

Marianna Majchrzycka

Oddział Dermatologii, Szpital Kliniczny im. H. Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Leczenie miejscowe łuszczycy – w jaki sposób spełnić oczekiwania pacjentów?

Łuszczycyca jest przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, znacząco obniżającą jakość życia chorych. Zmiany skórne, najczęściej w postaci rumieniowych grudek i blaszek pokrytych łuską, lokalizują się charakterystycznie na wyprostnych częściach kończyn, owłosionej skórze głowy i w okolicy krzyżowej. Często dochodzi również do zajęcia paznokci. Jako że miejsca te są widoczne, występowanie zmian wywiera negatywny wpływ na życie społeczne, uczuciowe i zawodowe pacjentów. Ich samopoczucie jest porównywane do samopoczucia osób chorujących na depresję czy nowotwory złośliwe [1], a poczucie stygmatyzacji jest ogromnym stresem odciskającym piętno na codziennym funkcjonowaniu.

Mimo ciągłego postępu medycyny łuszczycyca pozostaje chorobą nieuleczalną, co oznacza, że w ciągu swojego życia pacjent doświadcza jej licznych nawrotów i remisji. W przypadku niewielkiego stopnia ciężkości łuszczycy w 70–80% przypadków wystarczającym leczeniem jest terapia miejscowa. Odpowiednio dobrana pozwala znacznie poprawić jakość życia chorego przy stosunkowo niewielkim nasileniu objawów niepożądanych, a także zwiększyć efektywność ewentualnego leczenia ogólnego. Przy jej projektowaniu należy wziąć pod uwagę szereg czynników, takich jak wiek, płeć i zawód pacjenta, a także lokalizację i nasilenie zmian chorobowych.

Zgodnie z konsensusem europejskim w ocenie ciężkości choroby uwzględnia się wartości wskaźników PASI, BSA oraz wynik kwestionariusza DLQI. W przypadku PASI > 10 punktów, BSA > 10%, lecz DLQI < 10 punktów możliwe jest uznanie przebiegu choroby za łagodny [2], co obrazuje, jak ważne jest subiektywne poczucie zadowolenia chorego dla całokształtu leczenia.

Podstawą terapii miejscowej łuszczycy jest regularne stosowanie emolientów, czyli preparatów nawilżających i natłuszczających odbudowujących uszkodzoną barierę naskórkową. Powinny one być stosowane jako wsparcie każdego ze schematów leczenia, ponieważ gwarantują lepszy efekt estetyczny, wykazują działanie przeciwświądowe i przeciwzapalne, a także zwiększają penetrację substancji aktywnych [3].

Wachlarz schematów terapii miejscowej jest duży i obejmuje między innymi zastosowanie glikokortykosteroidów, analogów witaminy D₃, retinoidów i inhibitorów kalcyneuryny. Pomocniczo wykorzystuje się również substancje keratolityczne usuwające łuskę w pierwszej fazie leczenia, takie jak kwas salicylowy lub mocznik. Działanie to nie tylko poprawia efekt estetyczny, ale także zwiększa penetrację substancji aktywnych przez pogrubiałą warstwę rogową naskórka [4].

Glikokortykosteroidy miejscowe to jedna z najczęściej wybieranych grup leków w terapii łuszczycy.

Ich zastosowanie wiąże się zwykle z szybką poprawą stanu klinicznego, ma jednak liczne efekty niepożądane, których nasilenie zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia i siłą stosowanego preparatu. Działanie leków z tej grupy jest plejotropowe, a efekt przeciwzapalny wywierają między innymi dzięki hamowaniu syntezy cytokin prozapalnych, migracji makrofagów, aktywności mastocytów, limfocytów, granulocytów oraz komórek Langerhansa, a także dzięki wazokonstrykcji i zmniejszeniu przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych skóry. W celu zwiększenia penetracji substancji czynnej w łuszczycy często rekomenduje się stosowanie preparatów łączonych z substancjami keratolitycznymi, na przykład zawierającymi kwas salicylowy. Niewłaściwie prowadzona terapia wiąże się z ryzykiem wystąpienia miejscowych, a niekiedy również ogólnych działań niepożądanych. Najczęściej dochodzi do atrofii skóry, teleangiektazji, przebarwień, rozstępów i upośledzenia gojenia ran. Działanie immunosupresyjne zwiększa także ryzyko nadkażeń bakteryjnych i grzybiczych, może dojść do zapalenia okołoustnego i rozwoju trądziku posteryoidowego [4]. Miejscowe glikokortykosteroidy mogą być też źródłem alergii kontaktowej i reakcji z odbicia, czyli paradoksalnego zwiększenia nasilenia zmian chorobowych po zakończeniu leczenia. Przedłużona terapia może skutkować tachyfilaksją, polegającą na wykształceniu się tolerancji na działanie leku przez zmniejszenie ekspresji receptorów steroidowych i ich powinowactwa [2]. W przypadku łuszczycy, w której sięga się zwykle po steroidy o dużej i bardzo dużej sile działania, ryzyko tachyfilaksji jest stosunkowo duże.

