

Komplexní léčba psoriázy

MUDr. Jorga Fialová^{1,2}, MUDr. Martina Kojanová, Ph.D.¹

¹Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Dermatovenerologická ambulance, Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského, Praha

Psoriáza je chronické zánětlivé imunitně zprostředkované systémové onemocnění. Volba vhodného léčebného postupu závisí na mnoha faktorech. V posledních letech zaznamenala celková léčba psoriázy významný pokrok. K optimalizaci a individualizaci léčby byly sestaveny doporučené léčebné postupy. Navzdory jejich pravidelným aktualizacím je třeba sledovat nové vědecké poznatky a z toho vyplývající aktuální pokyny.

Klíčová slova: psoriáza, lokální terapie, systémová léčba, biologická léčba, malé molekuly.

Treatment of psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated systemic disease. The therapeutic options depend on many factors. In recent years, systemic treatment of psoriasis has made significant progress. In order to optimize and individualize the treatment, the guidelines have been developed. Despite their regular updates, new scientific knowledge and up-to-date guidance should be followed.

Key words: psoriasis, systemic therapy, biological therapy, small-molecule therapy.

Úvod

Psoriáza je chronické zánětlivé imunitně zprostředkované systémové onemocnění. Nástup psoriázy, její závažnost, klinický obraz i průběh závisí na genetických a zevních faktorech. Prevalence onemocnění v České republice se odhaduje na 2%. Psoriáza bývá často doprovázena postižením kloubů, výskyt psoriatické artritidy je až u 41 % pacientů s psoriázou. Dále se u pacientů s lupénkou setkáváme častěji než v běžné populaci s kardiovaskulárními onemocněními, metabolickým syndromem (obezita, hypertenze, dyslipidemie a diabetes mellitus), idiopatickými střevními záněty a psychiatrickými poruchami (1, 2). K objektivnímu zhodnocení psoriázy využíváme skóre PASI (Psoriasis Area and Severity Index), hodnota se pohybuje od 0 do 72 a skóre nad 10 odpovídá středně těžké až těžké psoriáze. K určení pouze rozsahu projevů slouží skóre BSA (Body Surface Area). Hodnota nad 10 % ukazuje závažnou psoriázu. K výpočtu lze použít dlaně, kdy plocha 1 dlaně odpovídá 1 % tělesného povrchu. Ovlivnění kvality

života lze vyjádřit pomocí skóre DLQI (Dermatology Life Quality Index), které nabývá hodnot 0–30. Skóre vyšší než 5 znamená střední vliv a hodnota nad 10 velký vliv onemocnění na kvalitu života. Volba vhodného léčebného postupu závisí nejen na typu psoriázy, její aktivitě, lokalizaci a závažnosti, ale také na přítomnosti přidružených onemocnění a na typu jejich léčby. Nedílnou součástí při zvažování strategie léčby je i posouzení vlivu choroby na kvalitu pacientova života, očekávání pacienta a předpokládaná úroveň jeho spolupráce. Rovněž při volbě optimální terapie bereme v úvahu věk, pohlaví, tělesnou hmotnost, zaměstnání, případné plánování početí, interval a způsob podávání léku (3). V posledních 15 letech zaznamenala léčba psoriázy významný pokrok, obzvláště pak v oblasti celkové léčby. K optimalizaci a individualizaci léčby byly sestaveny doporučené léčebné postupy. Doporučení vycházejí z dostupných mezinárodních postupů pro léčbu psoriázy upravených na základě klinické praxe v České republice a příslušných aktuálně platných SPC (summary of product

characteristics) (3, 4, 5). Protože vědecké informace týkající se cílené léčby neustále přibývají, je třeba navzdory pravidelným aktualizacím sledovat nové vědecké poznatky a z toho vyplývající aktuální pokyny. U mírných forem psoriázy obvykle zahájíme léčbu lokálními prostředky, u středně těžkých až těžkých forem volíme světloléčbu nebo léčbou systémovou. Se zavedením biologické léčby se stále zvyšuje počet pacientů, kteří jsou spokojeni s výsledky své léčby, ale stále je spousta pacientů, kteří jsou léčeni nedostatečně.

Lokální terapie

Terapii lokální využíváme obvykle u mírných forem psoriázy většinou samostatně, u středně těžkých až těžkých forem v kombinaci se světloléčbou nebo léčbou systémovou. Důležitá je správná volba nejen účinné látky, ale i lékové formy daného léku (vehikula), která se řídí formou psoriázy a její lokalizací (akutní exantematická forma – krémy, mléka, měkké pasty; chronická stacionární forma – masti; projevy ve křtci – oleje, mléka, roztoky, pěny,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jorga Fialová, fialova.jorga@seznam.cz
Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK
U nemocnice 2, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2020; 14(2): 63–70
Článek přijat redakcí: 19. 1. 2020
Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2020

šampony, spreje, gely; intertriginózní lokalizace – mléka, pasty, krémy, emulze). Volba vehikula může významně ovlivnit průnik léčiva do kůže a tím změnit jeho účinnost, což se týká obzvláště lokálních kortikosteroidů. Aplikací v okluzivní formě můžeme docílit zvýšení účinnosti lokální léčby, ale současně zvyšujeme riziko nežádoucích účinků. Důležité je i používání optimálního množství určitého léku, dané tzv. jednotkou prstového bříška ukazováčku odpovídající 500 mg masti, kdy 1 jednotka by měla ošetřit 2 % povrchu těla, což odpovídá 2 dlaním. Správná aplikace významně ovlivňuje výsledek léčby. Je nutné zvolit takovou léčbu, která bude pacientovi vyhovovat a kterou bude aplikovat dle doporučení lékaře. K lokální léčbě psoriázy se používají lokální kortikosteroidy, deriváty vitamínu D3, dehty, ichtamol, cignolin. Nezastupitelné místo zaujímá podpůrná lokální léčba představovaná emoliencí a keratolytiky (6).

