

Farmakoterapia łuszczycy

Krystyna Romańska-Gocka

Katedra i Klinika Dermatologii Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK, Toruń

Adres do korespondencji: Krystyna Romańska-Gocka, Katedra i Klinika Dermatologii Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK, Toruń, ul. Kurpińskiego 5, 85-096 Bydgoszcz, tel. 052 585 45 39, faks 052 585 4018, e-mail: dermatol@poczta.onet.pl

Łuszczycą jest jedną z najczęściej rozpoznawanych chorób w praktyce dermatologicznej. Jest to niezakaźna choroba, grudkowo-łuszczająca, która dotyczy 1–5% populacji europejskiej, w równym stopniu kobiet i mężczyzn. Przyczyna łuszczycy pozostaje nieznaną. Na ujawnienie choroby wpływają zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne, jak i liczne czynniki środowiskowe. Wyróżnia się dwa typy łuszczycy zwykłej. Typ I, dziedziczny, z początkiem choroby przed 40 r.ż., często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym. Cechuje się występowaniem łuszczycy w rodzinie i ma wyraźny związek z niektórymi antygenami zgodności tkankowej (HLA Cw6 i DR7). Ten typ łuszczycy cechuje się cięższym przebiegiem, w porównaniu z typem II trudniej reaguje na leczenie, częściej występują nawroty i uogólnianie się zmian skórnych. Typ II to tzw. łuszczycy dorosłych, z pierwszymi objawami po 40 r.ż., ujemnym wywiadem rodzinnym i słabym związkiem z HLA [1].

Łuszczycę charakteryzują trzy główne patomechanizmy: nadmierna proliferacja komórek naskórka, tj. keratynocytów, nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów oraz stan zapalny. Istotne znaczenie w powstawaniu zmian łuszczycowych przypisuje się mechanizmom immunologicznym zależnym od limfocytów T, głównie Th1. Aktywne limfocyty T i wydzielane przez nie cytokiny są główną przyczyną indukcji proliferacji keratynocytów. Superantygeny bakteryjne i wirusowe poprzez pobudzenie receptora skórnych limfocytów, mogą stanowić istotny mechanizm migracji limfocytów T z węzłków do naskórka, indukując tym samym proces zapalny [2]. Ponadto uważa się, że osiadłe w miejscach zmienionych chorobowo limfocyty, uwalniają szereg czynników wzrostowych, indukujących proliferację keratynocytów oraz zaburzenia ich końcowego różnicowania. Według jednej z teorii kluczową rolę w etiopatogenezie łuszczycy pełni czynnik martwicy nowotworów (TNF α), który

Pharmacotherapy of psoriasis · Psoriasis is an incurable, inflammatory, chronic disease, affecting 1–5% of Europeans. It is characterized with hyperproliferation of keratinocytes and inflammatory infiltration in the epidermis and dermis. Its pathogenesis is combining of hereditary and environmental factors. This review presents the clinical manifestation of psoriasis and current concepts on the treatment methods, including topical and systemic therapies such as anthralin, corticosteroids, analogues of vitamin D₃, phototherapy, methotrexate, cyclosporin, retinoids. The recognition of psoriasis as an immune-mediated disease has led to the development of targeted biological therapies that modulate specific steps in the pathogenesis of psoriasis. The new biological therapies such as etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab, animumab were described too.

Keywords: psoriasis, clinic, treatment, topical, systemic.

© Farm Pol, 2009, 65(9): 647-654

jest wytwarzany przez wiele komórek nacieków zapalnych i odpowiada za powstanie wczesnych zmian zapalnych i pobudzenie limfocytów Th1, wzmacnia proliferację i różnicowanie limfocytów B oraz proliferację limfocytów T, wzmacnia angiogenezę w skórze i wykazuje wiele innych działań, korelując z aktywnością łuszczycy [2].

Cechą charakterystyczną łuszczycy jest 8-krotne skrócenie cyklu komórkowego. W naskórku zdrowym, wędrówka komórek z warstwy podstawnej do rogowej trwa 28 dni, podczas gdy w łuszczycy 3–4 dni. Naskórek ma objętość cztery do sześciu razy większą w porównaniu ze skórą zdrową. Zwiększona jest liczba keratynocytów, a poszczególne komórki są większe. Zwiększona jest zarówno synteza DNA, jak też aktywność mitotyczna [3].

Ważną rolę w wyzwalaniu i zaostrzaniu objawów łuszczycy odgrywają czynniki endogenne.

Wysiewy łuszczycy są często spowodowane zakażeniem różnymi drobnoustrojami, przede wszystkim paciorkowcami i gronkowcami. Wydaje się, że paciorkowce mogą stymulować wysiew zmian łuszczycowych w mechanizmie zależnym od superantygenu. U dzieci, związek ten jest szczególnie wyraźny. W 26–97% przypadków ostry wysiew zmian łuszczycowych u dzieci poprzedza infekcja paciorkowcowa. Do leków zaostrzających łuszczycę zalicza się: leki przeciwmalaryczne, beta-blokery, lit, amiodaron, progesteron, inhibitory acetylocholinesterazy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i cymetydynę (10). Inne czynniki zaostrzające to ciąża i poród, menopauza, urazy skóry, alkohol, palenie papierosów, hipokalcemia oraz stresy [4, 5].

U pacjentów z łuszczycą podkreśla się też zwiększone ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych (cukrzyca), a także chorób serca (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca). U chorych na łuszczycę występuje ponadto znamienne wyższy poziom cholesterolu i trójglicerydów. Uważa się, że ryzyko to jest związane z trybem życia chorych na łuszczycę: brak ruchu, zwiększone spożycie alkoholu i papierosów [6, 7].

