

Lokální léčba lupénky

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě

Lupénka je chronické, zánětlivé, hyperproliferativní onemocnění postihující kůži, vlasy, nehty a klouby. Patří do skupiny papuloskvamózních kožních chorob, má řadu klinických obrazů. Základem léčby lupénky je terapie lokální, dalšími léčebnými metodami jsou fototerapie a systémová léčba. V článku je rozebrána léčba lokální. Ta představuje u mírné až středně těžké lupénky léčbu hlavní, u závažné lupénky léčbu doplňující. Místní léčba první linie zahrnuje lokální kortikosteroidy a deriváty vitamínu D3, použít je možno ale i dehty, ichtamol, cignolin, koupele a lokální imunomodulátory. Řada zcela nových léků je ve fázi vývoje a zkoušení.

Klíčová slova: lupénka, lokální léčba, kortikosteroidy, deriváty vitamínu D3.

Local therapy of psoriasis

Psoriasis is a chronic, inflammatory hyperproliferative disease of the skin, scalp, nails and joints. It belongs to a group of papulosquamous skin disorders and is presented by a variety of clinical presentations. Basic treatment is a local therapy, another treatment options are phototherapy and systemic therapy. In this article, local therapy is described. It is a ground option for mild and moderate psoriasis, a complementary one for a severe psoriasis. A first line local therapy includes topical corticosteroids and D3 derivatives; tars, ichtamol, cignolin, baths and local immunomodulators are also useful. Many completely new therapeutics are developed and proved.

Key words: psoriasis, local therapy, corticosteroids, vitamin D3 derivatives.

Dermatol. praxi 2013; 7(3): 113–119

Charakteristika lupénky

Lupénka je chronické, zánětlivé, hyperproliferativní onemocnění postihující kůži, vlasy, nehty a klouby. Patří do skupiny papuloskvamózních kožních chorob s řadou klinických obrazů. Základní lézí je plochá, růžovočervená papula krytá stříbřitou šupinou. Psoriáza postihuje přibližně 2 % středoevropské populace.

Etiologie a patogenese. Psoriáza je orgánově specifické, geneticky podmíněné onemocnění, zprostředkované T lymfocyty. Bývá označována též za onemocnění komplexní či systémové, imunologické či autoimunitní. Patofyziologicky jsou pro psoriázu charakteristické epidermální hyperproliferace epidermis a porucha diferenciací, zvýšená angiogeneze, imunopatologický zánět a snížená apoptóza keratinocytů. Klinická manifestace je výsledkem interakce provokačních vlivů zevního či vnitřního prostředí v geneticky predisponovaném terénu. Se zřetelem na epidemiologické údaje je udáváno, že v patogenезi lupénky hrají ústřední roli genetické faktory (1). Role, kterou hrají genetické faktory, je podpořena zvýšenou frekvencí některých HLA haplotypů (HLA-Cw6, HLA-B13 a HLA-B57) a studiemi u dvojčat. Účastny jsou mnohočetné geny a lupénka je zcela zřejmě geneticky heterogenní. Dosud bylo identifikováno 10 genetických lokusů, z nichž dva nejvýznamnější jsou PSORS1 na 6. chromozomu a PSORS2 na chromozomu 17q (1). Začátek či zhoršení lupénky mohou být vyvolány určitým spouštěcím faktorem. Nejčastější

jsou infekce a záněty, především bakteriální a virové, nejtypičtější je akutní výsev lupénky po angíně. Další příčiny mohou být tělesný či duševní stres, fyzikální a chemické příčiny, zánětlivé dermatózy (např. kožní infekce, lékové exantémy) a interní choroby (např. diabetes mellitus, hepatopatie, tyreopatie). Zajímavé je, že lupénku může vyvolat či zhoršit i řada léků (betablokátory, lithium, antimalarika, inhibitory ACE, zlato, interferony, někdy nesteroidní anti-revmatika a blokátory kalciového kanálu) (2).