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy jsou steroidní hormony vznikající v buňkách kůry nadledvin, které mají nezastupitelné místo nejen v léčbě psoriázy. Mají protizánětlivé, antiproliferativní a imunosupresivní účinky. V keratinocytech se váží na cytoplazmatické receptory, v tomto komplexu pronikají do jádra, kde se váží na specifické části DNA. Tímto procesem dochází k ovlivnění transkripce, a tím syntézy biologicky aktivních proteinů (IL-1, 2, 6, IFN-gama, TNF-alfa a jiných). K protizánětlivým účinkům dále patří inhibice permeability cév, inhibice migrace zánětlivých buněk do kůže, suprese funkce fibroblastů, endotelií a leukocytů. První publikace o použití lokálního kortikosteroidu je z roku 1952, kdy Sulzberger a Witten použili hydrokortizon u několika dermatóz. S postupem doby našli užití u mnoha dermatologických chorob. Kortikosteroidní externa se dělí na fluorovaná a nefluorovaná a podle síly účinku na slabě, středně, silně a velmi silně účinná. Do první skupiny podle síly účinku patří například prednisolon 0,5% a hydrokortizon acetát 0,1 až 1%. Do druhé skupiny, mezi středně silné kortikosteroidy, řadíme například alklometazon-dipropionát 0,5% a hydrokortizon-butyrát 0,1%. Do třetí skupiny silných kortikosteroidů patří bethamethason-dipropionát 0,05%, fluocinolon-acetonid 0,025%, methyprednisolon-aceponát 0,025% a mometason-furoát 0,1%. Do čtvrté skupiny nejsilnějších kortikosteroidů řadíme klobetasol-propionát 0,05%. U psoriázy chronické stacionární je indikováno použití kortikosteroidů třetí a čtvrté

skupiny, a to v masti nebo mastném krému, do kštitice pak ve formě roztoku, šamponu, gelu, mléka či emulze. U psoriázy akutní exantematické, stejně tak při aplikaci do intertriginózních prostor, je vhodné použití kortikosteroidu první a druhé skupiny ve formě emulze, mléka, měkké pasty či gelu. Použití kortikosteroidů na obličej není vhodné, pokud se mu nemůžeme vyhnout, používáme ty nejslabší a co nejkratší dobu. Kortikosteroidní externa se aplikují 1–2x denně na postižená místa, aplikaci na zdravou kůži je třeba se vyhnout. Kortikosteroidy ze čtvrté skupiny by se neměly kontinuálně aplikovat déle než 2 až 4 týdny a jejich maximální týdenní dávka je omezena, například u klobetazolu je to 50 g. Po uplynutí této doby je vhodné přejít na kortikosteroidy slabší a poté ideálně aplikovat intermitentně. Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) patří atrofie kůže (ztenčení kůže, depigmentace, hyperpigmentace, teleangiektázie), zpomalené hojení ran, akné, periorální dermatitida, hypertrichóza, infekce kůže. Rizikovými oblastmi pro manifestaci těchto vedlejších účinků kortikosteroidních extern jsou obličej a genitál. Naopak léčba kůže steroidy ve kštitici obvykle k atrofii kůže nevede. Dalšími známými NÚ terapie je tachyfylaxe, tedy ztráta efektu terapie, která se objeví při dlouhodobé kontinuální léčbě a rebound fenomén, tedy zhoršení po ukončení terapie na stav horší než při zahájení terapie, který vzniká při náhlém vysazení kortikosteroidu. K manifestaci celkových nežádoucích účinků, např. Cushingově syndromu, dochází vzácně, a to při nekontrolované aplikaci silných a velmi silných kortikosteroidů na velkou plochu těla. Aplikace kortikosteroidů je kontraindikována do míst infekce, rosacey, akné či periorální dermatitidy a při alergii na přítomnou látku. Kortikosteroidy se dle klasifikace FDA řadí do skupiny C, proto je v graviditě používáme v co nejslabší formě a jen krátkodobě a na omezenou plochu. U dětí obzvláště do 1 roku věku volíme kortikosteroidy z první skupiny. V léčbě psoriázy využíváme i kombinovaných preparátů, nejčastěji kortikosteroidů s kyselinou salicylovou, popř. s ureou, s kalcipotriolem. Do intertriginózních lokalit je vhodná kombinace s antitykoly. Kombinace s ichtamolem, popřípadě s dehty, s fototerapií či systémovou terapií patří do standardních léčebných postupů (6, 7, 8).

Dehty

Dehty jsou produktem karbonizace uhlí, dřev a jiných organických látek. K léčbě lupénky se od 19. století používá kamenouhelný dehet

(Pix lithanthracis). Má mírné protizánětlivé, protisvědivé, antiproliferativní, antimikrobiální a keratoplastické účinky. V praxi se používá v 2 až 5% koncentraci nejčastěji ve formě masti nebo pasty. Slabší účinek než pix lithanthracis má tinktura (liquor carbonis detergens), 35% roztok kamenouhelného dehtu v lihovém extraktu z quillaiové kůry, který se používá ve formě tekutých pudrů, mastí i krémů, obvykle v 10% koncentraci. Kamenouhelný dehet je u zvířat karcinogenní, u lidí však neexistují žádné přesvědčivé údaje prokazující karcinogenitu a epidemiologické studie neprokazují zvýšené riziko rakoviny kůže u pacientů s psoriázou nebo atopickou dermatitidou, kteří jsou léčeni produkty dehtu aplikovanými na kůži. U dětské populace by měl být kamenouhelný dehet používán s opatrností. Riziko použití dehtu v graviditě na malou plochu a krátkodobě je pravděpodobně malé (6, 7, 9).

