

Celková léčba lupénky

Zuzana Nevoralová

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě

Lupénka je chronické, zánětlivé, hyperproliferativní onemocnění postihující kůži, vlasy, nehty a klouby. Patří do skupiny papuloskvamózních kožních chorob, má řadu klinických obrazů. Základem léčby lupénky je terapie lokální. Další léčebnou metodou je fototerapie, především PUVA metoda či záření spektrem 311 nm. Systémová léčba je vyhrazena pro těžké, refrakterní případy nereagující na standardní lokální léčbu či fototerapii a pro úvodně velmi závažné případy. V současnosti jsou v ČR k dispozici tři léčiva pro celkovou terapii 1. linie: acitretin, cyclosporin A a methotrexat. Celkovou léčbou 2. linie jsou biologika, u nás jsou nyní registrovány adalimumab, etanercept, infliximab a ustekinumab. Řada zcela nových léků je ve fázi vývoje a zkoušení. Kromě léčby je nezbytné i dodržování správné životosprávy, v některých případech je třeba i psychoterapie.

Klíčová slova: lupénka, fototerapie, celková léčba, biologika.

Systemic treatment of psoriasis

Psoriasis is a chronic, inflammatory hyperproliferative disease of the skin, scalp, nails and joints. It belongs to a group of papulosquamous skin disorders and is presented by a variety of clinical presentations. Basic treatment is a local therapy. Another treatment option is a phototherapy, first of all PUVA and 311 nm methods. Systemic treatment is reserved for severe cases refractory to standard local therapy and phototherapy and for initially very severe cases. There are three therapeutics for first line of systemic treatment: acitretin, cyclosporin A and methotrexat. The second line systemic medicaments are biologics; adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab are registered by now. Many completely new therapeutics are developed and proved. Except the treatment a follow-up of a good way of living, in some cases even a psychotherapy are needed.

Key words: psoriasis, phototherapy, systemic treatment, biologics.

Prakt. lékař. 2013; 9(6): 225–229

Charakteristika lupénky

Lupénka je chronické, zánětlivé, hyperproliferativní onemocnění postihující kůži, vlasy, nehty a klouby. Patří do skupiny papuloskvamózních kožních chorob s řadou klinických obrazů.

Etiologie a patogeneze byly podrobně rozebrány v článku Lokální léčba lupénky, rovněž tak **klinické rysy** lupénky. Pro potřeby tohoto článku je třeba krátce připomenout základní subtypy psoriázy: gutátní lupénka, ložisková lupénka, lupénka flexurární (inverzní), pustulózní psoriáza a erytrodermie.

Lupénka jako systémová choroba.

Lupénka je někdy označována jako systémová choroba, protože má řadu komorbidit. Nejedná se ale o postižení jiných orgánů lupénkou jako takovou, jde buď o choroby s podobnou patogenezi nebo o choroby vznikající v důsledku chronických závažných zánětlivých změn. Častá je asociace s Crohnovou chorobou či ulcerózní kolitidou, diabetes mellitus II. typu, hyperlipoproteinemií, ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí, obezitou, hepatopatií, dnou a depresí.

Prognóza. Psoriáza je chronická kožní choroba, která může mít významný vliv na kvalitu života. Je charakterizována remisemi a exacerbacemi. Pacient se musí naučit žít s chorobou a s její léčbou tak, aby minimálně negativně

ovlivňovala jeho život. Když je třeba, je vhodné konzultovat psychologa, eventuálně psychiatra.

Základní principy, režimy a cíle systémové léčby

Základní principy, režimy a cíle celkové léčby lupénky jsou stejné jako u lokální léčby. Nejsou proto v tomto článku znovu rozebírány.

