

# Riziká a nežiaduce účinky pri liečbe psoriázy u vybraných skupín pacientov

PharmDr. Marcel Jusko, PhD.

Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

Psoriáza je multifaktoriálne ochorenie vznikajúce na genetickom podklade. Ide o chronické zápalové ochorenie, ktoré významne znižuje kvalitu života pacientov. Samotný psoriatický proces je sprostredkovaný imunitnými mechanizmami, pri ktorých hrajú významnú úlohu aktivované T-lymfocyty. U vybraných skupín pacientov poukážeme na riziká a nežiaduce účinky liečby.

**Kľúčové slová:** psoriáza, liečba, dojčiace ženy, deti, starší pacienti

## Risks and side effects of treatment of psoriasis in selected groups of patients

Psoriasis is multifactorial disease with manifestation on genetic background. It is a chronic inflammatory disease that significantly reduces the quality of life of the patient. Psoriasis is driven by immune mechanisms with important role of activated T-lymphocytes. In selected groups of patients, pointing out the risks and side effects of treatment.

**Key words:** psoriasis, treatment, breastfeeding women, children, elderly patients

Prakt. lekár., 2016; 6(3): 96–98

## Úvod

Psoriáza je chronické zápalové kožné ochorenie postihujúce 2 – 3 % stredoeurópskej populácie. Psoriáza sa môže objaviť v ktoromkoľvek vekovom období. V detskom veku je častejšia u dievčat, v dospelosti sa pomer oboch pohlaví vyrovnáva. Prvé maximum výskytu je medzi 15. – 25. rokom, druhé maximum medzi 57. – 60. rokom.

Zaraďujeme ju do skupiny autoimunitných ochorení s polygénym typom dedičnosti. Kľúčovú úlohu v patogenéze ochorenia zohrávajú T-lymfocyty, ich aktivácia rôznymi antigénymi stimulmi v lymfatických uzlinách a následný transport a reaktivácia v koži, kde pôsobia ako spúšťač faktor pre tvorbu rôznych prozápalových cytokínov a pre hyperproliferáciu epidermis.

## Možnosti liečby

Terapia ľahších foriem psoriázy spočíva v ošetrovaní indiferentnými emolienciami a kúpeľmi s rôznymi bylinnými, olejovými, ichtamoloými prísadami. V závislosti od klinickej formy ochorenia sú indikované prípravky s protizápalovým a antiproliferatívnym účinkom. Medzi najčastejšie používané antipsoriatická patria najmä cignolín, deriváty vitamínu D (kalcipotriol, takalcitol) a vitamínu A (retinoidy), kortikosteroidové externá. Na ústupe je používanie klasických dechtových derivátov v súvislosti s ich karcinogénnym potenciálom. Súčasťou liečby chronickej ložiskovej psoriázy je fototerapia, pri ktorej sú používané umelé zdroje žiarenia v oblasti UVA a UVB spektra. Používa sa izolovaná

fototerapia alebo v kombinácii s fotosenzibilizačnými látkami, ktoré zvyšujú liečebný efekt. Medzi najúčinnšie fototerapeutické metódy patrí aplikácia UVB s vlnovou dĺžkou 311 nm. Využívanou fototerapeutickou metódou je tzv. fotochemoterapia PUVA, aplikácia dlhovlnového UVA žiarenia po predchádzajúcom lokálnom alebo systémovom podaní psoralénu.

Pri zlyhaní vonkajších liečebných postupov sa pristupuje k systémovej terapii, najmä u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou ochorenia. Ťažká forma psoriázy má refraktérny priebeh, ak v posledných 6 mesiacoch nedošlo k navodeniu remisie ochorenia pri aplikácii lokálnej liečby a fototerapie. Medzi najčastejšie používané patrí cyklosporín, metotrexát a acitretín. Na liečbu psoriázy sa v súčasnosti používajú liečivá blokujúce tumor nekrotizujúci faktor – TNF- $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab), druhou skupinou sú liečivá blokujúce aktiváciu T-lymfocytov (efalizumab, alefacept). Okrem anti-TNF preparátov je u nás registrovaný blokátor IL 12/23 – ustekinumab, a anti IL-17 – sekukinumab.

## Liečba psoriázy v tehotenstve

Liekmí prvej voľby počas gravidity sú emolienciá. Emolienciá môžu navodiť len miestnu reakciu v zmysle iritácie alebo senzibilizácie. Sú bezpečné, nemajú však výrazný liečebný efekt.