Ichtamol

Hlavním představitelem skupiny tzv. bituminózních dehtů, které nemají nežádoucí účinky kamenouhelného dehtu, je ichtamol (ichtyol). Získávají se z důlních sedimentů v hnědouhelných dolech. Má antipruriginózní, antiflogistické, antiproliferační a antiseptické účinky. U psoriázy se používá v koncentracích 2 až 10 % ve formě mastí, past, roztoků a šamponů. Kromě hůře kosmeticky tolerovaného tmavého ichtamolu se využívá i světlý ichtyol, leukichtol, který neobsahuje tmavé sulfonové kyseliny. Oba lze aplikovat na velké plochy (9).

Cignolin

Cignolin, označovaný také jako anthralin nebo dithranol, je syntetický ekvivalent přírodního chrysarobinu, který se již v 19. století získával z brazilského stromu Andira araroba. Cignolinem poprvé začali léčit v roce 1916 Unna a Galewski. Má antiproliferativní a protizánětlivé účinky. Používá se v koncentracích od 0,01 % do 5 %, v kombinaci s kyselinou salicylovou, která zde působí i jako stabilizátor, případně s liquor carbonis detergens. Léčba se zahajuje s nižšími koncentracemi s postupným zvyšováním. Přípravek lze aplikovat na 12 až 24 hodin s použitím nižších koncentrací (0,01 %) či při tzv. minutové terapii na 15 minut s použitím vyšších koncentrací (1 %). Cignolin barví kůži i nehty dohněda, při použití vyšších koncentrací do kštitice barví i vlasy, zabarvuje i oděv a předměty dohněda. Může dráždit, aplikuje se tedy striktně na psoriatické

projevy a okolí je vhodné krýt zinkovou pastou. Použití na obličej a do intertriginózních prostor není vhodné. Cignolin není mutagenní ani karcinogenní. Řadí se dle FDA do kategorie C. Léta je známá jeho kombinace s UV zářením, tzv. Ingramova metoda (6, 10).

Analoga vitaminu D

Analoga vitaminu D se k léčbě psoriázy používají od 90. let minulého století. Příznivý efekt vitaminu D na psoriázu je znám od roku 1985, kdy se projevil jako vedlejší účinek léčby osteoporózy pacienta s psoriázou léčeným vitaminem D3. Hyperkalcemické účinky perorální léčby vedly k vývoji lokálních přípravků, jejichž vliv na metabolismus kalcia v těle je minimální za podmínek dodržení doporučeného rozsahu ošetřené plochy těla. Analoga vitaminu D mají antiproliferativní, prodiferenční a imunomodulační účinky. Jako velmi výhodná se ukázala kombinace kalcipotriolu s dipropionátem betametazonu, která se vyznačuje vyšší účinností v porovnání s použitím přípravků s obsahem jednotlivých látek, rychlejším nástupem klinického účinku, výrazně nižším iritačním potenciónem a výhodnější aplikací pouze 1x denně. Je k dispozici ve formě gelu a pěny. Doporučovaná délka léčby je 4 týdny, pro gel do oblastí mimo křtci až 8 týdnů. Vzhledem k obsahu kalcipotriolu nemá denní dávka přesáhnout 15 g a ošetřovaná plocha těla nemá přesáhnout 30 %. Je třeba se vyhnout použití v okluzi, dále použití na obličej a na genitál. Kalcipotrien je inaktivován ultrafialovým zářením typu A (UVA), proto v případě fototerapie s použitím UVA záření je důležité aplikovat kalcipotrien po expozici. Kontraindikacemi pro použití kombinace kalcipotriolu a dipropionátu betametazonu jsou erytrodermická a pustulózní psoriáza. Vzhledem k obsahu kalcipotriolu je kontraindikováno použití u pacientů s poruchami metabolismu vápníku. Další kontraindikace odpovídají kontraindikacím lokálních kortikosteroidů. Co se týká gravidity, řadí se do skupiny C dle FDA (6).

Pimekrolimus, takrolimus

Pimekrolimus, takrolimus jsou kalcineurinoví inhibitory indikované k lokální terapii atopické dermatitidy. Mají tedy protizánětlivé a imunomodulační účinky. Obě látky prokázaly účinnost i v lokální léčbě psoriatických ložisek, ale jen při použití v okluzi. To vedlo ke konceptu jejich využití v místech tenké kůže jako je obličej a in-

tertriginózní prostory. Jejich účinnost odpovídá ve výše daných lokalizacích účinnosti středně silných kortikosteroidů, ale na rozdíl od kortikosteroidů neinhibují produkci kolagenu, tj. nemají atrofogenní účinek, nevykazují tachyfyaxi a po vysazení nevzniká rebound fenomén. Aplikují se 2x denně, někdy se v prvních dnech aplikace může objevit lehká iritace. U dětí jsou indikovány k použití od 2 let věku. V těhotenství se jejich použití nedoporučuje. V České republice tyto přípravky v indikaci psoriázy nejsou hrazeny z prostředků zdravotního pojištění a pacient si je musí plně hradit (4, 6).