Fototerapie

Fototerapie a fotochemoterapie zaujímají v léčbě lupénky velmi významné místo. V poslední době jsou řazeny na úroveň systémové léčby. V současnosti se u psoriázy doporučuje začít 311 nm pro dokumentovanou vysokou účinnost a bezpečnost. U těžkých případů je lékem první volby celková PUVA. Ta má ve většině studií mírně vyšší účinnost než 311 nm a také delší remisi. Má ale vyšší incidenci nežádoucích účinků. Dlouhodobá udržovací terapie se v současnosti nedoporučuje pro žádné léčebné spektrum (2). **Zářiče** jsou celotělové i lokální, které umožňují cílenou terapii jen nejvíce postižených lokalit. V současné době se v **mechanismu účinku** zdůrazňují mechanismy imunomodulační až imunosupresivní. Především je to indukce apoptózy keratinocytů, T lymfocytů, dendritických buněk a makrofágů a tvorba cytokinů (2). Z **UVB záření** je možno užít širokospektré UVB (broad band UVB), SUP (selek-

tivní UV s užším spektrem) a **UVB 311 nm** (narrow band UVB). Toto úzkospektré UVB je u ložiskové lupénky účinnější než širokospektré UVB či SUP. **Fotochemoterapie PUVA** představuje podání perorálního psoralenu, obvykle 1–2 hodiny před ozářením, s následným ozářením UVA spektrem. Psoraleny zde fungují jako fotosenzibilizátory. Fototerapii lze **kombinovat** s dalšími druhy léčby. Vždy je vhodná kombinace fototerapie s lokální léčbou. Z celkových léků se pro refrakterní lupénku doporučuje RePUVA (kombinace s celkovými retinoidy, kdy celkové retinoidy mohou až o 50 % snížit kumulativní dávku UVA záření). Dále jsou možné kombinace UVB + dehet (v článku lokální léčba lupénky popisovaná Goeckermanova metoda), UVB + cignolin (v článku lokální léčba lupénky popisovaná Ingramova metoda), UVB + deriváty vitamínu D3 a PUVA + perorální retinoidy (RePUVA- viz výše) (2). **Nežádoucí účinky** fototerapie mohou být akutní, projevující se jako erytém různé intenzity, otok až puchýře, zřídka svědění, bolest až hyperpigmentace. K chronickým nežádoucím účinkům patří aktinické stárnutí, fotoimunosuprese a fotokarcinogeneze (vznik bazaliomu, spinaliomu a sporadicky i maligního melanomu), u celkové PUVA léčby je popsána katarakta (3). **Z novinek** se nyní zkoušejí maloplošné zdroje s vysokou intenzitou záření pro léčbu jednotlivých ložisek. Jedná se o zářiče z oblasti

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

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

Doprovodná terapie:

balneoterapie a psychoterapie

*Retinoidy k léčbě lupénky (tazaroten) se do ČR nedovážejí.

**Fumaráty jsou požívané převážně v Německu, Rakousku a Holandsku.

Tabulka 2. Psoriáza dle rozsahu a intenzity (upraveno dle 1)

Závažnost	BSA*	Psoriáza	Léčba
mírná	< 5 %	lokalizovaná	lokální
středně těžká	5–10 %	diseminovaná	+ fototerapie
těžká	> 10 %	generalizovaná	+ celková

*BSA (body surface area) – procento postižení povrchu těla

SUP či MEL. Monochromatické **excimerové světlo** (MEL) má vlnovou délku 308 nm. Možností je i užití přístroje DermoDyne (400–500 nm) či fotodynamická terapie.

Celková terapie**4.1. Obecný úvod**

Systémová léčba je vyhrazena pro těžké, refrakterní případy nereagující na standardní lokální léčbu či fototerapii a pro úvodně velmi závažné případy. Vzhledem k nežádoucím účinkům současné celkové léčby a s ohledem na chronicitu choroby je nutné vždy individuálně zvážit poměr riziko/prospěšnost terapie. Celková léčba patří do rukou dermatologů dobře obeznámených a rutinně užívajících tuto léčbu. V současnosti jsou v České republice k dispozici tři léčiva **pro celkovou terapii 1. linie**: acitretin, cyclosporin A a methotrexat. **Celkovou léčbou 2. linie** jsou biologika, u nás jsou nyní registrována tato: adalimumab, etanercept, infliximab a ustekinumab.

