ROZDZIAŁ 14

# Łuszczyca

Andrzej Kaszuba, Sebastian Uczniak, Aleksandra Kaszuba

**Synonimy**
*Psoriasis*

## OPIS KLINICZNY

Łuszczyca należy do najczęstszych przewlekłych chorób zapalnych skóry. Badania immunologiczne ostatnich lat, jak również bardzo dobre wyniki leczenia umiarkowanych i ciężkich postaci łuszczycy lekami biologicznymi potwierdziły definicję łuszczycy jako przewlekłej mediowanej immunologicznie choroby układowej (*immune mediated inflammatory disease* – IMIDS), która może prowadzić do inwalidztwa (w przypadku zajęcia stawów) oraz do wcześniejszego zgonu (rozwój powikłań związanych z zespołem metabolicznym często towarzyszącym łuszczycy). Pomimo licznych badań etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana.

Podstawowe zagadnienia dotyczące chorych na łuszczycę w wieku podeszłym przedstawiono w **tabeli 14.1**.

**Tabela 14.1.** Podstawowe zagadnienia dotyczące chorych na łuszczycę w wieku podeszłym

- Łuszczyca wywołana lekami
- Zaostrzenia łuszczycy powodowane lekami
- Postacie łuszczycy częstsze w wieku starszym
- Łuszczyca stawowa i jej powikłania
- Łuszczyca odwrócona
- Łuszczyca krostkowa uogólniona
- Erytrodermia łuszczycowa
- Holistyczne podejście do pacjenta uwzględniające choroby towarzyszące i przyjmowane leki
- Uwzględnienie problemów ekonomicznych i socjalnych pacjenta (jakość życia, stopień samodzielności, możliwość dodatkowej opieki)
- Szczegółowa edukacja pacjenta i jego opiekuna
- Wybór leczenia właściwego do stanu miejscowego i ogólnego chorego (leczenie proste i zindywidualizowane odpowiednio do potrzeb chorego, uwzględnienie preferencji chorego)
- Podstawę terapii powinno stanowić leczenie miejscowe i właściwa pielęgnacja skóry
- Leczenie systemowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) i biologiczne stosuje się tylko w bardzo ciężkich i erytrodermicznych postaciach choroby

## EPIDEMIOLOGIA

Łuszczyca występuje u 2-4% populacji, w Polsce u ok. 2% populacji, w 2/3 przypadków ma przebieg łagodny, u 1/3 chorych rozwijają się jej ciężkie postacie (łuszczycowe zapalenie stawów, erytrodermia łuszczycowa, łuszczyca krostkowa). Równie często choroba występuje u obu płci, w różnym wieku. Można wyróżnić 2 szczyty zachorowań (ok. 20. r.ż. i ok. 60. r.ż.).

Choroba przebiega ze zwiększoną, łagodną proliferacją naskórka, która w połączeniu z procesem zapalnym prowadzi do występowania zmian na skórze o różnorodnym nasileniu – od dyskretnych zmian

**Tabela 14.2.** Przebieg łuszczycy w zależności od typu

| Łuszczyca typu I | Łuszczyca typu II |
|---|---|
| Wczesny początek (do 20. r.ż.) | Późny początek (między 40. a 60. r.ż.) |
| Silny związek z antygenem *HLA-Cw6* | Brak związku z *HLA-Cw6*, związek z antygenami *HLA-Cw2*, *B27* |
| Występowanie rodzinne | Zwykle nie występuje rodzinnie |
| Częste nawroty i zaostrzenia | Raczej stabilny przebieg |
| Skłonność do uogólniania się zmian | Zmiany skórne ograniczone |
| Infekcyjne czynniki wyzwalające | Czynniki środowiskowe i nałogi: leki, alkohol, nikotyna |
| | Wzrost częstości zajęcia stawów i paznokci |

grudkowych do rozległych ognisk plackowatych łuszczycy zwykłej lub krostkowej.

Początek, przebieg i obraz kliniczny łuszczycy mogą być bardzo różnorodne i często zależą od czynników genetycznych, immunologicznych, wieku, płci oraz wielu uwarunkowań środowiskowych.

U 10-30% chorych z łuszczycą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), które może prowadzić do inwalidztwa.

Ze względu na okres pojawienia się pierwszych objawów można wyróżnić 2 typy łuszczycy, biorąc pod uwagę przebieg i aktywność zmian skórnych (**tab. 14.2**).

## ETIOPATOGENEZA

### Rola czynników genetycznych

U ok. 30% chorych łuszczyca występuje rodzinnie, a dziedziczenie określa się jako autosomalne dominujące z ograniczoną penetracją.

Łuszczyca związana jest z:

- antygenami układu *HLA* klasy I (*CD8*) oraz klasy II (*DR7*),
- chromosomami 6p21, 17q,4p.

Potwierdzeniem udziału czynnika genetycznego jest:

- współwystępowanie łuszczycy u bliźniąt dwujajowych w 15-20% przypadków,
- współwystępowanie łuszczycy u bliźniąt jednojajowych w 65-70% przypadków.

Ryzyko zachorowania na łuszczycę:

- w rodzinie zdrowej wynosi 1-2%,
- gdy choruje jedno z rodziców, wynosi 10-20%,
- gdy oboje rodzice są chorzy, ryzyko zachorowania wzrasta do 50-70%.

### Podstawowe zjawiska zachodzące w łuszczycy

Pod wpływem działania różnorodnych czynników wewnątrz- i zewnątrzustrojowych dochodzi do:

- nadmiernej proliferacji i pobudzenia czynnościowego keratynocytów,
- wzmożonej chemotaksji neutrofilów i limfocytów do naskórka,
- pobudzenia limfocytów Th1 w odpowiedzi na antygeny, superantygeny, autoantygeny,
- uszkodzenia naskórka przez neutrofile i ich enzymy (mikroropnie),
- pobudzenia komórek śródbłonka naczyń skóry ułatwiającego migrację komórek do tkanek.

### Zjawiska immunologiczne w przypadku łuszczycy

- Obecność aktywowanych limfocytów Th1 (CD4+, CD8+) w naciekach łuszczycowych.
- Uwalnianie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, TNF, IFN, TGF) przez limfocyty, keratynocyty, komórki dendrytyczne, mastocyty, komórki śródbłonka, fibroblasty.
- TNF-α działa chemotaktycznie na granulocyty obojętnochłonne i monocyty oraz pobudza te komórki do produkcji wielu cytokin i chemokin prozapalnych. TNF-α odgrywa nie tylko ważną rolę w rozwoju zmian skórnych, ale także zmian stawowych w przebiegu łuszczycy. Cytokina ta odpowiada za wyzwolenie procesu zapalnego, jak również za jego podtrzymywanie.
- Pobudzenie limfocytów Th17 i uwalnianie IL-17 oraz IL-22.
- Pobudzenie limfocytów, keratynocytów i procesów angiogenezy pod wpływem cytokin prozapalnych.

- Główne cytokiny w łuszczycy działają za pośrednictwem ograniczonego zespołu szlaków sygnałowych i transkrypcyjnych: kinazy Janus i przekaźników sygnału oraz aktywatorów transkrypcji (JAK-STAT) w przypadku interferonów typu I, IFN-γ, IL-23, IL-12, IL-22 oraz NF-κB w przypadku TNF-α.
- Przedostawanie się prozapalnych cytokin do krążenia i wywoływanie stanu zapalnego w narządach odległych (układ sercowo-naczyniowy).

## Czynniki wyzwalające w łuszczycy

We wszystkich postaciach łuszczycy istotną rolę odgrywają czynniki wewnątrz- i zewnątrzustrojowe, które mogą zapoczątkować lub nasilać proces chorobowy oraz prowokować wystąpienie kolejnych nawrotów choroby.

Do najczęściej spotykanych u osób starszych czynników wyzwalających należą:

- leki: kortykosteroidy, sole litu, leki przeciwmalaryczne, beta-blokery, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), IFN-β,
- dieta bogata w tłuszcze zwierzęce, alkohol, papierosy,
- zaburzenia metaboliczne – mocznica, hipokalcemia (np. w przebiegu dializ),
- okres menopauzy,
- stres,
- przewlekłe infekcje bakteryjne i grzybicze,
- półpasiec, łojotokowe zapalenie skóry,
- czynniki fizyczne – iniekcje, oparzenia, ukłucia owadów, rany chirurgiczne, skaleczenia, zadrapania, promienie UV.

## Aspekty ogólnoustrojowe łuszczycy i choroby współistniejące

W wielu badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych na dużych grupach chorych wykazano częstsze występowanie łuszczycy z chorobami o podłożu immunologicznym i wspólnych cechach patogenetycznych (IMIDS):

- z łuszczycowym zapaleniem stawów należącym do grupy seronegatywnych zapaleń stawów,
- z zapalnymi chorobami jelit (chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego),
- z uogólnioną i ograniczoną łuszczycą krostkową,
- z chorobą Reitera.

U pacjentów z łuszczycą obserwuje się zwiększoną częstość występowania takich chorób, jak (w nawiasie podano iloraz szans na zachorowanie):

- choroby reumatologiczne (2,04),
- łagodne choroby wątroby (1,41),
- choroba naczyń obwodowych (1,38),
- cukrzyca z powikłaniami (1,34),
- zawał serca (1,34),
- choroby nerek (1,28),
- choroba wrzodowa (1,27),
- cukrzyca (1,22),
- przewlekła obturacyjna choroba płuc – POChP (1,08).

U chorych z łuszczycą, głównie typu 2, w starszym wieku częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się:

- chorobę wieńcową i zawał mięśnia sercowego,
- nadciśnienie tętnicze,
- hiperlipidemię i przyspieszony rozwój miażdżycy,
- zaburzenia metabolizmu glukozy i cukrzycę,
- otyłość,
- zakrzepowe zapalenie żył,
- zatorowość płucną,
- udar mózgu.

## Zespół metaboliczny u chorych z łuszczycą

Wśród pacjentów z łuszczycą w wieku starszym obserwuje się szczególnie zwiększoną częstość występowania dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzeń metabolicznych, co może wynikać z następujących obserwacji:

- czynniki ryzyka łuszczycy (palenie papierosów, nadwaga, stres, dyslipidemia) to także czynniki ryzyka chorób serca i zaburzeń metabolicznych;
- zarówno w przypadku łuszczycy, jak i w chorobach układu sercowo-naczyniowego bardzo często obserwuje się wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (*low density lipoprotein*) oraz spadek stężenia frakcji HDL (*high density lipoprotein*), wzrost stężenia trójglicerydów, apolipoprotein i wskaźników ostrej fazy;
- wykazano istotną zależność między wymienionymi parametrami, nadciśnieniem tętniczym, ryzykiem chorób serca, przedwczesnym rozwojem miażdżycy a nasileniem i czasem trwania zmian łuszczycowych;
- prozapalne cytokiny (TNF, IL-6) wytwarzane w procesie zapalnym w łuszczycy mają niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, metabolizm glukozy, tłuszczów czy kwasu moczowego;

- u chorych z otyłością adipocyty są znaczącym źródłem prozapalnych cytokin (IL-6).

