

Obsah

Farmakoterapie psoriázy..... 1

FARMAKOTERAPIE PSORIÁZY

Psoriáza je jedna z nejčastějších chronických zánětlivých chorob kůže. V evropských zemích postihuje kolem 2 % obyvatel. V České republice tedy odhadujeme počet lidí s psoriázou na 250 000^{2/}. Nejčastější klinickou formou psoriázy je psoriasis vulgaris, ložisková psoriáza, se kterou se setkáme až u 80 % pacientů. Jejím charakteristickým projevem je plochá červená papula, krytá snadno odlučitelnou bělavou šupinou. Pro objektivizaci a určení závažnosti psoriázy se používá měření PASI (Psoriasis Area Severity Index). Stanoví se pomocí vyhodnocení procentuálního postižení jednotlivých oblastí těla, stupně erytému, deskvamace a infiltrace jednotlivých lézí. PASI se dále používá k hodnocení úspěšnosti léčby. Například PASI 75 znamená zlepšení stavu o 75 % oproti stavu před léčbou. Rozsah psoriázy se také hodnotí pomocí BSA (Body Surface Area), toto měřítko udává v procentech postiženou plochu těla. Dle aktuálních poznatků se ukazuje, že lupénka není onemocněním pouze kožním. Je často asociována s interními chorobami, které mají buď podobný způsob vzniku, nebo jsou provázány chronickým zánětem. Ve skupině psoriatiků se častěji vyskytuje Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc). Pacienti se závažnou formou psoriázy trpí častěji metabolickým syndromem. Psoriáza svému nositeli významně zhoršuje kvalitu života.

Lupénka je onemocnění nevyлечitelné, ale léčitelné. Při volbě léčby vycházíme z posouzení závažnosti choroby, která je dána jednak rozsahem a intenzitou kožních projevů a jednak průběhem samotného onemocnění (nestabilní, aktivní psoriáza)^{3/}. V terapii lupénky máme k dispozici přípravky lokální - určené pro pacienty s mírnou až středně těžkou psoriázou. Pro závažnější případy (středně až těžká psoriáza), jež tvoří asi 30 % nemocných, je určena fototerapie a systémová léčba.

Lokální terapie

Lokální terapie je u lehké formy psoriázy využívána samostatně. U středně těžkých a těžkých forem onemocnění se používá v kombinaci s léčbou systémovou. Lokální přípravky můžeme rozdělit na preparáty podpůrné, které napomáhají v péči o nemocnou kůži, a preparáty diferentní, obsahující konkrétní účinnou látku. Do podpůrných přípravků patří **emoliencia a keratolytika**.

Emoliencia – jsou kožní externa, která mají účinky změkčující, zvláčňující, hydratují patologicky změněnou kůži a tak obnovují její narušenou bariérovou funkci. U psoriatiků jsou preferována emoliencia obsahující následující 3 složky: okluziva (snižují transepidermální ztrátu vody – TEWL, např. vazelina, lanolin, parafin, silikony), změkčovače (snižují TEWL, zlepšují obnovu kůže; patří sem lipidy nejčastěji rostlinného původu – nasycené mastné kyseliny stearová, laurová, nenasycené mastné kyseliny linolová, linoleová, ceramidy) a humektanty (látky vážající vodu ve stratum corneum, což je glycerin, sorbitol, alfa-hydroxy kyseliny). Jako emoliencia předepisujeme tedy nejčastěji vazelínu, cutilan, synderman, ambiderman a neoaquasorb buď

samostatně magistraliter nebo jako masťový základ. Velkou oblibu u pacientů mají přísady do koupele ve formě oleje – na našem trhu jsou v lékárnách dostupné např. Balneum Hermal, Linola fett olbad nebo Oilatum. Dále pacientům můžeme doporučit z celé řady kosmetických emulzí, mlék, krémů i masťů např. Lipobase Repair, Lipikar, Atoderm aj.