Obraz kliniczny

Pierwotnym wykwitem w łuszczycy jest czerwona grudka pokryta srebrzystą łuską. Wykwity mogą występować w każdej okolicy ciała. Po zdrapaniu łuski z powierzchni grudki, łuski odpadają, tworząc cienkie płatki przypominające zeszkrobiny ze świecy (objaw świecy stearynowej). Kliniczne objawy łuszczycy różnią się znacznie u poszczególnych pacjentów, od pojedynczych wykwitów do uogólnionych zmian. Z tego powodu wyróżnia się różne postacie morfologiczne łuszczycy. Łuszczycza kropelkowata (drobnogrudkowa) cechuje się licznymi, małymi wykwitami, o średnicy kilku milimetrów, które wysiewają się nagle, często 2–3 tygodnie po zakażeniach paciorkowcowych gardła i migdałków podniebnych. Ta postać występuje szczególnie często u dzieci i jest zazwyczaj pierwszą manifestacją łuszczycy zwykłej. Pierwszy wysiew łuszczycy dziecięcej ma

miejsce zazwyczaj w wieku 8–12 lat [8, 9]. Łuszczycza pieniążkowata cechuje się występowaniem blaszek o średnicy kilku centymetrów, szczególnie na łokciach, kolanach, pośladkach, tułowiu i owłosionej skórze głowy. O łuszczycy geograficznej mówimy wtedy, gdy wiele wykwitów zlewa się w rozległe powierzchnie tworząc wzór przypominający mapę. Do nietypowych odmian łuszczycy zalicza się erytrodemię łuszczycową, łuszczycę krostkową i łuszczycę stawową. Erytrodemia łuszczycowa charakteryzuje się uogólnieniem zmian chorobowych. Jest to ciężki stan zapalny skóry całego ciała, skóra jest żywo czerwona i złuszcza się na całej powierzchni. Czynnikiem wyzwalającym erytrodemię łuszczycową może być zbyt agresywne leczenie miejscowe lub naświetlanie promieniami UV we wczesnym okresie choroby, a także odstawienie doustnej steroidoterapii, która od dawna nie jest akceptowaną formą leczenia łuszczycy [3]. Odmiana krostkowa łuszczycy dłoni i stóp charakteryzuje się licznymi krostkami na podłożu rumieniowo-złuszczającym, natomiast uogólniona łuszczycza krostkowa jest jedną z najcięższych odmian łuszczycy, w której wysiew krost jest uogólniony, ze spełzaniem naskórka i ciężkim stanem ogólnym. Do ciężkich odmian łuszczycy należy też łuszczycza stawowa. Najczęstszym objawem jest zajęcie paliczków, stawów krzyżowo-biodrowych i bolesność w obszarach przyczepów ścięgien, jednak w obrazie klinicznym zdarzają się znaczące różnice. Choroba może powodować zapalenie stawów, w konsekwencji prowadząc do ich deformacji, upośledzenia sprawności ruchowej a nawet inwalidztwa [3].

Łuszczycza ma kilka charakterystycznych lokalizacji. Klasyczne miejsca występowania to łokcie i kolana, co tłumaczy się narażeniem na urazy, podobnie jak zajęcie paznokci. Powszechnym miejscem lokalizacji jest owłosiona skóra głowy, dotyczy 50–80% pacjentów [10]. Jest to często pierwsza lokalizacja zmian chorobowych, a złuszczający się naskórek jest mylnie rozpoznawany jako tępież. Łuszczycza często dotyczy fałdów skórnych i okolic o wzmożonej potliwości (pachy, pachwiny, fałd pod piersiami, pępek, szpara międzypośladowa). Na tych obszarach łuski są zazwyczaj nieobecne, dominuje rumień. U ponad 30% chorych łuszczycza dotyczy także okolic płciowych, a u niemal 30% twarzy. Zmiany często lokalizują się także na dłoniach i stopach. Zmiany na paznokciach występują u 30–50% chorych, obejmują zazwyczaj wiele płytek, częściej rąk niż stóp [11]. Najbardziej charakterystycznym objawem zajęcia macierzy paznokcia jest powstawanie punkcikowatych dołków w płytce paznokciowej (objaw napařtka), a najpewniejszym objawem zajęcia łożyska paznokcia jest obecność przeświecających przez płytkę plamek koloru żółtobrazowego (objaw plamy olejowej) [12]. Inne możliwe zmiany płytek paznokciowych to ścięczenie i nadmierna kruchość, rozwarstwianie się płytek,



Łuszczycza zwykła

nadmierne rogowacenie pod paznokciowe, linijne wykwity pod paznokciowe, a nawet onycholiza [13].

Świąd nie jest typowym objawem towarzyszącym łuszczycy, odczuwa go jednak 67–95% chorych w okresie zaostrzenia zmian skórnych [14].

Łuszczycyca ma bardzo różny przebieg. Niekiedy poszczególne wykwity utrzymują się latami, w innych przypadkach nowe wykwity zastępują stare, w najrzadszych przypadkach remisja utrzymuje się przez wiele lat.

Łuszczycyca wpływa bardzo negatywnie na jakość życia pacjentów, zaburza codzienne funkcjonowanie i stosunki międzyludzkie u ponad 80% chorych. Pacjenci przeżywają silne negatywne emocje związane z wyglądem zmienionej chorobowo skóry. Są to przede wszystkim odczucie posiadania skazy, oczekiwanie odrzucenia, uczucie winy i wstydu, wrażliwość na opinię innych. Wielu pacjentów unika uprawiania sportu, pływania i opalania czy wizyt u fryzjera. Około 50% chorych uważa, że choroba jest główną przyczyną zahamowań w ich życiu płciowym [14, 15]. Zaburzenia wynikające z braku akceptacji choroby to lęki, depresja i niepokój.

Leczenie

Ze względu na uwarunkowania genetyczne łuszczycy, nie jest możliwe całkowite i trwałe wyleczenie, a nawroty choroby są regułą. Ponadto leczenie jest wyłącznie empiryczne, ponieważ jej prawdziwa przyczyna pozostaje nieznaną. Dostępna jest cała gama leków stosowanych miejscowo i ogólnie, w celu usunięcia łusek, spowolnienia tempa przemiany keratynocytów, poprawienia różnicowania komórek, zahamowania zapalenia i leków wpływających na kompleksowe reakcje immunologiczne. Należy wybrać taką metodę leczniczą, aby z jednej strony umożliwiła kontrolowanie przebiegu choroby, maksymalnie ograniczając jej negatywny wpływ na życie pacjenta, a z drugiej strony, aby skutki uboczne długotrwałego leczenia były jak najmniejsze [16].

