

# Konvenčná systémová liečba psoriázy včera, dnes a zajtra

**MUDr. Petra Imlejšová, MPH**

Oddelenie dermatovenerológie FNŠP J. A. Reimana, Prešov

**Chronická ložisková psoriáza patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúci typ psoriázy nezriedka sprevádzajúci invalidizáciu pacienta s nemožnosťou spoločenského uplatnenia a značne znižujúci kvalitu života. Vzhľadom na patogenézu psoriázy, kde dochádza k dysfunkcii imunitnej odpovede v kombinácii s vplyvmi vonkajšieho prostredia na genetickom pozadí existujúcich liečebných metodík, ktoré pomáhajú riešiť toto závažné ochorenie. Okrem základnej lokálnej liečby protizápalovými externami, keratolytikami a kortikoidmi máme k dispozícii možnosti systémovej liečby psoriatického ochorenia. Konvenčná systémová liečba psoriázy zahŕňa liečbu fototerapiou, cyklosporínom A, acitretínom a metotrexátom. V prípade nedostatočnej účinnosti alebo intolerancie konvenčnej systémovej liečby prechádza pacient na systémovú biologickú liečbu.**

**Kľúčové slová:** psoriáza, konvenčná systémová liečba, fototerapia, metotrexát, cyklosporín A, acitretín

## Conventional systemic treatment of psoriasis yesterday, today and tomorrow

**Chronic plaque psoriasis is one of the most common types of psoriasis, often accompanying the disability of a patient with inability to social application and significantly reducing the quality of life. Due to the pathogenesis of psoriasis, where the immune response is dysfunctional combined with the effects of the external environment on the genetic background of existing treatment methodologies that help to address this serious disease. In addition to basic topical therapy with anti-inflammatory external agents, keratolytics and corticoids, we have options for systemic treatment of psoriatic disease. Conventional systemic treatment of psoriasis includes treatment with phototherapy, cyclosporine A, acitretin and methotrexate. In case of insufficient efficacy or intolerance of conventional systemic therapy, the patient switches to systemic biologic therapy.**

**Key words:** psoriasis, conventional systemic therapy, phototherapy, methotrexate, cyclosporine A, acitretin

Dermatol. prax, 2020;14(4):154-156

## Úvod

Psoriáza je systémové zápalové ochorenie s autoimunitnými črtami polygénnej dedičnosti podporené známymi vyvolávajúcimi faktormi. Psoriáza je známa aj definíciou chronického, erytematoskvamózneho ochorenia neinfekčného pôvodu sprevádzaného proliferáciou epidermis postihujúce kožu a jej adnex vrátane vlasovej krajiny, nechtovej zložky s neskorším postihnutím kĺbov. Je charakterizovaná ako genetické, imunologické a systémové ochorenie. Heterogenita rôznych foriem psoriázy súvisí s rozdielnou reakciou na liečbu u fenotypicky podobných prípadov. Určité formy psoriázy si vyžadujú rôzne formy liečby (1). Chronická ložisková psoriáza patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúci typ psoriázy nezriedka sprevádzajúci invalidizáciu pacienta s nemožnosťou spoločenského uplatnenia a značne znižujúci kvalitu života (2). Vzhľadom na patogenézu psoriázy, kde dochádza k dysfunkcii imunitnej odpovede v kombinácii s vplyvmi vonkajšieho prostredia na genetickom pozadí existujúcich liečebných metodík, ktoré pomáhajú riešiť toto závažné ochorenie. Okrem

základnej lokálnej liečby protizápalovými externami, keratolytikami a kortikoidmi máme k dispozícii možnosti systémovej liečby psoriatického ochorenia. Systémová konvenčná liečba psoriázy zahŕňa liečbu fototerapiou, cyklosporínom A, acitretínom a metotrexátom. V prípade neúčinnosti alebo intolerancie konvenčnej systémovej liečby pacient prechádza na systémovú biologickú liečbu.

## Výskyt psoriázy

Psoriáza je geneticky podmienené ochorenie, čiže má genetickú predispozíciu. To znamená, ak má psoriázu jeden z rodičov, pravdepodobnosť vzniku psoriázy u dieťaťa bude 16 %. Ak majú psoriázu obaja rodičia, pravdepodobnosť vzniku u dieťaťa bude 41 %. Ak má psoriázu v rodine súrodenec, nie rodičia, pravdepodobnosť vzniku psoriázy bude 6 %. Ak v rodine nemá nikto psoriázu, pravdepodobnosť vzniku budú 2 % (1).