Keratolytika – jsou látky, které napomáhají změkčení a odstranění šupin. Na hyperkeratotické psoriatické projevy se používá kyselina salicylová v 5%–10% koncentraci ve vazelině nebo oleji. Působí keratolyticky, antipruriginózně, adstringentně, acidofilně, fotoprotektivně (externa, která ji obsahují by neměla být aplikována před fototerapií), antimikrobiálně a v souhrnu protizánětlivě. Penetruje do kůže intercelulárnímími prostory, a tím způsobuje větší penetraci současně a také následně aplikovaných extern (například kortikoidů). Při aplikaci nad 20 % tělesného povrchu vzniká riziko systémové toxicity, proto musíme pacienta o jejím používání náležitě poučit a u dětí kyselinu salicylovou aplikujeme pouze omezeně nebo se jí raději vyhýbáme.

Dalším často užívaným keratolytikem je urea, která má navíc též hydratační a antipruriginózní účinky. Nejčastěji je předepisována v 10% – 20% koncentraci v ambidermanu či cutilanu. V magistraliter přípravcích je však špatně rozpustná a nestabilní, proto je vhodnější použití hromadně vyráběných léčivých přípravků obsahujících ureu, např. Excipial U Lipolotio či Excipial U Hydrolotio, nebo kosmetické přípravky jako jsou Xerial krém, Eucerin krém, mléko a další. Slabší keratolytické a hydratační účinky mají také alfa-hydroxykyseliny (AHA), jako je kyselina mléčná, glykolová a také glycerin.

Lokální kortikosteroidy (KS) – I přes možné vedlejší účinky patří stále lokální kortikosteroidy mezi nejčastěji aplikovanou externa u pacientů s psoriázou. Zejména v léčbě psoriázy křtice, nehtů a zapákových oblastí hrají nezastupitelnou roli. V terapii lupénky jsou užívány pro svůj protizánětlivý potenciál a pro účinky antiproliferativní (antimitotické) a imunomodulační. Je však nutné zdůraznit, že nezasahují do podstaty choroby, pouze zmírňují její projevy. Mechanismus účinku je zprostředkovan vazbou na cytoplazmatické receptory keratinocytů. Do protizánětlivých účinků dále patří snížení cévní permeability, inhibice migrace zánětlivých buněk do kůže, potlačení funkce fibroblastů, endotelii a leukocytů.

K dosažení optimálního terapeutického efektu a současně k omezení nežádoucích účinků je důležitý způsob aplikace (doporučuje se 1x denně večer) a to v určitých léčebných režimech^{1/}. Nejvíce využívaná je terapie intervalová, při níž aplikujeme kortikoidy 3-4 dny po sobě s následným 3-4 denním ošetřením externem bez kortikoidů. V akutní fázi přistupujeme k terapii sestupné, kdy léčbu zahájíme silně účinným kortikosteroidem a postupně přecházíme na preparáty méně účinné, tím je možné předejít rebound fenoménu. V Evropě se dle síly účinku rozdělují kortikoidy do 4 skupin^{7/}. U chronické stacionární psoriázy je indikováno použití kortikosteroidů III. skupiny (betamethason-dipropionát a valerat, fluocinolon-acetonid, flutica-