Postępowanie w łuszczycy obejmuje leczenie miejscowe, ogólne i fototerapię, w zależności od stopnia nasilenia zmian skórnych oraz przebiegu choroby i częstości nawrotów. Ciężkość łuszczycy określa się na podstawie przedmiotowo stwierdzanej rozległości choroby. Podstawowym celem leczenia jest osiągnięcie możliwie jak najdłuższego okresu remisji.

70% chorych na łuszczycę jest leczonych miejscowymi preparatami. Badania ankietowe pacjentów wykazują trudności z akceptacją leczenia miejscowego, w szczególności preparatami kwasu salicylowego, dziegci i antraliny, ze względu na ich nieprzyjemny zapach, lepkość, wywoływanie podrażnienia skóry, brudzenie odzieży i czasochłonność terapii. Najlepiej tolerowanymi preparatami miejscowymi są pochodne witaminy D oraz kortykosteroidy miejscowe [15].

Do najczęściej zapisywanych leków w Europie należą analogi witaminy D (63%), kortykosteroidy (57%), kwas salicylowy (17%) i retinoidy (4%). U 42% chorych terapia miejscowa jest kojarzona w leczeniu ogólnym takim jak fototerapia (36%), leki doustne (38%) lub leczenie alternatywne, takie jak kąpiele słoneczne i morskie [15]. Aż 39% pacjentów z łuszczycą przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich [17]. Stosowanie się do zaleceń lekarza jest przestrzegane najczęściej we wczesnej fazie choroby i jest bardziej prawdopodobne, jeżeli lek jest stosowany miejscowo tylko raz na dobę. Mały odsetek pacjentów stosuje się do zaleceń długoterminowej terapii miejscowej, rzadko stosuje również leki miejscowe dwa razy dziennie [14, 17]. Zwiększenie skuteczności leczenia miejscowego można uzyskać zmniejszając do minimum ilość stosowanych leków i edukując pacjenta, ponieważ obawa przed wystąpieniem objawów ubocznych jest jedną z przyczyn nieprzestrzegania zaleceń [14].

Leczenie łuszczycy ma na celu: ustąpienie zmian klinicznych, utrwalenie remisji, zapobieganie powikłaniom prowadzącym do rozwoju ciężkich postaci choroby, przywrócenie sprawności życiowej i zawodowej. Leczenie powinno być indywidualnie dobrane do każdego pacjenta. W pierwszym etapie leczenia stosuje się preparaty keratolityczne, usuwające łuskę, zawierające 5–10% kwasu salicylowego lub mocznika, zazwyczaj przez 1–3 dni. Usunięcie łusek jest konieczne przed leczeniem większością preparatów zewnętrznych, z wyjątkiem pochodnych witaminy D3, ponieważ są one inaktywowane przez kwas salicylowy [16].

W drugim etapie leczenia miejscowego wprowadza się leki redukujące, bezpośrednio oddziałujące na nadmierną proliferację komórek naskórka i hamujące stan zapalny. W leczeniu zewnętrznym łuszczycy stosuje się cygnolinę, dziegcie, analogi witaminy D3, tazaroten i kortykosteroidy [16].

Ditranol (antralina, cygnolina) jest stosowana w stężeniach 0,03–2%, w postaci pasty lub maści (np. parafina). Działa antyproliferacyjnie oraz moduluje stan zapalny w łuszczycy, indukując kaskadę wolnych rodników w skórze [17]. Do preparatów cygnoliny dodaje się zazwyczaj 1–2% kwasu salicylowego, co zapobiega autoutlenianiu cygnoliny. Cygnolinę można stosować w leczeniu minutowym, w stężeniach 0,5–2%. Leczenie rozpoczyna się o małych stężeniach a następnie powoli się je zwiększa w zależności od reakcji skóry i efektu leczenia. Preparat наносzony jest na skórę na kilka minut, a następnie zmywany, a skóra jest natłuszczana maścią obojętną. Inna metoda polega na aplikacji cygnoliny na 12 godzin, w stężeniach wzrastających, zależnie od stanu miejscowego, zaczynając od stężenia 0,5%. Aplikacja

Kliniczne objawy łuszczycy różnią się znaczenie u poszczególnych pacjentów, od pojedynczych wykwitów do uogólnionych zmian. Z tego powodu, wyróżnia się różne postaci morfologiczne łuszczycy.

Łuszczyca ma kilka charakterystycznych lokalizacji. Klasyczne miejsca występowania to łokiec i kolana, co tłumaczy się narażeniem na urazy, podobnie jak zajęcie paznokci. Powszechnym miejscem lokalizacji jest owłosiona skóra głowy, dotyczy 50–80% pacjentów. Jest to często pierwsza lokalizacja zmian chorobowych, a złuszczający się naskórek jest mylnie rozpoznawany jako łupież.

preparatów cygnoliny w warunkach domowych jest mniej skuteczna w porównaniu z leczeniem w szpitalu, ponieważ efekt terapeutyczny widoczny jest po dłuższym czasie stosowania [17]. Ponadto cygnolina barwi i trwale niszczy odzież i z tego powodu nie jest zazwyczaj akceptowana jako metoda leczenia domowego. Najczęstsze działanie niepożądane to podrażnienie skóry, przebarwienie skóry, paznokci i włosów [18].

Dziegiec węglowe są produktem ubocznym destrukcyjnej karbonizacji i destylacji węgla. Mają właściwości antyproliferacyjne. Preparaty dziegciowe, zawierające głównie proderminę lub liquor carbonis detergens, stanowią najstarszą grupę. Dziegiec mają nieprzyjemny zapach, brudzą odzież, mogą wywoływać podrażnienie, alergię, fototoksyczność, zapalenie mieszków włosowych i skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą. Nie udowodniono rakotwórczości dziegci węglowych u pacjentów z łuszczycą, jednak w przypadku skojarzonego leczenia dziegci i PUVA są uznawane za czynnik podwyższonego ryzyka kancerogenezy [17]. Obecnie uważa się, że dziegiec stosowane w monoterapii w łuszczyce nie przynoszą żadnych istotnych korzyści [3].

