

# Lokálna liečba psoriázy

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Lokálna liečba je základný, prvolíniový prvok manažmentu psoriatika. Článok ponúka stručný prehľad súčasného portfólia lokálnych antipsoriatických liekov, vynímajúc voľnopredajné prípravky. Dôraz sa kladie na nové molekuly, prípadne novšie galenické formy tradičných molekúl.

**Kľúčové slová:** psoriáza, lokálna liečba, kortikoidy, vitamín D<sub>3</sub>, tazarotén, ditranol, pix, urea, kyselina salicylová, kyselina mliečna.

## Topical psoriasis therapy

Topical therapy is essential, first-line keypoint of the management of psoriatics. This paper present a concise review of current armamentarium of topical antipsoriatic drugs, except free-sale products. New molecules and new galenic forms of traditional molecules, respectively, are accentuated.

**Key words:** psoriasis, topical therapy, corticosteroids, vitamín D<sub>3</sub>, tazarotene, dithranol, coal tar, urea, salicylic acid, lactic acid.

Dermatol. prax, 2014, 8(1): 6–8

## Úvod

Lokálna liečba je esenciálny prvok v mozaike manažmentu psoriatika bez ohľadu na charakter či rozsah ochorenia. Približne 80 % psoriatikov má ľahké až stredné postihnutie. Veľká časť týchto pacientov je zvládnuteľná iba lokálnou liečbou. Vývoj lokálnych liekov v ostatných desaťročiach nezaznamenal taký významný pokrok ako systémových preparátov. Z času na čas sa však objavujú nové molekuly, prípadne nové liekové formy klasických molekúl, zlepšujúce ich farmakologické vlastnosti. Výskum prináša doteraz nepoznané vedomosti z oblasti mechanizmu účinku či farmakodynamiky lokálnych liekov.

Súčasná výzbroj lokálnych antipsoriatick umožňuje ušetriť liečbu na mieru. Podobne, ako pri iných lokálnych liekoch je potrebné brať do úvahy formu psoriázy, jej rozsah, lokalizáciu prejavov, dávkovanie lieku pri zohľadnení bezpečnostných kritérií, liekovej formy a individuálnych potrieb pacienta. Expertnými skupinami boli vypracované národné a medzinárodné liečebné odporúčenia spĺňajúce kritériá kvality, ktoré by mali byť všeobecne rešpektované (1, 2).

**Obrázok 1.** Ukážka jednotky špičky prsta na distálnom falangu a na odmerke



Významným faktorom je poučenie pacienta o aplikácii lokálneho lieku a kontrola dodržiavania inštrukcií lekára. V ostatných rokoch sa veľa píše o takzvanej adherencii k liečbe, čo sa dá voľne preložiť ako rešpektovanie a dodržiavanie liečebných postupov odporučených lekárom. Práve non-adherencia sa zdá častou príčinou zlyhávania lokálnej liečby (5). Na ošetrenie celého povrchu tela by sa malo použiť 400 g lokálneho liečiva (3). Na určenie množstva masti, pasty či krému sa používa metóda jednotky špičky prsta. Jednotka špičky prsta predstavuje množstvo vytlačenej masti v rozsahu od špičky ukazováka po distálny falang (obrázok 1).

Odporúčené množstvo externa s ohľadom na lokalizáciu je uvedené v tabuľke 1.

## Prehľad kľúčových molekúl

**Kortikoidy** patria medzi základnú a prvolíniovú liečbu psoriázy, zvlášť pri menej

rozsiahlych postihnutiach. Vďaka protizápalovému, imunosupresívnemu a antiproliferatívne účinku sa celosvetovo široko využívajú. Podľa potencie sa zväčša rozdeľujú do kategórií I. – IV. Menter v amerických smerniciach sumarizuje účinnosť jednotlivých skupín (4). Slabé kortikoidy dosahujú účinnosť 41 – 83 %, veľmi potentné 58 – 92 %. Pre slabé kortikoidy dovoľujú súčasné úda je aplikáciu na 2 – 4 týždne. Podobne ako pri iných dermatózach, odporúča sa po navodení remisie postupná redukcia dávky. Kortikoidy sú dostupné prakticky vo všetkých liekových formách.