Klinické rysy. Základní morfa u lupénky je dobře ohraničená, erytematozní papula krytá stříbřitou šupinou. U psoriázy je rozlišováno několik jasně definovaných subtypů: gutátní lupénka, ložisková lupénka, lupénka flexurární, pustulózní psoriáza a erytrodermie. Gutátní lupénka je nejčastější u dětí a mladých dospělých. Velikost morf je od 2 do 10 mm, léze jsou kulaté nebo lehce oválné. Na plochých papulách jsou typické šupinky. Morfy jsou symetricky lokalizovány hlavně na trupu a proximálních partiích končetin. Projevy jsou často na obličeji, uších a ve kšticí, neobvyklé jsou na dlaních a ploskách. Gutátní lupénka trvá většinou 3–4 měsíce a má dobrou hojivou tendenci. U ložiskové lupénky jsou základem různě velké plochy, plošně infiltrované, růžovočervené barvy, kryté typickými stříbřitými šupinami. Projevy mohou být jen ve vlasech, často po dobu několika let. Další časté lokalizace jsou extenzory končetin – plochy nad lokty a nad kolena a trup. Projevy jsou často symetrické. Velikost ploch je

různá, od průměru mince až do velkých geografických ploch průměru mnoha centimetrů. Flexurární (inverzní) lupénka se projevuje různě velkými zarudlými plochami, lehce infiltrovanými, někdy s drobnými šupinkami. Je lokalizována v záhybech. Erytrodermická forma je velmi závažný stav s postižením téměř celého kožního povrchu (80–100 %). Postižení nehtů bývá u více než poloviny pacientů – typické je tzv. „dolíčkování“. Dalším častým nálezem jsou pod nehty prosvítající „olejové“ skvrny, subunguální hyperkeratózy a distální onycholýza. Nemocní mají až ve 42 % postiženy klouby, což často vede k invalidizaci (3). Psoriatická artritida je zánětlivá artritida s negativním revmatoidním faktorem asociovaná s lupénkou. Postižení kloubů bývá asymetrické a může být mono- či polyartikulární.

Lupénka jako systémová choroba. Závažná psoriáza bývá doprovázena dalšími systémovými zánětlivými nemocemi a může podstatně zkrátit délku života (o 3,5 roku u mužů a o 4,4 roku u žen) v porovnání s osobami bez psoriázy (4). Lupénka je někdy označována jako systémová choroba, protože má řadu komorbidit. Nejedná se ale o postižení jiných orgánů lupénkou jako takovou, jde buď o choroby s podobnou patogenézou nebo o choroby vznikající v důsledku chronických závažných zánětlivých změn. Častá je asociace s Crohnovou chorobou či ulcerózní kolitidou, diabetes mellitus II. typu, hyperlipoproteinémií, ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí, obezitou, hepatopatií, dnou a depresí.

Prognóza. Psoriáza je chronická kožní choroba, která může mít významný vliv na kvalitu života. Je charakterizována remisemi a exacerbacemi. Pacient se musí naučit žít s chorobou a s její léčbou tak, aby minimálně negativně ovlivňovala jeho život. Když je třeba, je vhodné konzultovat psychologa, eventuálně psychiatra.

Základní principy a režimy léčby

Základním principem léčby lupénky je individualizace, protože každý nemocný potřebuje individuální řešení. Léčba musí být zároveň komplexní. Při terapii je nutno uplatnit přístup nejen medicínský, ale i psychologický. Komplexnost v sobě zahrnuje i důraz na prevenci (eliminace nebo alespoň redukce provokačních faktorů). Léčba je volena po posouzení závažnosti stavu – to je dáno nejen intenzitou a rozsahem kožních projevů, ale i průběhem a dopadem na kvalitu života daného jedince. Dle formy, stadia a lokalizace je volena příslušná diferencovaná léčba. K základním principům patří terapie kombinovaná. Kombinací léčebných postupů se zvyšuje účinnost a snižují se nežádoucí účinky léčby. Kombinovaná léčba zahrnuje i léčbu sekvenční (od rychlých, účinných, ale riskantnějších léků se postupně přechází na pomaleji působící, zato však bezpečné a dlouhodobě účinné léky) (5). **Cílem léčby** je získat kontrolu nad chorobou, snížit rozsah postižení, dosáhnout a udržet dlouhodobou remisi, minimalizovat nežádoucí účinky a zlepšit kvalitu života. *Není vždy reálné kompletní zhojení choroby, obvyklým cílem je dosáhnout výrazného zlepšení s minimálními vedlejšími účinky. To je potřeba objasnit pacientovi.*

Lokální terapie

Lokální léčiva jsou základem pro terapii mírné a středně těžké lupénky a doplněním léčby u těžké psoriázy. Lze je užívat v monoterapii, ale vhodnější je jejich užití v kombinacích. K dispozici je celá řada externí. Pro chronickou ložiskovou lupénku (nejčastější forma psoriázy) jsou nejčastěji užívané lokální kortikosteroidy a analoga D3 vitamínu pro ambulantní léčbu, v nemocniční či stacionární péči pak lokální kortikoidy, cignolin, ichtamol a kamenouhelný dehet.

