

# Farmakologiczne i nefarmakologiczne metody terapii łuszczycy ze szczególnym uwzględnieniem leków biologicznych

Jakub Krzaczyński<sup>1</sup>, Barbara Strzałka-Mrozik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Barbara Strzałka-Mrozik, Zakład Biologii Molekularnej, Katedra Biologii Molekularnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, e-mail: bstrzalka@sum.edu.pl

## Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

## Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.07.13

Zaakceptowano: 2020.07.23

Opublikowano on-line: 2020.07.31

## DOI

10.32383/farmpol/125682

## ORCID

Jakub Krzaczyński 1

(ORCID id: 0000-0002-6783-1576)

Barbara Strzałka-Mrozik

(ORCID id: 0000-0001-9854-2569)

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Pharmacological and non-pharmacological methods of psoriasis therapy with particular emphasis on biopharmaceuticals

Psoriasis is a chronic, inflammatory and recurrent skin disease of an autoimmune nature. Genetic, behavioral and environmental factors influence the onset, course and severity of skin lesions. Precursor factors conditioning the formation of psoriatic lesions may include, among others, strong psychological stress, trauma, acute infection – mainly infections caused by *Streptococcus* species, surgery, hormonal changes, as well as alcohol abuse, smoking, and taking certain medications. In the course of psoriasis, increased proliferation of mainly keratinocytes is observed at the tissue level, while increased secretion of proinflammatory cytokines and adipokines is observed molecularly. The goal of psoriasis treatment is to reduce clinical changes, prolong remission, prevent complications, and restore the patient's life and professional fitness. The choice of treatment should enable control of the course of the disease while reducing side effects that may negatively affect the patient's life. Due to, among others, the genetic conditions underlying the disease, complete recovery is not possible, resulting in frequent relapses. The choice of method depends on the severity of skin lesions, the frequency of relapses and the course of the disease. In order to assess the severity of psoriatic lesions and choose the appropriate treatment, measuring scales are used, which are mainly based on the physician's visual assessment of psoriatic lesions and the patient's subjective feelings. However, one correct treatment regimen cannot be demonstrated, and each therapy should be individually tailored to the patient. In the treatment of psoriasis, PUVA photo chemotherapy, UVB irradiation, photo protection, glucocorticosteroids, retinoids, vitamin D analogues, reducing agents, keratotic agents, and immunosuppressant – cyclosporin, methotrexate and hydroxycarbamide as well as biological therapy affecting specific mediators of immune reactions are used. Unfortunately, despite the molecularly targeted treatment, the phenomenon of drug resistance is observed.

**Keywords:** psoriasis, psoriasis therapy, personalized therapy, biopharmaceuticals.

© Farm Pol, 2020, 76(6): 333–343

## Luszczyca – epidemiologia i etiopatogeneza

Luszczyca jest przewlekłą, zapalną i nawracającą chorobą skóry o charakterze autoimmunologicznym. Czynnikiami prekursorowymi warunkującymi powstawanie zmian łuszczycowych mogą być między innymi: bardzo silny stres psychiczny, uraz, ostra infekcja – głównie zakażenia wywołane przez *Streptococcus species*, zabieg operacyjny, zmiany hormonalne, a także nadużywanie alkoholu, palenie papierosów czy zażywanie niektórych leków. Na przebieg i nasilenie zmian skórnych mogą wpływać czynniki genetyczne, behawioralne i środowiskowe [1]. W przebiegu łuszczycy obserwuje się na poziomie tkankowym nasiloną proliferację głównie keratynocytów, czego klinicznym odzwierciedleniem jest rozrost naskórka, parakeratoza oraz nacieki limfocytów i neutrofilów w obrębie skóry właściwej i naskórka. Molekularnie stwierdza się natomiast wzmożoną sekrecję cytokin prozapalnych i adipokin, głównie transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF $\beta$ ), interferonu gamma (INF- $\gamma$ ), czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz interleukin (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23 [2, 3].

Najczęściej występującym typem łuszczycy jest łuszczyca plackowata, obejmująca około 85% przypadków zachorowań [4]. W jej przebiegu skóra pokryta jest srebrzystymi, blaszkowatymi łuskami oraz grubą rumieniową grudką. Zmiany te najczęściej zlokalizowane są na powierzchni skóry głowy, tułowia oraz prostowników. Inne znane typy łuszczycy to: łuszczyca paznokci, postać erythrodermiczna, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, łuszczyca krostkowa uogólniona oraz łuszczycowe zapalenie stawów [4, 5]. W celu oceny stopnia nasilenia zmian łuszczycowych oraz wyboru odpowiedniego leczenia stosuje się skalę pomiarową, które opierają się głównie na ocenie wizualnej zmian łuszczycowych przez lekarza oraz subiektywnych odczuciach pacjenta. Stosowane skale pomiarowe obejmują

ocenę następujących wskaźników: DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych), PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) (wskaźnik oceny zaawansowania łuszczycy), BSA (*Body Surface Area*) (wskaźnik oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe), PGA (*Physician's Global Assessment*), LS-PGA (*Lattice System Physician's Global Assessment*), SPI (*Simplified Psoriasis Index*), SPI (*Salford Psoriasis Index*), SAPASI (*Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index*), SPASI (*Simplified Psoriasis Area Severity Index*), PASS (*Psoriasis Assessment Severity Score*), PLASI (*Psoriasis Log-based Area and Severity Index*), PEASI (*Psoriasis Exact Area and Severity Index*), COPSI (*Copenhagen Psoriasis Severity Index*), NPF-PS (*National Psoriasis Foundation Psoriasis Score*), NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) [6]. W Polsce, według zaleceń Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego stopień ciężkości choroby (łagodny lub umiarkowany do ciężkiego) należy określać na podstawie trzech wskaźników DLQI, PASI, BSA [6]. DLQI jest skalą oceniającą jakość życia oraz wpływ leczenia na poprawę jakości życia chorych na łuszczycę. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde pytanie punktowana jest od 0 do 3 punktów, gdzie wynik 0–1 oznacza brak wpływu choroby na jakość życia, a uzyskanie 21–30 punktów określa bardzo mocno obniżoną jakość życia. PASI jest wskaźnikiem, który uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określona zostaje grubość wykwitów, rumień, nawarstwienie łuski, w skali od 0 do 4 punktów, a także zajęta powierzchnia głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych w zakresie od 0 (<10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik wynosi 72 punkty. Nasilenie zmian łuszczycowych jest tym większe, im większy jest uzyskany wynik. Skala BSA określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w zakresie od 0 do 100. W obliczaniu wykorzystuje się regułę dziewiątek, stosowaną pierwotnie w szacowaniu powierzchni oparzeń. W zależności od stopnia i nasilenia zmian łuszczycowych lekarz kwalifikuje i dobiera odpowiednią metodę terapii (tabela 1) [6].