### Otyłość a łuszczyca

Związek otyłości z częstszym występowaniem łuszczycy potwierdzono w licznych badaniach epidemiologicznych. BMI (*body mass index*) > 29 zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy ponad dwukrotnie, a redukcja masy ciała poprawia przebieg choroby oraz zwiększa odpowiedź na leczenie systemowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, leki anty-TNF-α i leki anty-IL-12/IL-23). Otyłość brzuszna, stanowiąca jeden ze wskaźników zespołu metabolicznego (**tab. 14.3**), wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zarówno łuszczycy, jak i chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy. Adipocyty tkanki tłuszczowej oraz makrofagi są źródłem wielu cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6, IL-17 i innych) biorących udział w rozwoju uogólnionego mediowanego immunologicznie zapalenia. Stan ten prowadzi do rozwoju insulinooporności, uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego i rozwoju miażdżycy. Wskazuje się obecnie na podobny mechanizm tworzenia tarczek łuszczycowych na skórze.

**Tabela 14.3.** Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego (2009)

| |
|---|
| ▪ Zwiększony obwód talii (≥ 80 cm u kobiet oraz ≥ 94 cm u mężczyzn)<br>▪ Zwiększone stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub stosowanie leków zmniejszających ich stężenie (fibraty, kwas nikotynowy, duże dawki kwasów tłuszczowych omega-3)<br>▪ Zmniejszone stężenie cholesterolu HDL < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet i < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) u mężczyzn lub stosowanie leków zwiększających jego stężenie (fibraty i kwas nikotynowy)<br>▪ Podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub stosowanie leków hipotensyjnych u pacjenta z dodatnim wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego<br>▪ Zwiększone stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub stosowanie leków hipoglikemizujących |
| **Uwaga:** Do rozpoznania konieczne jest spełnienie przynajmniej 3 z powyższych kryteriów |

## OBJAWY KLINICZNE

Charakterystyczne dla łuszczycy zwykłej (pospolitej) są płasko-wyniosłe grudki barwy czerwonej i czerwonobrunatnej, różnej wielkości, wyraźnie odgraniczone od skóry otaczającej, pokryte białosrebrzystymi łuskami.

Przy zdrapywaniu łuski odpadają, tworząc cienkie płatki przypominające zeskrobiny ze świecy, następnie uwidacznia się lśniąca powierzchnia (objaw świecy stearynowej) oraz punkcikowate krwawienie (objaw Auspitza). Cechą charakterystyczną jest także rozwój zmian łuszczycowych w miejscu urazu skóry (objaw Koebnera).

## LOKALIZACJA ZMIAN CHOROBOWYCH

Zmiany skórne w łuszczycy mogą zajmować symetrycznie wszystkie okolice ciała, ale najbardziej charakterystyczne miejsca występowania zmian to:

- łokcie i kolana,
- wyprostne powierzchnie kończyn górnych i dolnych,
- okolica lędźwiowo-krzyżowa,
- tułów,
- ręce i stopy,
- owłosiona skóra głowy,
- fałdy skórne,
- paznokcie.

## PRZEBIEG CHOROBY

Łuszczyca charakteryzuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem. Okresy bezobjawowe, o różnym czasie trwania, występują naprzemiennie z okresami wysiewu zmian skórnych, które pojawiają się najczęściej wiosną i jesienią, często pod wpływem rozmaitych czynników wyzwalających.

W wieku starszym bardzo duży wpływ na przebieg łuszczycy mają ogólnoustrojowe choroby towarzyszące (nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, choroba wieńcowa, mocznica, choroby wątroby, choroby psychiczne) oraz przyjmowane w związku z tym leki.

## POSTACIE KLINICZNE

W zależności od wielkości wykwitów wyróżnia się następujące postacie łuszczycy:

**Ryc. 14.1.** Łuszczyca zwykła plackowata u 65-letniego mężczyzny (zdjęcia w rozdziale ze zbiorów prof. Andrzeja Kaszuby).

- łuszczycę punkcikowatą,
- łuszczycę kropelkowatą (drobnogrudkową),
- łuszczycę pieniążkowatą,
- łuszczycę plackowatą,
- łuszczycę geograficzną,
- erytrodermię łuszczycową.

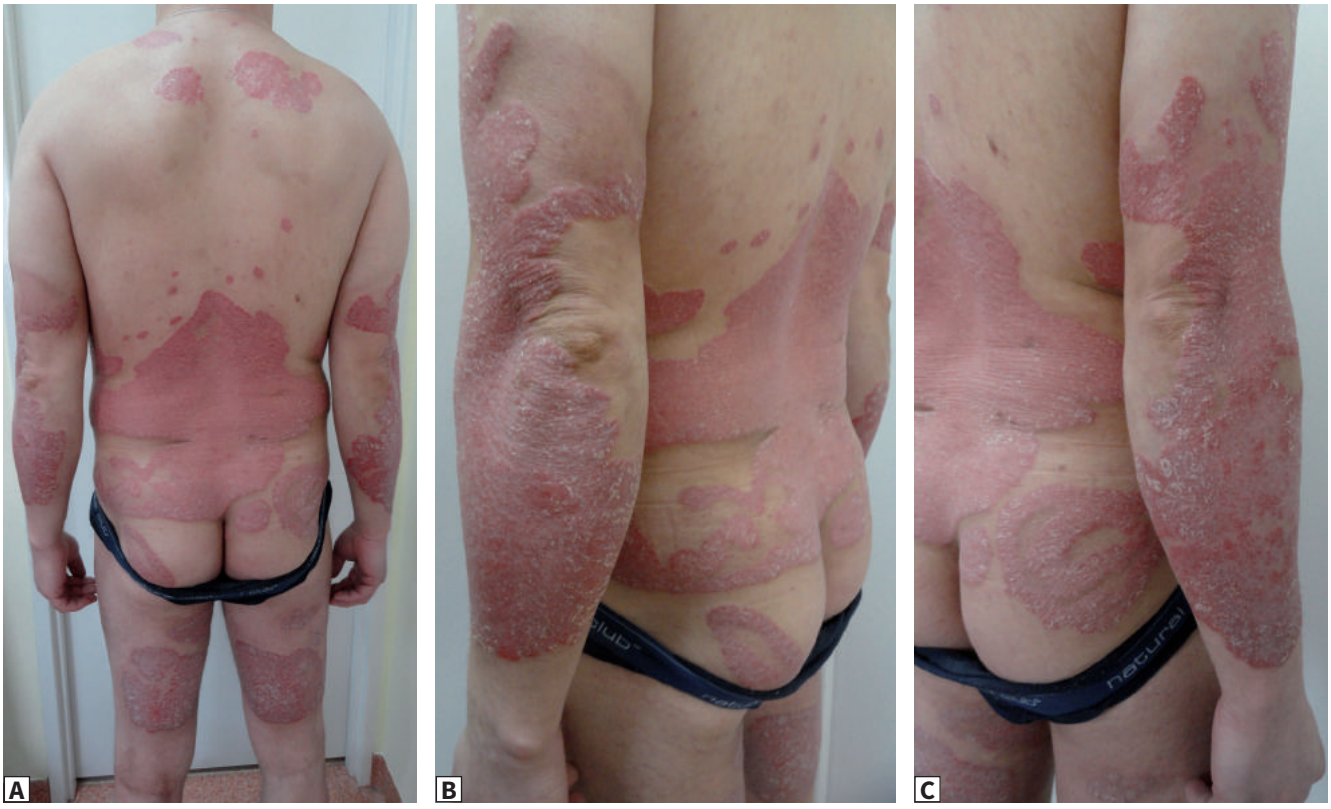
U osób w wieku starszym (po 50. r.ż.) i podeszłym do najczęstszych odmian łuszczycy zwykłej należą:

- łuszczyca zwykła plackowata,
- łuszczyca zwykła dłoni i stóp,
- łuszczyca paznokci,
- łuszczyca owłosionej skóry głowy,
- erytrodermia łuszczycowa.

## Charakterystyka poszczególnych odmian łuszczycy zwykłej w wieku starszym

**Łuszczyca zwykła plackowata** (*plaque psoriasis*, *psoriasis in placibus*) (**ryc. 14.1-14.9**):

- najczęstsza postać łuszczycy u ludzi starszych,
- ogniska chorobowe o średnicy od kilku do kilkunastu centymetrów,
- wykwity o charakterze nacieczonych ognisk barwy czerwonobrunatnej, pokryte łuskami,
- często współistnieją zmiany w obrębie owłosionej skóry głowy i paznokci,




**Ryc. 14.2. A-C.** Łuszczyca zwykła plackowata u 57-letniego chorego.

**Ryc. 14.3.** Łuszczyca zwykła plackowata u 63-letniej kobiety.

**Ryc. 14.5.** Łuszczyca zwykła plackowata u 68-letniego chorego.

**Ryc. 14.4. A i B.** Łuszczyca zwykła plackowata u 67-letniej chorej.

- przebieg przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji.

**Łuszczyca zwykła dłoni i stóp** (*psoriasis vulgaris palmoplantaris*) (**ryc. 14.10-14.15**):
- zajmuje głównie dłonie i podeszwy stóp,
- ogniska barwy czerwonej, bardzo nacieczone, ze zgrubieniem naskórka,
- w obrębie zmian mogą być obecne bolesne pęknięcia,
- zmiany bardzo oporne na leczenie, w znacznym stopniu utrudniają wykonywanie codziennych czynności.

**Łuszczyca paznokci** (*psoriasis unguium*) (**ryc. 14.16--14.19**):
- zmiany paznokciowe bardzo często towarzyszą zmianom skórnym, mogą być jedynym objawem choroby lub wyprzedzają pojawienie się zmian skórnych,
- dotyczą różnej liczby paznokci rąk i stóp,

**Ryc. 14.6.** Łuszczyca zwykła plackowata u 64-letniej kobiety.

- bardzo często towarzyszy łuszczycy stawowej.

**Charakterystyczne objawy:**

- punkcikowate zagłębienia płytki paznokciowej – objaw naparstka,
- grudki podpaznokciowe widoczne w postaci żółtych plamek na płytce – objaw plamy olejowej,
- nadmierne rogowacenie powodujące zgrubienie płytki i uniesienie wolnego brzegu paznokcia,
- bruzdowanie podłużne,
- bruzdy poprzeczne – linie Beau,
- oddzielenie wolnego brzegu od macierzy – onycholiza,
- zmiana zabarwienia paznokci,
- zgrubienie, nadmierna kruchość i łamliwość paznokci.

**Łuszczyca owłosionej skóry głowy** (*psoriasis capitis*) (**ryc. 14.20** i **ryc. 14.21**):

- wykwity rumieniowe nacieczone, zaczerwienione, różnej wielkości,

**Ryc. 14.7. A-C.** Łuszczyca zwykła plackowata.

- wykwity bardzo rozległe, mogą przechodzić poza linię owłosienia na skórę czoła i karku,
- złuszczanie może być bardzo nasilone – ogniska pokryte grubymi, twardymi białoszarymi łuskami,

**Ryc. 14.8. A i B.** Łuszczyca zwykła plackowata u 63-letniej kobiety.

- często występuje świąd,
- zwykle nie dochodzi do utraty włosów (przejściowa utrata włosów może być spowodowana drapaniem, zrywaniem łuski).