Emoliencia a keratolytika

Emoliencia mají účinky změkčující, zvláčňující, obnovující kožní bariéru, upravující pH kůže, hydratují kůži a napomáhají její regeneraci. Nejsou tedy klasickými indiferentními ex-

terny, ale mají i účinky léčebné a preventivní. Používají se k promazávání nebo ke koupelím a slouží obecně k udržení integrity kůže. Při volbě emoliencia je nutno přihlídnout k rozsahu, intenzitě, lokalizaci, ale i kosmetické přijatelnosti, dostupnosti a preferenci pacienta. Z mastových základů pro IPLP jsou používány: bílá a žlutá vazelína, Synderman, Cutilan, Ambiderman, Neoquasorb, lze je užít samotné nebo do nich inkorporovat účinné látky, u psoriázy především **keratolytika**. Nejčastěji jsou užívány **kyselina salicylová** (obvykle 5–10%, především na infiltrovaná ložiska s výraznými šupinami) a **urea** (4–8%, má navíc účinky hydratační a protisvědivé). Kyselina salicylová nesmí být vzhledem k možné absorpci (a tím salicylátové toxicity) užita na více než 20 % povrchu těla, zároveň by neměly být užity perorální salicyláty (6). Slabší keratolytické účinky má **kyselina mléčná** (6–12%) a **propylenglykol** (10%, má i hydratační účinky, zlepšuje penetraci dalších přísad). Na trhu je i celá řada volně prodejných keratolytických přípravků.

Lokální kortikoidy

Kortikoidy (syn. kortikosteroidy – KS) jsou stále základem v lokální léčbě ve všech věkových kategoriích (7), zejména v akutní, intervenční léčbě a v léčbě psoriázy křtice, nehtů a psoriázy inverzní. U ložiskové lupénky se obecně používají kortikoidy silné a velmi silné (skupina 3 a 4). Měly by být užity po omezenou dobu 2–4 týdnů, ne více než 2x denně, v dávce ne vyšší než 50 g/týden (3). Slabší KS jsou vhodné na rizikové partie (obličej, záhyby), u dětí a u gravidních (3). Na trhu jsou KS různé síly a různých forem, což umožňuje lékaři flexibilitu v léčbě. Kortikoidy mají účinky protizánětlivé, antiproliferační (antimitotické), imunosupresivní, působí protisvědivě. Zcela přesný mechanismus účinku není dosud znám a není zde uváděn.

Klasifikace síly lokálních KS je nejčastěji prováděna dle vazokonstrikčního účinku, v Evropě je obvyklá čtyřstupňová klasifikace (1. slabé, 2. středně silné, 3. silné, 4. velmi silné). Klinický efekt KS u lupénky ale závisí nejen na vazokonstrikčním a protizánětlivém účinku, ale i na účinku antiproliferačním a imunosupresivním. Míra účinnosti dále závisí na koncentraci a množství aplikovaného KS, na vehikulu, fázi choroby, době kontaktu s kůží, frekvenci, době podávání a ploše aplikace. Klinický efekt mají u lupénky kortikoidy 3. a 4. skupiny. Ze 3. třídy jsou užívány betamethason dipropionát 0,05%, flutikason propionát 0,05%,

halcinonid 0,1% a momethason furoát 0,1%, z velmi silných klobetasol propionát 0,05%. K dispozici jsou též **kompozitní preparáty**. KS s antibiotiky, antiseptiky či antimykotiky se užívají především u inverzní lupénky. U ložiskové psoriázy mají význam kombinace s keratolytiky, které působí deskvamaci, zlepšují penetraci, a tak zvyšují účinnost kortikoidu. Z nových fixních kombinací je nutno vyzdvihnout kombinaci momethazon furoátu s 5% kyselinou salicylovou a betamethazon dipropionátu a kalcipotriolu. Při volbě lokálního KS postupujeme dle stadia choroby, dále dle převahy zánětu či proliferace, intenzity projevů, lokalizace, rozsahu postižení a věku pacienta. U lupénky platí zásada „raději silnější kortikoid krátce než slabý kortikoid dlouho“ (6). Nežádoucí účinky KS jsou často přeceňovány, při správném užití se prakticky nevyskytují. Jsou obecně známé a jejich vyjmenovávání přesahuje rozsah tohoto článku.