## Liečba

Medzi základné princípy zvládania psoriázy patrí správne nastavenie pacienta na liečbu. To závisí od závaž-

nosti postihnutia kože, kapilícia a nechtov vrátane postihnutia kĺbovej zložky. Postihnutie kĺbov alebo psoriatická artritída môžu predchádzať samotnú kožnú psoriázu, ale vo väčšine prípadov sa vyskytnú neskôr. Vo väčšine kožných ambulancií je zachovaná postupnosť liečby. V úvode sa aplikuje intenzívna kombinovaná lokálna liečba sprevádzaná parenterálnou antibiotickou liečbou, eventuálne kortikoidnou terapiou. Pri nedostatočnom efekte sa v ďalšom kroku odporúča podávanie systémovej liečby.

Každá systémová liečba nesie so sebou určité riziká v zmysle obmedzení, ktorými sú vedľajšie účinky lieku, kontrindikácie, primárna neúčinnosť lieku a sekundárna neúčinnosť lieku. Primárna neúčinnosť lieku znamená, že maximálna dávka lieku nezaberá, preto je vhodné uvažovať o zmene liečby. Sekundárna neúčinnosť lieku znamená, že zaberá maximálna dávka lieku, ale v dôsledku nežiaducich účinkov nie je možné podávať maximálnu dávku lieku a nižšia dávka už nezaberá.

Konvenčná systémová liečba zahŕňa fototerapiu, metotrexát, cyklosporín A a acitretín.

### Fototerapia

Fototerapia je od nepamäti používaná tradičná fyzikálna liečba svetlom s cieľom dosiahnuť terapeutický účinok. V praxi kožných lekárov, najmä v nemocniciach a centrách avšak aj niektorých ambulanciách, sa využíva spektrum ultrafialového svetla: úzkospektrálne UVB (311 nm), širokospektrálne UVB (290 – 320 nm), UVA (340 – 400), eventuálne PUVA psoraleny + UVA. Pri fototerapii sa uplatňujú dve kategórie účinku – antimitotický (antiproliferatívny) a imunomodulačný (protizápalový). Táto metódika sa používa pri ľahších formách psoriázy. Nevýhodou je riziko dlhodobého vznikajúcich vedľajších účinkov pri expozícii – kancerogéza (4).

### Metotrexát

Metotrexát je cytostatikum zo skupiny antifolátov (antagonista kyseliny listovej). Má antiproliferatívny a imunomodulačný účinok. Pri liečbe metotrexátom je dôležité dodržiavať dávkovanie. Metotrexát sa dlhodobo používa na liečbu reumatických ochorení. Podľa SPC je indikovaný aj na liečbu stredne ťažkej až ťažkej psoriázy, generalizovanej pustulózne psoriázy, psoriatickej artritídy, psoriatickej erythrodermie v schéme 1-krát týždenne. Nesprávne dávkovanie metotrexátu môže viesť k závažným nežiaducim účinkom vrátane smrteľných následkov. Pred začatím liečby sa odporúča pacientovi podať nižšie dávky 5 mg 1-krát týždenne, aby sa vylúčili neočakávané toxické účinky. Je nevyhnutné, aby nasledujúce laboratórne testy boli zahrnuté do pravidelného sledovania pacientov užívajúcich metotrexát: kompletná hematologická analýza, rozbor moču, funkčné testy obličiek, funkčné pečenevé testy a pri podávaní vysokých dávok stanovenie plazmatických hladín metotrexátu. Po týždni je možné dávku navýšiť na 7,5 až 15 mg 1-krát týždenne v troch rozdelených dávkach počas 24 hodín. Maximálna dávka na dosiahnutie adekvátnej optimálnej terapeuticko odpovede je 30 mg 1-krát týždenne. Následne je vhodné kontrolovať laboratórne parametre 1-krát mesačne. Cieľom liečby je aplikácia najnižšej možnej dávky s prijateľným terapeutickým efektom. Ak sa efekt liečby nedostaví do 2 – 3 mesiacov (8 – 12 týždňov), je nut-

