

Lokální léčba psoriázy

MUDr. Naděžda Vojáčková

Dermatovenerologická ambulance Praha

Psoriáza je tradičně vnímána jako primárně kožní onemocnění, které je léčeno lokálními prostředky. Ve světle nových poznatků o etiopatogenezi je psoriáza považována za multifaktoriální onemocnění s řadou komorbidit, a proto se zavedená schémata postupně mění, častěji a dříve se přistupuje k léčbě celkové. Přesto nadále lokální léčba u mírných a středně těžkých forem převažuje a u středně těžkých a těžkých forem je doplňkem fototerapie a léčby celkové. Tradiční externa, jako je dehet a cignolín, jsou nahrazována modernějšími preparáty typu derivátů vitamínu D, imunomodulátory, kombinovanými preparáty s kortikosteroidy, retinoidy.

Klíčová slova: psoriáza, lokální léčba, antipsoriatika, topické kortikosteroidy, kalcipotriol.

Local therapy of psoriasis

Psoriasis has traditionally been viewed as a primary skin condition that is treated with local agents. In light of new knowledge on the aetiopathogenesis, psoriasis is considered to be a multifactorial disease with a number of comorbidities; therefore, the established patterns are gradually changing, with systemic therapy being chosen more frequently and earlier. Still, local therapy continues to be predominant in mild and moderate forms and, in moderate and severe forms, it is an adjunct to phototherapy and systemic therapy. Traditional external medications, such as tar and cignolin, are being replaced by modern agents such as vitamin D derivatives, immunomodulators, combined drugs with corticosteroids, and retinoids.

Key words: psoriasis, local therapy, antipsoriatics, topical corticosteroids, calcipotriol.

Úvod

Psoriáza je chronické onemocnění s remisemi a exacerbacemi, závislými na celé řadě provokujících faktorů. Cílem léčby je stabilizace stavu, udržení stabilizovaného stavu a zlepšení kvality života pacienta. V první řadě je nutná edukace pacienta o chorobě a snaha získat ho k aktivní spolupráci. Pouze v tomto případě může být léčba úspěšná. Lokální léčba je základem léčebného plánu samostatně u mírných a středně těžkých forem a v kombinaci s fototerapií a léčbou celkovou u středně těžkých a těžkých forem psoriázy. Velkou část pacientů trápí mírná forma psoriázy, odhaduje se, že 80% pacientů trpí lokalizovaným typem psoriázy s postižením do 5% povrchu těla, pro něž je vhodná a dostačující topická léčba (1, 2). Mírná psoriáza je definována jako BSA < 10 nebo PASI < 10 nebo

DLQI < 10. Správná volba lokálního prostředku se odvíjí od řady hledisek:

1. typ psoriázy a její závažnost: rozsah, lokalizace, intenzita, průběh, reakce na předchozí léčbu, fáze choroby;
2. věk pacienta a jeho celkový stav, přidružené nemoci a předpokládaná compliance;
3. dlouhodobá bezpečnost a účinnost léku, jeho cena;
4. ambulantní nebo hospitalizační léčba;
5. osobní zkušenost a preference lékaře.

Předností lokální léčby je cílené působení na psoriatická ložiska, účinnost, bezpečnost a dobrá snášenlivost. Nevýhodou je čas strávený aplikací, nutnost pravidelného denního ošetřování, někdy nevhodná vehikula, barva či nepříjemná vůně. Zlepšení adherence k léčbě lze dosáhnout

správnou edukací a motivací pacienta, trpělivým vysvětlováním i písemnou formou pomocí letáků, brožur. Nutné jsou pravidelné ambulantní kontroly. Všechny nemocné s psoriázou by měl vyšetřit dermatolog, který stanoví diagnózu a určí léčebný postup. I další sledování patří do rukou dermatologa. Guidelines léčby psoriázy vychází z vědeckých podkladů a studií, byly vytvořeny ve spolupráci odborníků (3). Guidelines poskytují důkazy o účinnosti léčby a doporučují jejich využití formou obecného algoritmu. Cílem léčby je dosažení co nejlepších výsledků pro pacienta, optimalizace péče a zlepšení kvality života (1, 4).