**Erytrodermia łuszczycowa** (*erythrodermia psoriatica*) (**ryc. 14.22**):

- uogólniony stan zapalny skóry – samoistny lub sprowokowany czynnikami wyzwalającymi,
- zaczerwienienie i nacieczenie skóry całego ciała,
- bardzo nasilone złuszczanie naskórka, zwłaszcza w obrębie dłoni i stóp,
- bardzo często zmiany w obrębie paznokci (linie Beau, spełzanie paznokci) i skóry głowy,
- świąd o różnym nasileniu,
- podwyższona temperatura ciała,
- przewlekła nawracająca erytrodermia może doprowadzić do amyloidozy narządów wewnętrznych.

**Do nietypowych odmian łuszczycy, które mogą pojawić się w wieku podeszłym, należą:**

- łuszczyca krostkowa [łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (**ryc. 14.23**), łuszczyca krostkowa uogólniona (**ryc. 14.24**)],
- łuszczyca wysiękowa (**ryc. 14.25** i **ryc. 14.26**),
- łuszczyca odwrócona,
- łuszczyca zadawniona (**ryc. 14.27**),
- łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) (**ryc. 14.28**) i jej odmiany kliniczne.

Charakterystykę najcięższych nietypowych odmian łuszczycy występujących u osób starszych przedstawiono w **tabeli 14.4**.

**Łuszczyca krostkowa** (*psoriasis pustulosa*)

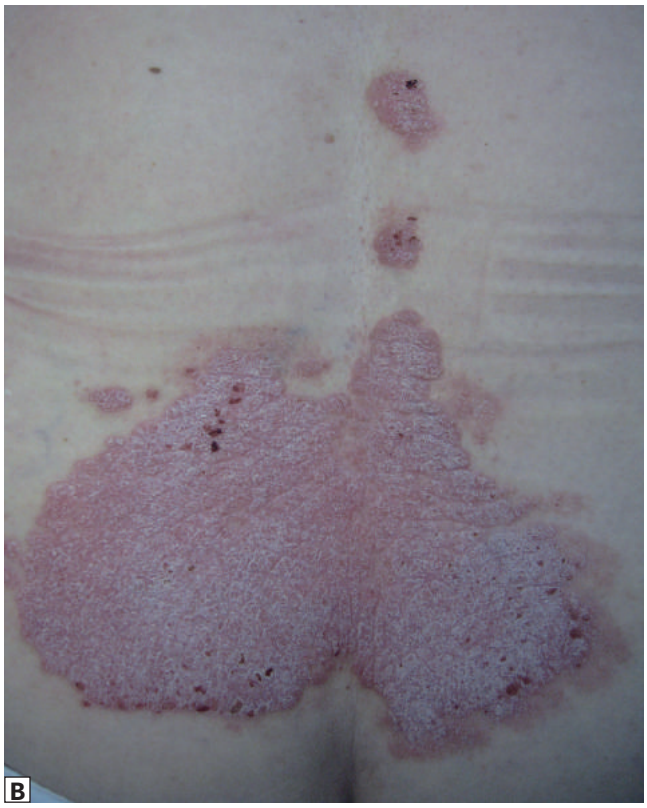
Charakteryzuje się pojawianiem drobnych krost zlokalizowanych na podłożu rumieniowym lub na skórze niezmienionej. Krosty są jałowe, powstają w wyniku nagromadzenia leukocytów wielojądrzastych w górnych warstwach naskórka.

**ŁUSZCZYCA KROSTKOWA OGRANICZONA (*PSORIASIS PUSTULOSA PALMO-PLANTARIS*):**

- występuje częściej u kobiet, po 50. r.ż.,
- dotyczy dłoni i stóp,
- ogniska rumieniowo-złuszczające z obecnością grudek, krost, strupów, łusek i pęknięć,
- przebieg przewlekły, zmiany często bolesne w okresie wysiewu krost.

**ŁUSZCZYCA KROSTKOWA UOGÓLNIONA (*PSORIASIS PUSTULOSA GENERALISATA, TYP VON ZUMBUSCH*):**

- początek choroby – gwałtowny wysiew bardzo licznych krost z towarzyszącą podwyższoną temperaturą ciała, dreszczami i złym samopoczuciem, leukocytoza, zaburzenia elektrolitowe, białkowe,
- po ustąpieniu krost – utrzymuje się przez pewien czas stan zapalny skóry lub ogniska łuszczycy zwyczajnej,




**Ryc. 14.9. A-C.** Łuszczyca zwykła plackowata u 66-letniej kobiety.

**Ryc. 14.10.** Łuszczyca zwykła dłoni u 60-letniego chorego.

**Ryc. 14.11.** Łuszczyca zwykła dłoni u 56-letniej chorej.

**Ryc. 14.12.** Łuszczyca grzbietów rąk.

**Ryc. 14.13. A i B.** Łuszczyca zwykła dłoni.

**Ryc. 14.14.** Łuszczyca zwykła dłoni.

**Ryc. 14.15.** Łuszczyca zwykła grzbietu dłoni.

**Ryc. 14.16.** Łuszczyca paznokci z destrukcją płytek.

- lokalizacja – fałdy pachowe, pachwinowe, podsutkowe lub zmiany uogólnione z obecnością bardzo licznych krost i spełzaniem naskórka na bardzo dużych powierzchniach,
- częste nawroty mogą doprowadzić do amyloidozy i uszkodzenia nerek.

**Łuszczyca odwrócona** (*psoriasis inversa*):
- zmiany zlokalizowane w fałdach skórnych, w okolicy zewnętrznych narządów płciowych i odbytu,
- zmiany rumieniowe nieznacznie nacieczone z niewielkim złuszczaniem naskórka,
- w obrębie ognisk często dochodzi do podrażnienia skóry, wysięku i powstawania bolesnych pęknięć skóry.

**Łuszczyca stawowa – łuszczycowe zapalenie stawów, ŁZS** (*psoriasis arthropathica*):
- łuszczycowe zapalenie stawów określane jest jako zapalna, seronegatywna spondyloartropatia, w przebiegu której w surowicy chorych nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM,
- częstość występowania waha się od 0,04 do 0,67% ogólnej populacji w krajach Europy i Stanach Zjednoczonych Ameryki.

**Cechy charakterystyczne łuszczycowego zapalenia stawów:**
- dotyczy ok. 25% chorych na łuszczycę,
- początek 30-50. r.ż. lub postać młodzieńcza – 9-12. r.ż.,
- stosunek zachorowań kobiet do mężczyzn wynosi 1:1,