né zvažovať o vhodnosti inej systémovej liečby. Liek je možné podávať aj parenterálne 1-krát týždenne subkutánnou injekciou s výhodou zlepšenia biologickej dostupnosti. Kontraindikáciami k liečbe metotrexátom je tehotenstvo a dojčenie, taktiež aj poruchy pečene a obličiek pacientov. Pacienti s krvnými ochoreniami s aktívnym vredom žalúdka a dvanástnika a pacienti s ulceróznou kolitídou sú na liečbu metotrexátom kontraindikovaní. Pre pacientov s anamnézou alkoholizmu, nespupracujúcich pacientov a pacientov s akútnymi infekčnými ochoreniami (najmä TBC) nie je liečba metotrexátom vhodná. Neodporúča sa očkovanie živými vakcínami. O ukončení liečby rozhodujú aj nežiaduce účinky lieku, ktorými sú: elevácia hepatálnych testov, hepatopatia, atrofia pečene, nekróza, cirhóza, zmeny v lipidovom profile, periportálna fibróza, supresia kostnej drene: pancytopenia, gastrointestinálne ťažkosti, znížená odolnosť proti infekciám, bolesť hlavy, závraty a únava. Treba myslieť aj na vedľajšie účinky metotrexátu v zmysle poruchy fertility, menštruačnej dysfunkcie a amenorey u žien. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať v prípade inaktívnej chronickej infekcie (napr. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitída B, C), ktorá sa môže zaktivovať. Nežiaducim účinkom metotrexátu môže byť aj chronická intersticiálna pneumónia. Môžu sa objaviť maligne lymfómy, v tomto prípade sa musí liečba ukončiť. Neodporúča sa podávať liek mužom vo fertilnom veku vzhľadom na jeho genotoxicitu. V prípade nutnosti sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení. Liečba metotrexátom môže spôsobiť ireverzibilné zmeny spermatogenézy, preto je nutné poučiť pacientov aj o možnosti uchovania spermií. U liečených pacientov metotrexátom sa hlásila aj chybná oogenéza alebo spermatogenéza, prechodná oligospermia, poruchy menštruačného cyklu a infertilita. Pri liečbe metotrexátom je potrebné vždy kontinuálne užívať aj acidum follicum v schéme podľa odporúčania (5).

### Cyklosporín A

Cyklosporín A (CyA) je imunosupresívum, kalcineurínový inhibítor a cytostatikum. Medzi indikácie na liečbu patria okrem iných diagnóz: chronická ložisková

psoriáza, pustulózna psoriáza a erythrodermia. Liečba má efekt na kožu a nechťovú zložku asi po 3 týždňoch, avšak má pomalší záber na kĺbovú zložku. Dávkovací režim v začiatkovej dávke je 2,5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne a je rozdelená na dve dávky. Pri nedostatočnom efekte je možné po mesiaci navýšiť dávku maximálne do 5 mg/kg. Denná dávka by nemala presiahnuť 400 mg, čo sa považuje za maximum. Klinická odpoveď sa dostaví asi za 1 – 3 mesiace (4 – 12 týždňov). Maximálna dĺžka používania by nemala presiahnuť dva roky pri pravidelnom monitoringu laboratórnych parametrov. Pri dlhodobom požívaní CyA je nutné konzultovať liečbu s nefrológom. Nežiaducimi účinkami cyklosporínu A je arteriálna hypertenzia novovzniknutá alebo kolísavá už pri chronickej ochorenia. Pri užívaní CyA je vhodné kontrolovať renálne parametre vrátane kreatinínu vzhľadom na možnosť poškodenia obličiek. Nielen eleváciu lipidového statusu možno hodnotiť ako nežiaduci účinok CyA, ale aj súčasné užívanie statínov s CyA, čo môže mať za následok vznik myopatie. Nezriedka sa stretávame v praxi s hypertrofiou ďasien. Pre možné parestézie v končatinách je pacientom odporúčané doplniť liečbu o prípravky s magnéziom. Ďalším možným nežiaducim účinkom je hypertrichóza a gynekomastia. CyA v kombinácii s fototerapiou sa neodporúča v dôsledku zvýšeného rizika vzniku lymfóm a iných malignít, hlavne kožných. Imunodeficiencia vzhľadom na imunosupresívny účinok liečiva patrí taktiež medzi nežiaduce účinky lieku. Je nutné vyhnúť sa použitiu živých vakcín počas liečby CyA. Tak ako pri ostatných imunosupresívach i v tomto prípade je nutný laboratórny monitoring už spomínaných renálnych parametrov, funkcie obličiek, cholesterolu a TAG, denná kontrola tlaku krvi a fotoprotekcia s obmedzením expozície slnečnému žiareniu. Liek je kontraindikovaný v prípade nekontrolovateľnej arteriálnej hypertenzie s neuspokojivou malsanáciou. Pri infekčných a nádorových ochoreniach, ale aj v gravidite a pri laktácii je liek CyA kontraindikovaný. CyA môže spôsobiť ťažké poškodenie pečene a obličiek (ak je hodnota kreatinínu 30 % nad hornú hranicu normy). Užívanie niektorých liekov bez možnosti vysadenia (fibráty a statíny) považujeme za kontraindikáciu (6).