Indikace celkové léčby jsou dobře propracovány (3). Nasazení celkové terapie zvažujeme u pacientů, u nichž je:

- středně těžká až těžká psoriáza (rozsah > 10 %; psoriáza nestabilní s brzkými exacerbacemi po ukončení léčby; těžké zánětlivé formy – erytrodermická, generalizovaná pustulózní),
- psoriáza refrakterní, kde ke kontrole nemoci nestačí lokální léčba ani fototerapie (nebo ji nelze provádět),

- psoriáza výrazně omezující pracovní schopnost a soběstačnost (včetně postižení dlaní/plosků či kloubů),
- je výrazně snížena kvalita života.

Při volbě mezi konvenčními celkovými léky není možné stanovit univerzálně použitelné pořadí. Vždy je nutno zvážit formu lupénky, komorbiditu a interní kontraindikace. Problémem všech léků této skupiny je jejich kumulativní toxicita, lékové interakce, nežádoucí účinky a různá míra účinnosti při dlouhodobém užívání. To výrazně omezuje možnost jejich užití pro dlouhodobé udržení psoriázy v remisi. Srovnání konvenčních celkových léčiv je v tabulce 4.

4.2. Acitretin

Acitretin patří do generace aromatických retinoidů. Má účinky antiproliferativní, proiferenciační (normalizace keratinizace), imunomodulační a protizánětlivé (5). Acitretin je **indikován** u těžké refrakterní lupénky různých forem. Obvyklá počáteční **dávka** je 25 mg/den, resp. 0,3–0,5 mg/kg/den. Je možno ji dle účinku po měsíci zvyšovat. Maximální dávka je 1 mg/kg/den. Lék se užívá po jídle nebo se zapíjí mlékem. Efekt u pustulózní lupénky bývá rychlý, do 2–4 týdnů, u ložiskové pomalý (výraznější efekt lze očekávat po 3 měsících). Po zhojení či stabilizaci je vhodné dávku snižovat až na nejnižší účinnou. Vhodná je kombinace s lokálními léčivy či s fototerapií 311 nm či PUVA. **Kontraindikací** je fertilní věk, těhotenství a kojení. Gravidita je kontraindikována ještě 2 roky po ukončení léčby

acitretinem. Dále je acitretin kontraindikován u těžkých postižení jater a ledvin a těžké hyperlipidemii. K běžným **nežádoucím účinkům** patří mukokutánní účinky, které jsou podobné hypervitaminóze A. Časté jsou změny v lipidovém mechanismu. K vzácným a nepředvídatelným účinkům patří potenciální hepatotoxicita a kostní toxicita, spíše než k akutní hepatální lézi dochází k prostému zvýšení hodnot jaterních testů, především u osob se steatózou a metabolickým syndromem. **Lékové interakce** má acitretin jen s tetracyklinem, při současném podání hrozí vznik intrakraniální hypertenze. Není vhodné užívání vysokých dávek kyseliny acetylosalicylové a hepatotoxických léků a látek. Nutný je pravidelný monitoring hladin tuků a jaterních testů.

Retinoidy patří vzhledem k velmi dobrému bezpečnostnímu profilu k optimálním celkovým lékům i pro dlouhodobou udržovací léčbu. Pro akutní léčbu jsou vhodné u pustulózních forem (4).

4.3. Methotrexat

Methotrexat je antimetabolit, antagonist kyseliny listové, blokující enzymy potřebné k syntéze nukleových kyselin (thymidin, inozin). Byl prvním celkovým lékem zavedeným u lupénky. Mechanismus účinku je dán jak antiproliferativním působením, tak především účinky imunomodulačními, resp. protizánětlivými, jako je inhibice IL-1, IL-6, TNF α , inhibice LTb4 (leukotrienu B4), PGE2 (prostaglandinu E2), inhibice migrace neutrofilů, indukce apoptózy lymfocytů, inhibice neovaskularizace apod. (4). Methotrexat je **indikován** u těžké refrakterní lupénky. Nejčastěji se používá při současném kožním a kloubním postižení. Má být užíván nalačno nebo 1–2 hodiny po jídle, buď 1x týdně (anglická škola) nebo častěji rozděleně do 3 dávek po 12 hodinách (americká škola). Začíná se obvykle **dávku** 7,5 mg týdně, dávka je navyšována po 2–4 týdnech o 2,5 mg do maximální dávky 25–30 mg týdně. Může být aplikován také intramuskulárně či subkutánně 1x týdně, zde je výhodou lepší biologická dostupnost a nepřítomnost zažívacích obtíží. Methotrexat má pozvolný nástup účinku. U většiny pacientů se první zlepšení objeví až po 1–2 měsících, výraznější pak až v průběhu dalších dvou měsíců. Methotrexat je **kontraindikován** u žen i mužů ve fertilním věku plánujících rodinu, u gravidních a kojících, u hepatopatií, závažných chronických infekčních chorob, u závažných hematologických onemocnění, nádorů, nespolečných pacientů včetně alkoholiků a jiných závislostí. Lze jej **kombinovat** se všemi lokálními léčivy, kombi-