son-propionát, methylprednisolon-aceponát, mometason-furoát, prednicarbat), výjimečně IV. skupiny (klobetasol-propionát, halcinonid), a to v masti či mastném krému. Do kšticce pak ve formě gelu, mléka nebo emulze. U akutní exantematické psoriázy a také při ošetřování projevů v zapárkových lokalizacích je vhodné použití kortikosteroidu z I. či II. skupiny ve formě emulze, mléka, měkké pasty či gelu. U torpidních psoriatických projevů se využívá aplikace KS pod okluzi, jež značně zvýší jejich penetraci. Aplikace kortikoidů na oblast obličeje (hlavně na horní víčka) a genitálu není vhodná pro výrazně vyšší penetraci (až 300krát) ve srovnání s jinými lokalizacemi. Pokud je to nezbytné, přednost dáváme kortikoidům 4. generace (nehalogenované, s vysokou protizánětlivou aktivitou, ale pouze slabým antiproliferativním účinkem). Patří sem např. hydrocortison-17-butyrat, methylprednisolon-aceponát, mometason-furoát nebo prednicarbat.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: atrofie kůže, posuny pigmentace, teleangiectazie, zpomalené hojení ran, steroidní akné, perorální dermatitida, hypertrichóza, strie, sekundární kožní infekce, dále tachyfyaxe (ztráta efektu terapie) a rebound fenomén (zhoršení po ukončení terapie na stav horší než při zahájení terapie). Nežádoucí kožní projevy můžeme redukovat využitím hromadně vyráběných kombinovaných preparátů, např. s kyselinou salicylovou či ureou (aplikace do kšticce, výrazněji zašupená ložiska), s antimykotiky (intertriginózní oblasti), s deriváty vitamínu D3 – kalcipotriolem (chronická, torpidní ložiska). Tyto kombinace jsou účinnější než monoterapie a snížíme tak spotřebu KS. Vzhledem k chronicitě lupénky je často nutné kortikoidy používat dlouhodobě a uvážlivě, proto jejich preskripce patří do rukou zkušeného dermatologa. Kombinace s fototerapií či systémovou léčbou patří do standardní komplexní terapie lupénky.

Analoga vitamínu D3 – patří mezi nejbezpečnější a neúčinnější preparáty v lokální léčbě lehké a středně těžké chronické ložiskové psoriázy. V současné době jsou na našem trhu dostupné 3 účinné látky, vyráběné hromadně v různých lékových formách. Jsou to kalcipotriol (Daivonex mast, mléko), kalcitriol (Silkis mast) a takalcitol (Curatoderm mast, emulze). Mechanismus účinku těchto látek je dán jejich vazbou na nukleární receptory. Působí antiproliferativně na keratinocyty, prodiferenčně (stimulace diferenciací keratinocytů i fibroblastů; stimulace apoptózy) a imunomodulačně.^{1/} Z hlediska účinnosti jsou tato analoga srovnatelná se středně silnými až silnými KS II.-III. skupiny, stejně nebo o něco účinnější než cignolin a výrazně účinnější než kamenouhelný dehet^{1/}. Aplikace kalcipotriolu a kalcitriolu se doporučuje 2x denně, takalcitolu 1x denně. Důležité je poučení pacienta o nanášení přípravku striktně na projevy, vzhledem k možné iritaci kůže při aplikaci perilezionálně nebo při kontaktu preparátu s nepostiženou kůží. I při lokální aplikaci dochází k absorpci z kůže a může dojít k ovlivnění metabolismu kalcia. Proto jsou doporučena denní množství, jež by neměla být překročena^{1/}. Kvůli možnému zvýšení absorpce nemají být analoga vitamínu D3 aplikována v okluzi. Pokud jsou ošetřovány rozsáhlejší plochy a doba léčby je delší než 1 rok je vhodné sledování parametrů metabolismu kalcia, zejména u pacientů s nefropatiemi. U dětí od 6 let je v současné době povoleno používat pouze kalcipotriol, takalcitol může být použit od 12 let věku, O použití kalcitriolu ve smyslu citlivosti na možné toxické účinky u dětí není dostatek údajů a proto by jim neměl být podáván. Analoga vitamínu D3 se v lokální terapii nejčastěji využívají v kombinaci s kortikoidy (např. analoga ve všední dny, KS o víkendy). V poslední době je velmi oblíbená fixní kombinace kalcipotriolu s betamethason-dipropionátem, aplikace pouze 1x denně, na noc, vhodná zejména na chronická torpidní ložiska. Velmi účinná je i lokální léčba současně s fototerapií UVB 311 či PUVA, kdy analoga aplikujeme až po ozáření pro jejich mírný fotoprotektivní efekt.