Tazaroten

Tazaroten je lokální retinoid, který má antiproliferativní a protizánětlivé účinky. Používá se v gelu, v koncentraci 0,05 % a 0,1 %, jedenkrát denně. Příznivý účinek tazarotenu byl popsán i u psoriázy nehtů. Tazaroten vykazuje lehký iritační potenciál. Příznivý efekt vykazuje tazaroten v kombinaci s lokálními steroidy minimalizující iritaci tazarotenu a snižující dávku steroidu, stejně tak snižující atrofogenní potenciál steroidu (16, 20). Protože tazaroten nemá fototoxické účinky, může se s výhodou kombinovat s fototerapií. Použití v graviditě je kontraindikováno. Aktuálně není v ČR registrován (7).

Emoliencia

Použití emoliencií představuje mezinárodně uznávaný podpůrný terapeutický přístup k léčbě psoriázy. Cílem ošetření emoliencií je zajistit a udržet vlhkost ve stratum corneum. V psoriatickém projevu je hodnota transepidermální ztráty vody (TEWL) přímo úměrná klinické závažnosti projevu psoriázy. V nepostížené kůži je hodnota TEWL v normě. Emoliencia předepisujeme magistraliter (vaselina, cutilan, synderman, ambiderman a další) samostatně či jako vehikulum, a nebo jsou dostupné v lékárnách jako volně prodejné přípravky. Aplikují se několikrát denně. Neexistují žádné známé kontraindikace pro použití emoliencií, velká většina těchto látek je považována za bezpečné během těhotenství a laktace, stejně jako pro použití u dětí (7).

Keratolytika

Keratolytika jsou látky působící změkčení a odloučení šupin. Nejčastěji používaným keratolytikem je kyselina salicylová v 5 až 10% koncentraci ve vazelině či ve slunečnicovém oleji. Patří mezi

beta-hydroxy kyseliny a kromě keratolýzy také hydratuje pokožku. Při aplikaci na více než 20 % povrchu těla, dále u pacientů užívajících současně perorální salicyláty nebo se sníženou funkcí jater či ledvin hrozí systémová toxicita. Kyselina salicylová aplikovaná na kůži snižuje účinnost fototerapie ultrafialovým zářením typu B (UVB) kvůli filtračnímu účinku, neměla by být proto aplikována před fototerapií. Kyselina salicylová se jeví jako bezpečná volba u lokalizované psoriázy v těhotenství. Vzhledem k riziku systémové absorpce a toxicity by se neměla používat u dětí. Dalšími látkami s keratolytickým účinkem je urea a dále alfa-hydroxy kyseliny (AHA), jako například kyselina mléčná či glykolová (7).

Fototerapie

Fototerapie UVB o vlnové délce 311 nm je nejúčinnější a nejbezpečnější variantou fototerapie psoriázy. Používá se samostatně nebo v kombinaci s dalšími antipsoriatickými léčivy, s perorálně podaným retinoidem (ReUVB), s dehtem (Goeckermanova metoda), s cignolinem (Ingramova metoda). Deriváty vitaminu D3 jsou fotosenzitivní, pravděpodobně v důsledku ztenčení epidermis, ale kombinace s UVB kontraindikována není. Kombinace s cyklosporinem ani s methotrexátem se nedoporučuje. K novějším metodám patří excimerový laser emitující záření o vlnové délce 308 nm. Fototerapie má imunomodulační až imunosupresivní, protizánětlivé a antiangiogenní účinky. Úvodní dávku stanovujeme podle fototypu (např. u fototypu I 0,1 J/cm² UVB, u fototypu II 0,2 J/cm²) nebo lépe ze stanovení minimální erytémove dávky (MED), kdy fototerapii UVB zahajujeme 70 % stanovené MED. Frekvence ozařování je 2–5x týdně. Dávka se navyšuje obvykle o 20–30 % v porovnání s předchozí dávkou, ale i individuálně na základě pacientovy tolerance. Zaznamenáváme údaje o počtu cyklů a podaných dávkách. U pacientů, kteří prodělali více než 350 ošetření NB-UVB, by měl být stav kůže pravidelně celoživotně kontrolován pro zvýšené riziko výskytu basocelulárního karcinomu. Absolutními kontraindikacemi fototerapie jsou genetická onemocnění provázená zvýšenou fotosenzitivitou či zvýšeným rizikem kožních malignit, lupus erythematosus, fotodermatóza a kožní malignity. Pokud pacient užívá fotosenzitizující léky (tetracyklinová antibiotika, fluorochinolony, nesteroidní protizánětlivé léky, vemurafenib a další) je třeba se fototerapii vyhnout, stejně tak u epilepsie, přítomnosti dysplastických

(atypických) melanocytárních névů, anamnéze kožní malignity nebo špatné compliance (3).

Klasická systémová léčba

Systémová léčba je indikována u nemocných s psoriázou, u nichž nestačí lokální léčba či fototerapie nebo s nestabilní psoriázou, kdy po ukončení léčby nastávají brzké exacerbace (remise kratší jak 1 měsíc), a u kterých je výrazně snížena kvalita života (3).