## Terapia łuszczycy

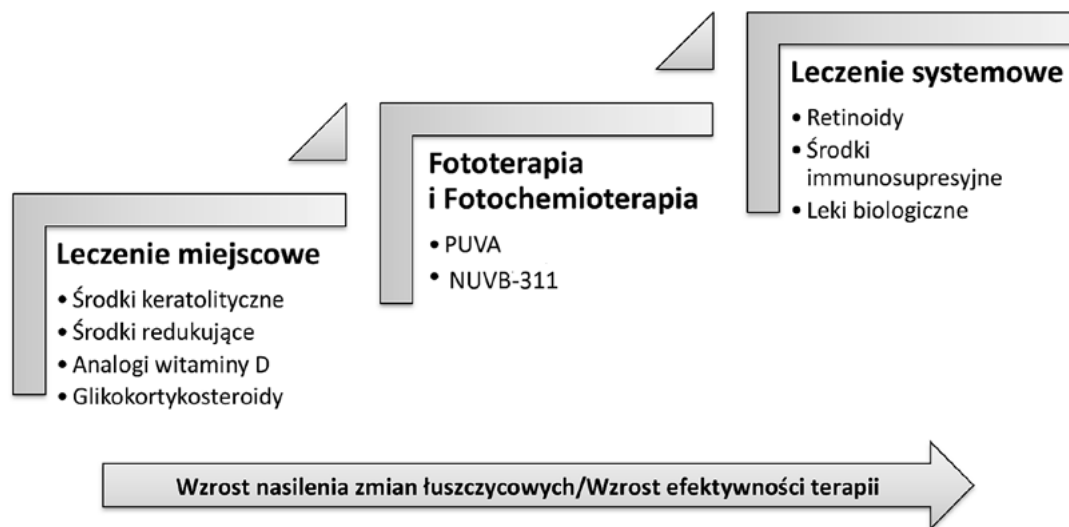
Celem leczenia łuszczycy jest redukcja zmian klinicznych, wydłużenie remisji, zapobieganie powikłaniom oraz przywrócenie sprawności życiowej i zawodowej pacjenta. Wybór sposobu leczenia powinien umożliwiać kontrolę przebiegu choroby, jednocześnie redukując skutki uboczne mogące negatywnie wpływać na życie chorego. Ze względu

**Tabela 1.** Schemat stosowanych metod leczenia w oparciu o klasyfikację nasilenia zmian łuszczycowych.

**Table 1.** Scheme of treatment methods based on the severity classification of psoriatic lesions.

Luszczyca		
Luszczyca łagodna	Luszczyca umiarkowana do ciężkiej	
Zalecane leczenie miejscowe	Zalecane leczenie ogólnoustrojowe lub fototerapia	
DLQI ≤ 10	DLQI > 10	DLQI > 10
PASI ≤ 10 lub BSA ≤ 10%		PASI > 10 lub BSA > 10%

DLQI: Dermatology Life Quality Index (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych); BSA: Body Surface Area [%] (wskaźnik oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe); PASI: Psoriasis Area and Severity Index (wskaźnik oceny zaawansowania łuszczycy)



**Rycina 1.** Metody terapii w zależności od nasilenia zmian łuszczycowych.  
**Figure 1.** Methods of therapy depending on the severity of psoriatic lesions.

Legenda: PUVA (Psoralen Ultra-Violet A); NUVB-311 (Narrowband Ultra-Violet B-311)

na uwarunkowania genetyczne będące podłożem choroby nie jest możliwe całkowite wyleczenie, co skutkuje częstymi nawrotami [7]. Zastosowana metoda leczenia łuszczycy uzależniona jest głównie od odmiany choroby, ale także od wielkości obszaru objętego procesem chorobowym. W zależności od nasilenia zmian łuszczycowych stosuje się leczenie miejscowe, systemowe, fototerapię, fotochemioterapię lub leczenie alternatywne (rycina 1) [8]. W przypadku zmian lekkich, w których powierzchnia zmienionej skóry obejmuje do 25% całej powierzchni ciała, stosuje się leczenie miejscowe. U chorych z większym poziomem uszkodzenia naskórka, wykorzystuje się leczenie skojarzone, w którym stosowane są zarówno metody leczenia ogólnoustrojowego, jak i miejscowego [9]. Pierwszym etapem leczenia miejscowego są działania mające na celu usunięcie łusek łuszczycowych. Następnie należy wyhamować nadmierną proliferację naskórka. Terapia miejscowa osób dotkniętych łuszczycą przebiega z zastosowaniem: preparatów keratolitycznych, środków redukujących, retinoidów, syntetycznych pochodnych witaminy D<sub>3</sub> i glikokortykosteroidów [10].

W leczeniu łuszczycy stosuje się również: fotochemioterapię PUVA (środki o właściwościach fototoksycznych i naświetlanie promieniami UVA), naświetlanie promieniami UVB, fotoprotekcję (preparaty zawierające filtry UV), środki immunosupresyjne – cyklosporynę, metotreksat i hydroksykarbamid oraz terapię biologiczną, oddziałującą na specyficzne mediatory reakcji immunologicznych/zapalnych [10]. Grupy leków, nazwy międzynarodowe oraz nazwy handlowe produktów leczniczych stosowanych w farmakoterapii konwencjonalnej łuszczycy zawiera tabela 2.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, w leczeniu łuszczycy

o nasileniu od umiarkowanego do silnego stosuje się leki antycytokinowe. Włączenie terapii biologicznej związane jest z brakiem skutecznej odpowiedzi na dotychczas stosowane minimum dwie formy farmakoterapii konwencjonalnej w dawkach maksymalnych [11]. Nie można jednak wykażać jednego, słusznego schematu leczenia, a każda terapia powinna być indywidualnie dobierana do pacjenta [12].

### Farmakologiczne metody terapii łuszczycy

Fotochemioterapia PUVA (*Psoralen Ultra-Violet A*) to jedna z metod leczenia światłem, która polega na skojarzonym stosowaniu psoralenu (substancja fotouczulająca zwiększająca wrażliwość skóry na ultrafiolet) i długofalowego promieniowania UV (UVA, 320–400 nm). Zastosowanie znalazł tu metoksalen, lek z grupy furanokumaryny. Fotouczulacz można podawać w postaci roztworu doustnego lub miejscowego, a także w postaci kąpieli, powodującej dostarczenie psoralenu przez zanurzenie w wodzie zawierającej metoksalen. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu nadmiernej proliferacji komórek, poprzez utworzenie wiązań krzyżowych DNA. Psoralen hamuje replikację DNA i powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego. PUVA indukuje także apoptozę komórek T-helper, zmniejszając supresję cytokin prozapalnych takich jak IL-5, IL-13, IL-31 – co stanowi ważny mechanizm immunoregulujący [10, 12, 13, 14]. Fotochemioterapia jest popularną metodą leczenia rozległych zmian łuszczycowych w bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej.