Tabulka 3. Výhody a nevýhody fototerapie a jednotlivých celkových léčiv u lupénky (upraveno dle 1)

Léky	Výhody	Nevýhody
fototerapie	velmi dobrá účinnost, kosmetický efekt	časová náročnost, dlouhodobá rizika ultrafialového záření
methotrexat	snadné týdenní užívání, efekt i na PsA, cenově výhodný	pomalý nástup účinku, spíše morbiditický VÚ: játra, krvetvorba
acitretin	snadné denní užívání, efekt i na pustulózní a erytrodermickou psoriázu, na ložiskovou v kombinaci s FT	u ložiskové psoriázy morbiditický VÚ: chelilitidy aj. NÚ: játra, lipidy
cyclosporin A	rychlý nástup účinku, snadné denní užívání, efekt i na PsA	VÚ: cefalea, parestezie aj. NÚ: hypertenze, ledviny
biologika	komfortní dávkování, středně až rychlý nástup efektu, netřeba intenzivní lokální léčby, efekt i na PsA	parenterální aplikace, nákladnost VÚ: aplikační reakce, cefalea aj. NÚ: infekce, riziko aktivace latentní TBC, potencionálně lymfomů

FT = fototerapie, PsA = psoriatická artritida, VÚ = vedlejší účinky, NÚ = nežádoucí účinky

nace s fototerapií či cyclosporinem A je možná ve výjimečných případech, kombinace s acitretinem se nedoporučuje vůbec. Nežádoucí účinky jsou relativně časté a jsou závislé na dávce. Může se objevit únava, bolest hlavy, nauzea, někdy až anorexie, zvracení, zimnice, horečka, závratě, neostře vidění. Lze jim předcházet podáním kyseliny listové 20 mg 1x týdně 24 hodin po užití poslední dávky. Nejzávažnější je riziko myelosuprese. K vzácným nežádoucím účinkům patří výpad vlasů, svědění kůže, oživení ložisek anamnestické fotodermatitidy, cystitida, vznik kožních karcinomů a lymfomů a pneumonie. Kumulativní dávka nad 4–6 g zvyšuje riziko hepatotoxicity a jaterní fibrózy. Jaterní biopsie je nyní doporučována při kumulativní dávce 1,5 g jen u rizikových pacientů, u ostatních až po dosažení 3,5 g (6). Nezbytné je pravidelné monitorování, především krevního obrazu a jaterních testů, velmi intenzivně především po nasazení léku. U mužů i žen je nutná antikoncepce během léčby a 3–6 měsíců po vysazení.

Methotrexat je tradiční celkový lék, používaný a prověřený v léčbě lupénky již přes 40 let, je vhodný i k dlouhodobé léčbě. Má optimální poměr účinnosti/snášenlivosti/cena (4).

4.4. Cyclosporin A

Cyclosporin A je cyklický, lipofilní deka-peptid izolovaný z houby *Tolypocladium inflatum*. Je relativně selektivním imunosupresivem, bez myelosupresivních účinků. V praxi se užívá již přes 25 let. Mechanismus účinku je dán především inhibicí kalcineurinu, což vede k inhibici aktivity T lymfocytů, dále B lymfocytů, makrofágů, Langerhansových buněk, mastocytů, a inhibici sekrece prozánětlivých cytokinů, zejména IL-2 (dále IL-3, 4, TNFα [tumor nekrotizující faktor α], IFNγ [interferon γ]). Stimuluje i produkci TGFβ (tumor growth factor β), který má i stimulační vliv na tvorbu vaziva (7). Kontraindikace k nasazení jsou malignity, těžké poškození ledvin či jater,