Kortikoidy jsou léky 1. linie, nepostradatelnými zejména v akutní intervenční léčbě a v léčbě lupénky křtice, nehtů a záhybů. S vývojem nových preparátů se stále zlepšuje poměr účinnost/bezpečnost, nicméně lékař i pacient musí respektovat bezpečnostní pravidla jejich užití (6).

Analoga a deriváty D3 vitamínu

Tyto léky jsou relativně novou skupinou. V terapii lupénky patří k lékům 1. volby. Mechanismus účinku u lupénky je dán vazbou na steroidní nukleární receptor pro vitamin D. Mají účinky antiproliferační (klasicky přímo přes kalcium dependentní transkripci genů a dále přes lipoxigenázy a expresi fibronektinu), proiferenční (stimulace diferenciac keratinocytů i fibroblastů; stimulace apoptózy) a imunomodulační (inhibice akumulace zánětlivých elementů, zejména neutrofilů, T lymfocytů, Langerhansových buněk; snížení sekrece prozánětlivých cytokinů jako IFN γ , IL-1,2,6,8, M-CSF, TNF α). Podstatným rysem analogů vitamínu D3 je, že působí selektivně antiproliferačně, a to na rychle se dělící populace buněk, zatímco na normální keratinocyty mají naopak účinky proliferativní (8). U nás dostupná analoga D3 vitamínu jsou kalcitriol, takalcitol a kalcipotriol (posledně jmenovaný od 1. 1. 2013 jen v kombinaci s KS). Základní indikací k léčbě deriváty vitamínu D3 je chronická ložisková lupénka, první efekt lze očekávat do 14 dnů. Pokud jsou tolerována, je možno je užít s dobrým efektem i u inverzní lupénky. Z hlediska účinnosti jsou srovnatelná se středně silnými až silnými KS, jejich nástup účinku je

ale o něco pozvolnější. Jediným významnějším vedlejším účinkem je lokální iritace v místě aplikace. V současnosti je proti předchozím letům jednoznačný trend užívat analoga vitamínu D3 ne jako monoterapii, ale v kombinaci s kortikoidy. Pak je lze užívat i pro léčbu indukční. Kombinace analogů s kortikoidy mají totiž synergické účinky, účinnost kombinace je vyšší než monoterapie analogem vitamínu D3 a vyšší než monoterapie kortikoidem (9, 10). Také tolerance vitamínu D3 se díky kombinaci zlepšuje. Ve fixní kombinaci s kortikoidem je na trhu pouze kalcipotriol, jeho užití nabývá na významu u chronické ložiskové lupénky (viz dále).

Analoga a deriváty vitamínu D3 představují v lokální léčbě chronické ložiskové lupénky zlatý standard pro svou dlouhodobou účinnost a bezpečnost. Základem úspěchu je pravidelnost používání kombinace s lokálními kortikoidy s použitím fixních či izolovaných preparátů (6).

Retinoidy

V dermatologii se užívá především jejich účinků antiproliferativních a diferenciacních, imunomodulačních a antiflogistických. Pro léčbu lupénky byl vyvinut tazaroten. V České republice byl užíván jen krátce, nyní již není k dispozici. Blíže proto tato léčebná skupina není rozebírána.

Cignolin

Cignolin (v anglosaské terminologii označovaný jako ditranol nebo antralin) je klasický lék užívaný v léčbě lupénky přes 120 let. Jedná se o antracenový derivát s chemickým názvem 1,8-dihydroxy 9-antron. Mechanismus účinku je patrně sekundární přes blokádu mitochondriální buněčné oxidace a vznik volných kyslíkových radikálů. To výrazně snižuje zdroj energie pro buňky s intenzivní mitochondriální aktivitou, jako jsou proliferující keratinocyty a T lymfocyty, ale i Langerhansovy buňky a polymorfonukleáry. Dále potlačuje expresi receptoru pro epidermální růstový faktor a sekreci TNF z keratinocytů. Má účinky antiproliferativní; není mutagenní ani kancerogenní (6). V České republice není cignolin jako specialita k dispozici. Připravuje se proto jako individuálně připravené léčebné přípravky v různých koncentracích (od 0,01% do 5%). Základ je volen dle cíle užití (na tělo hydrofobní, do kůže krém či olej), nutné je přidání 2% kyseliny salicylové (antioxidační stabilizátor), případně ke zmírnění iritačního potenciálu ještě 5 % liquoru carbonis detergens. Cignolin je kontraindikován na rizikové partie, jako jsou