Lokální retinoidy – lokálním retinoidem určeným k léčbě psoriázy je tazaroten. Patří do 3. generace retinoidů, mezi polyaromatické. Svou vazbou na jaderné receptory RAR beta a RAR gama ovlivňuje diferenciaci keratinocytů směrem k normalizaci, dále má účinky antiproliferativní a protizánětlivé. Je dostupný ve formě gelu, v 0,05% a 0,1% koncentraci. Určen je k léčbě mírné až středně těžké ložiskové psoriázy, příznivý účinek byl popsán i v terapii psoriázou postižených nehtů. Doporučená aplikace je 1x denně na noc, důsledně pouze na psoriatická ložiska. Iritiční potenciál tazarotenu lze zmírnit kombinací s kortikoidy. Výhodná je i kombinovaná léčba s analogy vitamínu D3 a s fototerapií. Vzhledem k teratogenitě retinoidů a jejich kostní toxicitě nemá být tento preparát podáván gravidním a kojícím ženám a dětem. V ČR v současnosti není registrován žádný hromadně vyráběný léčivý přípravek s obsahem tazarotenu.

Cignolin – představuje přes 125 let známý, doslova klasický a dodnes osvědčený lék na psoriázu. V Anglii je známý pod názvem ditranol, v USA antralin. V buňkách psoriatického ložiska vyvolává tzv. oxidační stres – produkci volných kyslíkových radikálů a dále poškozuje mitochondrie, čímž je blokován zdroj buněčné energie. Má účinky antiproliferativní – působí selektivně na buňky s intenzivní mitochondriální aktivitou. Není mutagenní ani kancerogenní. Je špatně rozpustný ve vodě, snadno oxiduje a ztrácí tak účinnost. Přípravuje se proto magistraliter v koncentracích od 0,01% do 5% v hydrofobním základu, do směsi je nutné přidat jako antioxidační činidlo 2% kyselinu salicylovou a ke zmírnění iritativního potenciálu lze přimístit ještě 5% liquor carbonis detergens. Je nutné ho aplikovat striktně na psoriatická ložiska, okolí je vhodné vykryt zinkovou pastou. Jeho hlavní indikací je chronická ložisková středně těžká a těžká psoriáza. V léčbě se začíná s nižší koncentrací, která se postupně zvyšuje. Nejčastěji se využívá k tzv. minutové terapii, kdy se obvykle začíná s koncentrací 1% na 15-20 minut a stoupá se až k 3% koncentraci v týdenních intervalech. Dále je ho možno kombinovat s fototerapií (tzv. Ingramova metoda). Tento preparát se k ošetřování pacientů využívá zejména za hospitalizace či ve stacionářích. Vzhledem k jeho nízké stabilitě (snadná oxidace) je nutno ho chránit před světlem, vzduchem, alkáliemi a kontaktem s kůží (aplikovat pomocí špachtle). Dále barví kůži i nehty dohněda, při aplikaci do kšticce zabarvuje i vlasy, může barevně znehodnotit oděv a prádlo.

Kamenouhelný dehet (pix lithantracis) - je dalším externem určeným k léčbě chronické ložiskové psoriázy převážně za hospitalizace. Ve 20. století, zvláště před érou kortikoidů, byl v dermatologii kamenouhelný dehet, pro své mnohostranné účinky (antiproliferativní, protizánětlivé, protisvědivé, antimikrobiální, keratoplastické) hlavním lékem v zevní terapii. Vzhledem k vysokému obsahu polycyklických aromatických uhlovodíků (zejména benzpyrenu, jemuž jsou přisuzovány kancerogenní účinky), dále pro nežádoucí účinky fototoxické a nefrotoxicke bylo v roce 2002 v souladu s legislativou Evropské unie (EU) doporučeno výrazné omezení kamenouhelného dehtu v zevní terapii. V praxi se dosud používá pix lithantracis v 5% koncentraci (dle EU doporučena aplikace ve formě past nebo mastí na maximálně 20 % tělesného povrchu po dobu nejdéle 4 týdnů). Monoterapie samotným pixem je považována za obsolentní, využívá se kombinací s kortikoidy, kyselinou salicylovou nebo s fototerapií (Goeckermanova metoda, která v současné době zažívá renesanci zejména v USA)^{1/}. Pix zapáchá, irituje, barví kůži i oděv. Z dalších nežádoucích účinků může způsobit v místě aplikace folikulitidu či akné (acne picea). Kontraindikován je u těhotných a kojících žen. Slabší účinky léčebné i nežádoucí má liquor carbonis detergens, jež je užíván ve formě tekutých pudrů, mastí či krémů v 10%-20% koncentraci. Výraznější oblibě v léčbě psoriázy a i jiných zánětlivých dermatóz se v posledních letech těší bituminózní dehty, jejichž hlav-