Novinkou na slovenskom trhu je nedávno registrovaný **klobetazol propionát** vo forme peny, ktorý po rokoch vyplnil medzeru v spektre galenických foriem (Clarelux foam©, Pierre Fabre Dermatologie, Francúzsko) má špeciálnu štruktúru s pridaním penetrátorov zvyšujúcich prienik účin-

**Tabuľka 1.** Odporúčené množstvá lokálne aplikovaných liekov vo vzťahu k postihnutej ploche (podľa Menter a Kamili, 2009)

Lokalizácia	Množstvo jednotiek špičky prsta	% plochy tela
Kapilícium	3	6
Tvár a krk	2,5	5
Ruka – chrbát a dlaň vrátane prstov	1	2
Predlaktie vrátane ruky	4	8
Lakte	1	2
Plosky nohy	1,5	3
Noha dorzálna aj plantárna strana	1,5	3
Predkolenie + noha	8	16
Zadok	4	8
Kolená	1	2
Predná strana trupu	8	16
Zadná strana trupu	8	16
Genitál	0,5	1

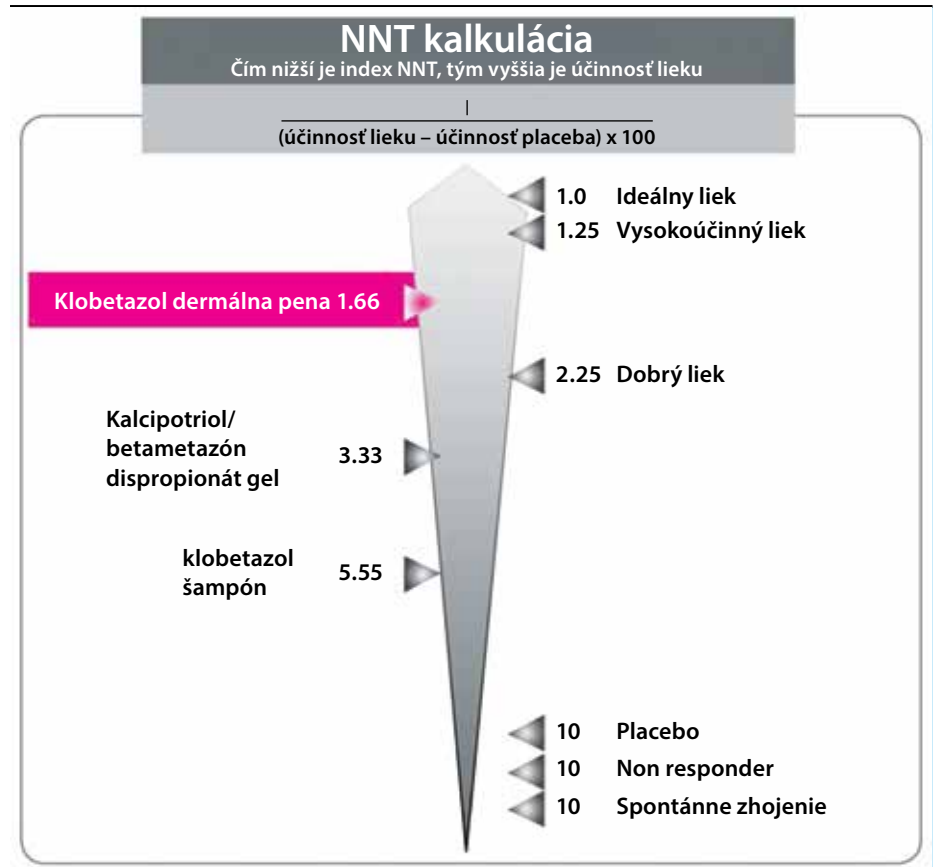
nej látky do kože. Je indikovaný predovšetkým na psoriázu kapilícia a ostatné kortikostenzitívne dermatózy. Odporúčaná aplikácia je 2-krát denne, týždenná spotreba by nemala presiahnuť 50 gramov. Forma peny je vhodná aj na aplikáciu na veľké plochy, prípadne do intertriginózných oblastí. Pacienti považujú vo všeobecnosti aplikáciu masť a krémov do kapilícia a intertriginózných miest za nepríjemnú. Feldman a Housman hodnotili preferenciu liekových foriem u pacientov so psoriázou kapilícia. Pacienti podľa uvedenej štúdie preferujú práve lóciá a peny (6). Benefit peny s obsahom klobetazolu potvrdili dve americké štúdie. Placebo-kontrolovaná 2-týždňová štúdia v súbore 81 pacientov s miernou až so stredne ťažkou psoriázou ukázala, že 58 % pacientov dosiahlo aspoň miernu odpoveď v porovnaní s 15 % v placebovom ramene ( $p < 0,00005$ ) (8). Iná dvojtýždňová štúdia potvrdila v súbore 279 pacientov, že 68 % liečených klobetazolom dosiahlo zhojenie alebo takmer úplné zhojenie prejavov v porovnaní s 21 % v placebovom ramene ( $p < 0,00001$ ) (9). Franz et al. (7) dokázali vyššiu účinnosť klobetazolu vo forme peny proti roztoku. Uvádzajú aj potenciovanú absorbciu účinnej látky v penovom základe (obrázok 2).