obličej, intertriga, flexury a mukokutánní přechody, u pustulózní, erythrodermické a akutní lupénky. Gravidita a dětský věk nejsou absolutní kontraindikací, plocha aplikace ale nesmí překročit 30 % povrchu těla. Hlavní indikací užití cignolinu je chronická středně těžká až těžká psoriáza. Začíná se aplikací nižší koncentrace, ta se postupně zvyšuje. Možné je užití formou minutové terapie, při ní lze užít vyšší koncentrace. Nástup účinku je pozvolný, podstatné zlepšení až zhojení je pozorováno za 4 týdny, za hospitalizace i rychleji. Při dlouhodobém užití na větší plochy je vhodné kontrolovat krevní obraz, jaterní a ledvinové testy. Cignolin má iritativní účinky, kůže i nehty zbarvuje do hněda. Cignolin může být užit jako monoterapie. Vyšší účinek je v kombinaci s fototerapií (Ingramova metoda), nejideálnější je kombinace s UVB fototerapií a balneoterapií.

Cignolin je lékem volby pro stabilní ložiskovou lupénku pro velmi dobrou účinnost, bezpečnost a příznivou cenu, a to především pro stacionáře a nemocnice (6).

Dehty a ichtamol

Dehty jsou komplexní směsí kyselin, fenolů, aminů, polycyklických uhlovodíků, síry a dalších látek. V praxi jsou přes 100 let. Dle původu se dělí na rostlinné, fosilní a sedimentační.

Kamenouhelný dehet. Získává se destilací černého uhlí. Přesný mechanismus účinku není zcela jasný, patrně přes inhibici DNA. Má účinky mírně antiproliferativní, protizánětlivé, protisvědivé, antimikrobiální, keratoplastické, ale i fotodynamické (s UVA spektrem). Monoterapie je obsoletní, používá se v kombinaci s kortikoidy, kyselinou salicylovou nebo fototerapií. Goeckermanova metoda (dehtová koupel, dehtová pasta v okluzi a UVB) je stále prováděna ve stacionářích či za hospitalizace a má velmi dobré účinky s dlouhou remisí.

Kamenouhelný dehet může působit iritaci a folikulitidu, zřídka kontaktní alergickou dermatitidu. Nesmí se užívat u malých dětí, gravidních a kojících matek. U dospělých je limitován na 1/5 povrchu těla při 5% koncentraci po dobu 4 týdnů. Nicméně dosud neexistují epidemiologické studie, které by prokázaly vliv léčby dehty na vznik kožních či orgánových nádorů (6).

Kamenouhelný dehet nelze v současnosti řadit k zevním lékům první volby. Určité uplatnění nachází za hospitalizace v kombinaci s fototerapií, pro domácí ošetření pouze u zkušených pacientů na malé plochy, když selhala externa 1. linie nebo kde je dobrá zkušenost z předchozí léčby. Jinak

se dehet přesouvá spíše do kategorie komplementárních léčiv, největší uplatnění nachází v galenické formě šamponů (6).

Ichtamol. Není dehtem v pravém slova smyslu, získává se suchou destilací bituminózních břidlic, vzniklých sedimentací prehistorických ryb. Není kancerogenní, fototoxický ani iritativní. Má účinky antiflogistické, antiproliferativní, antipruriginózní, antimikrobiální a derivační. Světlý ichtamol je na trhu ve volně prodejných preparátech v různých galenických formách (šampon, mléko, krém, pasta, masť). Tmavý ichtamol má dehtový zápach, je však velmi dobře snášený a vhodný pro dráždivější formy lupénky, a to i ve 100% koncentraci.

Ichtamol je vhodný k léčbě středně těžké až těžké psoriázy. Je středně účinný, velmi dobře snášený, bezpečný i na velký rozsah. V klasické tmavé formě se hodí k léčbě ve stacionáři či za hospitalizace, ve světlé podobě k domácí léčbě v kombinaci s dalšími diferenzními léčivy (6).

Lokální imunomodulátory

Patří mezi makrolidová imunomodulancia. Z hlediska mechanismu účinku inhibují na úrovni transkripce genů aktivitu kalcineurinu, fosfatázy, která se podílí na aktivaci T lymfocytů. Blokují proliferaci a aktivaci T lymfocytů a produkci Th1 i Th2 cytokinů. Jejich protizánětlivé účinky se pohybují na úrovni mírných až středně silných kortikoidů, v okluzi na úrovni silných KS (11). U psoriázy je jejich užití „off label“ indikací, v odborné literatuře ale existuje řada referencí, velmi dobré zkušenosti má i autorka. Užití je vhodné u psoriázy obličejové, včetně víček, genitálu a v oblasti flexur. Výhodou je absence atrofického potenciálu, tachyfyaxe a rebound fenoménu. V České republice jsou k dispozici **pimecrolimus a tacrolimus**.