Kortykosteroidy są najczęściej stosowaną grupą leków miejscowych w leczeniu ambulatoryjnym łuszczyce i ich skuteczność jest niepodważalna. Zasadniczym mechanizmem działania jest wpływ na aparat genetyczny komórki, w wyniku czego dochodzi do pobudzenia lub hamowania syntezy swoistych białek [19]. Są dobrze tolerowane, nie przebarwiają skóry i odzieży, dają szybką poprawę. Najwyższą skuteczność osiąga się krótkotrwałym, 2-tygodniowym leczeniem bardzo silnie działających preparatów, ponieważ kortykosteroidy o średniej sile działania posiadają nieznacznie skuteczną w łuszczyce [17].

Często przyczyną niedostatecznej skuteczności leczenia jest zbyt cienkie smarowanie ognisk chorobowych, dlatego wprowadzono jednostkę opuszki palca (FTU – *finger tip unit*), która jest ilością kremu lub maści wyciśniętej przez końcówkę tuby o średnicy 5 mm, nakładanej od dystalnego fałdu skórno-palcowego do czubka palca wskazującego pacjenta. Przykładowo 1 FTU zaleca się do leczenia palców, dłoni i grzbietu ręki u osoby dorosłej [20]. Zalecanie pacjentom, aby stosowali cienką warstwę kortykosteroidu wynika z obawy przed działaniami ubocznymi, co nie znajduje odzwierciedlenia w praktyce, jeżeli stosuje się je przez krótki czas [20]. Eksperci podkreślają rolę farmaceutów w informowaniu pacjenta o zasadach prawidłowego nanoszenia leku miejscowego i sugerują, że odpowiednią poradą byłoby zalecenie nanoszenia

leku w ilości wystarczającej do pokrycia zmian chorobowych, w przeciwieństwie do zalecenia szczególnie cienkiego ich aplikowania [20]. Po dłuższym okresie stosowania kortykosteroidów miejscowych występują działania uboczne, które zależą od takich czynników, jak: siła działania leku, miejsce aplikacji, podłoże preparatu, czas leczenia, częstość aplikacji [19]. Kortykosteroidy najlepiej wchłaniają się z powierzchni błon śluzowych, okolic krocza, fałdów skórnych oraz powiek. Do najsilniej działających kortykosteroidów zaliczamy propionian clobetazolu, do silnie działających preparatów należą też pirośluzan mometazonu i propionian flutikazonu. Średnią siłę działania posiadają acetonid fluocinolonu, acetonid triamcynolonu, pirośluzan mometazonu, pivalat flumetazonu, maślan hydrokortyzonu. Najłabsze kortykosteroidy to hydrokortyzon krem 1% i prednizolon. Najczęstsze działania niepożądane przewlekłej miejscowej steroidoterapii to: zanik skóry, teleangiektazje, rozstępki, trądzik posteroïdowy, odbarwienia i przebarwienia skóry, nadmierne owłosienie, zwiększenie podatności skóry na infekcje [19]. Podczas miejscowej steroidoterapii należy pamiętać o zjawisku tachyfilaksji. Polega ono na zmniejszaniu się wrażliwości na lek w trakcie przewlekłego stosowania, co jest związane z wyczerpywaniem się zdolności wiązania leku ze swoistym receptorem. Tachyfilaksja ma charakter odwracalny [21].

Zastosowanie **pochodnych witaminy D**, takich jak kalcytriol, kalcypotriol i takalcytol, w leczeniu łuszczyce plackowatej, jest dobrze udokumentowane [22]. Kalcypotriol i takalcytol są syntetycznymi analogami witaminy D₃, natomiast kalcytriol jest jej naturalnym metabolitem. Analogi witaminy D przyłączają się do receptora witaminy D. Działanie polega na hamowaniu aktywności proliferacyjnej naskórki, normalizacji różnicowania komórek epitelialnych i częściowo na działaniu przeciwzapalnym. Głównym działaniem niepożądanym jest ich ewentualny wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Dlatego, konieczne jest ograniczenie ilości preparatu i powierzchni leczonych: kalcypotriolu do 30% powierzchni skóry i 100g maści tygodniowo a takalcytolu do 10% powierzchni skóry i 35 g maści tygodniowo. Kalcytriol jest hormonalnie aktywną formą witaminy D. Ocena ogólnego bezpieczeństwa stosowania maści z kalcytriolem w dawce 3µg/g nie wykazała żadnych zaburzeń homeostazy wapniowej u pacjentów z łuszczycą zajmującą 5 do 35% powierzchni ciała. Leczenie jest skuteczne i bezpieczne w przewlekłej łuszczyce. Takalcytol jest syntetycznym analogiem witaminy D. Leczenie maścią zawierającą 4µg/g takalcytolu jest mniej skuteczne niż silnymi sterydami. Występujący w postaci emulsji takalcytol, stosowany jeden raz dziennie, jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w leczeniu łuszczyce skóry owłosionej głowy. Można go również stosować na zmiany w obrębie twarzy [17].

Skojarzenie kalcypotriolu z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami zwiększa skuteczność leczenia i redukuje działania niepożądane. Ponadto, dołączenie kalcypotriolu do fototerapii i leczenia ogólnego redukuje skumulowane dawki promieniowania UV i leków stosowanych ogólnie. Dostępny jest dwuskładnikowy preparat kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu.

Tazaroten jest syntetycznym, acetylenowanym retinoidem, reprezentującym trzecią generację syntetycznych retinoidów. Jest pierwszym syntetycznym retinoidem stosowanym w miejscowej terapii u chorych z łuszczycą plackowatą. Retinoid ten wykazuje selektywne powinowactwo do receptora dla kwasu retinowego, charakteryzuje się działaniem antyproliferacyjnym i przeciwzapalnym. Prowadzi do normalizacji nieprawidłowego różnicowania keratynocytów. Jest dostępny w postaci żelu i kremu 0,05 i 0,1%, stosowany jest raz dziennie. Przeciętny okres leczenia to 12 tygodni [17]. Do najczęstszych działań niepożądanych należy pieczenie, rumień i łuszczenie się skóry [23].

Inhibitory kalcyneuryny stworzono z myślą o miejscowym leczeniu atopowego zapalenia skóry. Zaliczamy do nich takrolimus maść i pimekrolimus krem. Są skuteczne i dobrze tolerowane w leczeniu łuszczycy fałdów skórnych i twarzy. W pozostałych przypadkach łuszczycy nie są skuteczne [24].