Nedávno bol na slovenskom trhu registrovaný klobetazol vo forme šampónu (Clobex šamp., Galderma, Švajčiarsko). Na Slovensku absentuje do kompletného spektra liekových foriem kortikoidov betametazon valerát vo forme náplasti (Betesil empl., IBSA - Genevière, Švajčiarsko), ktorého registrácia nebola predĺžená. V USA sú registrované aj dermokortikoidy vo forme hydrogélových náplastí.

Všeobecným nedostatkom štúdií hodnotiacich efekt lokálnych kortikoidov v indikácii psoriázy je ich krátkosť. Z uvedených štúdií nie je možné hodnotiť nežiaduce účinky v dôsledku dlhodobej liečby, prípadne fenomén postupnej straty účinku (tachyfyaxie) (1, 10).

**Deriváty vitamínu D<sub>3</sub>** boli uvedené na trh začiatkom 90. rokov. Vitamín D<sub>3</sub> v monoterapii (Kalcipotriol – Daivonex, Leo Pharma, Dánsko; Takalcitol – Curatoderm, Hermal, Nemecko) urobil v ostatných rokoch dobrú službu slovenským psoriatikom. Ich nástupcom je kombinovaný preparát zložený z kalcipotriolu a betametazón-dipropionátu (Daivobet, Xamiol, Leo Pharma, Dánsko). Výrobca produkuje tri liekové formy, masť, krém a gél, u nás je registrovaná iba gélová forma. Na rozdiel od monoterapie kortikoidmi preparát inhibuje diferen-

**Obrázok 2.** Nástroj na porovnanie účinnosti liekov



ciáciu naivných T-lymfocytov na subpopulácie Th1 a Th17, dominujúcu patogenetickú os psoriatického pochodu. Kombinovaný preparát je odporúčaný ako prvolíniová lokálna liečba psoriázy. Deriváty vitamínu D<sub>3</sub> sa neodporúča kombinovať s preparátmi alterujúci pH, napríklad kyselina salicylová alebo kyselina mliečna. Výhodami proti monoterapii kortikoidmi sú absencia atrofizujúceho účinku a synergia liečebného efektu dvoch rozdielnych molekúl. Počas 4 týždňov, 48 % pacientov s miernou až ťažkou psoriázou dosiahlo zhojenie alebo významné zlepšenie psoriázy v porovnaní 16,5 % v skupine placebo liečených kalcipotriolom 1-krát denne a 26,3 % pacientov liečených betametazónom 1-krát denne a 7,6 % pacientov na placebe (11). Dlhodobá účinnosť bola potvrdená 52-týždňovou štúdiou. 70 % – 80 % pacientov bolo zhojených alebo takmer zhojených bez výskytu závažných nežiaducich účinkov (12). Limitáciou uvedeného kombinovaného preparátu je, že na Slovensku je registrovaná iba gélová forma.