ním představitelem je **ichtamol**. Vyráběný je suchou destilací bituminózních břidlic. Získáváme tak viskózní hnědočernou tekutinu charakteristického rybiho zápachu. Jeho kosmeticky přijatelnější varianta je světlý ichtamol – leukichtol, který neobsahuje tmavé sulfonové kyseliny a ve srovnání s tmavým ichtyolem je i účinnější, proto ho lze využít v nižších koncentracích^{8,9/}. Výraznou předností těchto látek je minimální iritační, senzibilizační a fotosenzibilizační potenciál, nejsou karcinogenní^{8/}. Jejich hlavní účinky jsou antipruriginózní, antiflogistické a antiseptické, dále antimikrobiální a antimykotické. Běžná terapeutická koncentrace je 2 %-10 % nejčastěji ve formě mastí, past, roztoků, které můžeme předepisovat magistraliter. V současné době jsou však na našem trhu k dostání celé léčebně kosmetické řady např. Ichtyocare, kde je leukichtol součástí šamponů, mýdel, krémů, lotií.

Lokální imunomodulátory – látky s protizánětlivým účinkem, byly původně určeny k léčbě atopické dermatitidy. Nicméně jejich účinků lze využít i u psoriázy, o čemž svědčí četné reference. Jedná se o makrolidová imunomodulancia. Mechanismus účinku je založen na inhibici kalcineurinu – fosfatázy, která se podílí na aktivaci T lymfocytů. Jejich účinnost odpovídá mírným až středně silným kortikoidům, ale postrádají pro kortikoidy typické nežádoucí účinky. Nejsou atrofogenní, nenastává tachyfylaxe ani nedochází k rebound fenoménu po jejich vysazení. Využívají se proto zejména k ošetření psoriatických ložisek v obličeji, včetně víček, dále na genitálu, ve flexurách. Aplikují se zpočátku 2x denně, po nástupu účinku lze frekvenci aplikace snížit na 1x denně. Na počátku léčby je nutné pacienta upozornit na možnou přechodnou iritaci (pálení, štípání, erytém). Na našem trhu jsou k dispozici tyto preparáty: takrolimus 0,1% (Protopic 0,1% mast), lze využívat od 16 let věku, takrolimus 0,03% (Protopic 0,03% mast) a pimekrolimus 1% (Elidel krém). Poslední dva lze aplikovat dětem od 2 let věku. V České republice však nejsou tyto preparáty pro diagnózu psoriázy hrazeny ze zdravotního pojištění, protože podání u pacientů s psoriázou není registrovanou indikací v ČR a pro takrolimus ani v ostatních zemích EU.

Ke komplexní zevní léčbě psoriázy patří dále **balneoterapie**, která zahrnuje jednak léčbu koupelemi (solné, dehtové, sírné, olejové a další), a jednak lázeňskou péči, včetně přímořské (talasoterapie). Je to léčba účinná, pro pacienty příjemná (má vliv i na psychiku), napomáhá deskvamaci ložisek, potencuje účinky fototerapie a zevní léčby^{1/}.