Na polskim rynku dostępne są dwa preparaty zawierające w swoim składzie substancję czynną metoksalen, wydawane z przepisu

**Tabela 2.** Leki stosowane w konwencjonalnej farmakoterapii łuszczycy.

**Table 2.** Drugs used in conventional pharmacotherapy of psoriasis.

Grupa leków	Nazwa międzynarodowa	Przykładowe nazwy handlowe produktów leczniczych
Fotochemioterapia PUVA	metoksalen	Geralen, Oxsoralen
	hydrokortyzon	Laticort CH, Oxcycort, Pimafucort
	prednizolon	Alpicort
	deksametazon	Dexapolcort, Dexapolcort N
Glukokortykosteroidy	flumetazon	Lorinden A, Lorinden C
	mometazon	Edelan, Elitasone, Elocom, Elosone, Ivoxel, Momarid, Momecutan, Elosalic
	betametazon	Daivobet, Betnovate C
	kłobetazol	Dermovate, Novate, Dermklobal, Clobederm, Clobex, Clarelux,
Retinoidy	izotretynoina	Actaven, Aknenormin, Axotret, Curacne, Isoderm, Tretoskin, Izotek, Roaccutane, Isotrex
Analogi witaminy D	kacyptriol	Sorel, Sorel Plus, Daivonex,
	takalcytol	Curatoderm
Środki redukujące	ditranol	Składnik maści recepturowych
	dziegieć	ExoTar, Paraderm
Środki keratolityczne	mocznik	Optiderm, Optiderm F, Hasceral, Keratolit, SolcoKerasal
	kwasy salicylowy	Salicylol, Hasceral, Keratolit, SolcoKerasal
Środki immunosupresyjne	cyklosporyna	Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral
	metotreksat	Ebetrexat, Jylamvo, Metex, Methofill, Methofill SD, Metotab, Metotreksat Accord, Methotrexat-Ebewe, Trexan, Trexan Neo, Namaxir
	hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea-Medac

lekarza – Geralen oraz Oxsoralen w postaci kapsułek miękkich, kolejno w dawce 0,02 i 0,01 g. Lek należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub z mlekiem, godzinę przed naświetlaniem promieniowaniem UVA. Dawkowanie zależy od masy ciała pacjenta. U osób do 40 kg mc. stosuje się 10 mg preparatu, 40–50 kg mc. – 20 mg, 50–60 kg mc. – 30 mg, powyżej 60 kg mc. – 40 mg (maksymalnie do 50 mg). U pacjentów wykazujących małą wrażliwość na promieniowanie UV należy zwiększyć dawkę leku, w celu uniknięcia zbyt długiego czasu naświetlania. Przeciwwskazaniami do stosowania metoksalenu są: ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek, choroby związane z nadwrażliwością na światło, np. porfirie, fotodermatozy wielopostaciowe, nowotwory skóry, rak płaskokomórkowy skóry, czerniak złośliwy, jednoczesne leczenie cytostatykami lub promieniowaniem jonizującym, bezsoczewkowość. Preparatu nie należy stosować u dzieci do 12 roku życia oraz u kobiet w okresie ciąży, a także (ze względu na brak danych na temat przenikania metoksalenu do mleka ludzkiego) u kobiet karmiących piersią.

Fotoprotekcja, czyli ochrona skóry przed słońcem (preparaty zawierające filtry UV). Zadaniem preparatów ochronnych, również u pacjentów cierpiących na łuszczycę, jest zapobieganie negatywnym efektom zdrowotnym wywołanym przez promieniowanie ultrafioletowe (UVR).

Celem stosowania takich preparatów jest skuteczna ochrona przed promieniami UVB (290–320 nm), jak i UVA (320–400 nm). W badaniach potwierdzono skuteczność fotoprotekcji w opóźnieniu zjawiska fotostarzenia skóry na poziomie klinicznym oraz molekularnym [15]. Filtry UV chronią przed rumieniem, oparzeniem, rozwojem nowotworów skóry, fotostarzeniem, immunosupresją. Filtry organiczne (chemiczne) stosowane są w postaci płynnej lub stałej i absorbują one fotony z promieniowania UVB i UVA. Wyróżniamy 5 typów filtrów chemicznych: benzofenony, salicylany, cynamoniany, pochodne kwasu 4-aminobenzoesowego (PABA) i inne. Opisane wyżej metody fotoprotekcji skóry oparte są także na metodach fizycznych, które stanowią ochronę przez światłem widzialnym, a także odbijają i rozpraszają fotony. Zaliczamy tutaj między innymi dwutlenek tytanu i tlenek cynku stosowane w kosmetykach w postaci zmikronizowanej [15, 16]. W aptekach możemy znaleźć wiele dermokosmetyków w postaci kremów, emulsji i sprayów w szerokim zakresie ochrony przed promieniowaniem UVB.

### Glukokortykosteroidy

Kortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu zarówno w monoterapii, jak i terapii uzupełniającej nasilonego świądu skóry oraz łuszczycy

do stosowania miejscowego. Działają one jednak objawowo, dlatego po przerwaniu leczenia objawy mogą powracać. Poszczególne preparaty z tej grupy różnią się siłą działania, wyróżniamy zatem produkty o działaniu: słabym (np. hydrokortyzon, prednizolon), umiarkowanie silnym (np. deksametazon, flumetazon), silnym (np. mometazon, betametazon) oraz bardzo silnym (np. klobetazol) [10]. Dostępne są na rynku w szerokiej gamie postaci leku jak: żele, kremy, maści, pianki, oleje, spraye. Glikokortykosteroidy wykazują wiele działań, między innymi działanie immunomodulujące, przeciwzapalne, antymitotyczne, apoptyczne, zwężające naczynia krwionośne. Ich mechanizm genomowy związany jest z nasileniem transkrypcji licznych genów przeciwzapalnych i zmniejszeniem transkrypcji genów zapalnych. Dzięki temu skuteczne są w leczeniu różnych chorób skóry, w tym w łuszczycy. W politerapii stosuje się je w skojarzeniu między innymi z kwasem salicylowym, analogami witaminy D czy retinoidami [17]. Często łączone są z substancjami antyseptycznymi czy antybiotykami, wykazując działanie antyseptyczne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwpierwotniakowe, przeciwalergiczne, przeciwzapalne i przeciwświądowe. Preparaty handlowe zawierające hydrokortyzon stosowane w leczeniu łuszczycy: Laticort CH w formie 0,1% kremu lub maści (1g maści lub kremu zawiera 1 mg hydrokortyzonu i 30 mg chlorchinaldolu) wydawany na receptę, przeznaczony do stosowania zewnętrznego, działa miejscowo. Oxycort zawiera hydrokortyzon i tetracyklinę, dostępny w postaci maści 10 g oraz aerozolu 30 ml lub 55 ml (1g aerozolu zawiera 3,1 mg hydrokortyzonu i 9,3 mg chlorowodoru oksytetracykliny; w 1 g maści znajduje się 10 mg octanu hydrokortyzonu oraz 30 mg oksytetracykliny). Lek szczególnie skuteczny w ropnych powikłaniach alergicznych chorób skóry, kontaktowym i łojotokowym zapaleniu skóry oraz zadawnionych zmianach łuszczycowych. Pimafucort w postaci kremu lub maści 15 g (1 g kremu i maści zawiera: 10 mg natamycyny, 3500 j.m. neomycyny, 10 mg hydrokortyzonu). Stosowanie maści zaleca się w leczeniu stanów przewlekłych, przebiegających ze złuszczeniem i wysuszeniem lub pękaniem skóry w obrębie skóry owłosionej i fałdów skórnych.