Methotrexát

Methotrexát (MTX) je nejdéle používaný lék v systémové terapii psoriázy (schválen k léčbě v roce 1971). Indikován je u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, zejména při současném postižení kloubů. Vhodný je i u nemocných s pustulózní či erythrodermickou psoriázou. Methotrexát (kyselina 4-amino-10-methylfolová) inhibuje syntézu thymidinu, methioninu a purinů, což vede ke snížené syntéze DNA a RNA v aktivovaných T-lymfocytech a keratinocytech. Má tedy anti-proliferativní a imunosupresivní účinky. Methotrexát se u psoriázy podává 1x týdně perorálně nebo parenterálně (subkutánně, intramuskulárně nebo intravenózně). Obvyklá počáteční dávka MTX je 5 mg týdně, postupně lze dávku zvýšit až na 20 mg týdně. K zajištění lepší snášenlivosti MTX se doporučuje za 24 hodin po jeho užití podat jednorázově kyselinu listovou v dávce 5–10 mg. K nejčastějším NÚ MTX patří nauzea, únava, vypadávání vlasů, elevace transamináz, změny v krevním obraze či gastrointestinální obtíže. Závažnými NÚ jsou hepatotoxicita, myelosuprese, popřípadě intersticiální pneumonie. Absolutními kontraindikacemi podání MTX jsou závažná onemocnění jater, renální selhání, závažné infekce, hematologické poruchy, imunodeficiency, alkoholismus, akutní peptický vřed, významně snížená plicní funkce, těhotenství nebo aktivní snaha o koncepci a kojení a současně očkování živými vakcínami. Relativními kontraindikacemi jsou onemocnění jater nebo ledvin, vyšší věk, ulcerózní kolitida, gastritida, diabetes mellitus, městnavé srdeční selhání, anamnéza hepatitidy, anamnéza malignity, plánování těhotenství a špatná compliance. Methotrexát vykazuje významné lékové interakce, neměl by být podáván současně s nesteroidními antiflogistiky, některými antibiotiky (penicilin, tetracyklin, kotrimoxazol), barbituráty, cyklosporinem, azathioprinem, retinoidy či leflunomidem). Léčba vyžaduje pravidelné laboratorní monitorování (Tab. 1) (3, 4, 7).

Tab. 1. Doporučené laboratorní kontroly při terapii methotrexátem (Podle 3)

Parametr	Intervaly v týdnech/měsících			
	Před léčbou	Po prvním týdnu	První dva měsíce 1x každé 2 týdny	Poté každé 2–3 měsíce
Krevní obraz	×	×	×	×
Jaterní testy	×		×	×
Sérový kreatinin	×		×	×
Vyšetření moči	×		×	×
Těhotenský test (z moči)	×			
HBV/HCV	×			
HIV	×			
Sérový albumin	×		×	×
PIIINP, je-li dostupný	×		Každé 3 měsíce	

Tab. 2. Lékové interakce cyklosporinu (Podle 4)

Typ interakce	Lék
Snížení sérové koncentrace cyklosporinu (indukce CYP3A4)	Barbiruráty, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, nafcilin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, tiklopidin, sulfapyrazon, terbinafin, bosentan, metamizol, rifampicin, oktreotid, třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)
Zvýšení sérové koncentrace cyklosporinu (inhibice CYP3A4)	Blokátory kalciových kanálů (diltiazem, nikardipin, nifedipin, verapamil), amiodaron, makrolidová antibiotika (erytromycin, klaritromycin, josamycin, azitromycin), azolová antimykotika (ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), perorální kontraceptiva, androgeny (norethisteron, levonorgestrel, methyltestosteron, ethinylestradiol), danazol, alopurinol, bromokriptin, methylprednisolon (vysoké dávky), metoklopramid, propafenon, proteázové inhibitory (např. saquinavir), imatinib, kolchicin, nefazodon, nikardipin, teleprevir, kyselina choleová a její deriváty, grapefruitová šťáva
Zvýšení rizika nefrotoxicity	Aminoglykosidy (gentamicin, tobramicin), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim + sulfametoxazol, fibráty (fenofibrát, bezafibrát), nesteroidní antiflogistika (včetně diklofenaku, naproxenu, sulindaku), melfalan, antagonisté H2 receptorů (např. ranitidin, cimetidin), methotrexát, takrolimus, chinolony (např. ciprofloxacin)
Zvýšení hladiny/toxicity léku současně podaného s cyklosporinem	Statiny (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin), aliskiren, digoxin, kolchicin, etoposid, dabigatran-etexilát, everolimus, sirolimus, repaglinid, ambrisentan, antracyklinová antibiotika (doxorubicin, mitoxantron, daunorubicin), amikacin
Zvýšení hladiny kalie	Draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptory angiotensinu II

Cyklosporin

Cyklosporin byl izolován ze spor houby *Tolypocladium inflatum*. K terapii psoriázy byl schválen v roce 1993. Je indikován u pacientů s těžkou ložiskovou, ale i erythrodermickou a pustulózní psoriázou. Je vhodný zejména ke krátkodobé terapii.

Cyklosporin inhibuje tvorbu významných imunologických mediátorů, a to především v T-lymfocytech, a neovlivňuje funkci fagocytů, je považován za selektivní imunosupresivum. Počáteční dávka cyklosporinu je 2,5–3 mg/kg/den

rozdělená do dvou denních dávek (ráno a večer). Maximální dávka je 5 mg/kg/den. Účinek cyklosporinu nastupuje za 2–4 týdny. Po stabilizaci stavu je vhodné dávku postupně snižovat (o 1 mg/kg každé 4 týdny nebo o 0,5 mg/kg/den každé 2 týdny) až do vysazení. Výskyt NÚ je obecně závislý na dávce cyklosporinu a většina NÚ odpovídá na snížení dávky léku. K nejčastějším NÚ cyklosporinu patří porucha funkce ledvin, elevace bilirubinu a jaterních transamináz, hypertenze, únava, třes, bolesti hlavy, gastrointestinální příznaky, parestezie, gingivální hyperplazie či hy-

pertrichóza, zvýšené riziko lymfoproliferativních onemocnění (T- a B-buněčné lymfomy) či jiných malignit, především kožních. Absolutními kontraindikacemi podání cyklosporinu jsou porucha funkce ledvin, nekompenzovaná arteriální hypertenze, závažná infekce, přítomnost malignity či anamnéza malignity. K relativním kontraindikacím patří předchozí potenciálně karcinogenní léčba (např. PUVA > 1 000 J/cm²), psoriáza aktivovaná infekcí či léky (betablokátory, lithium, antimalarika), závažné onemocnění jater, hyperurikemie, hyperkalemie, epilepsie, současná léčba nefrotoxickými léky, imunosupresivy, retinoidy, ricinovým olejem či fototerapií, předchozí dlouhodobá terapie MTX, onemocnění související s abúzem alkoholu či drog, těhotenství nebo kojení a očkování živými a atenuovanými vakcínami.

