciężkim przebiegiem z licznymi nawrotami i stanowi ok. 75% wszystkich przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą. Przy typie II (dorosłych, sporadyczny), gdzie pierwsze objawy ujawniają się zwykle po 40. roku życia, ze szczytem zachorowań w 60. roku życia, rzadko obserwuje się występowanie rodzinne i stanowi on ok. 25% zachorowań na łuszczycę zwykłą^[3,4]. Istotą procesu chorobowego jest wzmożona liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyśpieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu naskórka są następstwem zaburzenia funkcji limfocytów T. Obserwuje się ekspansję i pobudzenie

limfocytów T-pomocniczych CD4+ (Th), produkujących cytokiny stanu zapalnego (TNF- α , IL-17, IL-22)^[5-7]. Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników zewnętrznych i wewnętrznych (Tab. 1).

Istotną rolę w wywoływaniu objawów łuszczycy odgrywają czynniki endogenne. Wysiew łuszczycy są często prowokowane przez:

- infekcje (zakażenia bakteryjne, m.in. paciorkowcami beta-hemolizującymi, *Mycobacterium tuberculosis*);
- zakażenia wirusowe (wirus ospy wietrznej, wirus wścieklizny, HIV, HPV, HSV);
- pasożyty (np. *Toxoplasma gondii*);
- łagodne urazy (drapanie, kolczykowanie, tatuaże);
- nasilony stres;
- niektóre leki (beta-blokery, lit);
- urazy mechaniczne^[3,4,7].

Istniejące ogniska bakteryjne mogą prowokować zarówno pierwszy rzut choroby, jak stymulować kolejne jej nawroty. Dłate-

Tab. 1. Czynniki prowokujące wystąpienie łuszczycy^{3,4,7}.

Rodzaj czynników	Przykłady
Czynniki endogenne	<ul style="list-style-type: none"> • infekcje (antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze); • leki (pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, beta-blokery, ACE-blokery, rzadko: niektóre NLPZ, substancje biologicznie czynne – interferony, interleukiny); • czynniki psychogenne (stres psychiczny); • czynniki endokrynne (hipokalcemia, wahania hormonalne w okresie ciąży lub menopauzy); • dieta, alkohol, papierosy.
Czynniki egzogenne	<ul style="list-style-type: none"> • łagodne urazy zdrowej lub zmienionej już skóry – określane mianem objawu Köebnera (zdrapanie, kolczykowanie, tatuże); • czynniki fizyczne (promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia, leczenie akupunkturą); • czynniki chemiczne (oparzenia chemiczne, ekspozycja na substancje toksyczne); • dermatozy zapalne (ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty, odczyny powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych).

go u chorych z łuszczycą należy wykluczyć potencjalne ogniska zapalne (zęby, migdałki, zatoki, układ moczowo-płciowy)³. Aktualnie łuszczycę klasyfikowana jest jako choroba zapalna o charakterze układowym z potencjalną obecnością poważnych chorób towarzyszących. Przewlekły i układowy stan zapalny w przebiegu łuszczycy jest możliwą przyczyną występowania chorób współistniejących, takich jak zapalenie stawów i choroby układu krążenia. Jednocześnie u pacjentów z łuszczycą podkreśla się zwiększone ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość, hiperlipidemia), a także chorób serca (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca)^{5,8}. Kli-

nicznie wyróżnia się trzy podstawowe typy łuszczycy:

- łuszczycę zwykłą (łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*),
- erythrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*, ciężka postać łuszczycy o ostrym przebiegu, w którym uogólniony stan zapalny skóry obejmuje przynajmniej 90% jej powierzchni)^{3,4}.

Najczęstszą odmianą jest łuszczycę zwykłą (plackowata), która dotyczy od 80 do 85% chorych^{4,6,7}. Aktualnie, zgodnie z europejskim konsensusem leczenia, łuszczycę dzieli się na łuszczycę łagodną, gdy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) jest mniejsze lub równe 10 punktów oraz BSA (*Body Surface Area*) jest mniejsze lub równe 10%. W leczeniu łuszczycy łagodnej rekomendowane są preparaty miejscowe. Jeśli PASI, BSA i DLQI wynoszą powyżej 10 u pacjentów rozpoznaje się łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej – poza terapią miejscową zalecane jest dołączenie leczenia ogólnego lub fototerapii¹.