Alpicort należy do środków zawierających prednizolon w połączeniu z kwasem salicylowym. Dostępny jest w postaci roztworu i płynu na skórę (100 ml zawiera 200 mg prednizolonu i 400 mg kwasu salicylowego). Preparat zalecany do stosowania w przebiegu łuszczycy owłosionej skóry głowy, łysienia plackowatego, łojotoku z towarzyszącym wypadaniem włosów. Nie należy stosować u dzieci do 12 roku życia.

Deksametazon, wykazujący działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwświądowe i przeciwobrzękowe, dostępny jest w preparatach Dexapocort 0,28 mg/g oraz Dexapocort N (0,28 mg + 1,38 mg)/g w skojarzeniu z siarczanem neomycyny w postaci aerozolu na skórę 30 ml lub 55 ml. Korzystne jest zastosowanie tych preparatów w leczeniu współwystępujących zakażeń bakteryjnych.

Flumetazon z kwasem acetylosalicylowym zawiera w swoim składzie Lorinden A maść 15 g (0,2 mg flumetazonu, 30 mg kwasu salicylowego). Skuteczny jest on w leczeniu ciężkich stanów zapalnych z nadmiernym rogowaceniem, w przypadku gdy pacjent nie reaguje na inne steroidy. Lek występuje także w skojarzeniu z kliocholem (Lorinden C maść 15 g - 0,2 g flumetazonu + 30 mg kliochinolu/g) i stosowany jest w przypadku współwystępujących ropnych powikłań uczuleniowych, zakażeń bakteryjnych i grzybiczych skóry.

Furoinian mometazonu należy do glikokortykosteroidów o silnym działaniu i wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe oraz obkurczające naczynia krwionośne. Stosowany jest w celu łagodzenia objawów zapalnych i świądu w łuszczycy i atopowym zapaleniu skóry. Mometazon dostępny jest w wielu preparatach: Edelan 1 mg/g; 15, 30 g krem lub maść, Elitasone 1 mg/g; 15, 30, 50 g maść/roztwór, Elocom 1 mg/g; 15, 30 g maść/płyn na skórę, Elosone 1 mg/g; 15, 30 g krem/maść, Ivoxel 1 mg/g; 35 g krem/emulsja na skórę, Momarid 1 mg/g; 15, 30 g maść, Momecutan 1 mg/g; 20, 50, 100 g maść/krem/roztwór na skórę, Elosalic 1 mg + 0,05 g/g; 15 g w skojarzeniu z kwasem salicylowym, które są stosowane w początkowym etapie leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, w celu usuwania blaszek łuszczycowych. Leków zawierających mometazon nie należy stosować u dzieci poniżej 2 lat oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Betametazon w skojarzeniu z kalcypotriolem w preparacie Daivobet (0,05 mg kalcypotriolu i 0,5 mg betametazonu/g) w postaci żelu 15, 30 i 60 g oraz maści 15 g skuteczny jest w leczeniu owłosionej skóry głowy w przebiegu łuszczycy plackowatej, o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, umiejscowionej poza owłosioną skórą głowy. W przypadku współwystępujących nadkażeń bakteryjnych lub grzybiczych dostępny jest betametazon w połączeniu z kliocholem w preparacie Betnovate C (1,22 mg + 30 mg/g) krem i maść 15 g. Propionian klobetazonu to glikokortykosteroid o bardzo silnym działaniu stosowany w krótkotrwałym leczeniu chorób skóry takich jak łuszczycyca, w których dotychczas stosowane leczenie słabszymi preparatami kortykosteroidowymi

było nieskuteczne. Na rynku dostępne są preparaty zawierające w swoim składzie propionian klobetazolu: Dermovate 0,5 mg/g; 25 g krem/maść/roztwór na skórę, Novate 0,5 mg/g; 30 g krem/maść, Dermklobal 0,5 mg/g; 15 g maść, Clobederm 0,5 mg/g; 25 g maść/krem, Clobex 0,5 mg/g; 60 ml szampon leczniczy, Clarelux 500 mcg/g; 100 g piany na skórę. Dawkowanie preparatów w postaci maści, roztworów, płynów ustala lekarz. Zazwyczaj cienką warstwę preparatu nakłada się na zmienioną chorobowo skórę 1–2 razy na dobę.

### Retinoidy

Witamina A i jej pochodne (retinoidy) są szczególnie skuteczne w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy – krostkowej, erytrodermicznej i łuszczycowego zapalenia stawów. W połączeniu z terapią ultrafioletową działają synergistycznie i podtrzymująco [18]. W początkowej fazie terapii łuszczycy oraz w leczeniu podtrzymującym stosowana jest acitretyna – retinoid drugiej generacji o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulującym. Normalizuje on procesy różnicowania, rogowacenia i odnowy naskórka poprzez aktywację jądrowego receptora kwasu retinowego (ang. *Retinoic Acid Receptor*, RAR) oraz zmniejszenie proliferacji komórkowej [10, 19]. W preparatach dostępnych na rynku substancją czynną jest izotretynoina – syntetyczna pochodna witaminy A (stereoizomer kwasu all-trans-retinowego). Leki te pobudzają odnowę komórek naskórka, zmniejszają aktywność gruczołów łojowych i zmniejszają rogowacenie. Kuracja trwa zazwyczaj od 16 do 24 tygodni. Ważne jest, aby w trakcie leczenia unikać nadmiaru ekspozycji na słońce oraz nie używać lamp słonecznych, ponieważ skóra staje się wówczas bardziej wrażliwa na światło słoneczne. Preparaty dostępne są w postaci kapsulek miękkich: Actaven 10/20 mg, Aknenormin 10/20 mg, Axotret 10/20 mg, Curacne 10/20/40 mg, Isoderm 10/20 mg, Tretoskin 10 mg, Izotek 10 mg, Roaccutane 10 mg i przyjmowane doustnie podczas posiłku. Dostępna jest również izotretynoina w postaci żelu na skórę w preparacie Isotrex 0,5 mg/g; 30 g. Dawkę i częstotliwość ustala lekarz.

### Analogi witaminy D

Analogi witaminy 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stosowane w leczeniu łuszczycy to kalcypotriol i takalcytol. Wykazują one niewielki wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową i są dostępne w postaci roztworu, maści oraz kremu. Na poziomie molekularnym regulują transkrypcję genów przez wiązanie wewnątrzkomórkowego receptora witaminy D. Poprzez ten receptor analogi witaminy D

normalizują zaburzenia podziału komórek – mogą wpływać na różnicowanie keratynocytów oraz hamować proliferację keratynocytów i fibroblastów [10, 20]. Kalcypotriol dostępny jest na rynku w preparatach Sorel i Sorel Plus 0,05 mg/g; 30, 100 g w postaci maści lub płynu do stosowania na skórę oraz Daivonex 0,05 mg/g; 30 g w postaci maści kremu lub płynu. Maść i krem przeznaczone są do stosowania w łuszczycy zwykłej, natomiast płyn do stosowania w łuszczycy owłosionej skóry głowy [20].