W **leczeniu łuszczycy skóry owłosionej głowy**, podstawową rolę odgrywa leczenie miejscowe. Zazwyczaj składniki aktywne występują w podłożu płynnym (szampony, żele, lotiony, pianki, emulsje, oliwki). Używane składniki aktywne to: związki keratolityczne, dziegcie, cygnolina, retinoidy, kortykosteroidy i pochodne witaminy D3 [16]. W celu usunięcia warstwy łusek stosuje się kwas salicylowy 10% w tłustym podłożu lub preparaty dziegciowe, następnie stosuje się leczenie redukujące. Środki te działają znacznie szybciej, jeżeli zastosuje się tzw. prostą okluzję, czyli okryje głowę ręcznikiem lub czepkiem kąpielowym na kilka godzin. Miejscowe kortykosteroidy pozostają podstawowym lekiem w terapii łuszczycy skóry owłosionej głowy od ponad 20 lat. Głównym celem leczenia jest zahamowanie proliferacji naskórka, zmniejszenie stanu zapalnego i działanie immunomodulujące [25]. Efekt działania jest bardzo szybki, jednak ze względu na ryzyko działań niepożądanych przy długotrwałym stosowaniu, a także zjawisko tachyfilaksji, nie należy przekraczać 4 tygodni w cyklu leczenia. Najczęściej używanym kortykosteroidem jest walerian betametazonu i propionian clobetazolu w postaci płynu i szamponu. Leczenie można kojarzyć z analogami witaminy D3 – kalcypotriolem w płynie i kontynuować terapię tą grupą leków przez 12 tygodni bez ryzyka tachyfilaksji. Na początku leczenia często występuje rumień twarzy, który przemija. Dziegcie węglowe używane są od lat w leczeniu

łuszczycy skóry owłosionej głowy, jednak ze względów kosmetycznych wielu pacjentów rezygnuje z ich stosowania. Żele i szampony zawierające dziegcie są bardzo efektywne w podtrzymywaniu remisji łuszczycy, podobnie jak żele i balsamy zawierające związki keratolityczne, głównie mocznik, działający również nawilżająco. W przypadku częstych nawrotów, leczenie miejscowe można kojarzyć z fototerapią [36].

Leczenie łuszczycy paznokci jest bardzo trudne i najczęściej nie satysfakcjonuje ani chorego, ani lekarza. Zazwyczaj stosuje się miejscowo silne preparaty kortykosteroidowe w opatrunku okluzyjnym na noc lub kombinację kwasu salicylowego z dipropionianem betametazonu. Synergistyczne działanie daje równoczesne leczenie miejscowym steroidem i analogiem witaminy D3, np. kalcypotriol krem i clobetazol krem. Obiecujące rezultaty występują po zastosowaniu lakieru do paznokci z 8% clobetazolem, który nie jest dostępny w Polsce. Inni autorzy stosują miejscowo maść z kalcypotriolem lub kalcytriolem lub 0,1% tazaroten w kremie [11, 12].

Wskazania do leczenia ogólnego łuszczycy są: zajęcie powyżej 25% powierzchni ciała, oporność zmian na leczenie miejscowe, przebieg choroby znacznie obciążający psychicznie chorego lub uniemożliwiający wykonywanie pracy zawodowej, łuszczycy krostkowa, łuszczycy stawowa, erythrodermia łuszczycowa [16]. Metody lecznicze stosowane w terapii ogólnej to: fotochemoterapia, fototerapia, retinoidy, metotreksat, cyklosporyna A, antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, balneoterapia, leki biologiczne. Leki te można stosować w różnych zestawieniach, kierując się ciężkością choroby, uwzględniając choroby towarzyszące, wiek, płeć, możliwe objawy niepożądane.

Ustępowanie objawów łuszczycy pod wpływem **promieni słonecznych** znane jest od dawna, jednak



Łuszczycy paznokci

kontrolowaną terapię można prowadzić tylko przy zastosowaniu sztucznych źródeł promieniowania nadfioletowego [27]. Naświetlania UVB 311 uznane są za najbezpieczniejszą fototerapię łuszczycy. Hamujące działanie UVB na syntezę DNA stanowi podstawę działania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy. Prowadzi do redukcji komórek proliferujących w warstwie podstawnej naskórka oraz redukcji całkowitej liczby komórek w nadmiernie proliferującym naskórku. Indukcja apoptozy komórek T może odgrywać główną rolę w osiągnięciu efektu terapeutycznego w łuszczycy. Wśród innych mechanizmów składających się na efekt terapeutyczny UVB wymienia się wpływ na cykl komórkowy, działanie przeciwbakteryjne oraz modyfikujące florę skóry, a także indukcję cytokin przeciwzapalnych i immunosupresyjnych [27]. Promieniowanie UVB o wąskim zakresie jest generalnie dobrze tolerowane. Ryzyko powstawania nowotworów po zastosowaniu długotrwałej terapii jest wciąż nieznane, lecz prawdopodobnie mniejsze w porównaniu z PUVA [27]. Fotochemioterapia PUVA polega na podawaniu fototoksycznych pochodnych furokumaryny – psoralenów, głównie 8-metoksypsoralenu w dawce 0,8 mg/kg lub 5-metoksypsoralenu w dawce 1,2-1,4 mg/kg oraz naświetlaniu promieniami UVA po 2 godzinach. Dawka początkowa UVA, zależy od fototypu skóry, wynosi zazwyczaj 0,5-1,5 J/cm². Jest to bardzo efektywna terapia ciężkich postaci łuszczycy. Odmianą tej metody terapii jest PUVA kąpielowa, polegająca na kąpeli w roztworze psoralenów (całego ciała lub rąk, stóp, przedramion, podudzi) przed naświetlaniem [28].