Optymalne efekty terapeutyczne daje zwykle miejscowa aplikacja leku dwa razy dziennie, a w przypadku leków nowej generacji o przedłużonym czasie działania – raz dziennie. Pierwszym przyjętym schematem terapii jest rozpoczęcie leczenia od silnego glikokortykosteroidu, który następnie jest zastępowany słabszym. Drugi natomiast jest schematem przerywanym i opiera się na stosowaniu silnie działającej substancji zamiennie z podłożem lub lekiem słabszym, co pozwala uzyskać długotrwałą remisję i zmniejsza ryzyko tachyfilaksji.

Dostępne są także gotowe preparaty łączone zawierające oprócz glikokortykosteroidu pochodne witaminy D₃. Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego rekomendują połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jako najskuteczniejszą metodę leczenia miejscowego łuszczycy [5]. Substancje te wykazu-

ją synergistyczne działanie przeciwłuszczycowe, gwarantując maksymalizację efektywności terapii. Według przeprowadzonych badań zastosowanie preparatu łączonego jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne niż stosowanie każdego z leków w monoterapii [6]. Co istotne w kwestii profilu bezpieczeństwa, kalcypotriol wykazuje działanie protekcyjne, zapobiegając rozwojowi atrofii skóry, która jest dobrze znanym działaniem niepożądanym stosowanych miejscowo glikokortykosteroidów. Podstawą tego zjawiska jest przeciwdziałanie supresji syntezy kolagenu typu I i kwasu hialuronowego oraz modulacja ekspresji MMP w fibroblastach i keratynocytach [7]. Ponadto betametazon łągodzi miejscowe podrażnienie, będące najbardziej problematycznym efektem ubocznym aplikacji kalcypotriolu [8]. Obecnie na rynku dostępnych jest wiele produktów w zróżnicowanych postaciach, co umożliwia dopasowanie podłoża leku do potrzeb danego pacjenta, a tym samym zwiększa komfort życia chorych i ułatwia stosowanie się do zaleceń lekarza. Nowoczesny nośnik aerozolowy wykazuje właściwości emolientowe i przeciwświądowe, jednocześnie powodując istotne zwężenie naczyń krwionośnych skóry w porównaniu z maścią oraz szybką poprawę kliniczną. Wystarczająca jest aplikacja preparatu na zmiany chorobowe raz dziennie. Przeprowadzone badania wykazały, że lek w postaci piany charakteryzuje się większą skutecznością niż maść lub żel [9]. Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa i dużą skuteczność korzystne jest rekomendowanie pacjentom proaktywnego stosowania preparatu łączonego kalcypotriolu z betametazonem 1–2 razy w tygodniu, aby zapobiec nawrotowi zmian łuszczycowych po zakończeniu terapii [10]. W tym wskazaniu zarejestrowany jest produkt w postaci piany.

Pochodna witaminy D₃ przeznaczona do stosowania w monoterapii to takalcytol. Wykazuje on działanie przeciwzapalne i przeciwproliferacyjne wobec keratynocytów, jednak efekty są widoczne dopiero po kilku tygodniach leczenia. Takalcytol cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, ale ulega unieczynnieniu pod wpływem promieniowania UV oraz w kwaśnym środowisku, co oznacza, że nie powinno się go stosować razem z substancjami keratolitycznymi, takimi jak kwas salicylowy.

W celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych należy pamiętać, że przenikanie i biodostępność leków do stosowania miejscowego zależą od lokalizacji leczonego obszaru skóry. Penetracja leku zwiększa się w przypadku skóry cienkiej, le-

piej uwodnionej i ukrwionej, np. w obrębie błon śluzowych, twarzy i narządów płciowych, a także w warunkach zwiększonej wilgotności i temperatury, które występują w fałdach skórnych, gdzie dochodzi do wytworzenia naturalnej okluzji.