nekontrolovaná hypertenze, imunodeficit, gravidita, laktace a těžké infekce. Doporučená dávka je obecně 2,5–5 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek. Začíná se dávkou nižší, ta je dle efektu eventuálně postupně navyšována. Nástup klinického efektu je velmi rychlý, do 1–2 týdnů, výrazné zlepšení je patrné po 4 týdnech. Po stabilizaci je dávka léku postupně snižována na nejnižší účinnou. Čím zánětlivější je forma lupénky, tím výraznější lze očekávat efekt. Kombinace je možná se všemi lokálními léky. Kombinace s fototerapií ani s jinými imunosupresivy či biologiky se nedoporučuje. Cyclosporin A je obecně velmi dobře snášen, přesto je možno pozorovat některé nežádoucí účinky, z nich nejčastější jsou gingivální hyperplazie, hypertrichóza, třes, zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů a častější výskyt infekcí. Mezi nejzávažnější účinky patří hypertenze a nefropatie (7). Cyclosporin A má interakce s řadou léků, obecně s léky metabolismem přes cytochrom P450. U většiny není současné podání kontraindikováno, ale je potřeba pečlivé monitorování a úprava dávek.

Cyclosporin A je vynikající celkový lék pro navození rychlé remise u lupénky. Není vhodný pro dlouhodobou udržovací léčbu (4).

4.5. Biologika

Biologika pro léčbu lupénky jsou biotechnologicky vyrobené celkové léky cíleně modifikující biologickou odpověď na molekulární úrovni (8). Zasahují cíleně do patogenetických pochodů

psoriázy. *Z období léků empirických a chorobu jen částečně kontrolujících se tak léčba lupénky dostává blíže k udržování dlouhodobé remise. Význam zavedení biologik do léčby je srovnáván k zavedení kortikosteroidů do medicíny.* Dosavadní zkušenosti svědčí pro to, že biologika mají podstatně méně nežádoucích účinků než stávající celkové léky a na rozdíl od nich nevykazují známky lékových interakcí ani rizik kumulativního toxického působení při dlouhodobém působení. Tyto údaje podporují možnost dlouhodobého používání. Aplikují se pouze parenterálně. Představují novou éru v léčbě psoriázy. Léčba biologiky může být v České republice prováděna jen v několika schválených centrech.

V současné době jsou k biologické léčbě chronické ložiskové lupénky schváleny čtyři preparáty, které ovlivňují cytokiny účastnící se v patogenezi psoriázy. Jde o tři léky působící **proti tumor nekrotizujícímu faktoru α** (TNFα), což je prozánětlivý cytokin tvořený mnoha buňkami včetně keratinocytů. Adalimumab a infliximab jsou monoklonální protilátky proti TNFα, etanercept je fúzní protein TNF receptoru s Fc částí IgG. Novější ustekinumab působí na **cytokiny IL-12 a IL-23**, které mají společnou proteinovou subjednotku p40 a jsou secernovány aktivovanými dendritickými buňkami. Dle posledních doporučení se již i tento lék dostává na stejnou úroveň s ostatními biologiky (9, 10). **Adalimumab** je plně humánní monoklonální protilátka vázající se na solubilní i transmem-

Tabulka 4. Přehled konvenčních celkových léčiv (upraveno dle 4)

Lék	Rychlost účinku	Účinnost zhojení	Dlouhodobá účinnost/bezpečnost	Omezení délky léčby	Toxická/imunosuprese Nežádoucí účinky
acitretin	+ / ++	++	+++	bez	0/+ játra, lipidy, teratogenní
methotrexat	+ / ++	++ / +++	++	bez, resp. do 4 g	+++ / +++ kostní dřeň, játra, mutagenní
cyclosporin A	+++	+++	-(rizika)	1–2 roky	+++ / +++ nefrotoxicita