Leczenie miejscowe

Łuszczycę nadal pozostaje chorobą, w której stosowane leczenie prowadzi do uzyskania remisji zmian, nie eliminuje choroby na stałe i musi być prowadzone z okresowymi przerwami do końca życia¹. Zgodnie z wytycznymi ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) u większości chorych z łagodniejszymi postaciami łuszczycy (zajmującymi nie więcej niż 20-25% powierzchni skóry) wystarczające jest leczenie miejscowe¹. Do leków stosowanych miejscowo w łuszczycę zwykłej (plackowatej) należą:

- preparaty keratolityczne (zawierające mocznicę, kwas salicylowy lub siarkę),

- dziegiecie,
- pochodne ditranolu (cygnolina, antralina),
- miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe,
- pochodne witaminy D3 (kalcypotriol, takalcytol),
- preparat złożony: kalcypotriol/dipropionian betametazonu,
- inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus),
- retinoidy (tazaroten).

Preparaty keratolityczne (zmiękczone i usuwające łuskę)

Zazwyczaj terapia rozpoczyna się od gotowych lub recepturowych preparatów keratolitycznych, które usuwają łuskę oraz umożliwiają lepszą penetrację kolejnych preparatów leczniczych. Preparaty kwasu salicylowego (stosowane w stężeniach 5-10%), mocznika lub siarki powodują złuszczenie korneocytów poprzez osłabianie połączeń międzykomórkowych. Dostępne są preparaty keratolityczne złożone, zawierające w swym składzie mocznik oraz kwas acetylosalicylowy^{3,11}.

Tab. 2. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej skóry gładkiej według konsensusu PTD¹¹.

Leczenie rekomendowane (pierwszego rzutu)	<ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy D₃ (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionian betametazonu), • cygnolina, • monoterapia pochodnymi witaminy D₃, • leki keratolityczne*.
Leczenie alternatywne (drugiego rzutu)	<ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania**, • pochodne witaminy A (0,1% tazaroten), • dziegiecie.

* leki keratolityczne wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek.

**glikokortykosteroidy powinny być stosowane jedynie przez krótki czas.

Dziegiecie

Uzyskiwane podczas suchej destylacji węgla kamiennego, drewna lub kory różnych gatunków drzew i krzewów (np. sosny, brzozy). Preparaty dziegciowe mają mocny, nieprzyjemny zapach i brunatne zabarwienie. Ze względu na swój charakter redukujący mają właściwości antyproliferacyjne. Powodują zmniejszenie podziałów mitotycznych keratynocytów warstwy podstawnej i normalizację procesu rogowacenia. Najczęściej używaną pochodną dziegci jest prodermina stosowana w różnych podłożach i stężeniach (1-10%) lub dziegieć sosnowy^{3,4}.

Pochodne ditranolu (cygnolina, antralina)

Preparaty zawierające cygnolinę posiadają najsilniejsze właściwości redukujące. Działają antyproliferacyjnie, hamują syntezę DNA i białek. Stosowane są m.in. w monoterapii, w tzw. leczeniu minutowym jako preparaty o stężeniu 0,1-2%. Łączone są często z kwasem salicylowym, który zwiększa skuteczność działania preparatów antyproliferacyjnych.

Tab. 3. Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy według konsensusu PTD¹¹.

Leczenie rekomendowane (pierwszego rzutu)	<ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy D3 w połączeniu z glikokortykosteroidem (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) na podłożu żelowym, • glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek.
Leczenie alternatywne (drugiego rzutu)	<ul style="list-style-type: none"> • dziegiecie w postaci szamponów, • pochodne witaminy D3 w monoterapii, • spirytus cygnolinowy.

cyjnych. Nie należy stosować preparatów zawierających cygnolinę na zmiany wysiękowe, erytrodermiczne, podrażnione i w okolicy fałdów skórnych ze względu na możliwe silne podrażnienie skóry^[3,4].