Cyklosporin, při jehož metabolismu a eliminaci se uplatňuje především CYP3A4 a P-glykoprotein, vykazuje mnohočetné lékové interakce (Tab. 2). Léčba cyklosporinem vyžaduje laboratorní kontroly v pravidelných intervalech (Tab. 3). Cyklosporin lze kombinovat s jakoukoliv lokální léčbou. Užívání cyklosporinu současně s fototerapií, methotrexátem, retinoidy ani s biologickou léčbou není vhodné (3, 4, 7).

Acitretin

Acitretin je syntetický aromatický analog kyseliny retinové. Na rozdíl od ostatních systémových antipsoriatických léků nemá imunosupresivní účinky. Indikován je u pacientů s těžkou ložiskovou psoriázou, vhodný je i u erytrodermické či pustulózní formy. Má imunomodulační, antiproliferační, prodiferenční a protizánětlivé účinky. Léčba se obvykle zahajuje dávkou 25–30 mg, kterou je při nedostatečné účinnosti po 3–4 týdnech možné zvýšit až na maximální dávku 75 mg. Po dosažení remise lze léčbu přerušit, při dobré účinnosti i snášenlivosti je však možná i udržovací terapie za pravidelného klinického a laboratorního sledování. K nejčastějším NÚ acitretinu patří suchost kůže a sliznic, hlavně očí a nosu, olupování rtů, intolerance kontaktních čoček, vypadávání vlasů (reverzibilní), fotosenzitivita, elevace jaterních testů a hyperlipidemie, především hypertriglyceridemie. Při dlouhodobé terapii může docházet rovněž k poruchám osifikace skeletu. Při bolestech kostí a snížené mobilitě je indikované rtg vyšetření, při svalových bolestech je nutné omezení nadměrné

Tab. 3. Doporučené laboratorní kontroly při terapii cyklosporinem (Podle 3)

Parametr	Intervaly (týdny)					
	Před léčbou	2	4	8	12	16
Krevní obraz vč. diferenciálu	X	X	X	X	X	X
Bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP	X	X	X	X	X	X
Na, K	X	X	X	X	X	X
Sérový kreatinin	X	X	X	X	X	X
Vyšetření moči	X		X			X
Kyselina močová	X		X	X	X	X
Těhotenský test (z moči)	X					
Cholesterol, triacylglyceroly	X			X		X
Hořčík (jsou-li křeče)	X			X		X
HBV/HCV	X					
HIV	X					

Tab. 4. Doporučené laboratorní kontroly při terapii acitretinem (Podle 3)

Parametr	Intervaly (týdny)						
	Před léčbou	1	2	4	8	12	16
Krevní obraz vč. diferenciálu	X				X		X
AST, ALT, ALP, GGT	X			X	X		
Sérový kreatinin	X						
Těhotenský test (z moči)	X	Každý měsíc do 2 let po ukončení léčby					
Glykemie nalačno	X						
Triacylglyceroly, cholesterol, HDL	X			X			X

fyzické zátěže. Acitretin je vysoce teratogenní. Absolutními kontraindikacemi podání acitretinu jsou závažná renální či hepatální insuficience a alkoholismus, u žen těhotenství, kojení, plánování početí nebo neschopnost zajistit účinnou kontracepci po dobu 3 let po ukončení léčby. Relativními kontraindikacemi jsou abúzus alkoholu, hepatitida, diabetes mellitus, anamnéza pankreatitidy, hyperlipidemie, nošení kontaktních čoček. Lékové interakce acitretinu jsou zcela minimální, kontraindikováno je zejména společné podávání s tetracyklinem (riziko vzniku intrakraniální hypertenze), methotrexátem či vitamínem A. Je nutná pravidelná kontrola laboratoře (Tab. 4). Acitretin lze kombinovat s jakoukoliv lokální léčbou a s fototerapií. Podání současně s cyklosporinem se nedoporučuje (3, 4, 7).

Biologická léčba

Biologická terapie byla v České republice poprvé použita v roce 2002 k léčbě psoria-

tické artritidy, v roce 2004 k léčbě psoriázy. Léčba biologiky je v České republice vázaná na Centra pro biologickou léčbu, kde je vedena zkušenými specializovanými lékaři. Skupina dostupných biologických léků k léčbě psoriázy a psoriatické artritidy se neustále rozšiřuje. Biologická léčba je obecně indikována u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou (PASI > 10), u nichž byly vyčerpány možnosti klasické systémové léčby včetně fototerapie vzhledem k nedostatečné účinnosti, nesnášenlivosti či kontraindikacím (5). Zahájení biologické léčby se řídí přesně formulovanými indikačními omezeními a úhradovými kritérii pro jednotlivé přípravky, jež lze nalézt na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (4). Účinnost přípravku v průběhu léčby musí lékař u pacienta zhodnotit v přesném termínu stanoveném pro každý preparát (obvykle v 16. týdnu léčby) a dále pak hodnotit pravidelně vždy při návštěvě pacienta v průběhu léčby. Pokud není účinnost léku dostatečná, obvykle