**Antralín** (1,8-dihydroxyantrón, cignolín, ditranol) do praxe zaviedli Galewsky a Unn na začiatku 20. storočia. Má antiproliferatívny účinok. V ostatných rokoch sa zistil aj jeho protizápalový účinok. Inhibuje funkčne neutrofile a monocyty (13). Jeho iritačný

účinnok sa vysvetľuje aktiváciou transkripčného faktora NFκB a následnej transkripcii prozápalových cytokínov, ako IL-6, IL-8 a TNF-alfa (15). Ditranol sa aplikuje zväčša na 10 – 20 minút, potom sa zmyje. Začínáme koncentráciou 0,5 – 1 %, najčastejšie vo vazelíne alebo paste, koncentráciu je možné zvýšiť až na 5 %. Nežiaducimi účinkami sú iritácia kože a pseudoleukodermový prstenec (14). Nové galenické formy pôsobia menej iritačne. Na Slovensku nie je dostupný komerčne vyrábaný preparát.

**Pix lithanthracis** (kamennouhoľný decht) bol dermatológmi používaný desaťročia pre dobrý účinok a nízku toxicitu, napríklad v kombinácii s UV-žiarením ako súčasť Goeckermanovej metódy. Vzniká ako vedľajší produkt pri destilácii čiernouhoľného dechtu a je tvorený asi 10 000 chemickými zložkami (16). Mechanizmus účinku nie je detailne objasnený. Predpokladá sa, že dechtové komponenty interferujú s DNA keratinocytov a inhibujú bunkový rast a mitotickú aktivitu. Nežiaducimi účinkami sú znečistenie bielizne, zápach, fotosenzibilizujúci efekt a dechtová folikulitída. 25-ročné sledovanie nezistilo žiadne dlhodobé nežiaduce účinky u pacientov liečených dechtom a nepotvrdilo zvýšený výskyt malignít (17). Napriek tomu je

podľa WHO považovaná koncentrácia dechtu v produkte za karcinogénnu. Na Slovensku bola donedávna dostupná bezfarebná forma dechtu (Delatar ung., Sandoz Pharmaceuticals, Švajčiarsko).

**Lokálne antipsoriatická na báze retinoidov** nie sú registrované na Slovensku. **Tazarotén** je jediný derivát vitamínu A, registrovaný na liečbu psoriázy. Aplikuje sa 1-krát denne a vyrába sa vo forme krému a gélu v koncentracii 0,05 % and 0,1 % (18). Tazarotén inhibuje proliferáciu keratinocytov, normalizuje ich abnormálnu diferenciáciu a redukuje expresiu zápalových markerov v epiderme. Hlavnou prednosťou preparátu je navodenie dlhodobej remisie. Vzhľadom na iritačný potenciál tazaroténu v monoterapii sa odporúča preparát kombinovať s kortikoidmi, derivátmi vitamínu D alebo s fototerapiou (19, 20, 21, 22). Je kontraindikovaný v tehotenstve (18).

**Urea, kyselina salicylová a mliečna** patria k tradičným antipsoriatickám s keratolytickým účinkom. Prípravky s obsahom uvedených kyselín sa vyrábajú prakticky vo všetkých liekových formách, nezriedka v kombinácii s kortikoidmi. Kyselina salicylová sa nemá kombinovať s kalcipotriolom, pretože ho deaktivuje. Taktiež sa neodporúča kombinácia s fototerapiou UVB, pretože blokuje prienik žiarenia do kože. Pri aplikácii vysokých koncentrácií na veľké plochy boli vzácné popísané intoxikácie (23).

**Inhibítory kalcineurínu (Takrolimus pimikrolimus)** sú indikované na liečbu atopického ekzému. Liečba psoriázy patrí medzi indikácie „off-label“. Sú alternatívou kortikoidov v tvárovej, intertriginóznej, a genitálnej lokalizácii, kde bolo dosiahnuté takmer úplné zhojenie u 80 % pacientov (24, 25, 26). Slabší efekt na infiltrované, hyperkeratotické ložiská sa vysvetľuje zníženou penetráciou do kože. Riešením by mohla byť kombinácia s molekulami zvyšujúcich penetráciu, napríklad kyselina salicylová alebo urea (27, 28).