Metotreksat (MTX), jest lekiem cytostatykiem, antagonistą kwasu foliowego, hamuje enzym reduktazę dihydrofolianów. Jest najczęściej stosowanym lekiem systemowym w ciężkich postaciach łuszczycy w Europie. Najczęściej stosuje się go w leczeniu łuszczycy stawowej i erytrodermii łuszczycowej. Za-

wyczaj stosuje się schemat leczenia doustnego 12,5 mg jeden raz w tygodniu, w dawce podzielonej co 12 godzin (5-5-2,5 mg) i kontynuuje przez 6-8 tygodni. Równocześnie konieczna jest suplementacja kwasem foliowym, najczęściej 5 mg/d, oprócz dni, w które podawany jest metotreksat, co redukuje ryzyko powikłań hematologicznych. Najgroźniejszym ostrym powikłaniem leczenia metotrekstatem jest aplazja szpiku. Ponadto, lek może uszkadzać nerki, działać hepatotoksycznie, z wywołaniem marskości wątroby oraz działać kancerogennie. Dlatego, podczas leczenia, konieczne jest regularne wykonywanie morfologii krwi, enzymów wątrobowych i badań czynności nerek. Niektórzy

autorzy zalecają rutynowo biopsję wątroby po podaniu sumarycznej dawki 1500 mg [16, 29, 30].

Antybiotyki nie mają bezpośredniego wpływu na przebieg łuszczycy, stosuje się je jednak w postaciach choroby wywołanych czynnikami infekcyjnymi, głównie w łuszczycy wysiewnej. Lekiem z wyboru są pochodne penicyliny, stosowane przez 2 tygodnie [16].

Retinoidy stosowane doustnie w łuszczycy, są syntetycznymi, aromatycznymi pochodnymi witaminy A. Działanie polega na normalizowaniu proliferacji i różnicowania keratynocytów i ograniczeniu stanu zapalnego. Wskazaniem do ich zastosowania jest łuszczycy krostkowa, niekiedy stosuje się je w erytrodermii łuszczycowej, w łuszczycowym zapaleniu stawów, w łuszczycy dłoni i stóp. Etreinat stosuje się w dawce 0,6-1,0 mg/kg a acitretin w dawce 0,3-0,5 mg/kg. Po uzyskaniu remisji redukuje się dawkę do skutecznej, podtrzymującej i prowadzi się leczenie przez kilka miesięcy. Korzystne jest łączenie retinoidów z PUVA terapią (metoda Re-PUVA). Najistotniejszym, możliwym działaniem ubocznym jest działanie teratogenne. Dlatego, kobiety w wieku rozrodczym muszą przestrzegać bezwzględnej antykoncepcji podczas leczenia i przez 2 lata po odstawieniu leków. Najczęściej występującym objawem niepożądanym jest suchość skóry, nadmierna urażalność skóry i błon śluzowych, wypadanie włosów [3, 16].

Cyklosporyna A posiada zdolność hamowania aktywności limfocytów T. Jej skuteczność wykazano we wszystkich postaciach łuszczycy. Zalecane są dwa schematy terapeutyczne. Terapia krótka, przerywana, obejmująca okres 12 tygodni, z zalecaną dawką początkową 2,5 mg/kg/d. Przy braku odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć o 0,5-1,0 mg/kg/d po upływie 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, nie przekraczając dawki 5 mg/kg/d. Lek podaje się w dwóch podzielonych dawkach, co 12 godzin. U 30% leczonych niskimi dawkami uzyskuje się remisję kliniczną po 4-6 tygodniach [31]. Kontrowersje dotyczą sposobu odstawiania leku. Według części autorów po uzyskaniu remisji można lek odstawić, według innych, należy dawkę obniżyć o połowę i kontynuować leczenie przez kolejne 2 tygodnie, co wydłuża okres remisji i zmniejsza ryzyko szybkiego nawrotu choroby. W przypadku częstych nawrotów po 3 miesięcznych cyklach leczenia, istnieje możliwość zastosowania schematu terapii ciągłej, polegającej na nieprzerwanym stosowaniu leku, nieprzekraczającym 2 lat [32]. W tym schemacie dawką kontrolującą przebieg choroby jest dawka 3,5 mg/kg/d. Podczas obu schematów leczenia można stosować równocześnie leczenie miejscowe. Natomiast przeciwwskazane jest kojarzenie cyklosporyny z fototerapią. Cyklosporynę można również stosować u dzieci z uogólnioną łuszczycą krostkową i łuszczycą plackowatą, zajmującą duże powierzchnie skóry, stosując dawkę 3,5 mg/kg/g [32]. Podczas leczenia cyklosporyną A konieczne

Znaczenie pomocnicze w leczeniu łuszczycy ma balneoterapia, leczenie sanatoryjne i klimatyczne. Zalecany jest pobyt w ciepłych krajach i połączenie ekspozycji na słońce z kąpielami w morskiej wodzie. Korzystną terapią wspomagającą stanowi także psychoterapia, szczególnie ważna u osób mających problemy z samoakceptacją i u osób z towarzyszącą depresją.

jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych, ze względu na nefrotoksyczność leku. Klinicznym objawem uszkodzenia nerek jest wzrost ciśnienia tętniczego. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia należy dwukrotnie określić stężenie kreatyniny w surowicy i dwukrotnie dokonać pomiaru ciśnienia krwi. Stężenie kreatyniny należy oznaczać co 2 tygodnie podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia, a następnie raz w miesiącu. Wskazaniem do przerwania leczenia jest utrzymywanie się podwyższonego stężenia kreatyniny pomimo zmniejszenia dawki leku. Po odstawieniu leku parametr ten ulega normalizacji w ciągu 3–4 tygodni, ponieważ jego wzrost jest wynikiem zaburzeń czynnościowych nerek. Ryzyko nefrotoksyczności dotyczy przede wszystkim pacjentów leczonych dawką powyżej 5 mg/kg/d. Długotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych, w tym cyklosporyny A, zwiększa teoretycznie ryzyko rozwoju nowotworów narządów wewnętrznych, skóry i układu limforetikularnego [30]. Inne badania kontrolne wymagane w czasie leczenia to: morfologia krwi, enzymy wątrobowe, stężenie potasu, magnezu, lipidów, kwasu moczowego i bilirubiny. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzrost stężenia potasu i magnezu w surowicy, bóle głowy, objawy rzekomogrypowe, przerost dziąsła oraz parestezje, hypertrichoza, obrzęk i rumień twarzy. Przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną jest aktywny lub przebyty proces nowotworowy, niedobory odporności, ciężkie infekcje, ciężkie uszkodzenie wątroby, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wiek powyżej 65 lat, alkoholizm [3, 16, 31].