Takalcytol syntetyczny – analog kalcypotriolu stosowany miejscowo pomaga przywrócić prawidłowe rogowacenie, podziały i różnicowanie keratynocytów. Zmniejsza także odczyn zapalny i immunologiczne odpowiedzialne za zmiany łuszczycowe. Wykazuje skuteczność w leczeniu łuszczycy paznokci, zapewniając poprawę wszystkich parametrów paznokci, zarówno matrycy, jak i łożyska. Dostępny jest w preparacie Curatoderm 4,17 µg/g maść 20 g [21].

### Środki redukujące

Środki redukujące należą do leków tradycyjnie stosowanych w dermatologii, które powodują zwolnienie procesów metabolicznych poprzez zmniejszenie ilości dostępnego tlenu w tkankach. Łagodzą świąd, działają odkażająco i keranoplastycznie. Do środków redukujących stosowanych w terapii łuszczycy zaliczamy ditranol i dziegieć. Ditranol indukując kaskadę wolnych rodników działa antyproliferacyjnie i moduluje stan zapalny. Poprzez hamowanie replikacji DNA i syntezy białek zmniejsza także szybkość podziałów komórkowych. Jest on składnikiem maści recepturowych, które wykonuje się w aptekach ogólnodostępnych na podstawie recepty lekarskiej, w dawce indywidualnie dobranej przez lekarza do potrzeb pacjenta [9].

Dziegieć węglowe otrzymywane są w wyniku suchej destylacji drewna lub węgla kamiennego. Mają one działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne i przeciwświądowe. Wykazują również działanie fototoksyczne, przez co uważane są za czynnik podwyższonego ryzyka kancerogenezy w skojarzeniu z metodą PUVA [7, 10]. Dziegieć występują zazwyczaj w preparatach złożonych, wspomagających, między innymi w postaci maści zawierających w swoim składzie dziegieć sosnowy, siarkę strąconą i kwas salicylowy (Exo-Tar) czy szamponów zawierających oczyszczony dziegieć brzozy, ichtiol jasny, biosiarkę, glicerynę, mocznik, wyciąg z wierzby (Paraderm). Pomagają one ograniczyć uczucie świądu i pieczenia, wykazują działanie przeciwzapalne oraz normalizują procesy rogowacenia naskórka [9].

## Środki keratolityczne

Środki keratolityczne stosowane w łuszczycy, które zmiękczają warstwę zrogowaciałą naskórka i powodują jej łuszczenie to mocznik i kwas salicylowy [10].

Mocznik jest szeroko stosowany w wielu preparatach dermatologicznych, poprawia bowiem przenikanie leków do naskórka i wykazuje działanie keratolityczne. Stosowany u pacjentów z łuszczycą zmniejsza hiperproliferyzację naskórka i indukuje jego różnicowanie [22].

Kwas salicylowy w małych stężeniach (<2%) działa keratoplastycznie, natomiast w większych (5–40%) keratolitycznie [10]. W leczeniu łuszczycy kwas salicylowy zazwyczaj stosuje się jako samodzielny preparat, w celu złuszczenia wykwitów łuszczycowych. Stosowany jest również, aby zwiększyć penetrację innych preparatów miejscowych, głównie kortykosteroidów. Badania przeprowadzone przez Carroll i wsp. [23] wykazały, że połączenie maści z takrolimusem i żelu zawierającego kwas salicylowy stanowi skuteczny sposób leczenia łuszczycy [23]. Preparaty keratolityczne zawierające w swoim składzie mocznik oraz kwas salicylowy do stosowania zewnętrznego, miejscowego, w rogowaceniu mieszkowym i łuszczycy to: Hasceral maść, Keratolit maść (0,01 g + 0,1 g/g, 50 g), SolcoKerasal maść 0,01 g + 0,1 g/g, 50 g). Z kolei preparat Salicylol 5% płyn do stosowania na skórę, wskazany do stosowania w różnego rodzaju łuszczycy owłosionej skóry głowy, w lojotokowym zapaleniu owłosionej skóry głowy oraz w złuszczeniu łuszczycowatym. Oprócz kwasu salicylowego zawiera w składzie olej rycynowy. Inne preparaty, np. Optiderm krem 200 ml i Optiderm F krem 50 g zawierający mocznik oraz polidokanol wykazują działanie nawilżające i przeciwświądowe.

## Środki immunosupresyjne

Cyklosporyna jest lekiem immunosupresyjnym stosowanym w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Mechanizm działania cyklosporyny polega na hamowaniu syntezy IL-2 w limfocytach T oraz innych cytokin, między innymi TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-3, IL-4 [10]. Wykazano, że leczenie skojarzone doustną cyklosporyną i miejscowo steroidem zmniejsza nasilenie zmian łuszczycowych skóry głowy i poprawia jakość życia pacjentów [24]. W przypadku łuszczycy dawkowanie cyklosporyny rozpoczyna się od 2,5 mg/kg masy ciała na dobę, a maksymalnie dawkę można zwiększać do 5 mg/kg masy ciała na dobę. Przy braku skuteczności stosowanej dawki maksymalnej leczenie należy przerwać po upływie

6 tygodni. Lek dostępny jest w preparatach Cycloid 25/50/100 mg w postaci kapsułek miękkich, Equoral 100 mg/ml, Sandimmun Neoral 100 mg/ml w postaci roztworu doustnego.

Metotreksat zaliczany jest do grupy antyfolianów. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu syntezy nukleotydów purynowych i pirymidynowych przez blokowanie dehydrogenazy tetrahydrofolianowej [10]. Najczęściej stosuje się go w leczeniu łuszczycy stawowej i erytrodermii łuszczycowej. Po podaniu łącznej dawki 1500 mg zaleca się wykonanie biopsji wątroby, ze względu na działanie hepatotoksyczne leku [7]. Pacjenci z łuszczycą, z czynnikami ryzyka chorób wątroby, cukrzycą typu 2, nadwagą leczeni metotreksatem są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiego zwłóknienia wątroby w porównaniu z pacjentami bez takich czynników ryzyka, nawet jeśli podawane są im niższe skumulowane dawki metotreksatu. Metotreksat w leczeniu łuszczycy stosuje się w dawce 10–25 mg, co stanowi optymalną dawkę tygodniową. Dawkę tygodniową można stosować raz w tygodniu lub w 2–3 dawkach podzielonych, podawanych co 12 godzin. Podczas stosowania leku należy kontrolować parametry wątroby i nerek, ze względu na znaczną hepato i nefrotoksyczność [25]. Hydroksykarbamid jest lekiem hamującym syntezę DNA przez blokowanie reduktazy rybonukleotydowej odpowiadającej za redukcję rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów. Badania porównawcze u pacjentów chorujących na przewlekłą łuszczycę plackowatą otrzymujących cotygodniowe dawki metotreksatu lub hydroksykarbamidu wskazały, że metotreksat prowadzi do szybszej remisji choroby, jednak jego działania niepożądane są również wyższe. Zaleca się stosowanie hydroksykarbamidu jako alternatywę u pacjentów, którzy osiągnęli zalecaną dawkę skumulowaną metotreksatu lub u których występują znaczne działania niepożądane po zastosowaniu metotreksatu [25]. W terapii łuszczycy hydroksykarbamid podawany jest w dawce 1,5–2 g raz na dobę lub w 3–4 dawkach podzielonych przez 10 dni, a następnie należy przerwać dawkowanie na 3–5 dni. Stosowanie leku powinno być nadzorowane przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem. Lek dostępny jest w postaci kapsułek i kapsułek twardych w dawce 500 mg w preparatach Hydroxycarbamid Teva oraz Hydroxyurea-Medac.