V najbližšom období sa neočakáva introdukcia nových molekúl. Nedávno bola vo fáze II klinického skúšania dokázaná účinnosť ruxolitínu, selektívneho inhibítora janus-kináz

1 a 2 (JAK-1,2) vo forme krému (INCB018424), ktorý sa používa ako systémový liek v onkologicko-hematologických indikáciách (29).

## Záver

Lokálna liečba je elementárna súčasť manažmentu každého psoriatika. Súčasný spektrom lokálnych antipsoriatick predstavuje dostatočnú medikamentóznú výzbroj, umožňujúcu pacientom individualizovať liečbu. Registrácia nových molekúl je v blízkej budúcnosti málo pravdepodobná, vyvíjajú sa však nové, účinnejšie galenické formy lokálnych liekov.

## Literatúra

- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:643–659.
- Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111–138.
- Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, et al. Systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J.* 2003;9:2.
- Menter A, Kamili QU. Topical treatment of psoriasis. In: Yawalkar N, editor. *Current problems in dermatology.* Basel, S. Karger AG 37, 2009;37–58.
- Brown KK, Rehmus WE, Kimball AB. Determining the relative importance of patient motivations for nonadherence to topical corticosteroid therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:607–613.
- Feldman SR, Housman TS. Patients' vehicle preference for corticosteroid treatments of scalp psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(4):221–224.
- Franz TJ, Parsell DA, Myers J, et al. Clobetasol propionate foam 0,05%: a novel vehicle with enhanced delivery. *Int J Dermatol.* 2000;39:521–538.
- Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol.* 2002;41:269–274.
- Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:185–192.
- Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:546–549.
- Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(4):389–393.
- Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2006;154:1155–1160.
- Kraft S, Maibach HI, Shroot B. Dithranol. In: Henry R, Howard M, eds. *Psoriasis.* 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc.; 1998:435–452.
- Christophers E, Mrowietz U. Chapter 42: Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6-th edition, New York, McGraw-Hill, 2003; 407–426.
- Schmidt KN, Podda M, Packer L, Baeuerle PA. Anti-psoriatic drug anthralin activates transcription factor NF-kappa B in murine keratinocytes. *Journal of immunology.* (Baltimore, Md. : 1950) 1996;156:4514–4519.
- Arnold WP. Tar. *Clin Dermatol.* 1997;15:739–744.
- Muller SA, Perry HO. The Goeckerman treatment in psoriasis: Six decades of experience at the Mayo Clinic. *Cutis.* 1984;34:265–268.
- Tazarotene prescribing information. Irvine, Calif: Allergan, Inc. December 2003.
- Roeder A, Schaller M, Schafer-Korting M, et al. Tazarotene: Therapeutic strategies in the treatment of psoriasis, acne, and photoaging. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004;17:111–118.
- Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with corticosteroid. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:543–546.
- Bowman P, Maloney J, Koo J. Combination of calcipotriene ointment and tazarotene gel versus clobetasol ointment in the treatment of plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:907–913.
- Lowe NJ. Optimizing therapy: Tazarotene in combination with phototherapy. *Br J Dermatol.* 1999;140(suppl54):8–11.
- Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:16–24.
- Lebwohl M, Freeman AK, Linowski GJ, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:564–568.
- Martin Ezquerro G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, et al. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas, and corporal plaques. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:334–336.
- Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: An effective therapy for facial psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2003;13:471–473.
- Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis: A pilot study. *Arch Dermatol.* 1998;134:1101–1102.
- Carroll C, Clarke J, Camacho F, et al. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005;141:43–46.
- Punwani N, Scherle P, Flores R, et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:658–664.

**MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.**  
Dermatovenerologická klinika SZU  
a FNŠP F. D. Roosevelta  
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská  
Bystrica  
surbancek@nspbb.sk