Leki biologiczne stają się obecnie ratunkiem dla pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy, u których zawiodły inne metody terapii [33]. Leki te charakteryzują się wysoką skutecznością, już po 12 tygodniach terapii umożliwiają redukcję zmian łuszczycowych o 75%, a nawet uzyskanie całkowitej remisji [34]. Leki biologiczne są białkami, wykazującymi działania farmakologiczne, pochodzącymi z żywych komórek albo uzyskiwanymi dzięki metodom rekombinacji genetycznej [35]. Wyróżnia się 3 grupy tych preparatów. Pierwszą stanowią przeciwciała monoklonalne (MCA), które są grupą białek wiążących się z innymi białkami na powierzchni komórek w układzie krążenia i w obrębie tkanek. Po połączeniu tych białek dochodzi do zahamowania aktywności białka docelowego. Przeciwciała monoklonalne skierowane są przeciwko cytokinom prozapalnym i cząsteczkom adhezyjnym, odpowiedzialnym za przekazywanie sygnałów odpowiedzi immunologicznej. Do grupy MCA należą przeciwciała chimeryczne (zawierające 25% białka mysiego i 75% białka ludzkiego) np. infliksimab, przeciwciała humanizowane (zawierające 10% białka mysiego) jak efalizumab i przeciwciała całkowicie humanizowane jak adalimumab. Drugą grupę leków biologicznych stanowią białka fuzyjne (FP). Są

to cząsteczki złożone z elementów pochodzących od różnych białek, będące połączeniem ludzkiego białka oraz toksyny lub przypominające humanizowane przeciwciała monoklonalne np. etanercept. Trzecią grupę leków biologicznych stanowią rekombinowane białka ludzkie, które są kopiami prawidłowych białek ludzkich lub ich fragmentów [35].

Etanercept jest rekombinowanym, w pełni humanizowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) i limfotoksyną α . W wyniku połączenia, TNF α staje się biologicznie nieaktywny. Preparat zaleca się w leczeniu łuszczycy zwykłej o średnio ciężkim i ciężkim przebiegu oraz w łuszczycy stawowej, odpornej na inne metody leczenia [36]. Lek jest stosowany w iniekcjach podskórnych w różnych schematach dawkowania, aż do uzyskania remisji, może być stosowany w warunkach domowych. Jest uważany za lek skuteczny i stosunkowo bezpieczny. Działania niepożądane to odczyny w miejscu podania leku, objawy grypopodobne, bóle głowy, nudności, zakażenia bakteryjne i wirusowe oraz uaktywnienie ognisk gruźlicy [35].

Infliksimab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 przeciw TNF α . Działa przez neutralizację rozpuszczalnego, błonowego i związanego z receptorem powierzchniowym, TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej tej cytokiny. Lek podaje się w 2 godzinnych wlewach dożylnych w 0–2–6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. Infliksimab jest uważany za lek stosunkowo bezpieczny, jednak opisywany jest szereg możliwych działań niepożądanych, związanych z wlewem (duszność, pokrzywka, gorączka, bóle mięśniowe, dysfagia, bóle głowy i inne), zakażenia (gruźlica, posocznica, czyrączność i inne), nowotwory złośliwe (chtłoniak i inne), niewydolność krążenia, nasilenie chorób immunologicznych, zaburzenia gastroenterologiczne, powikłania neurologiczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu [34, 35, 37].

Efalizumab to rekombinowane, ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, hamujące połączenie antygeny CD11a na powierzchni limfocytów T z cząsteczką adhezyjną ICAM-1, co zapobiega połączeniu limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen. Wskazaniem do stosowania jest łuszczycyca plackowata. Lek podaje się w podskórnych iniekcjach raz w tygodniu, nawet do 3 lat. Po odstawieniu leczenia obserwowano szybkie nawroty łuszczycy. Działania niepożądane to objawy grypopodobne, osutka grudkowo-krostkowa, rzadko trombocytopenia, zaostrzenie zmian łuszczycowych i łuszczycy stawowej [34]. Efalizumab może być kojarzony z cyklosporyną A w celu zwiększenia skuteczności

leczenia i zmniejszenia ryzyka rozwoju przeciwciał przeciwko lekowi biologicznemu [35, 38].

Adalimumab to w pełni humanizowane, rekombinowane przeciwciało monoklonalne, wiążące TNF- α , uniemożliwiające jego wiązanie z receptorami, co skutkuje neutralizacją biologicznej aktywności tej cytokiny. Wydaje się, że adalimumab jest skutecznym lekiem w tych postaciach łuszczycy zwykłej i stawowej, które nie zareagowały na wcześniejsze leczenie innymi lekami biologicznymi. Lek podaje się w iniekcjach podskórnych. Możliwe działania niepożądane to odczyn w miejscu iniekcji, reakcje nadwrażliwości, demielinizacyjne objawy neurologiczne, zapalenie nerwu wzrokowego, uszkodzenie serca, ciężkie infekcje, gruźlica, toczeń rumieniowaty polekowy, zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów [39, 40].

Alefacept jest pełną, ludzką proteiną, która hamuje aktywację komórek T i dalsze procesy immunologiczne, poprzez uniemożliwienie potężnego cząsteczki LFA-3 z CD2.

Lek stosuje się w postaci iniekcji dożylnych lub domięśniowych. Można dołączyć naświetlania UVB. Działania niepożądane to odczyn w miejscu iniekcji, bóle głowy, infekcje wirusowe, zapalenie gardła, objawy grypopodobne [28, 34].

Leki biologiczne są uważane za bezpieczne, jednak krótkotrwałe doświadczenia kliniczne z tą grupą preparatów, skłaniają do ostrożności podczas ich stosowania i dokładnej kwalifikacji pacjentów.

Znaczenie pomocnicze w leczeniu łuszczycy ma balneoterapia, leczenie sanatoryjne i klimatyczne. Zalecany jest pobyt w ciepłych krajach i potężenie ekspozycji na słońce z kąpielami w morskiej wodzie. Korzystną terapię wspomagającą stanowi także psychoterapia, szczególnie ważna u osób mających problemy z samoakceptacją i u osób z towarzyszącą depresją.