**Ryc. 14.17. A-C.** Łuszczyca paznokci palców stóp.

**Ryc. 14.18. A-E.** Łuszczyca paznokci palców rąk.

**Ryc. 14.19.** Łuszczyca skóry i paznokci rąk.

**Ryc. 14.20. A-C.** Łuszczyca owłosionej skóry głowy.

**Ryc. 14.21.** Łuszczyca owłosionej skóry głowy i twarzy.

**Ryc. 14.22. A-E.** Erytrodermia łuszczycowa.

**Ryc. 14.23. A-E.** Łuszczyca krostkowa stóp.

**Ryc. 14.24. A-J.** Łuszczyca krostkowa uogólniona (cd. na następnej stronie).

11 07 2014
G

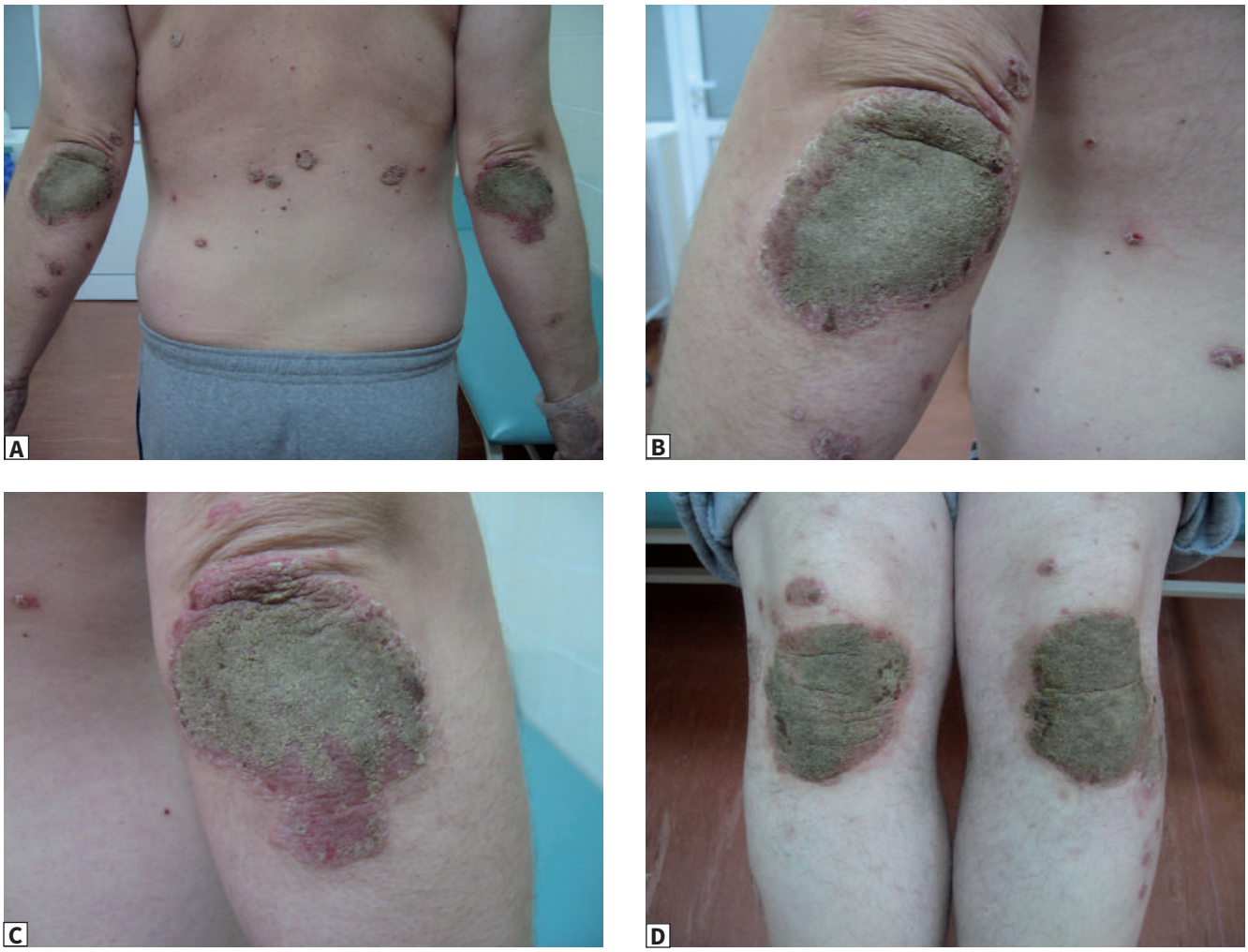
11 07 2014
I

11 07 2014
H

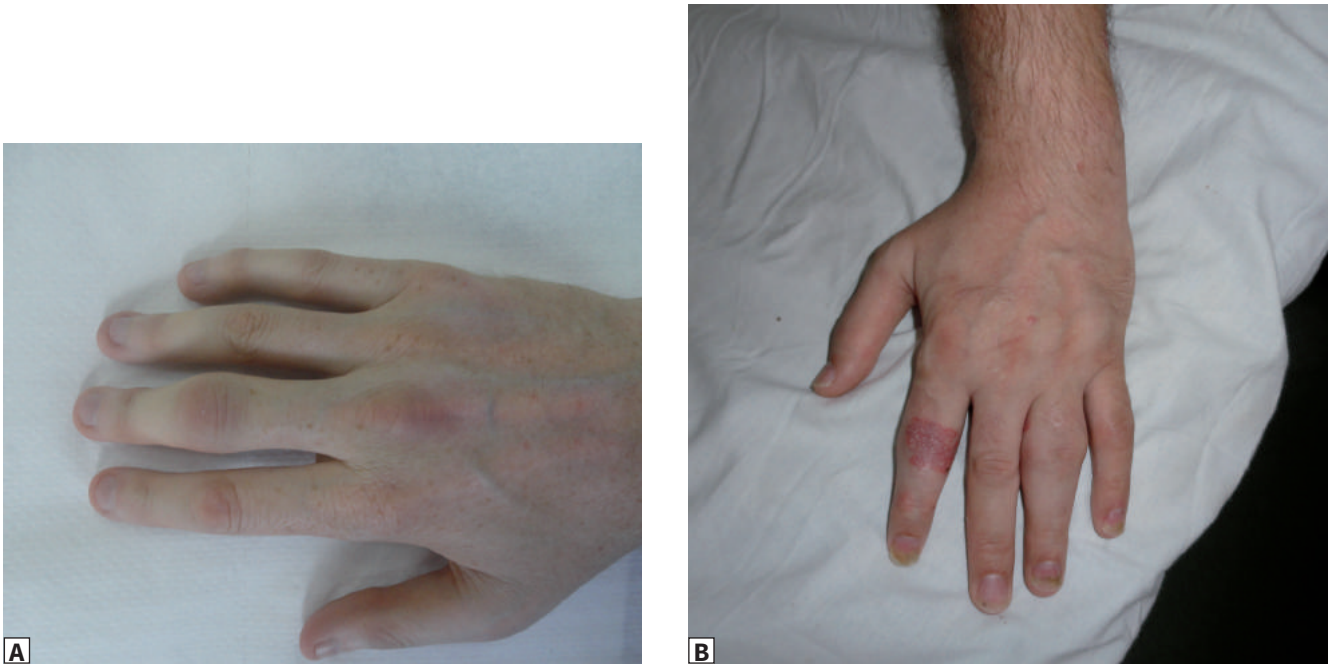
11 07 2014
J

**Ryc. 14.25. A-C.** Łuszczyca wysiękowa.

**Ryc. 14.26. A i B.** Łuszczyca fałdu międzypośladkowego.

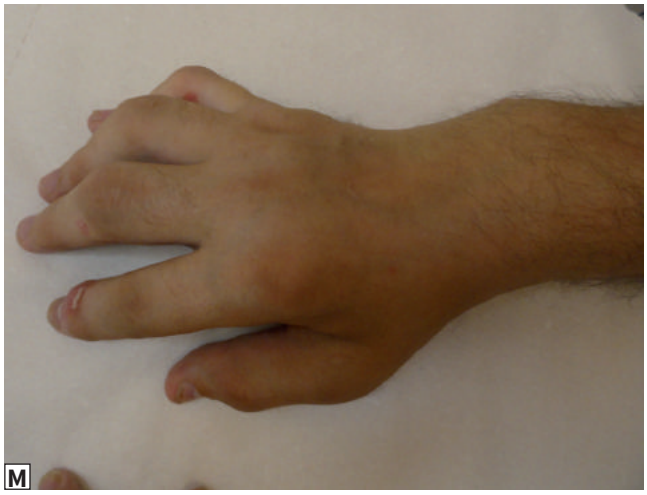



**Ryc. 14.27. A-D.** Łuszczyca zadawniona.




**Ryc. 14.28. A i B.** Łuszczyca stawowa.

**Ryc. 14.28 cd. C-I.** Łuszczyca stawowa.



**Ryc. 14.28 cd. J-N.** Łuszczyca stawowa.

**Tabela 14.4.** Charakterystyka najcięższych nietypowych odmian łuszczycy występujących u osób starszych

| | |
|---|---|
| **Łuszczyca krostkowa uogólniona** | ▪ Wysiew może być wywołany przez: odstawienie kortykosteroidów, litu, efalizumabu, użycie/odstawienie anty-TNF-α, leki antymalaryczne, beta-blokery, infekcje, ciążę i doustne środki antykoncepcyjne<br>▪ Średnia wieku 34-59 lat, występuje równie często u kobiet i u mężczyzn<br>**Leczenie:** acytretyna, alternatywnie metotreksat, anty-TNF-α, cyklosporyna, leczenie podtrzymujące<br>**Rokowanie:** zależne od powikłań ogólnych. Śmiertelność po wprowadzeniu retinoidów 2-5%. Tendencja do nawracania samoistnie lub przy ponownym udziale czynników wywołujących |
| **Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp** | ▪ Często (ok. 30%) współistnieje z łuszczycą zwykłą, rzadziej z zapaleniem stawów (łuszczycowe zapalenie stawów, SAPHO), zapalnymi chorobami jelit<br>▪ Palenie zwiększa ryzyko występowania zmian u kobiet<br>▪ Nasilenie zmian po beta-blokerach. Możliwy wysiew po lekach anty-TNF-α<br>▪ Częściej u kobiet w średnim wieku<br>**Leczenie:** retinoidy ogólnie w wysokich dawkach, pozostałe ogólne leki, w tym fumarany, metotreksat i cyklosporyna, są mniej skuteczne. Stosuje się niekiedy tetracykliny, kolchicynę i sulfony<br>**Rokowanie:** zmiany mogą ulegać czasowym remisjom, lecz mają tendencję do nawrotów |
| **Łuszczyca stawowa** | ▪ Czynniki: genetyczne, środowiskowe, immunologiczne<br>▪ Wywiad rodzinny dodatni u 40% chorych<br>▪ Rola genu *MICA-002*<br>▪ Antygen *HLA-B27* u chorych z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych<br>▪ Czynniki środowiskowe: infekcje, urazy, stres, zakażenie HIV<br>▪ Duża rola cytokin prozapalnych: TNF-α, IL-1, IL-15, IL-10<br>▪ Początek najczęściej pomiędzy 30. a 55. r.ż.<br>▪ Towarzyszące postacie łuszczycy: zwykła, odwrócona, krostkowa, łuszczyca paznokci<br>▪ U 68% pacjentów łuszczyca skóry poprzedza zmiany stawowe<br>▪ U 26-30% pacjentów zmiany stawowe występują przed łuszczycą skóry<br>▪ U 16% chorych zmiany skórne i stawowe występują jednocześnie<br>▪ Zajęcie innych narządów – mogą wystąpić: gorączka, znużenie, depresja, zapalenie naczyniówki i tęczówki, wady zastawki aortalnej, amyloidoza<br>**Leczenie:** NLPZ, leki anty-TNF-α, anty-IL-12/IL-23, DMARD: metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna<br>**Rokowanie:** przewlekły przebieg z okresami zaostrzeń. Nasilenie różni się znacząco. Czasem prowadzi do inwalidztwa. Większe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż w populacji ogólnej |

- związek z układem HLA – B27, DR4, DR7,
- wpływ czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych,
- bardzo częste zmiany paznokciowe,
- zwykle brak korelacji pomiędzy rozległością zmian skórnych a występowaniem zmian stawowych.

**Odmiany łuszczycowego zapalenia stawów:**

- zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych, bardzo charakterystyczne dla ŁZS,
- zapalenie jednego stawu lub niesymetryczne, czasem jednostronne zapalenie kilku stawów (*mono-* lub *oligoarthritis*), symetryczne zapalenie wielu stawów przypominające RZS (*polyarthritis*),
- okaleczające zapalenie stawów (*arthritis mutilans*),
- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa.

**Uwaga:** Bardzo częstym objawem ŁZS jest zapalenie przyczepów ścięgnistych (*enthesitis*) o różnej lokalizacji.

## DIAGNOSTYKA KLINICZNA

Typowe postacie łuszczycy zwykle nie stwarzają problemów diagnostycznych. W przypadkach wątpliwych decydują:

- wynik badania histopatologicznego,
- wywiad rodzinny,
- typowa lokalizacja zmian,
- przebieg choroby.

W celu dokonania obiektywnej oceny choroby, przed i po leczeniu, stosuje się wskaźnik PASI, BSA, wskaźnik DLQI, PGA oraz wskaźnik NAPSI.

Wskaźnik **PASI** (*psoriasis area and severity index*) – uwzględnia nasilenie zaczerwienienia, nacieczenia i złuszczania oraz rozległość zmian skórnych, wartość wskaźnika może wahać się od 0 do 72 (0 oznacza brak zmian):

PASI < 10 – łuszczyca łagodna,
PASI 10-20 – łuszczyca umiarkowana,
PASI > 20 – łuszczyca ciężka.

Wskaźnik **BSA** (*body surface area*) – określa odsetek powierzchni skóry zajętej przez zmiany łuszczycowe (powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni skóry):

BSA < 5% – łuszczyca łagodna,
BSA 5-15% – łuszczyca umiarkowana,
BSA > 15% – łuszczyca ciężka.

Wskaźnik **DLQI** (*dermatology life quality index*) – określa, w jakim stopniu łuszczyca wpływa na stan fizyczny i psychiczny chorych, ocenia tzw. jakość życia, wartość wskaźnika od 0 do 30:

DLQI > 10 – oznacza znaczne obniżenie jakości życia.

Wskaźnik **PGA** (*physician global asessment*) – ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza, wartość od 0 do 4:

0 – brak choroby,
1 – zmiany miernie nasilone,
2 – zmiany średnio nasilone,
3 – zmiany umiarkowanie nasilone,
4 – zmiany znacznie nasilone.

Wskaźnik **NAPSI** (*nail psoriasis index*) – ocenia zmiany w obrębie paznokci (uwzględnia zmiany w rejonie macierzy i łożyska paznokcia).

## DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z łuszczycą z reguły są w normie. Natomiast u chorych w starszym wieku z zaburzeniami metabolicznymi stwierdza się dość często:

- podwyższony poziom glukozy,
- podwyższone poziomy białek ostrej fazy,
- podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia frakcji HDL,
- podwyższone stężenie trójglicerydów.