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GKS) wykazują działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne, zmniejszają rumień i świąd skóry. Działanie przeciwzapalne GKS jest wywołane przez zahamowanie syntezy wielu cytokin prozapalnych, zahamowanie proliferacji limfocytów T, B i komórek Langerhansa, zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, zwiększenie aktywności endonukleaz i obojętnej endopeptydazy oraz regulację funkcji eozynofili. Często łączy się je z innymi lekami miejscowymi, np. kalcypotriolem, inhibitorami kalcyneuryny, dziegciami, cygnoliną. Stosuje się różne schematy działania – terapię przerywaną, pulsową, weekendową^[12].

Pochodne witaminy D3 (kalcypotriol, takalcytol)

Kalcypotriol i takalcytol są syntetycznymi analogami witaminy D3. Poprzez swoje receptory wewnątrzkomórkowe działają antyproliferacyjnie, immunomodulująco i przeciwzapalnie. Kalcypotriol wykazuje większą skuteczność w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej niż preparaty dziegciowe i cygnolina, z porównywalną skutecznością do miejscowych kortykosteroidów. Leczenie kalcypotriolem jest pozbawione działań niepożądanych typowych dla miejscowych kortykosteroidów^[13,16].

Preparat złożony: kalcypotriol/dipropionian betametazonu

Analog witaminy D3 (kalcypotriol) i miejscowy steryd (dipropionian betametazonu)

mają różny mechanizm działania. Kalcypotriol normalizuje funkcjonowanie naskórka (indukcja różnicowania i hamowanie proliferacji keratynocytów) oraz zmniejsza stan zapalny. Dipropionian betametazonu działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo i immunosupresyjnie. Kalcypotriol/dipropionian betametazonu jest bardziej skuteczny niż stosowanie każdego składnika osobno. Preparat złożony cechuje duża skuteczność, łatwość stosowania oraz mniej działań niepożądanych. Preparat skojarzony aplikuje się raz na dobę, ma on bardzo dobre właściwości kosmetyczne (zwłaszcza żel). Powierzchnia skóry, na którą stosowany jest lek, nie powinna być większa niż 30% powierzchni ciała. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, poprawa kliniczna uzyskiwana jest już w pierwszych 2 tygodniach leczenia, a maksymalna skuteczność w ciągu 4 tygodni. Rekomenduje się stosowanie leku 4 tygodnie na owłosioną skórę głowy oraz 8 tygodni na pozostałe obszary. Po zakończeniu leczenia zalecana jest terapia proaktywna 1-2 razy w tygodniu celem ograniczenia nawrotów choroby. Połączenie kalcypotriol/dipropionian betametazonu jest rekomendowane przez PTD do leczenia miejscowego łuszczycy plackowatej skóry gładkiej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego oraz do miejscowego leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy^[1,13-17]. W listopadzie ubiegłego roku preparat wszedł na listę leków refundowanych z odpłatnością wysokości 30%, dzięki czemu stał się szerzej dostępny dla pacjentów z łuszczycą.

Inhibitory kalcyneuryny

Takrolimus i pimekrolimus mają udowodnioną skuteczność oraz posiadają rekomendacje do miejscowego leczenia łuszczycy skóry twarzy oraz łuszczycy odwróconej. Zgodnie z wytycznymi ekspertów PTD rekomendowane są w leczeniu łuszczycy twarzy jako leczenie pierwszego rzutu^[1].

Preparaty nawilżające (emolienty, humektanty)

W terapii łuszczycowej niezbędne jest stosowanie emolientów i humektantów. Emolienty działają zmiękczająco, zwiększają hydratację keratynocytów. Zasadniczą ich rolą jest tworzenie warstwy ochronnej. Uzupełniają na powierzchni skóry także lipidy naskórka. Stosowanie emolientów odgrywa pomocniczą rolę w normalizacji hiperproliferyacji, działają one przeciwzapalnie za pośrednictwem fizjologicznych lipidów. Zmniejszają również nasilenie złuszczenia i redukują uporczywy świąd^[9-11].