Kortikosteroidy nižšej a strednej sily sú používané ako druhá možnosť a silné kortikosteroidy len v nevyhnutných prípadoch s obmedzením na druhý a tretí trimester. Najviac skúseností s podávaním kortikosteroidov v te-

hotenstve je s prednizónom a prednizolónom. Vzhľadom na pleiotropné účinky kortikosteroidov je namieste opatrnosť pri ich užívaní. Z teratogénnych efektov sa najčastejšie vyskytuje rastová retardácia, hypoglykémia, hypotónia, poruchy rovnováhy iónov, bol opísaný aj rozvoj katarakty (1).

Kortikosteroidy sú používané najmä pri pustulóznejs psoriáze, ktorá sa obvykle prejaví neskôr. Celkové podanie môže zapríčiniť obmedzenie intrauterinného rastu, pokles hmotnosti, ako aj abnormality plodu. Môže dôjsť k vzplanutiu psoriázy u matky po ich vysadení. Pri akútnych stavoch neexistuje žiadna kontraindikácia podávania kortikosteroidov. Pri chronickej terapii by sa mali aplikovať najnižšie možné dávky.

Lokálne sa pimekrolimus „off label“ používa v intertriginóznej oblasti. V literatúre sú opísané prípady liečby takrolimom v súvislosti s nízkou pôrodnou hmotnosťou plodu a predčasnými pôrodmi. Jednoznačný teratogénny vplyv nebol preukázaný (2).

Kyselina salicylová rovnako ako antralnín sa neodporúčajú z dôvodov rizík absorpcie pri lokálnom použití. Kamennouhoľný decht je kontraindikovaný z dôvodu možných spontánnych potratov a vrodených väd.

Liečbou druhej voľby je fototerapia širokopásmovým UVB alebo úzkopásmovým UVB. Pri ich použití neboli opísané vrodené vady. Fotochemoterapia (PUVA) sa neodporúča, nakoľko po celkovom podávaní psoralénu boli opísané predčasné pôrody a abnormality plodu. Podanie cyklosporínu môže viesť k nízkej

pôrodnej hmotnosti (pod 2 500 g), napriek tomu bol úspešne aplikovaný u žien so psoriázou. Metotrexát a retinoidy sú kontraindikované z dôvodu teratogenity a predčasných pôrodov.

V tretej línii sa uvažuje o liečbe antagonistami TNF – adalimumabom, etenerceptom a infliximabom. Sérová hladina biologických liečiv koreluje s transplacentárnym prestupom protilátok. Do 21. týždňa sa pri podávaní infliximabu matke pohybuje jeho hladina v pupečníkovej krvi plodu pod detekčnou úrovňou, ale po 26. týždni je vyššia. Preto by sa biologické liečivá nemali podávať v druhej polovici tehotenstva (3).

### Liečba psoriázy u dojčiacich žien

Vo všeobecnosti sa dáva prednosť kortikosteroidom na lokálnu aplikáciu pred systémovo aplikovanými. Lokálne aplikované v minimálnom množstve prenikajú do materského mlieka. Užívanie kortikosteroidov systémovo nie je prekážkou pri dojčení, je však vhodné ich užívanie načasovať tak, aby po ich užití nasledovala čo najdlhšia pauza (4, 5).

Dechty sa v období dojčenia neodporúča nanášať pravidelne a na veľké plochy. Kyselinu salicylovú je možné používať, nie však v oblasti bradaviek. Ditranol sa považuje za bezpečný.

Liečba takrolimom, cyklosporínom, metotrexátom a acitretínom nie je dostatočne spracovaná. Názory na bezpečnosť retinoidov nie sú jednotné, ale nežiaduce účinky u dojčiat nateraz neboli pozorované. Takrolimus a pimekrolimus rovnako ako polidokanol je možné u dojčiacich žien používať bez obmedzenia (6).

Boli publikované kazuistiky o dojčení, v ktorých pri užívaní etanerceptu a infliximabu k signifikantnej absorpcii u dojčených detí nedochádza. Vzhľadom na molekulovú hmotnosť je prestup týchto látok do materského mlieka nepravdepodobný.

Liečba UVB je možná a nenesie žiadne významné riziká. Na systémovú liečbu psoriázy v naliehavých prípadoch u dojčiacich žien je možné zvážiť použitie azatioprínu a cyklosporínu A, ktoré nie sú pri dojčení úplne kontraindikované. Azatioprín prestupuje do materského mlieka len v minimálnom množstve. Pred nasadením terapie je vhodné vyšetriť aktivitu tiopurínmetyltransferázy. Odporúča sa zníženie expozície novorodenca, nedojsť 4 hodiny po použití lieku. Niektorí autori odporúčajú u dojčiat preventívne kontrolu krvného obrazu a pečenej enzýmov. Pri terapii cyklosporínom A by mali byť u matky pravidelne kontrolované sérové hladiny, ktoré mali byť stabilizované ešte pred otehotnením (7).