## Terapia biologiczna

Leki biologiczne stanowią ważny element w terapii umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, gdy nie uzyskuje się adekwatnej, oczekiwanej odpowiedzi na leczenie minimum

dwoma formami farmakoterapii konwencjonalnej w maksymalnych dawkach, zaleca się włączenie terapii biologicznej. Pacjenci powinni także spełniać następujące kryteria: DLQI >10, BSA >10 i PASI >18 [1,26]. Decyzję o wyborze konkretnego leku biologicznego podejmuje lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta [27]. Zaletą terapii z zastosowaniem leków biologicznych jest fakt, że jest ona wysoce skuteczna i przynosi długotrwałą remisję zmian. Może być stosowana w ciężkich przypadkach, a także możliwe jest jej ponowne wdrożenie podczas nawrotu choroby. Ponadto, leki biologiczne nie powodują toksycznego oddziaływania na wątrobę i nerki [17]. Należy zaznaczyć, że nieskuteczna terapia konkretnym lekiem biologicznym nie jest równoznaczna z niepowodzeniem przy zastosowaniu kolejnego [3].

Istnieje wiele rodzajów leków biologicznych, a ich mechanizm działania polega głównie na blokowaniu aktywności czynników prozapalnych, np. TNF- $\alpha$ , IL-12/23, IL-17, oraz neutralizacji limfocytów T lub B i wpływie na receptory komórkowe dla cytokin [27, 28].

Na terenie Unii Europejskiej do leczenia chorych z łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów dopuszczone są następujące leki biologiczne: adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab. Ponadto, w lutym 2017 r. amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) dopuściła brodalumab [29].

Najlepiej poznaną grupą leków biologicznych są obecnie inhibitory czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) takie jak: adalimumab, infliximab i etanercept [30].

Adalimumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG swoiście wiążącym się z TNF- $\alpha$ . W wyniku wiązania cząsteczki TNF- $\alpha$  zahamowane zostają ścieżki sygnalizacyjne indukowane przez tą cytokinę [28]. Adalimumab hamuje interakcję podjednostki alfa z receptorami p55 oraz p75 znajdującymi się na powierzchni komórki. Dodatkowo wzbudza apoptozę w komórkach wykazujących ekspresję TNF- $\alpha$  oraz moduluje normowaną przez niego odpowiedź biologiczną. Podanie adalimumabu zmniejsza aktywność białka CRP i innych wskaźników ostrej fazy stanu zapalnego [10]. Adalimumab stosowany jest w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dorosłych, młodzieży i dzieci po 4 roku życia, u których odpowiedź na leczenie miejscowe, fototerapię a także inne metody terapii była niewystarczająca. W terapii łuszczycowego zapalenia stawów stosuje się dawki 40 mg co 2 tygodnie, a odpowiedź uzyskuje się zwykle po 12 tygodniach. W przypadku dzieci i młodzieży dawki modyfikuje się w zależności od masy ciała

pacjenta. Znalazł on także zastosowanie w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się m.in. zakażenia dróg oddechowych, zapalenia płuc, zapalenia gardła, zapalenie zatok, niedokrwistość, leukopenię, bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, bóle mięśni i stawów, a także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Lek zaliczany jest do kategorii B, zatem można stosować go w okresie ciąży, tylko w przypadku bezwzględnej konieczności. Może być stosowany u kobiet w okresie karmienia piersią, ponieważ do mleka kobiecego przenika w bardzo niewielkiej ilości.

Infliksimab to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1. Posiada on powinowactwo zarówno do rozpuszczonej, jak i błonowej formy czynnika martwicy nowotworu. Podobnie jak adalimumab, powoduje apoptozę w komórkach wykazujących ekspresję TNF- $\alpha$  oraz niweluje jego związaną i rozpuszczalną formę. Rekomendowany jest w łuszczycowym zapaleniu stawów oraz łuszczycy plackowatej [10]. W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej infliksimab stosowany jest u pacjentów dorosłych, u których wystąpiły przeciwwskazania lub brak zadowalających efektów leczenia innymi metodami. W aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów stosowany jest w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii. Zakażenia wirusowe (grypa, opryszczka), zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i ból głowy to najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu. Nie zaleca się stosowania leku w ciąży oraz podczas karmienia piersią.

Etanercept to białko fuzyjne, składające się z fragmentu ludzkiego ramienia Fc immunoglobuliny IgG oraz rozpuszczalnego receptora p75 dla TNF $\alpha$ . Przyłącza on i inaktywuje TNF- $\alpha$  i TNF- $\beta$ , zapobiegając powstawaniu odpowiedzi komórkowej za pośrednictwem TNF i modulując aktywność innych prozapalnych cytokin regulowanych przez TNF [31]. Etanercept jest dobrze tolerowany, jednak podczas jego stosowania może wystąpić zwiększona podatność na infekcje [10]. Badania wykazują, że leczenie łuszczycy plackowatej etanerceptem prowadzi do znacznego zmniejszenia nasilenia choroby w ciągu 24 tygodni [32]. Zalecany jest w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u młodzieży po 12 roku życia, u dorosłych w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów oraz czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W terapii ŁZS odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni. Stosowany jest także w terapii dorosłych oraz młodzieży i dzieci po 6 roku życia, w przebiegu ciężkiej lub umiarkowanej postaci



łuszczycy zwykłej (plackowatej). Leczenie należy kontynuować do osiągnięcia remisji, do 24 tygodni. W trakcie terapii często dochodzi do bólu, obrzęku, świądu w miejscach wstrzyknięć, a także zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalen skórnych i zapalenia pęcherza. Lek zaliczany jest do kategorii B – nie zaleca się stosowania go w ciąży i w trakcie karmienia piersią.

Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, które wiąże się z rozpuszczalną lub przez błonową formą czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$ . Stosowany w umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym lub łuszczycowym zapaleniu stawów [10]. Golimumab jest ogólnie dobrze tolerowany i znacznie poprawia stan pacjentów z łuszczycą skóry i paznokci [10, 33]. Stosowany jest także w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z metotreksatem. Odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle po upływie 12–14 tygodni. Najczęstsze działania niepożądane wynikające ze stosowania leku to zakażenia górnych dróg oddechowych, m.in.: zapalenie błony śluzowej nosa, krtani, gardła, nosogardzieli. Nie zaleca się stosowania leku w ciąży, gdyż przenika przez łożysko. Ze względu na brak wystarczających danych nie należy także karmić piersią w trakcie terapii golimumabem oraz minimum 6 miesięcy od jej zakończenia.

Inne rodzaje leków biologicznych to: leki blokujące IL-12/IL-23 (ustekinumab), leki, które hamują dojrzewanie dziewiczych limfocytów Th17 (efalizumab, alefacept) oraz inhibitory IL-17A (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) [34].

Ustekinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym interleukiny IL-12 i IL-23, które biorą udział w pobudzaniu reakcji immunologicznych i procesów zapalnych. Głównym celem działania leku jest wspólna dla IL-12 i IL-23 podjednostka p40. Połączenie z tą podjednostką blokuje interakcję wymienionych interleukin z receptorem IL-12R $\beta$ 1, który znajduje się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab przerywa szlaki cytokin Th1 i Th17. Skutkiem tego jest zatrzymanie przekazu sygnałów wewnątrzkomórkowych, rozpoczynających proces zapalny w skórze, który jest podstawą łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów [35].

Ustekinumab znacząco zmniejsza nasilenie i zasięg zmian łuszczycowych i jest dobrze tolerowany przez pacjentów [10, 36]. Stosowany jest w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, młodzieży i dzieci po 12 roku życia, u których stwierdzono nietolerancję, występują przeciwwskazania lub leczenie innymi metodami nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Ponadto, wykazuje on znaczną skuteczność

w leczeniu łuszczycy paznokci u pacjentów, u których inne metody terapeutyczne nie były skuteczne [37]. Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia ustekinumabem są niegroźne i zdecydowanie dotyczą małego odsetka chorych. W trakcie terapii najczęściej dochodzi do zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia jamy nosowo-gardłowej. Pacjentom towarzyszy także uczucie zmęczenia, występują bóle głowy, jamy ustnej i gardła, bóle pleców, stawów oraz mięśni. Ze względu na brak wystarczających danych, nie zaleca się stosowania leku w ciąży i u kobiet karmiących piersią [37].

W Polsce nie dopuszcza się terapii substancjami działającymi na limfocyty takimi jak: efalizumab oraz alefacept. Efalizumab jest skuteczny w leczeniu łuszczycy, jednak według badań wpływa niekorzystnie na pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, pogłębiając chorobę. Z kolei alefacept nie został wprowadzony do obiegu z uwagi na niewielką skuteczność [38].

Efalizumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1. Zapobiega on łączeniu limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen [7]. Efalizumab wskazany jest w leczeniu pacjentów dorosłych (nie należy stosować u młodzieży <18 roku życia) z łuszczycą plackowatą, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których inne metody leczenia okazały się nieskuteczne lub wystąpiły przeciwwskazania do ich stosowania. Lek jest ogólnie dobrze tolerowany, a już dwunastotygodniowe leczenie powoduje znaczną poprawę u pacjentów. Przedłużona terapia nie powoduje istotnych zmian profilu bezpieczeństwa [7]. Stosowany jest w postaci iniekcji podskórnej raz w tygodniu, a po odstawieniu leku obserwuje się szybkie nawroty zmian łuszczycowych [7]. Stosowanie leku może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń, np. gruźliczego zapalenia płuc lub wywołać uaktywnienie ukrytych przewlekłych zakażeń. Preparatu nie należy stosować u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Alefacept, który jest ludzką proteiną, hamuje aktywację limfocytów T oraz dalsze procesy immunologiczne. Lek stosuje się w postaci iniekcji dożylnych lub domięśniowych [7]. Znacząco poprawia stan zdrowia pacjentów, poprzez redukcję zmian łuszczycowych, zapewnia trwałą poprawę kliniczną przy bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa [35]. Alefacept wskazany jest w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych. W trakcie stosowania leku mogą wystąpić działania niepożądane, m.in.: nudności, bóle i zawroty głowy, bóle mięśni, nasilony kaszel oraz zapalenie gardła. Preparatu nie należy stosować u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Tabela 3. Leki biologiczne stosowane w terapii łuszczycy.

Table 3. Biological drugs used in psoriasis therapy.

Nazwa międzynarodowa	Przykładowe nazwy handlowe produktów leczniczych	Dawkowanie
adalimumab [+]	Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Imraldi, Humira	80 mg jednorazowo, następnie dawki podtrzymujące 40 mg co 2 tygodnie przez 16 tygodni
infliksimab [+]	Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima, Zessly	5 mg/kg masy ciała pacjenta w pojedynczej dawce; kolejne dawki po 2 i 6 tygodniach, następnie co 8 tygodni
etanercept [+]	Benepali, Enbrel, Erelzi	25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu do 24 tygodni
golimumab [+]	Simponi	raz w miesiącu w dawce 50 mg przez 12–14 tygodni
ustekinumab [+]	Stelara	początkowo 45 mg, następnie dawkę powtarza się po 4 tygodniach i co 12 tygodni
efalizumab [-]	Raptiva	jednorazowo 0,7 mg/kg mc., następnie co tydzień 1 mg/kg masy ciała przez 12 tygodni
alefacept [-]	Amevive	15 mg raz w tygodniu przez 12 tygodni
sekukinumab [-]	Cosentyx	początkowo 300 mg w 0, 1, 2, 3 i 4 tygodniu, następnie 300 mg co 1 miesiąc.
iksekizumab [-]	Taltz	jednorazowo 160 mg, następnie 80 mg w 2, 4, 6, 8, 10 i 12 miesiącu, później dawka podtrzymująca 80 mg co 4 tygodnie
brodalumab [+]	Kyntheum, Siliq	210 mg przez pierwsze 3 tygodnie, następnie raz na 2 tygodnie.

[+] – leki dopuszczone do obrotu w Polsce; [-] – leki niedopuszczone do obrotu w Polsce

Sekukinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z interleukiną 17A, co prowadzi do zahamowania interakcji z receptorem dla IL-17, obecnym m.in. na keratynocytach. Sekukinumab hamuje uwalnianie chemokin, cytokin prozapalnych i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w indukcji chorób autoimmunologicznych i zapalnych. W trakcie terapii u chorych na łuszczycę obserwuje się zmniejszenie stwardnienia, zaczerwienienia oraz łuszczenia się zmian skórnych [38].

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z dużą swoistością i powinowactwem z IL-17A, hamując jej interakcję z receptorem IL-17. Iksekizumab blokuje uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin, a stosowany jest zarówno w monoterapii, jak i w kombinacji z innymi lekami [39].

Brodalumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, zatwierdzonym przez FDA w lutym 2017 r., do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u osób, u których nie uzyskano poprawy w przypadku innych metod leczenia. Brodalumab wiąże się z receptorem interleukiny 17, a zatem zapobiega aktywacji receptora przez interleukinę 17 (IL-17) [40].

Nazwy komercyjne dostępnych preparatów leków biologicznych, wraz z ich schematami dawkowania, zawiera tabela 3.

### Niefarmakologiczne metody terapii łuszczycy

Odgrywają one mniej istotną rolę niż metody farmakologiczne, a zaliczamy do nich głównie naświetlania UVB, fotoprotekcję i leczenie alternatywne [13].

Naświetlanie promieniami UVB prowadzi się od 3 do 5 razy w tygodniu. Początkowo stosuje się 80% minimalnej dawki rumieniowej (MED), która powoduje powstawanie na skórze równomierne rumienia widocznego na całym naświetlonym polu, po 24 godzinach. Promieniowanie UVB przenikając do skóry właściwej stymuluje enzymy proteolityczne, powodując wzrost syntezy metaloproteinaz, głównie kolagenazy 1, odpowiedzialnej za degradację kolagenu [13].