bránový TNF α . Podává se v dávce 80 mg subkutánně na začátku terapie, 40 mg za týden a dále pak 40 mg každý druhý týden. **Etanercept** je plně humánní solubilní fúzní protein, který váže s vysokou afinitou TNF. Zahajuje se nejčastěji dávkou 50 mg 2x týdně, později se aplikuje 50 mg 1x týdně. Jako jediný z biologik je doporučen k léčbě těžké psoriázy dětí ve věku od 6 let v dávce 0,8 mg/kg jednou týdně (11). **Infliximab** je chimérická (humánní-myší) monoklonální protilátka, která se váže s vysokou afinitou specificky na solubilní a transmembránový TNF α . Podává se intravenózně v dávce 5 mg/kg v centru ve zdravotnickém zařízení. Lék se aplikuje ve 2hodinové infuzi v 0., 2. a 6. týdnu, dále pak v osmítýdenních intervalech. **Ustekinumab** je plně humánní monoklonální protilátka IgG1 κ , která působí jako inhibitor IL-12 a IL-23. Aplikuje se pacientům v dávce 45 mg (při hmotnosti pacienta do 100 kg) nebo 90 mg (při hmotnosti pacienta nad 100 kg) subkutánně v 0., 4. a 12. týdnu a dále každých 12 týdnů. Je aplikován v centru.

Indikace k podání biologické léčby (11). Kritériem pro podání biologik je přítomnost závažné ložiskové psoriázy (tj. středně těžké až těžké), která je definována PASI > 10 (Psoriasis Area and Severity Index- speciální index pro určení rozsahu a závažnosti lupénky) nebo BSA > 10 (Body Surface Area, procento postižení povrchu těla) a DLQI > 10 (Dermatology Quality of Life Index- speciální dotazník kvality života). Výjimečně lze zvážit nasazení biologika i u pacientů s postižením způsobujícím značné funkční a psychické obtíže (i při nesplnění výše uvedených kritérií), jako je např. úporná lupénka dlaní, plosek, obličej, křtice a podobně. Současně je třeba splnit alespoň jednu z následujících podmínek: I. Fototerapie nebo jiná standardní systémová léčba je kontraindikována nebo nemůže být použita vzhledem k předpokládanému vývoji lékové toxicity. II. Standardní systémová léčba není tolerována. III. Standardní systémová léčba je neúčinná. IV. Souběžná onemocnění předem vylučují možnost použití systémové léčby. V. Závažná, nestabilní, život ohrožující psoriáza. **Kontraindikace** u všech anti-TNF preparátů jsou shodné: srdeční selhání NYHA III.–IV., tuberkulóza či jiná závažná infekce, alergie na přípravek, demyelinizační nemoci, maligní tumory, lymfoproliferativní choroby, vážné jaterní nemoci, těhotenství, kojení. Během léčby nesmí být podány živé vakcíny. Absolutní kontraindikací pro léčbu ustekinumabem jsou tuberkulóza či jiná závažná infekce, alergie na přípravek, maligní onemocnění, těhotenství a kojení. Během léčby také nesmí být podány živé vakcíny (11).

Nežádoucí účinky biologické léčby jsou vzácné, nejčastěji je zvažováno riziko vzniku infekcí či tumorů. Proto je před zahájením léčby nutné řádné prošetření, zejména se zaměřením na možnost latentní tuberkulózy. Podrobnější rozbor léčby lupénky biologiky přesahuje rozsah tohoto článku.

4.6. Jiná celková léčba

Fumaráty. Estery kyseliny fumarové, tzv. fumaráty, jsou velmi často užívanými léky v Německu, Holandsku a Rakousku. Používají se od roku 1959 a nejeví rizika dlouhodobé kumulativní toxicity či rizika nádorů. Primární mechanismus účinku je dán interakcí s intra- a extracelulárními thioley, zejména glutathionem. To vede v konečném důsledku k inhibici transkripce intracelulárních mediátorů (např. TNF- α nebo IL-8) a adhezních molekul (např. E-selektinu, ICAM-1 [intercellular adhesion molecule-1] a VCAM-1 [vascular cell adhesion molecule-1]). Nověji byla zjištěna i inhibice diferenciac dendritických buněk. Je popisováno snížení sekrece Th1 cytokinů ve prospěch Th2 cytokinů (5). Nejúčinnější se zdá být dimetylfumarát. Vzhledem k tomu, že fumaráty nejsou v České republice registrovány, nejsou v tomto článku blíže zmiňovány.