## Acitretín

Acitretín je derivát vitamínu skupiny A. Má antiproliferatívny a pro-diferenciačný efekt. Je jeden z mála systémových liekov s vhodnosťou použitia u pacientov s nádorovými a inými chronickými kožnými ochoreniami. Možná kombinácia aj s fototerapiou je vítaná v liečbe ľahších foriem psoriázy tzv. (re-PUVA). Efekt liečby sa dostaví okolo 2 – 3 mesiaca užívania lieku. Nevýhoda je, že acitretín je účinný na kožu, avšak nie je účinný na kĺbovú zložku. Dávkuje sa od 0,5 mg – 1 mg /kg/deň pri kontrole laboratórnych parametrov. Kontraindikáciami liečby sú vážne ochorenia pečene a obličiek, gravidita, laktácia, elevácia lipidov. Acitretín v kombinácii s užívaním tetracyklínových antibiotík môže spôsobiť zvýšenie intrakraniálneho tlaku, preto sa treba tejto kombinácii vyhnúť. Súbežné použitie acitretínu s metotrexátom môže viesť k hepatotoxicite. Acitretín je vysoko teratogénny, a preto sa nesmie používať počas gravidity. Rovnaká zásada sa vzťahuje aj na ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú (účinnú) antikoncepciu jeden mesiac pred liečbou, počas nej a tri roky po jej ukončení. Acitretín sa používa pri pustulóznejs psoriáze, palmoplantárnej psoriáze, erythrodermickej forme psoriázy. Nežiaduce účinky acitretínu zahŕňajú hypervitaminózu vitamínu A. V závislosti od dávky dochádza často pri užívaní acitretínu k suchosti kože a slizníc, k olupovaniu plosiek a dlaní, ku krvácaniu z nosa a páleniu očí, preto je nutné zvlhčovať nielen kožu, ale aj sliznice (pomády, očné kvapky). Vypadávanie vlasov, eventuálne anagénne reverzibilné deflúvium môže vzniknúť niekoľko týždňov po nasadení lieku asi u 75 % pacientov, čo nám potvrdzuje aj prax. Zriedkavejším nežiaducim účinkom sú bolesti hlavy, svalov, kĺbov, depresie uvádzané asi u 25 % pacientov. Pri užívaní acitretínu sa často u pacientov stretávame s panaríciom, avšak zriedkavejšie s únavou a šeroslepotou. V praxi to znamená, že ak je to možné, je vhodné dávku lieku upraviť a pri deflúvii liek úplne vysadiť. Ak dochádza k elevácii hepatálnych testov nad 15 %, je vhodné liečbu doplniť o hepatoprotektíva a pokračovať v liečbe acitretínom. Ak dochádza k výraznejšej

elevácii hepatálnych testov, je potrebné dávku acitretínu znížiť. Ak i naďalej ostávajú hepatálne testy elevované, je nutné liečbu vysadiť. Podobne je potrebné postupovať pri liečbe acitretínom a elevácii lipidov – triacylglycerolov (nad 20 – 40 %) a cholesterolu (nad 10 – 30 %). Ak nie je postačujúca nízkocholesterolová diéta a pri výraznejšej elevácii lipidového statusu nad 4 – 5 mmol/l úprava dávky, pri elevácii nad 9 mmol/l je nutné liečbu ukončiť z dôvodu akútneho rizika pankreatitídy. Veľmi závažným nežiaducim účinkom lieku je teratogenita, keď dochádza k esterifikácii acitretínu na etretinát, ktorý sa ukladá v tukovom tkanive. Ukladanie v tuku umocňuje ešte užívanie alkoholu. Vzhľadom na tento nežiaduci účinok je u žien vhodné s liečbou acitretínu užívať aj antikoncepciu ešte aj 2 – 3 roky po ukončení liečby acitretínu (7, 8).