Otrzymano: 2009.06.17 · Zaakceptowano: 2009.06.30

Piśmiennictwo

1. Jullien D, Barker JN: Genetics of psoriasis. *J EADV*. 2006, 20 (suppl 2), 42–51.
2. Jullien D: Psoriasis pathophysiology. *J EADV*. 2006, 20 (suppl 2), 10–23.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp.: *Dermatologia*, wydanie I, Wyd. Czelej, Lublin 2002.
4. Griffiths CE, Barker JN: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007, 21, 263–271.
5. Berg M, Svensson M, Brandberg M i wsp.: Psoriasis and stress: a prospective study. *J EADV*. 2008, 670–674.
6. Cohen AD, Dreher J, Shapiro Y i wsp.: Psoriasis and diabetes: a population – based cross sectional study. *J EADV*. 2008, 22, 585–589.
7. Akhyan M, Ehsani AH, Robati RM i wsp.: The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J EADV*. 2007, 21, 1330–1332.
8. Maciejewska A, Szczerkowska-Dobosz A, Michajłowski I i wsp.: Łuszczycza kropelkowata – odrębności kliniczno – patogenetyczne. *Przegląd Dermatologiczny*. 2008, 3, 329–333.
9. Fan X, Xiao FL, Yang S i wsp.: Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. *J EADV*. 2007, 21, 762–765.
10. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K i wsp.: Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J EADV*. 2007, 21, 1151–1160.
11. Sanchez Regana M, Marquez Balbas G, Umberto Millet P: Nail psoriasis: a combined treatment with 8% clobetasol nail lacquer and tacalcitol ointment. *J EADV*. 2008, 22, 963–969.
12. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB i wsp.: Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007, 57, 1–27.
13. Grover C, Reddy BSN, Chaturvedi K: Rozpoznanie łuszczycy paznokci: znaczenie biopsji i badań histopatologicznych. *Dermatologica*. 2006, 3, 26–32.
14. Miękoś-Zydek B, Ryglewska-Cho A, Lassota-Falczewska M i wsp.: Jakość życia pacjentów z łuszczycą. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2006, 6, 273–277.
15. Fouere S, Adadj L, Pawin H: How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J EADV*. 2005, 19 (suppl 3), 2–6.
16. Szepietowski J, Reich A: Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. PZWL Warszawa. 2008.
17. van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CEM i wsp.: Psoriasis: consensus on topical therapies. *J EADV*. 2008, 22, 859–870.
18. Kucharekova M, Lieffers L van de Kerhof PCM i wsp.: Dithranol irritation in psoriasis treatment: a study of 68 inpatients. *J EADV*. 2005, 19, 176–179.
19. Silny W, Czarnecka-Operacz M: Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2003, 1, 30–36.
20. Bewley A i wsp.: Konsensus ekspertów: czas na zmianę sposobu, w jaki zaleca się pacjentom stosowanie miejscowych kortykosteroidów. *Dermatologica*. 2008, 3, 10–15.
21. Feldman SR: Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they worth. *Clin Dermatol*. 2006, 24, 229–230.
22. Carboni I, de Felice C, Bergamin A i wsp.: Topical use of calcitriol 3 μ g/g ointment in the treatment of mild-to-moderate psoriasis: results from an open-label study. *J EADV*. 2005, 19 (suppl 3), 11–13.
23. Syguda E, Brzezińska-Wcisło L: Nowe perspektywy leczenia miejscowego łuszczycy zwykłej – tazaroten. *Przegląd Dermatologiczny*. 2008, 4, 405–410.
24. Lebwahl M, Freeman AK, Chapman S i wsp.: Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004, 51, 723–730.
25. van de Kerkhof PC, Franssen ME: Psoriasis of the scalp. *Diagnosis and manage*. *Am J Clin Dermatol*. 2001, 2, 159–165.
26. Lebwahl M: A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005, 53 (suppl 1), 59–69.
27. Syguda E, Brzezińska-Wcisło L, Podskarbi M: Zastosowanie promieniowania wąskozakresowego (UVB 311 nm) w leczeniu łuszczycy zwykłej. *Przegląd Dermatologiczny*. 2008, 3, 335–339.
28. Ortonne JP, Khemis A, Koo JYM i wsp.: An open-label study of alefacept plus ultraviolet B light as combination therapy for chronic plaque psoriasis. *J EADV*. 2005, 19, 556–563.
29. Boffa MJ: Methotrexate for psoriasis: current European practice. A postal survey. *J EADV*. 2004, 19, 196–202.
30. van de Kerkhof PC: Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J EADV*. 2006, 20, 639–650.
31. Sza-Jędrzejewska A, Narbutt J: Zastosowanie cyklosporyny A w łuszczycy oraz innych chorobach o podłożu autoimmunologicznym. *Przegląd Piśmiennictwa. Dermatologia Estetyczna*. 2007, 1, 41–48.
32. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC i wsp.: Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J EADV*. 2006, 20, 651–656.
33. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR i wsp.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008, 58, 826–850.
34. Woźniak M, Nowicki R: Efalizumab, alefacept, etanercept, infliksimab – nowe leki w leczeniu łuszczycy. *Przegląd Dermatologiczny*. 2007, 1, 73–79.
35. Adamski A, Deja M, Neneman A i wsp.: Biologiczne leczenie łuszczycy. *Dermatologica* 2008, 3.
36. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J i wsp.: Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J EADV*. 2006, 20, 988–998.
37. Vincek V, Jacob SE, Nassiri M i wsp.: Monoterapia infliximabem w łuszczycy: przypadek szybkiej klinicznej i histologicznej odpowiedzi leczniczej. *Dermatologica*. 2004, 7, 12–18.
38. Brunasso AMG, Salvini C, Massone C: Efalizumab for severe palmoplantar psoriasis: an open-label pilot trial in five patients. *J EADV*. 2009, 23, 415–419.
39. Keystone EC: Safety of biologic therapies – an update. *K Rheumatol Suppl*. 2005, 74, 8–12.
40. Menter A, Tyring SK, Gordon K I i wsp.: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008, 58, 106–115.