je nutná změna léčby. Ukončení a případná změna biologického léku je rovněž indikována, pokud se vyskytnou nežádoucí účinky neslučitelné s dalším podáváním léčby nebo pokud se stane kontraindikovanou. Z biologických léků jsou pro terapii pacientů s psoriázou v současné době schváleny léky ze skupiny anti-TNF- α (protilátka proti tumor-nekrotizujícího faktoru α), anti-IL-12/23 (protilátka proti interleukinu 12/23), anti-IL-17 (protilátka proti interleukinu 17) a anti-IL-23 (protilátka proti interleukinu 23). Společně pro biologika je v porovnání s konvenční systémovou léčbou obecně vyšší účinnost a z dostupných dosavadních dat i lepší bezpečnostní profil (1). Jednotlivé skupiny se mezi sebou liší mechanismem účinku, intervalem podávání, nástupem účinku, účinností i většinou profilem nežádoucích účinků. Z nežádoucích účinků je společně pro všechny skupiny zvýšené riziko infekcí. Před zahájením biologické léčby je nutné vyšetřit krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu, provést kompletní biochemické vyšetření, vyloučit infekce (aktivní či latentní tuberkulózu, hepatitidu B, C, syfilis, HIV) a u žen graviditu. V průběhu léčby jsou pak intervaly monitorování pacienta individuální, závisí nejen na preparátu, ale i na souběžných onemocněních pacienta. U pacientů na biologické léčbě a u dětí do 6 měsíců věku, jejichž matky si aplikovaly biologický přípravek po 16. týdnu těhotenství je kontraindikováno očkování živými a atenuovanými vakcínami (BCG, spalničky, příušnice, zarděnky, rotaviry, orální poliomyelitida, orální tyfus, žlutá zimnice, varicella, herpes zoster) (5). Pro shromažďování údajů z reálné klinické praxe a sledování dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti terapie jsou klíčová data z národních registrů. Registr pacientů léčených biologickou léčbou v České republice BIOREP byl založen v květnu 2005, inovován v roce 2011 a je spravován pod dohledem České dermatovenerologické společnosti ČSL JEP (1, 2). Vzhledem k velkému objemu informací přesahující možnosti této publikace následuje stručný přehled jednotlivých přípravků a informací z pohledu autora nejdůležitějších.

Léky ze skupiny anti-TNF- α

Tumor nekrotizující faktor α (TNF- α) je prozánětlivý cytokin, který se významně uplatňuje v patogenezi různých zánětlivých chorob včetně psoriázy. Látky blokující jeho aktivitu

jsou nejdéle používanými biologiky v terapii psoriázy i psoriatické artritidy. Aktuálně jsou k terapii psoriázy v této kategorii registrovány léky adalimumab, certolizumab, etanercept a infliximab. Mechanismus jejich působení je v porovnání s modernějšími molekulami relativně méně selektivní, s čímž souvisí zvýšené riziko infekcí, a to zejména závažných. Mezi další významné nežádoucí účinky terapie inhibitory TNF- α patří infuzní reakce (infliximab), cytopenie, zhoršení nebo vznik srdečního selhání, lékově navozený lupus erythematosus či vzácně demyelinizační onemocnění. Podobně jako u ostatních skupin jsou léky skupiny anti-TNF- α kontraindikovány u pacientů s aktivní tuberkulózou nebo jinými závažnými infekcemi, jako jsou sepse a oportunní infekce. V porovnání s ostatními biologickými léky jsou proto inhibitory TNF- α kontraindikovány u pacientů se středně těžkým až těžkým srdečním selháváním (stupeň III–IV dle NYHA). Relativní kontraindikací je neléčená hepatitida B, anamnéza lymforetikulární malignity a preexistující roztroušená skleróza. V průběhu anti-TNF- α léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti (5). Adalimumab se může podávat u dětí s psoriázou již od 4 let věku, etanercept od 6 let věku (4).

Léky cílené proti interleukinu-12 a interleukinu-23

Jediným registrovaným představitelem skupiny anti-IL-12/IL-23 je ustekinumab, plně humánní monoklonální protilátka IgG1k, která se specificky váže na proteinovou podjednotku p40, kterou sdílejí interleukin-12 (IL-12) a interleukin-23 (IL-23). Ustekinumab je indikován stejně jako inhibitory TNF- α i k léčbě psoriatické artritidy, i když jeho účinnost je nižší. Na rozdíl od inhibitorů TNF- α se může podávat u pacientů s anamnézou demyelinizačního onemocnění a na rozdíl od inhibitorů IL-17 působí příznivě u idiopatických střevních zánětů (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), k jejichž léčbě je registrován. Lze ho podávat dětem od 12 let věku. Nejčastějším nežádoucím účinkem ustekinumabu jsou infekce. Závažné infekce jsou vzácné (4, 5).