### Liečba psoriázy u detí

Detská pokožka má svoje anatomické a fyziologické špecifiká v porovnaní s pokožkou dospelých. Vždy je potrebné, najmä pri lokálnej aplikácii, pamätať na výrazný nepomer medzi povrchom a váhou dieťaťa. Z toho vyplýva vyššie riziko intoxikácie, ktoré je potenciovane tenkou epidermis s nezrelým lipidovým ochranným filmom, vysokou dráždivosťou, ako aj nedokonalou funkciou potných a mazových žliaz. V prípade dojčiat a malých detí môže mať fatálne následky.

Zásadnou súčasťou starostlivosti o pokožku chronických kožných ochorení vrátane psoriázy u detí je aplikácia emolencií, ktoré bránia úniku vody z rohovej vrstvy a tým napomáhajú obnoviť prirodzenú ochrannú funkciu kože.

Kyselina salicylová patrí medzi základné liečivá užívané v dermatológii. Ľahko prechádza neporušenou kožou. Riziko resorpcie a intoxikácie je vysoké u detí a starších pacientov s ochorením pečene a obličiek. Medzi príznaky intoxikácie patria hučanie v ušiach, nauzea, únava, zvracanie, poškodenie pečene a obličiek. Do roku 1990 bolo opísaných 13 úmrtí po perkutánne resorbovanej kyseline salicylovej, z toho bolo 10 detí.

Dechtové prípravky (pix lithantracis, pix fagi) sú najčastejšie využívané na liečbu chronickej psoriázy a atopického ekzému. Kvôli fototoxickým, kancerogénnym a aknegénnym účinkom sa od nich v súčasnosti upúšťa. U detí sa aplikujú zriedka, pri aplikácii na rozsiahlejšie plochy je potrebná pravidelná laboratórna kontrola moču pre potenciálnu celkovú resorpciu a nefrotoxicitu. Bezpečnejšie, ale o niečo menej účinné sú prípravky s ichtamolom, ktoré sa v liečbe detí s obľubou používajú.

Kortikoidy aplikované lokálne sú častokrát liečbou prvej voľby. V terapii malých detí majú prednosť nehalogenizované kortikosteroidy (externá) hydrokortizón butyrát, metylprednizolón aceponát, ktorý používame u detí vo veku od 4 mesiacov. U detí od 1 roka môžeme zvoliť napríklad flutikazón propionát. Výskyt nežiaducich účinkov sa zvyšuje s rozsahom aplikácie kortikosteroidov na viac ako 40 % povrchu tela. V prípade dlhodobej liečby môže dochádzať k tachyfyliaxii (8).

Najmenej nežiaducich účinkov má derivát vitamínu D3 – kalcitriol. Účinok kalcipotriénu používaného pri ľahkej a stredne ťažkej forme psoriázy je porovnateľný s účinkom kortikosteroidov (9).

Pri liečbe psoriázy v detskom veku v oblasti tváre a intertriga sa ako alternatíva liečby kortikosteroidmi používajú inhibítory kalcineurínu (takrolimus). Ďalším liečivom je pimekrolimus,

vhodný u detí od 2 rokov. Časovo obmedzene sa používa antralin, ktorý je účinný a dostatočne bezpečný.

Pri fototerapii sa uprednostňuje úzkopásmové UVB. Používanie PUVA u detí sa odporúča až po dosiahnutí 12. roku života.

Retinoidy aplikované systémovo je možné použiť len krátkodobo (pri acitretíne 3 mesiace) pri psoriatickej erythrodermii a pustulóznejs psoriáze, najmä u chlapcov. V literatúre boli opísané vedľajšie účinky zodpovedajúce hypervitaminóze A (10).

Použitie cyklosporínu A u detí je sporné, nakoľko výsledky liečby nie sú jednoznačné, s nejednoznačne opísanými vedľajšími účinkami. Do úvahy je potrebné brať aj jeho schopnosť kumulovať sa v organizme, použitie v detskom veku je nevhodné.

Metotrexát možno považovať za účinnú formu liečby stredne ťažkej psoriázy u detí (chronickej ložiskovej formy). Dávky metotrexátu v jednotlivých štádiách sa pohybovali v rozmedzí od 0,4 do 2,2 mg/kg na týždeň, liečba priemerne trvala 5 mesiacov. Pri jeho použití sa často vyskytovali nauzea a zvracanie. Bolo pozorované mierne zvýšenie pečenej testov.