## Biologická liečba

Moderná systémová biologická liečba je indikovaná u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu (9). V rámci indikačných obmedzení je na Slovensku biologická liečba hradená poisťovňami až po zlyhaní konvenčnej systémovej liečby (3). Od 1. 3. 2020 bola zrušená viazanosť biologickej liečby na centrá biologickej liečby, to znamená, že ju môžu predpisovať aj ambulantní lekári. Na Slovensku sa podáva biologická liečba v dvoch línii. V prvej línii u biologicky naivných pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná systémová liečba, sa podávajú preparáty: anti-IL-23 (guselkumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab) a anti-TNF- $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab). Pacienti, ktorí už zlyhali aspoň na jednej z predchádzajúcich preparátov biologickej liečby, majú na výber buď inú prvoliniovú liečbu, alebo biologickú liečbu druhej línie. Patria sem preparáty: anti-IL-17 (sekukinumab a ixekizumab) a anti IL-23 (rizankizumab). Dostupné sú aj biosimilárne preparáty pre lieky zo skupiny anti-TNF.

## Záver

Systémová liečba je naporúdzi vtedy, ak je psoriáza refraktérna na miestnu terapiu vrátane fototerapie s použitím hodnotiacich skórovacích

systémov (PASI, BSA, DLQI), a keď je PASI > 10 a BSA > 10 %. Je potrebné si uvedomiť, že mimo hodnotení skórovacími systémami, ako sú typ psoriázy, štádium, priebeh psoriatického ochorenia a terapeutická odpoveď na doposiaľ užívanú liečbu, treba vziať do úvahy aj pridružené komorbidity.

Ak z akýchkoľvek dôvodov ktorákoľvek systémová liečba zlyhá alebo nie je tolerovaná a nie je možné v nej pokračovať, je nutné indikovať pacientovi biologickú liečbu. Z mnohých dôvodov je systémová liečba už v úvode kontraindikovaná a vtedy prichádza do úvahy biologická liečba ako vhodný terapeutický cieľ. Z hľadiska dosiahnutia odpovede na liečbu (PASI 90) je biologická liečba signifikantne účinnejšia oproti konvenčnej systémovej liečbe (10). Hudbou budúcnosti je personalizovaná medicína, ktorá nám na základe určitých charakteristík pomôže v konkrétnom výbere liečby pre konkrétneho pacienta.

EM-48012

Tento článok vznikol s podporou spoločnosti  
Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o.

## Literatúra

1. Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerológia 1.díl. Mladá fronta: Psoriasis, 2019. 166-179 s. ISBN 978-80-204-5321-1.
2. Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, et al. [Psychosocial consequences of psoriasis – an empirical study of disease burden in 3753 affected people]. Hautarzt. 2005;56:466-472.
3. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 11. 2020 - 30. 11. 2020. (09.11.2020). Dostupné na: <<https://www.health.gov.sk/Cla-nok?lieky202002>>.
4. Braun-Falco, et. al, Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin: 2001. 503-513 s. ISBN 80-80-630-801.
5. Methotrexát. Súhrn charakteristických vlastností lieku.
6. Cyklosporín A. Súhrn charakteristických vlastností liečiva.
7. Neogigason. Súhrn charakteristických vlastností lieku.
8. Péc J, et al. Liečba psoriázy acitretínom. Bratislava: Univerzita Komenského, 2007. Imunológia chronickej ložiskovej psoriázy (I): s. 15-18, ISBN:978-80-223-2390-1.
9. Tremfya. Súhrn charakteristických vlastností lieku.
10. Sbidian et, al.; Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub3.

## MUDr. Petra Imlejšová, MPH

Oddelenie dermatovenerológie FNŠP  
J. A. Reimana  
Jána Hollého 14, 080 01 Prešov  
petra.imlejsova@gmail.com