Dążąc do maksymalizacji zadowolenia pacjenta z terapii, należy dobrać postać leku do typu i lokalizacji łuszczycy. W przypadku zajęcia owłosionej skóry głowy dobre efekty daje zastosowanie preparatu łączącego betametazonu z kalcypotriolem na podłożu żelowym, a także glikokortykosteroidów w postaci roztworów, szamponów oraz pianek [2]. Możliwe jest również użycie roztworu cygnoliny lub szamponu dziegciowego. Na takich obszarach, jak twarz i fałdy skóry w łuszczycy odwróconej, penetracja leku jest większa, więc preferowane są miejscowe inhibitory kalcyneuryny, bezpieczniejsze w przewlekłym stosowaniu oraz obciążone mniejszym niż glikokortykosteroidy ryzykiem miejscowych i ogólnych działań niepożądanych. Koszt takiej terapii jest jednak znacznie wyższy, a łuszczycy jest poza wskazaniami rejestracyjnymi. Miejscowe działania niepożądane takrolimusu i pimekrolimusu to głównie pieczenie, świąd i przejściowy rumień, rzadko dochodzi do zapalenia mieszków włosowych [4]. Leki te niemalże nie wchłaniają się do krwiobiegu. Istnieją doniesienia o skuteczności terapii proaktywnej inhibitorami kalcyneuryny w zapobieganiu nawrotom łuszczycy i wydłużaniu okresu remisji. Schemat ten polega na aplikacji preparatu leczniczego dwa razy w tygodniu i jest bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów [11].

Tazaroten jest retinoidem przeznaczonym do leczenia miejscowego łuszczycy, którego siłę działania porównuje się do silnego glikokortykosteroidu. Pochodne witaminy A wykazują działanie keratolityczne, przeciwzapalne, regulują również proliferację i przyleganie komórek naskórka. Ich działania niepożądane to głównie podrażnienie skóry, objawiające się pieczeniem, złuszczeniem, rumieniem i suchością. Dobry efekt i zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych daje połączenie tazarotenu z miejscowym glikokortykosteroidem lub fototerapią [12].

Starsze środki terapeutyczne, takie jak dziegieć i cygnolina, stopniowo tracą na znaczeniu, gdyż ich stosowanie jest związane z ryzykiem podrażnień, nieprzyjemnym zapachem oraz niesatysfakcjonującym efektem estetycznym wynikającym z barwienia skóry i odzieży. Dziegieć mają również potencjalne działanie kancerogenne.

Oczekiwania pacjentów wobec leczenia są jednym z najważniejszych czynników wpływających na projektowanie terapii, obok stopnia ciężkości łuszczycy i występowania chorób towarzyszących. Schemat leczenia powinien być zindywidualizowany i dobrany w uzgodnieniu z chorym, aby zagwarantować przestrzeganie przez niego zaleceń i optymalny efekt leczniczy.

Piśmiennictwo

1. Hrehorów E, Reich A, Szepietowski J. Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świądu, stresu i objawów depresyjnych. *Dermatol Klin* 2007; 9: 19-23.
2. Szepietowski J, Adamski, Chodorowska G i wsp. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99: 83-96.
3. Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8: 235-245.
4. Padlewska K. *Medycyna estetyczna i kosmetologia*. PZWL, Warszawa 2014.
5. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G i wsp. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020; 107: 110-137.
6. Ren J, Zhu Q, Wang S i wsp. Clinical efficacy and safety of using calcipotriol–betamethasone compounding agent for psoriasis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2022; 314: 633-641.
7. Norsgaard H, Kurdykowski S, Descargues P i wsp. Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol* 2014; 306: 719-729.
8. Selmin F, Franzè S, Casiraghi A, Cilurzo F. Spotlight on calcipotriol/betamethasone fixed-dose combination in topical formulations: Is there still room for innovation? *Pharmaceutics* 2022; 14: 2085.
9. Narbutt J, Czajkowski R, Lesiak A i wsp. Calcipotriene/betamethasone dipropionate foam: primary evidence supporting its use in patients with psoriasis vulgaris. A narrative review. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38: 727-733.
10. Reich A, Szepietowski J. Rola połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy zwyczajnej w świetle aktualnych badań. *Forum Dermatol* 2016; 2: 1-5.
11. Lebwohl M, Kircik L, Lacour JP i wsp. Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 1269-1277.
12. Dando TM, Wellington K. Topical tazarotene: a review of its use in the treatment of plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 255-272.

Adres do korespondencji:

lek. Marianna Majchrzycka
Oddział Dermatologii
Szpital Kliniczny im. H. Świącickiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail: majchrzycka.marianna@gmail.com