Na biologickú liečbu u detských pacientov bol schválený adalimumab a etanercept. Liečba adalimumabom je indikovaná na stredne ťažkú a ťažkú chronickú ložiskovú psoriázu u detí od 4. roku života, v prípade neúspešnej lokálnej terapie a PUVA terapie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrili nasopharyngitis, bolesti hlavy, hnačky a reakcia v mieste vpichu. Všetky reakcie boli mierne (11).

Etanercept sa viaže na TNF- $\alpha$  a blokuje ich väzbu na T-lymfocyty. U detí sa podáva v dávke 0,4 mg/kg s. c. 2-krát týždenne. Nežiaduce účinky, ako lokálna reakcia po injekcii, bolesti hlavy, zápaly horných dýchacích ciest, sú minimálne (12, 13).

### Liečba psoriázy u starších pacientov

Liečba psoriázy u starších pacientov súvisí s polymorbiditou, polyfarmáciou, zmenami farmakokinetiky a farmakodynamiky a v neposlednom rade compliance. Psoriáza ako chronické zápalové ochorenie vytvára predispozície na ďalšie ochorenia, ako je psoriatická artritída, nádorové ochorenia, kardiovaskulárne ochorenia. Bol opísaný aj jej vzťah k metabolickému syndrómu u starších pacientov. Spojitosť osteoporózy a psoriázy bola preukázaná u starších mužov. Často sa v súvislosti s diabetom a obezitou psoriáza objavuje v oblasti zhybov.

Významnú úlohu v rozvoji inzulínovej rezistencie má TNF- $\alpha$ . V sére obéznych pacientov sú zvýšené hladiny prozápalových cytokínov (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 a C-reaktívneho proteínu (CRP)) (14, 15). Pri psoriáze môžeme pozorovať vo zvýšenej miere komorbidity spojené s metabolickým syndrómom – zvýšená prevalencia obezity, DM 2. typu, arteriálna hypertenzia, hyperlipidémia a ochorenie koronárnych artérií. Ich počet narastá so závažnosťou psoriázy. Súvislosť medzi kardiovaskulárnymi chorobami a psoriázou je známa od roku 1960. Zápal riadený Th1 lymfocytmi má hlavný význam v patogenéze aterosklerózy a infarktu myokardu. Pacienti so psoriázou majú signifikantne vyšší výskyt kalcifikácií koronárnych artérií predisponujúcich na aterosklerózu, psoriáza sama je nezávislým rizikovým faktorom aterosklerózy. Ako bolo preukázané pri reumatoidnej artritíde, nezávislé faktory asociované s chorobou môžu prispieť ku kardiovaskulárnej komorbidite (16).

Liečba statínmi účinne redukuje hladiny C-reaktívneho proteínu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a pri reumatoidnej artritíde užívanie statínu vedie k signifikantnej redukcii hladín CRP a TNF- $\alpha$  a k signifikantnému zlepšeniu aktivity choroby a skóre choroby.

Koža starších pacientov je xerotická. Na začiatku prichádza do úvahy lokálna liečba. Kortikosteroidy by mali byť v týchto oblastiach používané opatrne, z dôvodu rizika nežiaducich účinkov, ako je atrofizácia, purpura, teleangiektázie, kožné infekcie. Vhodné sú aj fixné kombinácie (kalcipotriol + betametazón dipropionát). U pacientov s ťažším priebehom ochorenia sa prístupuje k liečbe celkovej, používajú sa retinoidy, metotrexát a biologické liečivá.

Acitretín, aj keď ovplyvňuje lipidový metabolizmus, možno považovať za bezpečný liek u starších pacientov.

Dávkovanie metotrexátu je potrebné sledovať a voliť nižšie dávky, nakoľko myelosupresia je u starších pacientov častejšia. Vyššie hodnoty triacylglycerolov, pečňových enzýmov a obezita prispievajú k riziku vzniku cirhózy pečene. Metotrexát je kontraindikovaný u pacientov s postihnutím pečene a môže nepriaznivo

ovplyvniť metabolizmus glukózy u pacientov s diabetom. Na druhej strane, metotrexát môže znížiť kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov s reumatoidnou artritídou. Ochranný účinok metotrexátu na cievny systém je nesporný (3).