V komplexu lokální léčby jsou k dispozici diferentní léčiva (kortikosteroidy, analoga vitamínu D3, tazaroten není v ČR běžně dostupný, anthralin, dehet, kalcineurinové inhibitory – jed-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Naděžda Vojáčková
nadezda.vojackova@andelpoliklinika.cz, Dermatovenerologická ambulance
Poliklinika Anděl, Karla Engliše 2, 150 00 Praha 5

Převzato z: Dermatol. praxi 2017; 11(4): 174–176
Článek přijat redakcí: 30. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2017

ná se o použití off label) a podpůrná léčiva (keratolytika, emoliencia). Nedílnou součástí léčby je správná hygienická péče za použití vhodných mycích prostředků na kůži a kštici. Léčbu psoriázy lze rozdělit na tři fáze: fázi indukční, jejímž cílem je zklidnění nálezu na kůži, fázi přechodnou s regresí ložisek a fázi udržovací, která má za cíl dohojení a stabilizaci choroby (3).

Diferentní lokální léčba je založena na specifickém antipsoriatickém působení účinné látky v externu.

Kamenouhelný dehet – Pix lithanthracis má protisvědivé a protizánětlivé účinky. Používá se u dospělých v koncentraci 1–5 % ve formě mastí nebo past a zásypů. U dětí do jednoho roku je kontraindikován, u starších dětí se upřednostňuje dehtová tinktura (5). Na ohraničená ložiska menšího rozsahu lze výjimečně u dospělých aplikovat čistý dehet – Pix cruda (pouze však formou minutové terapie). Kamenouhelný dehet se používal v kombinaci s fototerapií jako Goeckermanova metoda, která využívá fototoxických vlastností dehtu, zvyšujících citlivost kůže k UV záření. Nejdříve se nanese dehtový preparát zpravidla na 24 hodin, po umytí se ozáří příslušnou dávkou UV záření. Tinktura z kamenouhelného dehtu – Liquor carbonis detergens je roztok získaný vyluhováním kamenouhelného dehtu směsí 96% ethanolu a polysorbátu 80. Její 5–10% roztoky, tekuté pudry, masti nebo pasty a šampon se aplikují na ložiska na kůži i ve kštici samostatně nebo v kombinaci s kyselinou salicylovou, kortikosteroidy. Preparáty s obsahem tinktury mají sice slabší účinek, ale méně dráždí a jsou kosmeticky přijatelnější. Častým vedlejším účinkem aplikace dehtových přípravků jsou folikulitidy (acne picea), dále může při dlouhodobém ošetřování velkých ploch dojít ke vstřebání a hrozí nefrotoxicita (6).

Antralin (dithranol, cignolin) je pro léčbu psoriázy k dispozici od roku 1916. Jeho účinky jsou: antihyperproliferativní, inhibice proliferace T-lymfocytů a chemotaxe neutrofilů. Indikován je v léčbě mírné a středně těžké psoriázy v monoterapii nebo v kombinaci. Schéma léčby je minutová terapie ve zvyšující se koncentraci (0,25–4%) ve stacionářích nebo nemocnicích. Vyšší koncentrace se používají na menší plochy, krátkodobě. Vhodné jsou základy vodou smývatelné. Je několik způsobů provedení minutové léčby: a/ postupně se zvyšuje koncentrace dithranolu (0,25–4%) a doba expozice na kůži se

nemění, b/ léčba se zahájí přímo vyšší koncentrací dithranolu (1 %), která se nemění, ale zvyšuje se čas působení na kůži (10 minut výchozí, 20–30 minut maximální), c/ obě metody se kombinují, koncentrace dithranolu a expozice na kůži se střídavě zvyšují a snižují (6). Maximální koncentrace dithranolu v přípravku je 4 %, maximální doba působení je 30 minut. Cílem je použití takové koncentrace a takové doby působení, kdy je přípravek dostatečně účinný a jen minimálně dráždí. Za hospitalizace je možná aplikace slabých koncentrací (0,05–0,2 %) na několik hodin (8–12) jednou denně do vymizení ložisek. Kontraindikace použití anthralinu jsou nestabilní psoriáza ve fázi progresu, pustulózní psoriáza, psoriatická erythrodermie. Nejčastějším nežádoucím účinkem je iritace a hojení hyper nebo hypopigmentacemi. Je třeba zabránit kontaktu s očima a genitáliemi. Zanechává skvrny na prádle i předmětech, které jsou trvalé. Dithranol se dříve používal v kombinaci s fototerapií jako tzv. Ingramova metoda. Jako první proběhne ozáření úzkopásmovým UV zářením, poté se na ložiska aplikuje přípravek s dithranolem (6).