W alternatywnym leczeniu łuszczycy zaleca się leczenie klimatyczne i sanatoryjne oraz balneoterapię. Pomocniczo stosuje się kąpiele słoneczne i morskie.

Łuszczycy może negatywnie wpływać na codzienne funkcjonowanie chorych, ich jakość życia i kontakty międzyludzkie, skutkiem czego mogą być lęki, niepokój, strach, depresja. Chorym, u których wystąpiły te objawy zaleca się psychoterapię oraz terapię wspomagającą [7].

### Podsumowanie

Łuszczycy, jako choroba przewlekła i nawracająca, charakteryzuje się długim czasem trwania oraz wolną progresją, z czym wiąże się konieczność czasochłonnej, systematycznej i nierzadko kosztownej terapii dla chorych. Celem niniejszej pracy była próba przeanalizowania molekularnego i fenotypowego podłoża łuszczycy oraz zebranie i usystematyzowanie informacji na temat możliwych metod leczenia w aspekcie poprawy jakości życia osób zmagających się z tą chorobą. Leki biologiczne stanowią obecnie ważny element terapii umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy. Niestety coraz częściej pomimo leczenia molekularnie ukierunkowanego obserwuje się zjawisko

lekooporności. Wiąże się to z brakiem odpowiedzi klinicznej i możliwości skutecznej pomocy pacjentom, zwłaszcza cierpiącym na najcięższe postacie choroby. Niezwykle ważne jest analizowanie sieci wzajemnych powiązań między cytokinami, które przyczyniają się do nasilania stanu zapalnego oraz poznanie metod terapii i szerokiej gamy preparatów pozwalających poprawić jakość życia chorych [15, 46].

## Piśmiennictwo

1. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L et al. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczyca umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol.* 2014; 101: 455–472.
2. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 family cytokines: signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018; 10: a028522.
3. Grabarek B, Zmarzły N, Wojdas E, et al. Interleukiny 12 i 23 (IL-12 i IL-23) – budowa, charakterystyka, znaczenie biologiczne. *Poznań, Polska: Młodzi Naukowcy;* 2017, 51–56.
4. Calautti E, Avalle L, Poli V. Psoriasis: A STAT3-centric view. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1): 171.
5. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017; 63(4): 278–285.
6. Bożek A, Reich A. W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy? *Forum Derm.* 2016; 2(1): 6–11.
7. Romańska-Gocka K. Farmakoterapia łuszczycy. *Farm Pol.* 2009; 65(9): 647–654.
8. Dobbin-Sears I, Roberts J, O’Rielly DD, Rahman P. Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2018; 9: 191–198.
9. Kuriata E. Ordynacje leków recepturowych z dithranolem. *Farm Współ.* 2014; 7: 1–7.
10. Janiec W. *Kompendium Farmakologii.* Warszawa, Polska: PZWL; 2015.
11. Reich A, Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Krasowska D et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Dermatol Rev.* 2018; 105: 329–357.
12. CADTH. Ustekinumab (Stelara) Injection. CADTH 2016.
13. Placek W, Kaszuba A, Lesiak A, Maj J, Narbutt J, Osmola-Mańkowska A et al. Fototerapia i fotochemioterapia w dermatologii. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol.* 2019; 106: 237–256.
14. Jindal A, Bhattachan B, Pai S. A randomized, double-blinded study of comparison of 2.5 mg/L versus 3.75 mg/L of methoxsalen concentration for bath-PUVA in psoriasis vulgaris. *JPAD.* 2019; 29(3): 294–301.
15. Narbutt J, Wolska H, Kaszuba A, Langner A, Lesiak A, Maj J et al. Fotoprotekcja. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1: Promieniowanie ultrafioletowe i preparaty zawierające filtry UV. *Przegl Dermatol.* 2018; 105: 19–29.
16. Narbutt J, Wolska H, Kaszuba A, Langner A, Lesiak A, Maj J et al. Artykuł specjalny Fotoprotekcja. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2: Stosowanie preparatów zawierających filtry UV. *Przegl Dermatol.* 2018; 105: 30–40.
17. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int. J. Endocrinol.* 2012; ID561018: 16. doi:10.1155/2012/561018.
18. Van Zander JE, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4(1): 129–138.
19. Tu J, Yin Z, Guo J, He F, Long FY, Yin ZQ. Acitretin inhibits IL-17A-induced IL-36 expression in keratinocytes by down-regulating IκBβ. *Int Immunopharmacol.* 2019; 18: 79: 106045. doi:10.1016/j.intimp.2019.106045.
20. Leon A, Lee ChS, Koo JYM. Mild to moderate and moderate to severe psoriasis. *Ney York, USA. CRC Press;* 2019: 37–48.
21. Balbás GM, Regaña MS, Millet PU. Tacalcitol ointment for the treatment of nail psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20(5): 308–310.
22. Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, Weiss G, Newman N, Trau H. Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int. J. Dermatol.* 2000; 39(7): 532–534.
23. Carroll ChL, Clarke J, Camacho F et al. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005; 141(1): 43–46.
24. Kim M, Yang S, Kim BR, Youn SW. Comparative study of quality of life in patients with scalp psoriasis treated using topical steroid alone vs. topical steroid combined with cyclosporine. *Korean J Dermatol.* 2019; 57(9): 513–518.
25. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J. Hepatol.* 2007; 46(6): 1111–1118.
26. Bartelds GM, Wijnbrants CA, Nurmohamed MT. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *BMJ Journals.* 2007; 66: 921–925.
27. Partyka A, Czopek A, Stanisław-Wallis K, Zagórska A. The use of biopharmaceuticals in the treatment of psoriasis. *Post Hig Med Dosw.* 2018; 72: 642–658.
28. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF-α agents – comparison among therapeutic TNF-α antagonists. *Cytokine.* 2018; 101: 56–63.
29. Goundogdu E, Baspinar Y, Karasulu YH. Biological treatment of psoriasis, clinical medicine insights. *Dermatology.* 2013; 6: 1–7.
30. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11): 2297.
31. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2009; 60(4): 976–986.
32. Warren RB, Gooderham M, Burge R, Zhu B, Amato D, Liu K. Comparison of cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: Results from a network meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82(5): 1138–1144.
33. Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Ustekinumab: treatment of adult moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(9): 1456–1465.
34. Stelara (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza problemu decyzyjnego. *Kraków* 2015.
35. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol.* 2010; 97: 1–13.
36. Vitiello M, Tosti A, Abuchar A, Zaiac M, Kerdel FA. Ustekinumab for the treatment of nail psoriasis in heavily treated psoriatic patients. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52(3): 358–362.
37. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *BJD.* 2005; 152(6): 1304–1312.
38. Kucharz E, Stajszczyk M, Batko B, Brzosko M, Jeka S, Kotulska A. Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatol.* 2017; 3(2): 119–125.
39. Anić B, Padjen I. Treatment of psoriatic arthritis with biological and targeted synthetic drugs. *Reumatizam.* 2017; 64(1): 67–71.
40. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2014; 370(24): 2295–2306.