Druhú líniu systémovej liečby predstavuje cyklosporín A. Opatrní by sme mali byť u pacientov s ochorením obličiek, diabetes, arteriálnou hypertenziou (hlavne nekontrolovateľnou liekmi), u pacientov s poruchou lipidového metabolizmu, hyperkaliémiou a u pacientov s onkologickou diagnózou. Pri užívaní cyklosporínu by pacient nemal piť grepový džús, červené víno, nemal by sa opaľovať. Pri liečbe cyklosporínom musíme venovať náležitú pozornosť aj chronickej medikácii pacienta, pretože mnohé liečivá zvyšujú alebo znižujú hladiny cyklosporínu v krvi. Tento proces zvyšovania alebo znižovania je spôsobený zvyčajne inhibíciou alebo indukciou enzýmov, ktoré sa podieľajú na metabolizme cyklosporínu, najmä enzýmov cytochrómu P450. Je nutné byť opatrní pri liekoch, ktoré môžu znížiť hladinu cyklosporínu: napríklad niektoré antiepileptiká, barbituráty, benzodiazepíny, gestagény a estrogény. Zvýšenú pozornosť je nutné venovať liekom, ktoré zvyšujú hladiny cyklosporínu: makrolidové antibiotiká, imidazolové a tiazolové antimykotiká, blokátory kalciových kanálov, antagonisy H<sub>2</sub> receptorov, doxycyklín, metylprednizolón (vysoké dávky), perorálne kontraceptíva.

Cyklosporín môže znížiť aj klírens digoxínu, kolchicínu, lovastatínu, pravastatínu, simvastatínu a prednizolónu, pričom môže vyvolať toxické príznaky digoxínu, alebo zvyšuje schopnosť týchto ostatných liekov vyvolať toxické príznaky vo svaloch vrátane svalovej bolesti a slabosti, myozitídy a príležitostne rabdomyolýzy (17).

Najbezpečnejšou a najschodnejšou cestou pre starších pacientov je biologická liečba v celej svojej škále.

## Záver

Liečba psoriázy má svoje špecifiká a obmedzenia v súvislosti s vekom, ako aj fyziologickým stavom pacienta. Pri liečbe je potrebné zvažovať farmakokinetické, ako aj farmakodynamické

parametre. Rovnako netreba zabúdať na polymorbiditu či komorbidity v súvislosti s klinickou manifestáciou psoriázy. A v neposlednom rade musíme pamätať na súčasne užívané liečivá a riziká s tým spojené.

## Literatúra

- Schaefer C, Peters P, Miller RKM. *Drugs during pregnancy and lactation*. 2nd ed. New York: Elsevier/Academic Press; 2007.
- Scornik JC, Guerra G, Schold JD, et al. Value of post-transplant antibody tests in the evaluation of patients with renal graft dysfunction. *Am J Transplant*. 2007;7:1808–14.
- Vašku V. *Psoriáza. Farmakoterapie pro praxi*. sv. 69. Praha: Maxdorf; 2015.
- Nevoralová Z. Dermatovenerologická liečba u kojčích žen. *Dermatol. praxi*. 2011;5(3):140–5.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch intern Med*. 2000;160:610–9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yakke SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Rollman O, Pihl-Lundin I. Acitretin excretion into human breast milk. *Acta Derm Vener*. 1990;70:487–90.
- Macháčková M. Špecifika péče o pokožku v detském věku. *Pediatr. prax*. 2008;6:341–342.
- McCornack PL. Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate. *Drugs*. 2011;71(6):709–30.
- Sbidian E, Maza A, Montaudie H, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *JEADV*. 2011;25(Suppl 2):28–33.
- Slonková V, Vašku V. Dlouhodobá bezpečnost adalimumabu a nové indikace pro dermatologii. *Dermatol. prax*. 2015;9(2):49–50.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2000;356:38–390.
- Papp KA, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Brit. J. Derm*. 2005;152:1304–131.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systematic inflammation: implications for disease management. *JEADV*. 2012;26(Suppl 2):3–11.
- Frleta M, Siebert S, McInnes IB. The Interleukin-17 Pathway in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Disease pathogenesis a Possibilities of Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:414.
- Vašku V. Komorbity u psoriázy, nový pohľad na staré onemocnení. *Dermatol. prax*. 2009;3(3):102–10
- Bieliková M, Fedorcová P, Urbanček S. Cyklosporín A v liečbe izolovanej psoriázy nechtov. *Dermatol. prax*. 2014;8(2):69–71.

## PharmDr. Marcel Jusko, PhD.

Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie  
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach  
Komenského 73, 041 81 Košice  
marcel.jusko@uvlf.sk