Systémová léčba

Systémová léčba je indikována u středně těžké a těžké psoriázy (rozsah více než 10 % tělesného povrchu), u lupénky s nestabilním průběhem s častými exacerbacemi, u psoriázy refrakterní, výrazně omezující práceschopnost, v případech sdružených s artropatií, u pacientů, kde ke kontrole onemocnění nestačí lokální prostředky či fototerapie. V současné době jsou v České republice k dispozici 3 preparáty pro celkovou terapii 1. linie: acitretin, methotrexát a cyklosporin A. Celkovou léčbu 2. linie představují biologika, jejichž zavedení do praxe výrazně obohatilo paletu přípravků, určených k léčbě závažných forem psoriázy, zejména z hlediska dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti. Jedním z nejbezpečnějších léků 1. linie je **acitretin**. Patří do generace aromatických retinoidů. Váže se na dvě rodiny jaderných receptorových hormonů – receptor pro kyselinu retinovou (RAR alfa, beta, gama) a na receptor X (RXR alfa, beta, gama). Retinoidy pozitivně regulují genetickou transkripci prostřednictvím RAR-RXR heterodimeru, který se přímo váže na responzivní element pro kyselinu retinovou (RARE) v promotoru aktivovaného genu^{10/}. Acitretin ovlivňuje proliferaci a diferenciaci keratinocytů, dále angiogenezi přes inhibici VEGF (vaskular endothelial growth factor), má účinky imunomodulační a protizánětlivé dané

působením na T-lymfocyty, tlumí chemotaxi a aktivaci polymorfonukleárů. Indikován je zejména u pustulózní psoriázy a psoriatické erythrodermie, kde vykazuje velmi vysokou účinnost. U těžké chronické ložiskové psoriázy se vyšší účinnosti dosahuje kombinací s fototerapií UVB 311 nm nebo fotochemoterapií PUVA (zde současně zmírňuje riziko fotokarcinogeneze). Kombinovaná léčba též umožňuje snížit dávku léku. Obvyklá počáteční dávka acitretinu se pohybuje mezi 0,3- 1 mg/kg/den, stanovuje se individuálně dle typu psoriázy. Nástup účinku je u těžších zánětlivých forem (pustulózní, erythrodermické) rychlý – do 2-4 týdnů, u ložiskové lupénky pomalejší – do 3 měsíců. Po stabilizaci onemocnění dávku postupně snižujeme na nejnižší ještě účinnou hladinu léku, což je individuální. Terapie může být ukončena u pacientů, jejichž léze se uspokojivě zhojily. Relapsy mohou být léčeny výše popsaným způsobem. Dlouhodobá léčba se u psoriázy nedoporučuje. Zkušenosti jsou s trváním léčby do dvou let.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří suchost rtů, angulární cheilitida, ragády, suchost a fragilita nosní sliznice, suchost spojivek, suchost kůže, pruritus, zvýšená citlivost vůči UV záření, ztenčení a vypadávání vlasů (zejména u postklimakterických žen), paronychia a periunguální granulace. Tyto vedlejší projevy jsou však reverzibilní a ustupují po snížení dávky. K závažnějším vedlejším účinkům patří elevace triglyceridů, cholesterolu a jaterních enzymů, což nacházíme až u poloviny pacientů. Zvýšení 2-3x nad normu není ale důvodem k vysazení léku. Nutné je zpřísnění diety (omezení tuků, cukru, alkoholu), doplnit užívání nenasycených mastných kyselin, případně zahájit léčbu hypolipidemiky. Důležité je vyšetření výše zmíněných biochemických ukazatelů před léčbou a dále jejich pravidelný monitoring (zpočátku 1x měsíčně, od 3. měsíce léčby 1x za 3-6 měsíců) v průběhu terapie. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem acitretinu je teratogenita. Je kontraindikován u gravidních a kojících žen. Pacientky ve fertilním věku musí být 1 měsíc před zahájením, po dobu léčby a ještě 2 roky po jejím ukončení zajištěny účinnou antikoncepcí. K vzácným nežádoucím účinkům patří kostní toxicita, týkající se především kalcifikace intervertebrálních ligament a vzniku hyperostóz. Při dlouhodobě opakované terapii (více než 20 let) se proto doporučuje provést kostní densitometrii. Vzhledem k riziku předčasného uzavření epifyzeálních štěrbin není acitretin nikdy lékem volby u dětí. U acitretinu byla popsána pouze jediná závažná léková interakce a to s tetracyklinem, kde hrozí rozvoj intrakraniální hypertenze a edému, a proto je společné podání kontraindikováno. Acitretin je také kontraindikován u pacientů s poškozením funkce ledvin a jater, u pacientů s diabetes mellitus a pacientů s chronicky zvýšenými hodnotami krevních lipidů.