Balneoterapie

Termín balneoterapie je užíván pro dva odlišné pojmy – jednak pro **koupelovou léčbu**, jednak pro **léčbu lázeňskou** se současným využitím klimatoterapie daného geografického místa.

Minerální, resp. solné, koupele jsou vhodné u chronické ložiskové psoriázy. Je možno užít sůl z Mrtvého moře různé provenience, australskou mořskou sůl a dále jejich obohacené a syntetické varianty. Disperzní olejové koupele se užívají k mytí a obnovení kožní bariéry. Speciální syndety mají mycí, tenzidové účinky, kromě toho ale i účinky imunomodulační. Antiseptika (např. ka-lium permangát) se užívají při mikrobiální superinfekci. U erozí je možno užít třísliviny (např. ta-

Tabulka 1. Přehled standardní terapie psoriázy (upraveno dle 5)

Lokální terapie	Fototerapie	Celková terapie
analoga D3 vitamínu	UVB 311 nm (narrow band UVB)	acitretin
kortikosteroidy	PUVA a její formy	cyclosporin A
retinoidy*	SUP	metotrexat
cignolin	širokospektré UVB (broad band UVB)	fumaráty**
dehet, ichtamol	UVA/UVB	biologika
<i>pracná aplikace, časově náročná, bezpečná</i>	<i>snadná aplikace, časově náročná, dlouhodobá rizika UV</i>	<i>snadná aplikace, vedlejší a nežádoucí účinky</i>

Doprovodná terapie: balneoterapie a psychoterapie

Vysvětlivky: *Retinoidy k léčbě lupénky (tazaroten) se do ČR nedovážejí, **Fumaráty jsou požívané převážně v Německu, Rakousku a Holandsku

Na www.praktickelekarenstvi.cz najdete tabulku 2 – Výhody a nevýhody jednotlivých lokálních léčiv u lupénky.

nin či aluminium aceticotartaricum). Dehtové a ichtamolové koupele jsou vhodné u chronických a subakutních forem lupénky; bylinné koupele (např. heřmánek, měsíček) se užívají víceméně empiricky pro účinky antiflogistické a antiseptické. Koloidní balneoterapeutika (pšeničné otruby, ovesné vločky, bramborový škrob, mléčná syrovátka) se používají pro své účinky antipruriginózní a adstringentní. Při provádění koupelí je důležitá koncentrace účinné látky, teplota, doba trvání koupele a také její frekvence. Koncentrace je dána doporučením výrobce, ideální teplota koupele je 36–38 °C, doba koupele pro dospělé by měla být 15–30 minut, pro děti 15 minut. Koupele se provádějí minimálně 3× týdně po dobu 1–2 měsíců. Izolovaná balneoterapie má u lupénky jen malý, podpůrný efekt, vhodná je kombinace s další léčbou. Častou kombinací je balneofototerapie. Sem patří koupele psoralenové s následným ozářením UVA nebo koupele solné s následným ozářením UVB. Jinak je možná kombinace se všemi lokálními léčivy.

Balneoterapie je účinná, bezpečná a příjemná forma zevní léčby. Uplatnění má především v kombinované léčbě, přispívá k deskvamaci ložisek, potencuje účinky fototerapie a zevní terapie (6).

Doporučení pro ambulantní lokální léčbu psoriázy v České republice

V loňském roce byla Českou dermatovenerologickou společností vypracována doporučení pro lokální léčbu psoriázy (12). V nich jsou podrobně rozebrána doporučení pro léčbu ložiskové psoriázy na volné kůži a dále ve kštici. Léčba na volné kůži se dělí na počáteční fázi (1–2 měsíce), kdy jsou užity samotné kortikoidy po dobu 2–4 týdnů a následně fixní kombinace kortikoid + analog vitamínu D3 nebo je rovnou užita fixní kombinace kortikoid + analog vitamínu D3, vše 1× denně. Po výrazném zlepšení následuje přechodná léčba (1–2 měsíce), kdy lze užít kortikoid samotný