Tazaroten je lokální retinoid, který se používá v 0,05 a 0,1 % koncentraci ve formě gelu a krému. Vedlejším účinkem je často iritace kůže (7). V současnosti není v ČR běžně dostupný.

Topické imunomodulátory jsou inhibitory kalcineurinu, primárně určené k léčbě atopického ekzému. U psoriázy se jedná o použití off-label. K dispozici jsou dva druhy: takrolimus v koncentraci 0,03 a 0,1 % v masti a pimekrolimus 1% krém. Aplikují se dvakrát denně, možno dlouhodobě. Jejich účinnost je velmi dobrá, osvědčily se v potlačení projevů na obličeji a v intertriginózních oblastech, na genitálu (8).

Lokální kortikosteroidy se od svého objevení v 50. letech minulého století staly nedílnou součástí léčby psoriázy pro svůj protizánětlivý účinek. Mají dobrou terapeutickou odpověď, efekt nastupuje rychle, snadno se aplikují a jsou dobře snášeny. Jsou kosmeticky přijatelné a dostupné v řadě galenických forem, mají příznivou cenu. Používají se jednou denně, při dlouhodobé léčbě se přechází na alternativní režimy, například léčbu obden, víkendovou léčbu. Nevýhodou je krátkodobý efekt, tachyfyaxe a rebound fenomén po vysazení.

Indikace: lokální kortikosteroidy jsou lékem volby u mírné a středně těžké psoriázy, lékem volby v kombinaci (s analogy vitamínu D3, dehtem,

anthralinem) u těžké psoriázy, lékem volby v terapii flexurálního postižení, projevů na genitálu a na obličeji, v okluzi k léčbě refrakterních ložisek. Z pohledu úspěšnosti léčby se doporučuje terapii zahájit silnými a velmi silnými kortikosteroidy: betamethason dipropionát, mometason furoát, klobetasol propionát. K léčbě ložisek v obličeji, intertriginózních lokalizacích, u dětských a starých pacientů se z bezpečnostních důvodů používají kortikosteroidy středně silné, silné pouze krátkodobě ve výjimečných případech. V rámci udržovací terapie se přechází na léčbu kombinovanou a na režimy alternativní (9).

Kontraindikace lokálních kortikosteroidů jsou náchylnost k infekcím kůže, atrofie kůže, alergická kontaktní dermatitida na vlastní kortikosteroid nebo na složku vehikula, těhotenství a kojení (lze použít v indikovaných případech slabé, případně středně silné).

Analoga vitamínu D3 jsou k dispozici pro léčbu psoriázy od počátku 90. let. Mezi analoga vitamínu D3 se řadí kalcipotriol, takalcitol a kalcitriol. Obecně jsou jejich účinky antiproliferativní, proiferenční a imunomodulační. V léčbě psoriázy inhibují proliferaci epidermis, indukují normální diferenciaci keratinocytů ovlivněním tvorby rohové vrstvy a aktivací transglutaminázy, inhibují některé funkce neutrofilů. Analoga mají pomalejší nástup účinku, ale lepší dlouhodobou bezpečnost a delší trvání účinku než lokální kortikosteroidy. Staly se tak spolu s kortikoidy lékem první volby v lokální léčbě psoriázy. Jsou vhodné zejména pro udržovací fázi léčby vzhledem k velmi dobrému bezpečnostnímu profilu (10). V současné době se jednoznačně ustupuje od monoterapie, preferuje se používání kombinovaných preparátů s kortikosteroidy pro jejich synergické účinky, které ve svém důsledku zaznamenávají vyšší účinnost než monoterapie analogy a než monoterapie kortikosteroidy. Také tolerance analogů se v kombinaci zlepšuje. Zlepšuje se i bezpečnost. Analoga stimulují tvorbu kolagenu v normální i atrofické kůži, touto cestou se snižuje atrofogenní potenciál současně aplikovaných kortikosteroidů (11).