Imunosupresiva a cytostatika. V odborné literatuře jsou referovány účinky dalších imunosupresivních a cytostaticky působících léků u lupénky. Jsou to hydroxyurea, 6-thioguanin, azathioprin, 6-merkaptopurin, mykofenolát mofetil, pimekrolimus, takrolimus, sirolimus, tazaroten, bexaroten a další. Žádný z nich není v České republice registrován (kromě pimekrolimu, takrolimu a bexarotenu, ty jsou ale registrovány pro jiné indikace), proto nejsou tyto léky v tomto článku blíže zmiňovány.

4. 7. Léky k léčbě lupénky ve vývoji a zkoušení

V posledních dvou dekadách se vědecký zájem soustředil především na systémovou léčbu, a to na biologika a na tzv. „malé molekuly“, které efektivně zasahují cytokiny nebo enzymy vtažené do zánětlivých procesů účastnících se patogeneze lupénky. To bylo revolucí v léčbě, protože místo široké a nespecifické imunosuprese jsou blokovány jen klíčové mediátory vysoce exprimované u lupénky (12). Z nových systémových léčiv se vyvíjejí především nová biologika a malé molekuly, inhibitory JANUS kináz a léky s retinoidům obdobným efektem.

Janus-asociované kinázy (JAKs) jsou skupinou tyrozinových kináz zahrnujících JAK1, JAK2,

JAK3 a TAK2. Tím, že aktivují signální transduktory a aktivátory transkripce JAK/STAT, široce regulují expresi klíčových genů zprostředkovaných proliferací keratinocytů, zánět, aktivaci a přežívání buněk (13). Prvním **inhibitorem JAKs** byl tofacitinib (CP-6 90,550), který suprimuje JAK1 a JAK3, méně i JAK2 a TYK2 signální cesty. Byl vyvinut pro prevenci rejekce transplantátu a pro léčbu imunitně zprostředkovaných chorob, jako jsou revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a lupénka (14). Mezi JAKs inhibitory patří i **R348**, **CP-690,550** (tascitinib), **INCB018424** (ruxolitinib) a **CP-690,050**, které se ukázaly účinné v klinických studiích (15). **STAT inhibitory** inhibují STAT proteiny, signální transduktory přítomné v řadě buněčných procesů včetně růstu, přežívání, inflamace a diferenciac, ve zkoušení je **STA-21**, inhibitor STAT3 (12). Vyvíjených **biologických léčiv** je celá řada, za zmínku stojí především **apremilast**. Jeho velkou výhodou je perorální podání (tablety), které by mohlo být dobrou alternativou k zatím injekčně podávaným lékům této skupiny (16). **ISA247** (**voclosporin**) je **imunosupresivní lék** podobný cyclosporinu. Na rozdíl od cyclosporinu se ale ve studiích jeví bezpečnější pro dlouhodobé užití (16). K celkovým perspektivním perorálním lékům patří agonisté receptorů PPAR-glitzony, agonisté prostaglandinů a blokátory arylhydrokarbonových receptorů (AhR). Konečně se jeví slibné i léky inhibující katabolismus kyseliny retinové (retinoid acid metabolism-blocking agents; **RAMBAs**), které mohou mít efekt podobný retinoidům. **RAMBA liarozol** prokázal pozitivní efekt na lupénku ve 12týdenní studii, stejně jako **RAMBA 2. generace, talarozol**. Do jmenované skupiny patří i rambazol. Možnost jejich užití bude teprve prokázána, zřejmě však budou teratogenní (17).

Protože pokračuje **genetický výzkum** u lupénky (např. nosiči a „nenosiči“ HLA.cw*0602), lze v budoucnu předpokládat, že rozhodnutí o typu léčby bude prováděno v závislosti na genotypu, zejména u celkové léčby (17). Zavedení farmakogenetiky by bylo další revolucí v terapii.

Ostatní léčba a léčebná opatření

Ostatní léčba a léčebná opatření budou zmíněna jen velmi stručně.