W przypadku łuszczycy drobnogrudkowej pojawiającej się po infekcji paciorkowcowej często stwierdza się podwyższone miano antystreptolizyn.

W erytrodermii łuszczycowej oraz w przypadkach ciężkiej odmiany łuszczycy krostkowej stwierdza się leukocytozę, zaburzenia elektrolitowe i białkowe.

W przebiegu ŁZS odnotowuje się często przyspieszony OB, wzrost poziomu białka ostrej fazy, czasami podwyższony poziom kwasu moczowego i niedokrwistość niedobarwliwą. U części chorych stwierdza się hipergammaglobulinemię IgA i IgG.

W przebiegu ŁZS obserwuje się często charakterystyczne objawy radiologiczne:

- brzeżne nadżerki z wtórną proliferacją kości i osteolizą w stawach dystalnych,
- nawarstwienia okostnowe,
- zwężenie szpar stawowych.

## HISTOPATOLOGIA

Obraz histopatologiczny zależy od okresu rozwoju zmian i odmiany łuszczycy, przeważnie można wyróżnić charakterystyczne cechy:

- zgrubienie naskórka i parakeratoza w warstwie rogowej,
- wydłużenie sopli naskórkowych,
- przerost i obrzęk brodawek skórnych,
- częściowy lub całkowity zanik warstwy ziarnistej,
- przerost warstwy kolczystej w obrębie sopli naskórkowych,
- poszerzone i spiralnie skręcone kapilary brodawek skórnych,
- nacieki zapalne (limfocyty, makrofagi, mastocyty) wokół kapilarów skóry,
- przechodzenie neutrofilów przez szczyty brodawek skóry do warstwy rogowej i tworzenie tzw. mikroropni Munro.

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W różnicowaniu zmian łuszczycowych należy uwzględnić:

- osutki polekowe,
- łojotokowe zapalenie skóry,
- łupież różowy Giberta,
- przyłuszczycę grudkową,
- osutki kiłowe,
- grzybicę skóry i paznokci,
- liszaja płaskiego,
- wyprysk pieniążkowaty,
- podostry toczeń rumieniowaty.

Łuszczycowe zapalenie stawów należy różnicować z:

- reumatoidalnym zapaleniem stawów – RZS,
- seronegatywnymi spondyloartropatiami:
  - chorobą Reitera,
  - chorobą zwyrodnieniową stawów,
  - zespołem SAPHO (*synovitis*, *acne*, *pustulosis*, *hyperostosis*, *osteitis*).

Łuszczycę krostkową uogólnioną różnicuje się z:

- ostrą uogólnioną osutką krostkową (AGEP),
- krostkową dermatozą podrogową.

Łuszczycę krostkową dłoni i stóp różnicuje się z:

- wypryskiem dyshydrotycznym,
- wypryskiem kontaktowym alergicznym,
- grzybicą potnicową stóp,
- krostkowicą dłoni i podeszew,
- bakterydami krostkowymi.

Łuszczycę paznokci różnicuje się z:

- grzybicą paznokci (dermatofitową, drożdżakową, pleśniową),
- liszajem płaskim,
- zmianami dystroficznymi płytek paznokciowych.

## LECZENIE

Według obecnych standardów do głównych celów w leczeniu łuszczycy należą:

- uzyskanie długotrwałej remisji (PASI ≥ 75 – poprawa o 75% w ciągu 12-24 tygodni terapii),
- kontrola w zakresie aktywności choroby (spadek wskaźników PASI i BSA),
- poprawa jakości życia chorych (spadek wskaźnika DLQI),
- utrzymanie zdolności pacjentów do pracy zawodowej,
- prewencja wystąpienia chorób towarzyszących,
- redukcja wskaźnika śmiertelności.

Leczenie łuszczycy zależy od stopnia nasilenia i rozległości zmian skórnych z uwzględnieniem chorób współistniejących i ewentualnych przeciwwskazań.

Podstawową rolę w leczeniu większości przypadków łagodnych postaci choroby odgrywa **terapia miejscowa**, w której stosuje się:

- Środki keratolityczne zawierające kwas salicylowy i mocznik.
- Emolienty.
- Środki redukujące:
  - Preparaty dziegciowe – preparaty recepturowe (obecnie prawie niedostępne w Polsce),
  - Cygnolinę w stężeniach od 0,1 do 2% – preparaty recepturowe (także w terapii minutowej).

    **Uwaga:** Nie należy stosować cygnoliny na zmiany wysiewne, podrażnione, wysiękowe i w okolice fałdów skórnych!
  - Kortykosteroidy o różnej mocy w postaci kremów, maści i roztworów:
    - preparaty najmocniejsze można stosować przez krótki czas (7-10 dni) 1 x dziennie,
    - po uzyskaniu poprawy należy zastosować słabszy preparat i inne środki redukujące,
    - nie wolno aplikować mocnych GKS na skórę twarzy, w okolice zgięć stawowych, fałdów skórnych i narządów płciowych,
    - uwaga na zjawisko tachyfilaksji – wygaszenie wrażliwości na dany lek,
    - objawy uboczne: atrofia, teleangiektazje, rozstępy, maskowanie zakażenia, szybkie nawroty łuszczycy, trądzik posteroidowy,
    - szczególną ostrożność trzeba zachować u dzieci, osób starszych, kobiet w ciąży i matek karmiących!
  - Pochodne witaminy $D_3$:
    - działają antyproliferacyjnie, immunomodulująco i przeciwzapalnie,
    - preparaty stosuje się przez 6-8 tygodni (kalcypotriol – do 30% powierzchni skóry, aplikacja 2 x dz., do 100 g/tydzień, może być stosowany u dzieci powyżej 6. r.ż.; takalcytol – aplikacja 1 x dz. do 10% pow. ciała),
    - nie plamią ubrań, są bezwonne i bezbarwne,
    - efekt terapeutyczny można zwiększyć poprzez zastosowanie skojarzone z silnie działającym steroidem (preparat Daivobet);
    - początek działania klinicznego: po 1-2 tygodniach.

**Uwaga:** Nie należy stosować z kwasem salicylowym (inaktywacja).

– Pochodne retinoidowe (tazaroten żel):
  - w leczeniu łuszczycy plackowatej,
  - do 10% powierzchni ciała,
  - nie stosować na twarz, owłosioną skórę głowy i fałdy skórne,
  - unikać promieniowania UV,
  - objawy uboczne: świąd, pieczenie, rumień, podrażnienie, ból i złuszczanie skóry, wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, nasilenie objawów łuszczycy, rzadziej wyprysk, zapalenie i suchość skóry.

- Fototerapia – wykorzystuje się korzystny wpływ promieni ultrafioletowych UV na zmiany łuszczycowe; najczęściej stosuje się:
  – naświetlania UVB – pełne spektrum – 280-320 nm, lub wąskie pasmo – 311 nm – selektywna fototerapia (SUP, TL-01),
  – naświetlania UVA, często z doustnym stosowaniem psoralenów (systemowo) – metoda PUVA, lub miejscowo do kąpieli – PUVA-bath/PUVA-soak z następowym naświetlaniem UVA 320-400 nm. Przed leczeniem: badania podstawowe, poziom transaminaz, konsultacja okulistyczna.

## Leczenie systemowe łuszczycy w wieku podeszłym

Leczenie systemowe stosuje się w przypadkach ciężkich i opornych na leczenie miejscowe odmian łuszczycy.

### Retinoidy

**Wskazania:** łuszczyca krostkowa, łuszczyca zwykła (ciężkie postacie, zajęcie rąk i stóp), erytrodermia łuszczycowa, łuszczyca stawowa.

W monoterapii – łuszczyca krostkowa uogólniona, łuszczyca zwykła dłoni i stóp.

W leczeniu skojarzonym (Re-PUVA, z cygnoliną i witaminą $D_3$) – łuszczyca zwykła.

**Badania wyjściowe:** podstawowe, próby wątrobowe, lipidogram, glukoza, test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

**Monitorowanie:** morfologia, próby wątrobowe, lipidogram, poziom glukozy, mocznik/kreatynina – co 4 tygodnie.

**Preparaty:** acytretyna (kaps. twarde 10 mg, 25 mg).

**Dawki:** 0,3-0,5 mg/kg m.c. (średnio 25-50 mg/d) – jedynie w łuszczycy krostkowej dawki większe do 1,0 mg/kg m.c./dobę.

**Kontynuacja** leczenia do 4 miesięcy (przy dobrej tolerancji leku), początek działania po 4-8 tygodniach.

**Działania niepożądane:** suchość warg, spojówek, błon śluzowych jamy ustnej i nosowej, zapalenie czerwieni wargowej, *granuloma pyogenicum*, świąd, pieczenie, złuszczanie naskórka dłoni i stóp, łamliwość paznokci, krwawienia z nosa, odbytu, wypadanie włosów.

**Zaburzenia ogólnoustrojowe:** wzrost poziomu aminotransferaz, bilirubiny, glukozy, cholesterolu, trójglicerydów.

**Zmiany kostne i stawowe:** zwapnienia więzadeł, nawarstwienia kostne kręgów, artralgie, bóle mięśniowe, objawy *pseudotumor cerebri*.

**Istotne przeciwwskazania:** uszkodzenie wątroby i nerek, objawowa cukrzyca, zapalenie trzustki w wywiadzie, hiperlipidemia wymagająca leczenia, chęć posiadania dzieci u kobiet w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią, nadużywanie alkoholu, noszenie soczewek kontaktowych.

**Interakcje lekowe:** antybiotyki z grupy tetracyklin, metotreksat, leki antykoncepcyjne, inne retinoidy, preparaty zawierające witaminę A.

### Metody skojarzone – Re-PUVA, Re-SUP

**Sposób prowadzenia terapii:**

- wstępne leczenie retinoidami przez 10-14 dni w dawce 0,5 mg/kg,
- zmniejszenie dawki do 0,2-0,3 mg/kg,
- dołączenie terapii światłem UV.

**Uwaga:** Można też rozpocząć od UVB lub PUVA i następnie dołączyć retinoidy.

**Wskazania:** erytrodermia, łuszczyca zwykła rozległa, łuszczyca stawowa.

### Metotreksat (MTX)

**Wskazania:** łuszczyca zwykła rozległa, zajmująca powyżej 20% powierzchni ciała, erytrodermia łuszczycowa, łuszczyca krostkowa ograniczona i uogólniona, łuszczyca stawowa.

**Preparaty:** tabletki 2,5; 5,0; 7,5; 10,0 mg, Metex ampułkostrzykawki do iniekcji podskórnych (7,5; 10,0; 12,5; 15,0; 17,5; 20,0; 22,5; 25,0; 27,5; 30,0 mg) po 1 amp. lub po 12 amp. w opakowaniu.

**Dawki** – *początkowe:* 7,5-15 mg/tydz. do dawek docelowych, szczególnie w łuszczycy stawowej 20-25-30 mg/tydz.

**Badania wyjściowe:** badania podstawowe (morfologia, rozmaz, badanie moczu, próby wątrobowe, parametry nerkowe – kreatynina, mocznik), u kobiet – próba ciążowa.