Kontraindikace pro analoga vitamínu D3 jsou: aplikované množství přesahuje maximální povolené (100g kalcipotriolu, 210g kalcitriolu, 70g takalcitolu týdně), poruchy metabolismu kostí nebo kalcia, ledvinové selhání, alergie na složky preparátu, těhotenství a kojení.

Prvním analogem registrovaným v České republice byl kalcipotriol. Ve srovnání s takalcitriolem a kalcitriolem má nejmenší kalcemický potenciál.

Fixní kombinace kalcipotriolu a betamethason dipropionátu je v současné době podle mezinárodních doporučení lékem první volby u mírné a středně těžké psoriázy. Výhody, které byly dosaženy touto fixní kombinací, jsou větší protizánětlivý a antiproliferativní efekt v porovnání s aktivitou ingrediencí samostatně, rychlejší léčebná odpověď a méně nežádoucích účinků. K dispozici je ve formě gelu a pěny, aplikace je jednou denně, pro pacienty příjemná textura, která se dobře nanáší, nedráždí a je kosmeticky přijatelná. Vhodné jsou k použití na kůži i do kštice. Významně se tím zvýší adherence pacienta k léčbě. Byla provedena celá řada klinických studií, které dokazují účinnost a bezpečnost, porovnávají účinnost a bezpečnost této fixní kombinaci s analogy vitamínu D3 a kortikosteroidy samostatně. Velká srovnávací analýza 2 700 pacientů léčených fixní kombinací v gelu, kteří aplikovali gel 1x denně a sledování byli po dobu 8 týdnů, prokázala snížení nežádoucích účinků spojených s monoterapií (hyperkalcemie, iritace kůže, svědění). Dobrá snášenlivost vedla ke zvýšení kvality života pacientů (12).

Nová galenická forma fixní kombinace je pěna, kdy účinné látky-kalcipotriol a betamethason dipropionát jsou plně rozpuštěny v hnacích plynech vehikula a po aplikaci na kůži dochází k jejich odpaření a účinné látky zůstávají ve vysoké koncentraci přímo na povrchu kůže. Pěna se aplikuje 1x denně, je určena pro léčbu dospělých pacientů (13).

LITERATURA

1. Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(Suppl. 4): 9–14.
2. Mrowietz U. Implementing treatments goals for successful long-term management of psoriasis. *J EADV* 2012; 26(Suppl. 2): 12–20.
3. Benáková N, et al. Lokální léčba psoriázy I. Psoriasis vulgaris. Doporučené postupy české dermatovenerologické společnosti. *Čes-slov Derm*, 2012; 87(1): 24–32.
4. Zschocke I, Mrowietz U, Karakasil E, et al. Non-adherence and measures to improve adherence in the topical treatment of psoriasis. *J EADV* 2014; 28(Suppl. 2): 4–9.
5. Buckova H, Polaskova S. Psoriáza u dětí, *Čes-slov Derm*, 2013; 88(2): 59–72.
6. Sklenar Z, et al. Magistraliter receptura v dermatologii. Galen 2009, ISBN 978-80-7262-588-8.
7. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene

Podpurná léčiva jsou nedílnou součástí léčby, snižují suchost, odstraňují šupiny, působí antipruriginózně. Kyselina salicylová a močovina v keratolytické koncentraci jsou používány k úvodní a průběžné deskvamaci našupených ložisek. K dohojení ložisek a ve fázi remise se doporučují emolencia, protizánětlivé přípravky s obsahem oxidu zinečnatého a ichthamolu, indiferentní přípravky s přídavkem hydratačních léčiv – močovina, glycerol, kyselina mléčná, mléčnan sodný.