či v kombinaci již jen ob den nebo 2× týdně a v ostatní dny je aplikován derivát vitamínu D3. Při udržovací léčbě (dlouhodobě) se užívají kortikoidy samotné či v kombinaci s derivátem vitamínu D3 jen o víkendy, ve všední dny se aplikuje jen vitamin D3. Současně ošetřování keratolytiky a emoliencii je nutné ve všech fázích léčby. Pro léčbu lupénky ve kštici jsou k dispozici individuálně připravovaná externa s keratolytiky, dehty či cignolinem, hotová externa v řadě galenických forem (s kortikoidy, analogy vitamínu D3 nebo s fixní kombinací kortikoidu + vitamínu D3) a konečně podpůrné léčebné šampony. Při léčbě je nutno nejdříve odstranit šupiny za pomoci keratolytik a šamponů a dále aplikovat vhodné diferentní léčivo v sestupné frekvenci aplikace.

Léky k léčbě lupénky ve vývoji a zkoušení

V posledních dvou dekadách dochází k mohutnému rozvoji výzkumu nových léků pro terapii lupénky. Vědecký zájem se soustřeďuje nejen na léčbu systémovou, ale i na terapii lokální. Vývoj lokální léčby je zaměřen na (13): blokádu neurogenní inflamace, inhibici Janus kináz, inhibici MEK1/MEK2, fosfodiesteráz, STAT a selektinů a vývoj nových nesteroidních léků s protizánětlivou aktivitou. **Blokáda neurogenního zánětu** vychází z významné role nervového systému v biologii lupénky, léčiva této kategorie by mohla reprezentovat novou efektivní léčebnou možnost. Příkladem je CT32Z- inhibitor TrkA kinázy, nyní ve fázi zkoušení (13). Janus- asociované kinázy (JAKs) jsou skupinou tyrosinových kináz zahrnujících JAK1, JAK2, JAK3 a TAK2. Tím, že aktivují signální transduktory a aktivátory transkripce JAK/STAT, široce regulují expresi klíčových genů zprostředkávajících proliferaci keratinocytů, zánět, aktivaci a přežívání buněk (14). Prvním **inhibitorem JAKs** byl tofacitinib (CP-6 90,550), který suprimuje JAK1 a JAK3, méně i JAK2 a TYK2 signální cesty.

Byl vyvinut pro prevenci rejekce transplantátu a pro léčbu imunitně zprostředkovaných chorob, jako jsou revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní choroba a lupénka (15). Nyní je k dispozici i lokální formulace tofacitinibu, probíhají studie fáze IIa. JAK 3 inhibitor, ASP-015K je nyní ve fázi III studií. INCB048424 je malá molekula s pan-JAK inhibující aktivitou potlačující produkci zánětlivých cytokinů spojených s JAK signalizací, jako jsou IL-12, IL-23 a IL-17, a tím inhibující jak proliferaci keratinocytů, tak i zánětlivé procesy. Tím dochází ke zmírnění infiltrace, erytému i šupinatění (16).

Lokálně aplikovaný INCB048424 se ve studiích ukázal jako velmi účinný, s klinickým zlepšením všech tří výše uvedených parametrů o více než 50 % bez vedlejších účinků (16). **MEK1/MEK2 inhibitory** jsou potentní protizánětlivé látky potlačující produkci prozánětlivých cytokinů z leukocytů a keratinocytů (17). Příkladem je E6201 potlačující *in vitro* aktivaci a proliferaci lymfocytů (18), molekula dále inhibuje migraci neutrofilů a vykazuje přímou antiproliferativní aktivitu na kultury keratinocytů (17). Mezi **jiné nesteroidní protizánětlivé léky** patří například malé molekuly vyvinuté z metabolitů bakteriálních symbiontů v půdě žijících nematodů, jejichž protizánětlivá aktivita je dána inhibicí exprese prozánětlivých cytokinů jako jsou TNFα a IFNγ. Ve zkoušení je WBI-1001 krém s velmi dobrými výsledky. Dalšími jsou LAS41002 a LAS41004, které působí na kortikosteroidní receptor, a tím suprimují zánět i inhibují buněčnou proliferaci (14). PH-10 je hydrogel obsahující 0,0001% bengálskou červeň. (13) Mezi **inhibitory fosfodiesteráz** patří např. AN2728 inhibující fosfodiesterázu 4 a uvolňování TNFα, IL-12, IL-23 a jiných cytokinů nebo MK-0873 s obdobným účinkem (13). **STAT inhibitory** inhibují STAT proteiny, signální transduktory přítomné v řadě buněčných procesů včetně růstu, přežívání, inflamace a diferenciaci, ve zkoušení je STA-21, inhibitor STAT3 (13). Protože základní roli v zánětu a imunitní odpo-