Léky cílené proti interleukinu-17

Interleukiny-17 (IL17) A až F jsou prozánětlivě působící cytokiny, které se vyskytují ve zvýšených koncentracích v psoriatických lézích

i u celé řady dalších zánětlivých onemocnění, a které jsou produkovány Th17 lymfocyty, ale i mastocyty, neutrofilů, dendritickými buňkami či keratinocyty. Aktuálně jsou ve skupině anti-IL-17 registrovány secukinumab, ixekizumab a brodalumab. Secukinumab a ixekizumab jsou indikovány nejen k léčbě psoriázy, ale i k léčbě psoriatické artritidy. Léčba inhibitory IL-17 může zvýšit riziko mykotických infekcí, hlavně slizničních a kožních kandidóz. Při anti-IL-17 terapii byly hlášeny nové případy i exacerbace Crohnovy choroby, proto je třeba postupovat opatrně u pacientů s diagnostikovaným zánětlivým onemocněním střev. U pacientů léčených brodalumabem se z častějších nežádoucích účinků můžeme setkat s artralgiemi a bolestmi hlavy a dále byl popsán výskyt suicidálních představ a chování, včetně dokonaných sebevražd. Kauzální vztah mezi těmito jevy a terapií brodalumabem však nebyl prokázán. Nicméně pacienty a jejich rodinné příslušníky či blízké osoby je třeba upozornit, aby si všímali výše uvedených obtíží a v případě jejich výskytu se obrátili na lékaře (4, 5).

Léky cílené proti interleukinu-23

Pravděpodobně nejvýznamnějším cytokinem v patogenezi psoriázy je cytokin IL-23. Blokáda IL-23 prostřednictvím inhibice jeho unikátní podjednotky p19 tedy zřejmě brání aktivitě patogenních Th17 lymfocytů, aniž by na rozdíl od inhibice IL-12/IL-23 a IL-17 ovlivnila ostatní složky imunitního systému. Registrovanými zástupci skupiny inhibitorů IL-23 je guselkumab, tildrakizumab a risankizumab. Jsou nejnovějšími biologickými léky v terapii psoriázy. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou podobné jako u předchozích lékových skupin infekce, především infekce horních cest dýchacích (4, 5).

Malé molekuly v léčbě chronické ložiskové psoriázy

Jediným lékem schváleným v této skupině v České republice pro terapii psoriázy je apremilast. Apremilast působí intracelulárně inhibicí fosfodiesterázy 4 (PDE4), a tím zvyšuje intracelulární hladiny cyklického adenosin monofosfátu (cAMP), což má za následek utlumení zánětlivé odpovědi způsobenou prozánětlivými cytokiny, především TNF- α , IL-23, IL-17. Cyklický AMP také ovlivňuje hladiny pro-

INZERCE

tizánětlivých cytokinů, jako je například IL-10. Apremilast nepatří do skupiny biologických léků a v porovnání s nimi je jeho účinnost obecně nižší. Je určen zejména pro pacienty se středně těžkou psoriázou. Apremilast se podává perorálně a výhodou je, že není doporučené žádné laboratorní vyšetření před léčbou, ani v průběhu terapie. Nejčastějšími nežádoucími účinky apremilastu jsou průjem a nauzea provázené často poklesem tělesné hmotnosti, dále bolest hlavy a infekce horních cest dýchacích. Podávání apremilastu je spojeno se zvýšeným rizikem psychiatrických poruch, jako je například insomnie a deprese. V případě výskytu jakýchkoliv psychiatrických

poruch či zhoršení stávajících psychiatrických obtíží je doporučeno léčbu apremilastem ukončit. Apremilast by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. Při současném užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) může dojít ke snížení až ztrátě účinnosti. U pacientů s podváhou je na začátku léčby třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. Preskripce apremilastu je aktuálně vázána pouze na Centra pro biologickou léčbu (4, 5).

Závěr

Psoriáza je chronické onemocnění postihující nejen kůži s významným dopadem na kvalitu života pacientů. Léčba je individuální, výběr léku pro pacienta se řídí zvážení faktorů týkajících se jak pacienta a jeho přidružených chorob, tak vlastností daného léku. Současně by volba léčby měla být výsledkem diskuse mezi lékařem a pacientem, který by měl být podrobně informován jednak o onemocnění samotném a jednak o všech možnostech léčby a o jejich rizicích a přínosech. Správný výběr léčby pak pozitivně ovlivňuje nejen účinnost léčby a rozvoj přidružených chorob, ale i spokojenost a compliance pacienta.

LITERATURA

1. Kojanová M, Fialová J, Cetkovská P, Gkalpakiotis S, Jirčíková J, Doležal T, Arenberger P; BIOREP study group. Analýza pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou před zahájením biologické léčby v České republice – Údaje z registru BIOREP 2005–2016. Čes-slov Derm 2016; 91(5): 223–232.
2. Kojanová M, Fialová J, Cetkovská P, Gkalpakiotis S, Jirčíková J, Doležal T, Arenberger P; BIOREP study group. Characteristics and risk profile of psoriasis patients included in the Czech national registry BIOREP and a comparison with other registries. Int J Dermatol, 2017; 56: 428–434.

3. Cetkovská P, Kojanová M, Arenberger P, Fabiánová J. Přehled současných doporučených postupů pro systémovou „nebiologickou“ léčbu psoriázy. Čes-slov Derm 2017; 92(1): 3–17.
4. Státní ústav pro kontrolu léčiv, dostupné 6. 1. 2020: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
5. Cetkovská P, Kojanová M, Arenberger P, Fabiánová J. Současný stav moderní léčby psoriázy – aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy. Čes-slov Derm 2019; 94(4): 135–164.
6. Menter A, et al. 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.
7. Fialová J. Psoriáza. Postgraduální medicína 2010; 12(4): 43–50.
8. Viktorínová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 2. Klin Farmakol, Farm. 2007; 21: 36–41.
9. Ditrichová D. Ichthamol a dehty v současné dermatologické terapii. Klin Farmakol, Farm. 2005; 19: 47–48.
10. Fadrhonicová, A. Farmakoterapie kožních nemocí. Praha: Grada Publishing 1999, 416 s.