Kyselina salicylová je nejpoužívanějším keratolytikem v léčbě psoriázy. Snižuje kohezi intercelulárních spojů mezi korneocyty působením na intercelulární substanci, jejím rozpouštěním. Snížením pH stratum corneum zvyšuje hydrataci a změkčuje pokožku. Keratolyticky působí ve vyšších koncentracích (> 5%), čím vyšší koncentrace, tím větší a rychlejší efekt. Další efekty jsou antipruriginózní, v koncentraci > 0,3% bakteriostatický a baktericidní, protikvasinkový. Zvyšuje penetraci léků. Má fotoprotektivní účinky, nemůže se aplikovat před fototerapií. Při dlouhodobé aplikaci na větší plochy těla hrozí intoxikace s následujícími příznaky: návaly horka, pocení, bolest hlavy, hučení v uších, nauzea, zvracení, únava, poruchy vědomí, febrilie, poruchy srážlivosti, poškození jater a ledvin. Mezi nežádoucí účinky patří iritační kontaktní dermatitida, přechodné vypadávání telogenních vlasů kštice. Nedoporučuje se kombinace s kalcipotriolem, může snižovat jeho účinek. Ve 2 nebo 5% koncentraci se kombinuje s kortikosteroidy. Je kontraindikována pro děti do 6 měsíců, do 6 let se nedoporučuje překročit koncentraci 1%, od 6 let je možno využít 5% koncentraci, od 12 let 10% koncentraci (5).

- cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 760–767.
8. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointments effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 723–730.
9. Horn EJ, Domm S, Katz HI, et al. Topical corticosteroids in psoriasis: strategies for improving safety. *J EADV* 2010; 24: 119–124.
10. Scott LJ, Dunn CJ, Goa KL. Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(2): 95–120.
11. Kerghof van de PC, Kragballe K, Saegert S, et al. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate

Urea má proteolytické, keratolytické, hydratační, hygroskopické a antipruriginózní účinky, ztenčuje epidermis a zlepšuje její penetraci. Snižuje tím hyperproliferaci a indukuje diferenciaci keratinocytů. Tyto účinky jsou dosaženy působením na keratin bez porušení epidermální kožní bariéry (14).

Emolencia představují nedílnou součást lokální léčby jak v akutní, tak v období udržovací léčby. Hlavní účinky jsou redukce šupin, prasklin a svědění, zlepšení penetrace diferencíálních léků. Vytvořením okluze omezují odpařování vody a zvyšují hydrataci pokožky (15).

Závěr

Lokální léčba zůstává základem léčebného plánu u psoriázy. Kortikosteroidní externa a analoga vitamínu D3 jsou lékem první volby, zejména jejich fixní kombinace. K dispozici jsou nové formy základů – mléka, roztoky, šampóny a pěny. Jejich vývoj je zaměřen na zlepšení kosmetické přijatelnosti antipsoriatických extern a tím dosažení vyšší adherence pacienta k léčbě. Právě compliance pacienta je nutná k dosažení nejlepších výsledků léčby. Nové poznatky na poli patogeneze psoriázy vedou k identifikaci nových léčebných cílů. Ve výzkumu a vývoji jsou nové preparáty k lokálnímu použití, působící cíleně. Jedná se o lokální inhibitory JAK kinázy, inhibitory fosfodiesterázy 4, formy fragmentovaných protilátek a nanočástic, nové fixní kombinace. Psoriáza jako chronická choroba vyžaduje cílené léčebné režimy s optimálním účinkem, dobrou snášenlivostí, kosmeticky přijatelné a bezpečné pro dlouhodobé použití.

- with other topical treatment in psoriasis vulgaris. *Cur Med Research and Opinion* 2011; 27: 225–238.
12. Kragballe K, Kerghof van de PC. Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for treatment of psoriasis on the body and scalp. *J EADV* 2014; 28(Suppl. 2): 10–21.
13. Koo J, et al. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – a randomized phase II study. *J Dermatol Treat* 2016; 27(2): 120–173.
14. Hong Ch, Papp KA, Lophaven KW. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: Randomized Phase IIIb PSO- Insightful study. *J EADV* 2017.
15. Gellmeti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(Suppl 1): 7–12.