Prvním celkovým lékem určeným k léčbě psoriázy byl **methotrexát**. Působí jako antagonist kyseliny listové, blokuje syntézu purinů a pyrimidinů a tím způsobuje pokles syntézy deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a ribonukleové kyseliny (RNA). Methotrexát příznivě ovlivňuje kloubní zánět, proto je nejčastěji indikován u psoriatické artritidy. Účelovou indikací jsou i generalizovaná pustulózní psoriáza a psoriatická erythrodermie, zde se k methotrexátu přistupuje především po selhání jiné léčby. Podáváme ho jedenkrát týdně buď jednorázově, nebo rozděleně ve 3 dávkách po 12 hodinách. Vzhledem k nežádoucím účinkům methotrexátu (zejména myelosuprese) se léčba začíná testovací jednorázovou dávkou 5 mg. Po týdnu se provede laboratorní kontrola (KO+diff., JT) a pokud jsou výsledky v normě, zahájíme léčbu počáteční dávkou 7,5 mg týdně. Tu můžeme postupně navyšovat do maximální týdenní dávky 30 mg, ale obvykle postačuje 10 mg týdně. Léčba methotrexátem nesmí být náhle ukončena vzhledem k riziku rebound fenoménu. Methotrexát se používá v kombinaci s léčbou lokální, z celkových preparátů v současné době nejvíce s terapií biologiky. Kombinace s jinými celkovými preparáty či s fototerapií se nedoporučuje.

Nežádoucí účinky methotrexátu jsou relativně časté. Do méně závažných patří únava, bolest hlavy, nevolnost, zácpa, horečka a závratě. Největším rizikem při léčbě methotrexátem je možný rozvoj myelosuprese a hepatotoxicity (především vznik jaterní fibrózy a cirhózy), které se zvyšují u pacientů s dysfunkcí ledvin (methotrexát je vylučován z těla převážně močí) a dále u diabetiků, obézních pacientů, u pacientů konzumujících alkohol a po prodělané hepatitidě. Před zahájením léčby proto provádíme laboratorní screening (KO+diff., JT, urea, kreatinin, moč +sed., clearance kreatininu, vyloučení infekčních hepatitid – HbsAg, antiHbc, antiHBs, antiHCV, nově je doporučována i plicní kontrola k vyloučení TBC). Sledování laboratorních parametrů se provádí i během léčby a to ve 2 týdenním intervalu v 1. měsíci léčby, poté 1x měsíčně a po 3 měsících terapie 1x za 3 měsíce. V případě dechových obtíží je vhodné provést RTG hrudníku. S kumulativní dávkou methotrexátu stoupá riziko hepatotoxicity, proto bylo vydáno doporučení o provedení jaterní biopsie při dosažení kumulativní dávky 1,5 g. Vzhledem k tomu, že tento výkon je zatížen poměrně velkým rizikem, rozhodnutí o provedení biopsie je konzultováno s hepatologem u každého pacienta individuálně. K omezení nežádoucích účinků a toxicity methotrexátu se vžilo současně podávání kyseliny listové (acidum folicum) a to nejčastěji v dávce 20 mg za 24 hodin po užití poslední dávky methotrexátu. Pro teratogenní a mutagenní účinky je methotrexát kontraindikovaný u žen ve fertilním věku plánujících rodinu, u těhotných a kojících žen. Mužům je během léčby a 3 měsíce po vysazení preparátu doporučována antikoncepce. Kontraindikace se vztahují i na pacienty s onemocněním jater, ledvin, s poruchou krvetvorby, u výskytu závažných infekčních chorob, např. TBC. Při terapii methotrexátem musí být pacient upozorněn na možné interakce s jinými léky, které zvyšují toxicitu methotrexátu, především nefrotoxické léky, salicyláty, nesteroidní antiflogistika, sulfonamidy a další.