Humektanty należą do nieokluzyjnych substancji nawilżających. Zalicza się do nich glicerol, kwas hialuronowy, kwas mlekowy, alfa-hydroksykwasy (tzw. AHA, np. kwas laktobionowy) oraz glikole^[9-11].

Laser ekscimerowy, pulsowy laser barwnikowy

W przypadku pojedynczych i opornych zmian łuszczykowych wykazano korzyści z leczenia laserem ekscimerowym lub pulsowym laserem barwnikowym^[18,19].

Miejscowe preparaty są lekami z wyboru w leczeniu łuszczyki łagodnej. Istnieje wiele preparatów różniących się mechanizmem i siłą działania oraz głębokością penetracji. W celu maksymalnego zredukowania działań niepożądanych należy dobrać odpowiedni preparat stosowany miejscowo, uwzględniając rozległość zmian oraz okolicę zmienioną chorobowo. Ponadto kluczowe jest znaczenie leczenia dwuetapowego. W pierwszym etapie leczenia stosuje się preparaty keratolityczne, które usuwają łuskę. W drugim etapie leczenia rekomenduje się preparaty antyproliferycyjne. W przypadku preparatów złożonych z pochodnych witaminy D3 (kalcypotriol) oraz glikokortykosteroidu (dipropionian betametazonu) rekomendowanych jako terapia pierwsze-

go rzutu istotne jest podkreślenie znaczenia terapii proaktywnej (stałe profilaktyczne aplikowanie leku dwa razy w tygodniu) ze względu na mniejsze ryzyko nawrotu choroby.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G i wsp.: Leczenie łuszczyki zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012;99:83-96.
2. Pastuszka M., Tyc-Zdrojewska E., Uczniak S., Bienias W., Kaszuba A.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę łuszczyki. *Post Dermatol Alergol* 2001, supl. 3, 117-131.
3. Łuczowska M., Żaba R.: Łuszczyca. *Przew Lek* 2005, 7:38-49.
4. Christophers E, Mrowietz U. Łuszczyca. W: *Dermatologia Braun-Falco*. Tom 1. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (red.). Głiński W, Czarniecka-Operacz M, Krasowska D, Serwin AB, Wolska H (red. wyd. pol.). Czelej, Lublin 2010; 526-46.
5. Reich K.: The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar;26 Suppl 2:3-11.
6. Griffiths CE, Barker JN: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-71.
7. Boehncke WH, Schön MP: Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983-94.
8. Romańska-Gocka K.: Farmakoterapia łuszczyki. *Terapia i Leki* Tom 65 ; 9:647-654.
9. Gelmetti C.: Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 Suppl 1: 7-12.
10. Fluhr J.W., Cavallotti C, Berardesca E.: Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clinics Dermatol* 2008; 26: 380-386.
11. 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.
12. Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A.: Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases – the recommended standards. *Family Medicine Forum* 2009, vol. 3, nr 5, 347-358.
13. Reich A, Szepietowski J.: Rola połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczyki zwyczajnej w świetle aktualnych badań. *Forum Dermatologicum* 2016;2:1-5.
14. Kragballe K, van de Kerkhof P.: Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for the treatment of psoriasis on the body and scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:10-21.
15. Wu JJ, Lynde CW, Kleyn CE, Iversen L, et al.: Identification of key research needs for topical therapy treatment of psoriasis – a consensus paper by the International Psoriasis Council *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30(7):1115-9.
16. van de Kerkhof P, de Peuter R, Rytov J, Jansen JP: Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jan; 27(1):225-38.
17. Murphy G, Reich K: In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25 Suppl 4:3-8.
18. Wollina U, Koch A, Scheibe A, Seme B, Streit I, Schmidt WD: Targeted 307 nm UVB-excimer light vs. topical dithranol in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jan;26(1):122-3.
19. Hadi SM, Al-Quran H, de Sá Earp AP, Hadi AS, Lebowhl M: The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *Photomed Laser Surg*. 2010 Oct;28(5):693-5.