**Monitorowanie:** badania podstawowe co 1-4 tyg., transaminazy co 4 tyg.

**Kwas foliowy:** dla zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych – 15 mg w ciągu 48 godz. od przyjęcia MTX lub 5 mg/d w dni bez MTX.

**Działania niepożądane:** toksyczne uszkodzenie szpiku (aplazja z leukopenią i neutropenią), immunosupresja, uszkodzenie wątroby i funkcji nerek, włóknienie płuc (RTG płuc – co 18-24 miesiące), działanie karcynogenne, nadwrażliwość na UV, krwawienia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i nadżerki, nudności, wymioty, choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, wypadanie włosów.

**Interakcje lekowe:** salicylany lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy, leki moczopędne, doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne difenylohydantoiny, penicylina, tetracykliny, chloramfenikol, kwas paraaminobenzoesowy, barbiturany, etretinat, kotrymoksazol.

**Uwaga:** Konieczna antykoncepcja i nieplanowanie ojcostwa w trakcie terapii i do 3 miesięcy od jej zaprzestania! Dawka kumulacyjna 1,5 g lub powyżej jest wskazaniem do wykonania biopsji wątroby.

**Odpowiedź kliniczna:** po 16 tygodniach leczenia – PASI 75 u ok. 60% pacjentów.

**Uwaga:** Doświadczenia kliniczne wskazują na wzrost skuteczności metotreksatu przy przedłużaniu terapii, co powoduje, że metotreksat jest zalecany w leczeniu długoterminowym.

**Kliniczne zastosowanie MTX, szczególnie u starszych pacjentów, jest ograniczone** z uwagi na działania niepożądane, w tym: hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, supresję szpiku, chorobę wrzodową przewodu pokarmowego, możliwość nasilenia cukrzycy, osteoporozę i rzadko ciężkie reakcje uczuleniowe.

## Cyklosporyna (CSA)

**Wskazania:** ciężka łuszczyca zwykła i krostkowa oporna na inne metody leczenia, erytrodermia łuszczycowa, łuszczyca stawowa.

**Dawki:** 2,5-5,0 mg/kg w 2 dawkach (ok. 3 miesięcy, maks. 2 lata).

**Badania wyjściowe:** badania podstawowe, kreatynina (2 x), próby wątrobowe, kwas moczowy, 3 x pomiar ciśnienia tętniczego (RR).

**Monitorowanie:** kreatynina – co 2 tygodnie przez 3 miesiące, następnie co 4 tygodnie, RR 2 x/tydz., inne badania co 4 tyg.

**Działania niepożądane** – *główne:* nefropatia cyklosporynowa, nadciśnienie tętnicze; *inne:* immunosupresja, hepatotoksyczność, zaburzenia elektrolitowe, lipidowe, przerost dziąseł, hipertrychoza, ginekomastia, zaczerwienienie twarzy, wykwity trądzikopodobne, infekcje wirusowe.

**Odpowiedź kliniczna:** zależna od dawki: po 8-16 tygodniach w dawce 3 mg/kg m.c. – PASI 90 u 30-50% pacjentów, PASI 75 u 50-70% chorych.

**Wskazania do przerwania terapii:**

- wystąpienie i utrzymywanie się podwyższonego poziomu kreatyniny powyżej 30% wartości wyjściowej,
- wystąpienie nadciśnienia tętniczego niepoddającego się leczeniu.

**Interakcje lekowe:**

- **Leki zmniejszające działanie CSA:** barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon (stosowane w leczeniu padaczki); nafcylina, ryfampicyna, gryzeofulwina, sulfadiazyna, trimetoprym i sulfadymidyna podawana dożylnie (antybiotyki); oktreotyd (hamujący wydzielanie pewnych hormonów); probukol (stosowany u pacjentów z wysokim stężeniem cholesterolu); orlistat (w leczeniu otyłości); troglitazon (wykorzystywany w leczeniu cukrzycy typu 2); tyklopidyna (podawana w zmniejszaniu krzepnięcia krwi); sulfinpirazon (stosowany w dnie moczanowej); terbinafina (lek przeciwgrzybiczy); bosentan (wykorzystywany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego); metamizol (lek przeciwbólowy); ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).
- **Leki nasilające działanie CSA:** antybiotyki makrolidowe, np. erytromycyna, azytromycyna, jozamycyna, roksytromycyna, prystynamycyna i klarytromycyna; doksycyklina (antybiotyk); ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol (leki przeciwgrzybicze); diltiazem, nikardypina i werapamil (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi i w chorobach serca); metoklopramid (podawany w leczeniu mdłości); doustne środki antykoncepcyjne; danazol (stosowany w leczeniu choroby, której objawem jest bolesne miesiączkowanie); bromokryptyna (wykorzystywana w leczeniu niepłodności i choroby Parkinsona); metyloprednizolon w dużych dawkach (lek przeciwzapalny); allopurynol (podawany w zapaleniu stawów); amiodaron, propafenon (stosowane w arytmii serca); cymetydyna i ranitydyna (zmniejszające ilość kwasu w żołądku); chlorochina (lek przeciwmalaryczny); inhibitory proteazy (wykorzystywane w leczeniu zakażenia wirusem HIV); kwas cholowy i jego pochodne (stosowane w leczeniu kamicy żółciowej oraz w zapobieganiu i leczeniu chorób wątroby); imatynib (lek przeciwnowotworowy); kolchicyna (stosowana w leczeniu dny moczanowej); nefazodon (lek przeciwdepresyjny).

- **CSA może nasilać działanie następujących leków:** diklofenak (stosowany w leczeniu bólu reumatycznego); digoksyna (podawana w arytmii serca); kolchicyna (stosowana w leczeniu zapalenia stawów); lowastatyna, prawastatyna, symwastatyna i atorwastatyna (wykorzystywane u pacjentów z wysokim stężeniem cholesterolu); prednizolon; nifedypina (stosowana w nadciśnieniu tętniczym krwi i chorobach serca); etopozyd (lek przeciwnowotworowy); repaglinid (podawany w leczeniu cukrzycy typu 2); leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II (stosowane w nadciśnieniu tętniczym) oraz leki zawierające potas.
- **Inne leki, które mogą wchodzić w interakcje z CSA:** aminoglikozydy (np. gentamycyna i tobramycyna); cyprofloksacyna, wankomycyna (antybiotyki); amfoterycyna B (stosowana w leczeniu grzybicy); sulfametoksazol (podawany w zakażeniach dróg moczowych); niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane w leczeniu bólu reumatycznego); melfalan (lek cytostatyczny); takrolimus, ewerolimus i syrolimus (leki immunosupresyjne); cymetydyna i ranitydyna (stosowane w leczeniu nadkwasoty); metotreksat (lek przeciwnowotworowy); lerkanidypina i aliskiren (wykorzystywane w nadciśnieniu tętniczym krwi); bezafibrat i fenofibrat (stosowane u pacjentów z wysokim stężeniem cholesterolu).

**Uwaga:** Cyklosporyna A, szczególnie u osób starszych jest odpowiednia w terapii początkowej; w terapii długoterminowej należy rozważyć ryzyko i korzyści ze względu na działanie niepożądane (głównie nefrotoksyczność).

## Estry kwasu fumarowego (brak rejestracji w Polsce)

**Wskazania:** ciężkie postacie łuszczycy.

**Dawki:** do 1,3 g/24 godz.

**Działania niepożądane:** napadowy rumień twarzy, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, leukopenia, limfopenia, eozynofilia, uszkodzenie wątroby i nerek.

## Mykofenolan mofetylu

**Wskazania:** zapobieganie ostremu odrzucaniu przeszczepów u biorców przeszczepów allogenicznych, ciężkie postacie łuszczycy.

**Przeciwwskazania:** zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów (chłoniaki, nowotwory skóry – zaleca się unikanie narażenia na promieniowanie UV) i zakażeń (w tym oportunistycznych i zagrażających życiu). W razie wystąpienia objawów neurologicznych u chorego lekarz powinien przeprowadzić diagnostykę postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) i rozważyć konieczność zmniejszenia dawki łącznej immunosupresji. Podczas leczenia należy kontrolować liczbę neutrofilów (w 1. mies. po zabiegu – raz na tydz., w 2. i 3. mies. – raz na 2 tyg., następnie raz na mies. przez 9 mies.); w razie zmniejszenia ich liczby < 1300/µl trzeba rozważyć czasowe lub całkowite zaprzestanie podawania leku. Należy unikać stosowania u osób z wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforylobozylowej. Ze względu na brak odpowiednich danych nie zaleca się podawania u dzieci po przeszczepieniu wątroby lub serca i u dzieci do 2. r.ż. po przeszczepieniu nerek. Ze względu na możliwość wystąpienia owrzodzeń, krwotoków lub perforacji przewodu pokarmowego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kwasu mykofenolowego u chorych z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

**Interakcje lekowe:** nie stosować równolegle z azatiopryną. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu z lekami, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe (cholestyramina).

## Sulfasalazyna

**Wskazania:** łuszczyca stawowa, w łuszczycy zwykłej jako lek wspomagający z terapią miejscową.

**Dawki:** początkowo 1 g/24 godz., zwiększając stopniowo do 3 g/24 godz., po posiłkach popijać dużą ilością płynów.

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na sulfonamidy lub salicylany, porfiria ostra przerywana i porfiria mieszana, niedrożność dróg moczowych lub jelit, niewydolność wątroby bądź nerek. Nie stosować u dzieci do 2. r.ż.

**Monitorowanie:** okresowo co 2 tygodnie, kontrola funkcji wątroby, nerek i morfologii krwi.

**Działania niepożądane:** – *często:* ból głowy, gorączka, zmniejszenie łaknienia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, makrocytoza, bóle brzucha, nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, osutka, świąd, rumień, przemijająca oligospermia, indukcja autoprzeciwciał. *Niezbyt często:* zawroty głowy, agranulocytoza, małopłytkowość, depresja, szum w uszach. *Rzadko:* objawy nadwrażliwości, choroba posurowicza, obrzęk twarzy, zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie wątroby, duszność, kaszel, bóle stawów i mięśni, neuropatia obwodowa, encefalopatia, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół nerczycowy, białkomocz, krwinkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie osierdzia, toczeń

rumieniowaty układowy. Sulfasalazyna może powodować żółte zabarwienie skóry i moczu.

**Interakcje lekowe:** może zmniejszać wchłanianie digoksyny i kwasu foliowego. U chorych z małą aktywnością metylotransferazy tiopurynowej istnieje ryzyko supresji szpiku kostnego podczas równoległego stosowania sulfasalazyny i merkaptopuryny.

## LEKI BIOLOGICZNE

Postęp w zakresie metod inżynierii genetycznej i biologii molekularnej pozwolił na opracowanie leków nowej generacji. Leki biologiczne są białkami pochodzącymi z żywych komórek lub uzyskanymi dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej o wybiórczym i specyficznym mechanizmie działania. Rozwój leków biologicznych w ciągu ostatnich 10 lat poszerzył znacznie możliwości terapii umiarkowanych i ciężkich postaci łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów opornych na inne metody leczenia. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne wykazują na większą skuteczność, szybkość działania i bezpieczeństwo terapii biologicznej w porównaniu z klasycznymi lekami stosowanymi w leczeniu ogólnym łuszczycy.