vědi mají selektiny, perspektivní je i vývoj **pan-selektivních antagonistů**. Z nich **Bimosaimose/TBC1269** se ukázal být efektivní v preklinických i klinických studiích (13). Novou skupinou v lokální léčbě jsou preparáty **SEGRA** – selektivní agonisté glukokortikoidních receptorů, dále prostaglandiny, endokannabinoidy a blokátory AhR (aryl hydrocarbon receptor).

Závěr

Lupénka je velmi častým onemocněním. Může mít závažný vliv na kvalitu života pacienta. V současné době je k dispozici celá řada léčebných postupů od ošetřování lokálními léky, přes fototerapii až po systémovou terapii pro nejtěžší případy. Lokální terapie, zejména kortikosteroidy a deriváty vitamínu D3, má své nezastupitelné místo v léčbě choroby a vzhledem k převaze lehkých forem lupénky ji užívá největší procento postižených. Při správném užívání přípravků je bezpečná. Cílem terapie nemusí být vždy kompletní zhojení choroby, většinou je snaha zaměřena na dosažení výrazného zlepšení s minimálními vedlejšími účinky. To je potřeba objasnit pacientovi a vyvolat pozitivní přístup k chorobě a její léčbě. Výsledkem je pak spokojený pacient.

Literatura

1. Bowcock AM. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies, *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 851–856.

2. Vašků V. Etiopatogeneze. In: Benáková N. Terapie obecně. In: Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha/Kroměříž: Triton 2007: 47–58.

3. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(4): 643–659.

4. Papp KA, et al. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009, dostupné na <http://www.dermatology.ca/guidelines/cdnpsoriasisguidelines.pdf>.

5. Benáková N. Terapie obecně. In: Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha/Kroměříž: Triton 2007: 59–69.

6. Benáková N. Lokální terapie. In: Benáková N.: Terapie obecně. In: Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha/Kroměříž: Triton 2007: 71–99.

7. van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CE, et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 859–870.

8. Fogh K, Kragbale K. Vitamin D3 analogues. *Dermatol Ther* 1999; 11: 20–31.

9. Kerkhof Van de PCM, Peuter de R, Jansen JP. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation product containing calcipotriol and bethamethasone dipropionate with other topical treatment in psoriasis vulgaris. *Current Medical Research and Opinion* 2011; 27: 225–238.

10. Kragbale Austad J, Barnes L, et al. Efficacy results of 52-week, randomised, double-blind safety study of calcipotriol/bethamethasone dipropionate two-compound product in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 213: 319–326.

11. De Prost Y. New topical immunological treatments for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 80–82.

12. Benáková N. Lokální léčba psoriázy I: psoriasis vulgaris. Doporučené postupy České dermatologické společnosti ČLS JEP. *Čes-slov Derm* 2012; 87(1): XXIV–XXXII.

13. Chiricozzi A, Chimenti S. Effective Topical Agents and Emerging Perspectives in the Treatment of Psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2012; 7(3): 283–293.

14. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007; 178(5): 2623–2629.

15. Subramaniam SV, Cooper RS, Adunyah SE. Evidence for the involvement of JAK/STAT pathway in the signaling mechanism of interleukin-17. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262(1): 14–19.

16. Punwani N, Scherle P, Flores R, et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis 2012. *J. Am. Acad. Dermatol.* (Epub ahead of print).

17. Muramoto K, Goto M, Inoue Y, et al. E6201, a novel kinase inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-1 and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-1: in vivo effects on cutaneous inflammatory responses by topical administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335(1): 23–31.

18. Goto M, Chow J, Muramoto K, et al. E6201 [(3S, 4R, 5Z, 8S, 9S, 11E)-14-(ethylamino)-8, 9, 16-trihydroxy-3,4-dimethyl-3,4, 9,19-tetrahydro-1H-2-benzoxacyclotetradecine-1,7(8H)-dione], a novel kinase inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase (MEK)-1 and MEK kinase-1: in vitro characterization of its anti-inflammatory and antihyperproliferative activities. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331(2): 485–495.

Převzato z Prakt. lékáren. 2013; 9(2): 59–62.

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
znevorlova@atlas.cz