5.1. Psychoterapie

Psychoterapie je velmi důležitá v léčbě mnoha pacientů postižených lupénkou. Psychosomatické faktory a psychosociální vlivy mohou působit jako provokační faktory, mohou být příčinou nestabilního průběhu lupénky

a exacerbací. Lékař by měl pátrat po možných provokačních faktorech choroby. Pokud odhalí závažnější poruchu, je vhodné konzultovat psychologa či psychiatra (18).

5.2. Životospráva a dietní opatření

Dieta. Neexistují důkazy o prospěšnosti speciálních diet. Z omezených zdrojů lze poukázat na negativní vliv alkoholu a kouření. Obecně je doporučována zdravá racionální výživa. Pokud je koincidence s metabolickým syndromem, je strava jako u jaterní či žlučnické diety, omezení konzumace masa, cukrů a případě suplementace nenasycených mastných kyselin. Vhodný je dostatečný tělesný pohyb (19).

Povolání a volný čas. Nevhodné je povolání s velkým žářem a pocením, s častým zraňováním, tlakem, třením, ve velkém chladu, s působením vody a chemikálií. Také při ostatních aktivitách a sportu je třeba se vyhnout těm, které vedou ke zraňování, tlakům, třením a dalším mechanickým provokačním vlivům (19).

Závěr

Lupénka je velmi častým onemocněním. Může mít závažný vliv na kvalitu života pacienta. V současné době je k dispozici celá řada léčebných postupů od ošetřování lokálními léky, přes fototerapii až po systémovou terapii pro nejtěžší případy. Ideální je léčba kombinovaná. Cílem terapie je získat kontrolu nad chorobou, snížit rozsah postižení, dosáhnout a udržet dlouhodobou remisi, minimalizovat

nežádoucí účinky, zlepšit kvalitu života a zabránit komplikacím, tj. rozvoji komorbidit. Není vždy reálné kompletní zhojení choroby, obvyklým cílem je dosáhnout výrazného zlepšení s minimálními vedlejšími účinky. To je potřeba objasnit pacientovi a vyvolat pozitivní přístup k chorobě a její léčbě. Výsledkem je pak spokojený pacient.

Literatura

1. Benáková N. Terapie obecně. In: Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha/Kroměříž: Triton 2007: 59–69.
2. Ettler K. Fototerapie. In: Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha/Kroměříž: Triton 2007: 102–112. Fototerapie
3. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Efficacy of Psoralen UV-A therapy vs. Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(Suppl. 3): 11–21.
4. Benáková N. Celková terapie. In: Benáková N: Terapie obecně. In: Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha/Kroměříž: Triton 2007: 117–131, 148–152.
5. Pathriana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(Suppl. 2): 23, 27.
6. Berend MAM, Sadek J, Kerkhof van de PCM, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. Dermatol Therapy 2006.
7. Dostál C, Pavelka K, Saudek F, et al. Ciclosporinum. Remedia 2005; 1: 33–52.
8. Benáková N, Štork J, et al. Léčba psoriázy biologiky. Konsenzuální doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP 2006. Čes-slov Derm 2006; 81(4): 1–11.
9. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for management of psoriasis and psoriasis arthritis. Section 6. Guidelines of care for management of psoriasis and psoriasis arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 134–174.

10. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2001. JDDG 2011; 9(Suppl. 2): S1–S95.

11. Cetkovská P, Kojanová M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. Čes-slov Derm 2012; 87(1): I–XXII.

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

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

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

15. Kwatra SG, Dabade TS, Gustafson CJ, et al. JAK inhibitors in psoriasis: a promising new treatment modality. J Drugs Dermatol 2012; 11(8): 913–918.

16. Psoriasis Treatment: What's in the Future? www.webmd.com/skin.

17. Papp KA, Gulliver W, Lynde CH W, et al. The Future of Psoriasis care. In: Papp KA, Gulliver W, Lynde CH W, et al. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. 2009; 1st edn, 89–92.

18. Pánková R. Psychoterapie v ambulantní praxi. Lékařské listy 2003; 17: 14–16.

19. Benáková N. Psoriáza v otázkách a odpovědích. Praha: Triton 2005: 128.

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2013

MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D.

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