Szczególne wskazania do stosowania inhibitorów TNF-α w łuszczycy stanowią współistniejące zmiany stawowe o znacznym nasileniu – z bolesnością, obrzękami i zniekształceniami prowadzącymi do inwalidztwa i ograniczającymi zarówno zawodową, jak i codzienną aktywność pacjenta. W licznych badaniach potwierdzono skuteczność infliksymabu, etanerceptu, adalimumabu i golimumabu w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Certolizumab nie został jeszcze zarejestrowany do leczenia łuszczycy. Również wiele innych najnowszych leków pozostaje nadal w fazie badań klinicznych.

### Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy:

- inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab),
- leki blokujące podjednostkę p40 IL-12/IL-23 (ustekinumab, briakinumab),
- przeciwciała skierowane przeciw IL-17A (secukinumab),
- inhibitory rodziny kinazy Janus – JAK (niereceptorowych kinaz tyrozynowych) – tofacytynib/tasocytynib,
- blokery receptora IL-6 (tocylizumab),
- leki hamujące aktywację komórek T – anti-LFA-1 i 3: alefacept (niedostępny w Polsce) i efalizumab (wycofany z leczenia).

### Wskazania:

- ciężka postać łuszczycy zwykłej (PASI > 10, BSA > 10, DLQI > 10),
- zła tolerancja lub nieskuteczność uprzednio stosowanego leczenia systemowego,
- klinicznie istotne działania niepożądane po dotychczas podawanych lekach systemowych,
- przeciwwskazania do stosowania innych metod leczenia systemowego,
- współistniejące choroby, których przebieg może pogarszać łuszczyca (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość),
- łuszczycowe zapalenie stawów.

### Przeciwwskazania:

- aktywne lub utajone ogniska gruźlicy,
- klinicznie istotne infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze,
- wirusowe zapalenie wątroby typu B i C,
- inne przewlekłe stany zapalne: przewlekłe owrzodzenia żylne w przebiegu niewydolności żylnej, miażdżycy oraz cukrzycy, założony na stałe cewnik do pęcherza moczowego, przewlekłe nawracające infekcje układu oddechowego,
- nadwrażliwość na lek,
- okres ciąży i karmienia piersią,
- ciężka zastoinowa niewydolność krążenia III i IV stopnia wg NYHA,
- choroba demielinizacyjna lub zapalenie nerwu wzrokowego w wywiadzie,
- choroby tkanki łącznej,
- choroba nowotworowa obecnie lub w wywiadzie w ciągu ostatnich 5-10 lat (z wyjątkiem niemelanocytowych nowotworów skóry),
- terapia PUVA > 200 zabiegów i stosowanie cyklosporyny A po naświetlaniach.

### Działania niepożądane:

- reakcje alergiczne – rumień, obrzęk u 10-20% leczonych,
- objawy grypopodobne,
- łagodne i ciężkie infekcje,
- gruźlica – ryzyko większe w przypadku infliksymabu,
- zakażenia *Listeria monocytogenes* i *Histoplasma*,
- rozwój lub pogorszenie się przebiegu choroby demielinizacyjnej,
- zespół toczniopodobny,
- powstanie przeciwciał przeciw zastosowanemu lekowi,
- niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych (w tym chłoniaków).

## Charakterystyka dostępnych w Polsce leków biologicznych

**Infliksymab (infliximab, Remicade)** – jest chimerycznym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym mającym zdolność wiązania się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i przezbłonową formą TNF-α.

**Wskazania:** lek indukuje i podtrzymuje remisję w przebiegu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

**Dawkowanie:** lek jest podawany w infuzjach dożylnych trwających ok. 2-3 godz. w dawce od 3 do 10 mg/kg w 0., 2., i 6. tygodniu (faza indukcji), później wlewy dożylne co 8 tygodni (faza podtrzymująca). Najczęstsza stosowana dawka to 5 mg/kg i.v. leku. Wszyscy chorzy, którym podano infliksymab, powinni być obserwowani przynajmniej przez 1-2 godz. po zakończeniu wlewu ze względu na ryzyko wystąpienia ostrej reakcji polekowej.

**Działania niepożądane:** bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, zmęczenie, świąd, bóle stawów, nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, opryszczka, infekcje, objawy toczniopodobne, ostra reakcja po podaniu leku (dreszcze, bóle głowy, nudności, wymioty) łącznie z wstrząsem anafilaktycznym, zmiany zapalne i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, pogorszenie objawów niewydolności serca, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, leukopenia, pancytopenia. Sporadyczne przypadki ciężkich infekcji i zakażeń oportunistycznych, krwawienia z przewodu pokarmowego i objawów demielinizacji. Również zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i zaburzeń neurologicznych wymuszają szczególne środki ostrożności w trakcie terapii.

W czasie leczenia infliksymabem może dojść do wystąpienia ostrej reakcji polekowej (w trakcie infuzji oraz do 24 godz. po jej zakończeniu) u 34% pacjentów oraz mogą wystąpić opóźnione reakcje niepożądane (od 24 godz. do 14 dni po infuzji) u 36,1% leczonych. Odpowiednio monitorowane reakcje niepożądane występujące po infliksymabie, poza stanem zagrożenia życia, nie wymagają z reguły przerwania leczenia.

**Interakcje lekowe:** jednoczesne stosowanie metotreksatu i infliksymabu (głównie dawki mniejszej niż terapeutyczna) ogranicza powstawanie przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi i zwiększa jego stężenie we krwi. Kortykosteroidy nie wykazują klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę infliksymabu. Nie należy stosować w skojarzeniu z anakinrą, abataceptem i szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności infliksymabu nie można go mieszać z innymi lekami.

**Etanercept (Enbrel)** – białko fuzyjne, którego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF-α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi – TNFR, co powoduje, że TNF-α staje się biologicznie nieaktywny.

**Wskazania:** łuszczyca stawowa, łuszczyca zwykła od 6. r.ż.

**Dawkowanie:** lek jest podawany w iniekcjach podskórnych; istnieje wiele schematów leczenia etanerceptem: 1 x 25 mg/tydz.; 1 x 50 mg/tydz.; 2 x 25 mg/tydz.; 2 x 50 mg/tydz. Średni okres leczenia to 12-24 tygodnie, nawet do 36 tygodni. Pacjenci mogą samodzielnie podawać sobie lek w warunkach domowych.

**Działania niepożądane:** infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie zatok, wysypka, nudności, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (rumień, obrzęk, bolesność, wybroczyny), zapalenie stawów, ogólne odczyny gorączkowe, złe samopoczucie po podaniu leku, objawy rzekomogrypowe, nasilony świąd skóry, zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, pancytopenia). Odnotowano również nieliczne przypadki działań niepożądanych w postaci objawów demielinizacyjnych, zakażeń oportunistycznych, niedokrwistości aplastycznej czy objawów toczniopodobnych. Rzadko opisywano przypadki gruźlicy płuc, należy również zwrócić uwagę na ryzyko szybkiego rozwoju raka kolczystokomórkowego. Odnotowano przypadek wystąpienia po etanercepcie pemfigoidu pęcherzowego.

**Interakcje lekowe:** nie można stosować równolegle z anakinrą ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń i neutropenii. Nie stosować równolegle z abataceptem ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych. U dorosłych otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano etanercept, wystąpiło istotne zmniejszenie liczby białych krwinek. Nie oceniano stosowania etanerceptu w leczeniu łuszczycy w skojarzeniu z innymi metodami terapii układowej lub fototerapią. Nie należy łączyć z innymi lekami, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych.

**Adalimumab (Humira)** – jest całkowicie ludzkim, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o wysokiej swoistości do ludzkiego TNF-α, hamującym jego wiązanie się z receptorami.

**Wskazania:** reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Skuteczność adalimumabu notowano również w ciężkiej łuszczycy krostkowej opornej na inne metody leczenia.

**Dawkowanie:** 40 mg co 2 tygodnie podskórnie.

**Działania niepożądane:** miejscowe odczyny po podaniu leku, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, nudności, *vasculitis*. Wzrost podatności na infekcje (zwłaszcza na gruźlicę i ciężko przebiegające grzybice układowe), pogorszenie stanu wad serca oraz zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków notuje się sporadycznie. Opisano przypadek sarkoidozy skórnej i płucnej u pacjentki leczonej adalimumabem, u której objawy ustąpiły w ciągu 3 miesięcy po przerwaniu terapii.

**Interakcje lekowe:** podczas stosowania w skojarzeniu z metotreksatem mniejszy jest odsetek powstających przeciwciał. Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (np. anakinrą, abataceptem) lub innymi antagonistami TNF, gdyż zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz działania toksycznego przy braku dodatkowych korzyści z takiego postępowania, jak również innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

**Golimumab (GLM, CNTO-148, Simponi)** – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym hamującym TNF-α, zarówno rozpuszczalny, jak i przezbłonowy.

**Wskazania:** reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

**Dawkowanie:** 50 mg lub 100 mg podskórnie 1 x w miesiącu. Pacjenci mogą sami wykonywać iniekcje w warunkach domowych. Golimumab może być również podawany dożylnie.

**Działania niepożądane:** reakcja w miejscu iniekcji, nudności, bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych.

**Interakcje lekowe:** nie zaleca się równoległego stosowania z anakinrą lub abataceptem. Podczas leczenia nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Mimo że równolegle stosowany metotreksat zwiększa stężenie golimumabu, w stanie stabilnym nie ma konieczności dostosowania dawki żadnego z tych leków.

**Certolizumab (CDP-870, pegol, Cimzia)** – jest pegylowanym fragmentem Fab humanizowanego monoklonalnego przeciwciała anty-TNF-α.

**Wskazania:** łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

**Dawkowanie** – *dawka nasycająca:* zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w RZS i w ŁZS, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu. *Zalecana dawka podtrzymująca* u dorosłych pacjentów z ŁZS wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.

**Działania niepożądane:** najczęściej występujące działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów odnotowano w obrębie zakażeń i zarażeń pasożytniczych (14,4% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia i 8,0% osób otrzymujących placebo). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zgłoszono u 8,8% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia i 7,4% osób otrzymujących placebo, a zaburzenia skóry i tkanki podskórnej zgłoszono u 7,0% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia i 2,4% osób otrzymujących placebo.

**Interakcje lekowe:** nie wykazano wpływu jednoczesnego leczenia metotreksatem, kortykosteroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwbólowymi na farmakokinetykę certolizumabu pegol. Nie zaleca się stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z anakinrą oraz abataceptem.