Poslední z trojice celkových antipsoriatických preparátů je **cyklosporin A (CyA)**, který působí jako selektivní imunosupresivum. Mechanismus účinku je dán především inhibicí kalcineurinu^{1/}. Indikován je u těžkých forem psoriázy, zejména u pustulózní generalizované formy, psoriatické erythrodermie a artropatické psoriázy. Doporučená dávka se pohybuje mezi 2-5 mg/kg/den. V terapii lze využít 2 schémata. První (používané u stabilní ložiskové psoriázy) představuje podávání CyA v denní dávce 2,5-3 mg/kg s jejím kolísáním měsíčně o 0,5-1 mg/kg dle klinické odpovědi. Druhé schéma doporučuje terapii zahájit maximální dávkou 5 mg/kg/den a po dosažení pozitivní klinické

odpovědi ji snížit, což je vhodné využít u těžkých urgentních případů^{12/}. CyA má u psoriázy rychlý nástup účinku, do 1-2 týdnů, výraznější do 4 týdnů. Pokud na maximální dávce nedojde do 1 měsíce k dostatečnému efektu, je nutno lék vysadit. Vysazování preparátu musí být postupné, nelze je provést náhle (vysoké riziko relapsu). CyA není u lupénky určený k dlouhodobé udržovací terapii, nejčastěji se využívá k navození rychlé remise (doba léčby 3-6 měsíců) a pak se přechází na jinou formu terapie. Kombinovat lze se všemi lokálními antipsoriatiky, kombinace s jinými formami celkové léčby včetně fototerapie se nedoporučuje, pro zvýšené riziko kokancerogeneze.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky CyA patří hypertenze, nefrotoxicita a riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů. Proto je nutné před zahájením terapie a i v jejím průběhu kontrolovat krevní tlak a laboratorní hodnoty, zaměřené zejména na ledvinnou funkci. U pacientů léčených imunosupresivem je výrazně zvýšené riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů, je tedy třeba pacienty důrazně poučit o nutnosti celoročního používání fotoprotekce. Před počátkem terapie CyA se dále doporučuje provést vyšetření k vyloučení infekčních hepatitid a plicní vyšetření k vyloučení tuberkulózy. CyA je metabolizován systémem cytochromu P-450 (izoenzym CYP 3A4 a CYP3A5). Léky či jiné látky, které inhibují nebo naopak aktivují tento systém, mohou ovlivnit hladinu CyA, na což je nutné pacienty dopředu upozornit. Jsou to např. blokátory kalciových kanálů, antimykotika – ketokonazol či itraconazol, makrolidy s výjimkou azitromycinu, kontraceptiva, látky rostlinného původu obsažené např. v grepfruitové šťávě, ananasu, výtažku z třezalky tečkované.

Velkou nevýhodou výše jmenovaných systémových preparátů, zejména z dlouhodobého hlediska, je jejich kumulativní toxicita. Snažíme se jí předejít a současně i zmírnit nežádoucí projevy celkových léčiv racionálním vedením terapie. To spočívá jednak ve využití kombinací, které byly zmíněny u jednotlivých přípravků a dále v uplatňování principů rotační a sekvenční terapie. Rotační terapie spočívá v časově omezené monoterapii či kombinované léčbě s následným přechodem na jinou terapii. Po čase se léčba vrací k původní terapii. Sekvenční terapie využívá u různých léků různých vlastností, např. rychlého nástupu účinku. V 1. fázi je dosaženo řádově v týdnech rychlého ústupu projevů jedním lékem, ve 2. fázi (přechodné) trvající maximálně 3 měsíce, se úvodní lék postupně vysazuje a zavádí se lék k dlouhodobému udržení psoriázy, ve 3. fázi se tímto lékem na nízkých dávkách udržuje onemocnění v remisi^{10/}.

Dokončení v příštím čísle FI

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum. Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hýnek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomačka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101