## Inhibitory TNF-α – podsumowanie

1. Inhibitory TNF-α poza właściwościami farmakokinetycznymi (znacząco dłuższy czas półtrwania infliksymabu i adalimumabu w porównaniu z etanerceptem) i farmakodynamicznymi, wynikającymi z mechanizmów ich działania, wyraźnie różnią się między sobą immunogennością. Etanercept powoduje powstawanie przeciwciał u 3% chorych, infliksymab zaś u 8-13%. Adalimumab charakteryzuje się niewielką immunogennością.
2. Rzadko w trakcie leczenia antagonistami TNF-α obserwuje się poważne reakcje polekowe, np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona czy toksyczną nekrolizę naskórka. W przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna paradoksalnie opisywano przypadki wystąpienia łuszczycy (*TNF-induced psoriasis* – łuszczyca indukowana TNF) ustępującej po przerwaniu leczenia. Wykazano, że hamowanie TNF-α może indukować nadmierną ekspresję skórnego IFN-γ, co z kolei może predysponować do rozwoju łuszczycy. Poza zmianami łuszczycopodobnymi, które mogą wystąpić m.in. po etanercepcie czy adalimumabie,

opisywano także zmiany wypryskowe indukowane blokerami TNF-α. Poza tym u pacjentów leczonych infliksymabem z powodu *hidradenitis suppurativa* opisywano przypadki przejściowego, ale ciężkiego zapalenia wielostawowego. W trakcie terapii inhibitorami TNF-α może wystąpić łysienie przypominające łysienie w przebiegu łuszczycy lub łysienie plackowate.

3. Inhibitory TNF-α wydają się bezpieczne u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C oraz z przebytą infekcją HBV. Tylko w pojedynczych przypadkach obserwowano pogorszenie w zakresie objawów infekcji HCV w trakcie leczenia. Problem w trakcie terapii stanowi również ryzyko aktywacji HBV u nosicieli HBsAg. Udowodniono, że ryzyko takie jest niewielkie u pacjentów leczonych przez ok. 4 lata etanerceptem, infliksymabem i adalimumabem. U osób będących nieaktywnymi nosicielami HBsAg zaleca się skojarzone leczenie lamiwudyną w dawce 100 mg/dzień, które powinno być wprowadzone 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii blokerami TNF-α. Pacjentów tak leczonych należy dokładnie monitorować w trakcie terapii.

## Inhibitory ścieżki interleukiny-23

**Ustekinumab (CNTO-1275, Stelara)** – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko podjednostce białkowej p40 ludzkich interleukin 12 i 23. W ten sposób lek hamuje aktywność obu cytokin oraz zapobiega ich wiązaniu z receptorem błonowym komórek docelowych.

**Wskazania:** łuszczyca plackowata i łuszczycowe zapalenie stawów. Ze względu na odmienny mechanizm działania ustekinumab stanowi alternatywę dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-α lub dla osób, u których, paradoksalnie, dochodzi do pogorszenia objawów w wyniku takiego leczenia (*TNF-induced psoriasis*).

**Dawkowanie:** 45 mg podskórnie wg schematu 0., 4., 12. tydzień, a następnie dawka podtrzymująca co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg zaleca się dawkę 90 mg podskórnie wg schematu jw.

**Działania niepożądane –** *bardzo często:* zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej. *Często:* zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, depresja, bóle i zawroty głowy, ból okolicy gardłowo-krtaniowej, przekrwienie jamy nosowej, biegunka, świąd, ból pleców, ból mięśni, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia. *Niezbyt często:* odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienie, siniaczenie i podrażnienie). *Ponadto:* zakażenia, nowotwory złośliwe, reakcje nadwrażliwości, immunogenność.

**Interakcje lekowe:** nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W trakcie leczenia ustekinumabem nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych.

**Briakinumab (ABT-874)** – jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem anty-p40, blokującym aktywność cytokin IL-12 i IL-23. Obecnie lek jest w III fazie badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą.

**Wskazania:** łuszczyca plackowata.

**Dawkowanie:** 200 mg w tygodniach 0. i 4. Następnie 100 mg w 8. tygodniu.

**Działania niepożądane:** jak w przypadku ustekinumabu.

**Interakcje lekowe:** jak w przypadku ustekinumabu.

## Przeciwciała skierowane przeciw IL-17A

**Secukinumab (AIN-457)** – ludzkie przeciwciało przeciw interleukinie-17A, obecnie w trakcie badań klinicznych.

**Wskazania:** wstępne wskazania dla tego leku obejmują: łuszczycę, reumatoidalne zapalenie stawów i przewlekłe, nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka.

**Dawkowanie:** 3-10 mg/kg m.c. dożylnie.

**Działania niepożądane:** głównie infekcje.

## Inhibitory kinazy Janus

Tyrozynoswoiste kinazy białkowe, receptorowe (*receptor tyrosine kinases* – RTK), a także niereceptorowe (*nonreceptor tyrosine kinases* – NTK) pełnią główną rolę w przenoszeniu sygnałów zewnątrzkomórkowych zarówno w komórkach prawidłowych, jak i nieprawidłowych, w tym nowotworowych. Od lat poszukiwano inhibitorów uniemożliwiających przekaz sygnału przez kinazy tyrozynowe. Inhibitory rodziny JAK (kinazy Janus) niereceptorowych kinaz tyrozynowych wykazują skuteczność w chorobach o patogenezie zapalnej.

**Tofacytynib/tasocytynib (CP-690550; CP-690, 550; CP690550)** – jest doustnym immunosupresantem, selektywnym inhibitorem JAK3 kinazy tyrozynowej (izozymowo-selektywny JAK3 inhibitor). Na etapie badań klinicznych.

**Wskazania:** reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), zespół suchego oka (*xerophtalmia*), zesztywniające zapalenie

stawów kręgosłupa, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, zapobieganie odrzuceniu przeszczepu.

**Dawkowanie:** doustnie 5 mg, 10 mg, 15 mg lub 30 mg 2 x dziennie.

**Działania niepożądane:** bóle głowy, nudności, infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, podwyższenie poziomu transaminaz, wzrost poziomu LDL i HDL, obniżenie poziomu hemoglobiny, leukopenia, wzrost poziomu kreatyniny.

**Interakcje lekowe:** brak danych.

## Blokery receptora IL-6

**Tocylizumab (TCZ)** – jest monoklonalnym przeciwciałem blokującym receptor IL-6 (IL-6R).

**Wskazania:** zarejestrowany przez FDA w styczniu 2010 r. do leczenia umiarkowanych i ciężkich postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli na jedną lub więcej terapii antagonistami TNF.

**Dawkowanie:** 4 mg lub 8 mg/kg m.c./miesiąc.

**Działania niepożądane:** neutropenia, małopłytkowość, podwyższenie poziomu lipidów i enzymów wątrobowych, infekcje górnych dróg oddechowych. Tocylizumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi ma specyficzne działania niepożądane, dlatego też wymaga dokładnych badań laboratoryjnych i regularnego monitorowania. Opisano przypadek wystąpienia infekcji oportunistycznej w postaci świerzbu norweskiego u pacjentki leczonej tocylizumabem z powodu ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów.

**Interakcje lekowe:** brak danych.

## Leki biologiczne a bezpieczeństwo stosowania w łuszczycy u osób starszych

Leczenie biologiczne w ostatnich latach zrewolucjonizowało terapią łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że leczenie biologiczne znacznie poprawia jakość życia leczonych pacjentów w starszym wieku, polepsza ich nastrój, zmniejsza objawy depresyjne, a zastosowane we wczesnych stadiach choroby może zapobiegać rozwojowi zespołu metabolicznego.

Szybki początek działania leków biologicznych, ich wysoka skuteczność, brak toksyczności narządowej oraz stosunkowo niewielka liczba działań niepożądanych nie zwalniają lekarzy prowadzących leczenie z dokładnego monitorowania terapii, szczególnie u ludzi starszych.

Zawsze w trakcie leczenia biologicznego należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia infekcji oportunistycznych, rozwoju chłoniaka, hepatotoksyczności i chorób nowotworowych. Przebyte groźne infekcje, szczególnie oportunistyczne, choroby limfoproliferacyjne, a także aktywna gruźlica w wywiadzie dyskwalifikują pacjenta w każdym wieku z leczenia biologicznego.

## Rozwój infekcji oportunistycznych

Opisywano przypadki rozwoju infekcji oportunistycznych w przebiegu leczenia blokerami TNF-α. W badaniach wykazano, że antagoniści TNF-α mogą zwiększać ryzyko występowania półpaśca, a także przedłużać czas trwania choroby i jej nasilenie. W trakcie stosowania adalimumabu opisano przypadek reaktywacji latentnej infekcji VZV (*Varicella zoster virus* – wirus opryszczki i półpaśca) i rozwoju wirusowego zapalenia mózgu wywołanego przez VZV (*VZV encephalitis*). Rzadkie występowanie podobnych infekcji nie wskazuje na konieczność wykonywania przesiewowych badań serologicznych u pacjentów leczonych lekami biologicznymi, ale zwraca uwagę na obowiązek dokładnego monitorowania terapii w celu wczesnego wykrycia objawów zakażenia wirusem *Herpes zoster* i szybkiego rozpoczęcia terapii antywirusowej, co zapobiegnie powikłaniom.

Chociaż leczenie ustekinumabem również wydaje się stanowić czynnik ryzyka rozwoju *Herpes zoster*, do tej pory nie obserwowano takiej zależności. Ponieważ jednak hamowanie podjednostki p40 IL-12 przekierowuje odpowiedź immunologiczną w kierunku profilu Th1 z osłabieniem ekspresji IFN-α i TNF-α, co obniża przeciwwirusową odpowiedź immunologiczną organizmu, zawsze należy brać taką ewentualność pod uwagę. Przed rozpoczęciem leczenia ustekinumabem zaleca się wykonanie odpowiednich szczepień.

## Ryzyko rozwoju nowotworów

Na podstawie wielu przeprowadzonych badań nie stwierdza się statystycznie istotnie zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów ani infekcji w trakcie terapii biologicznej.

## Chorzy z objawami niewydolności krążenia

W związku z wynikami przedstawionych dotychczas badań nie zaleca się stosowania antagonistów TNF-α u chorych z niewydolnością krążenia klasy III i IV wg NYHA (*New York Heart Association*), a zasady kwalifikacji do leczenia osób z objawami niewydolności krążenia są następujące:

- W przypadku osób z niewydolnością krążenia klasy I-II wg NYHA wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego przed kwalifikacją do leczenia biologicznego.
  - Chorzy z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (EF ≥ 60%) mogą otrzymać leczenie antagonistami TNF-α, ale wymagają szczególnej obserwacji.
  - Pacjenci z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (EF < 60%) nie powinni być kwalifikowani do leczenia biologicznego.
- Jeżeli w trakcie leczenia biologicznego inhibitorami TNF-α dojdzie do rozwoju niewydolności krążenia, wskazane jest przerwanie terapii oraz poszukiwanie przyczyn pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory. Nie zaleca się ponownego włączenia blokerów TNF-α w tej grupie chorych nawet po ustąpieniu objawów kardiologicznych.
- Pomimo potencjalnie niekorzystnego wpływu inhibitorów TNF-α na niewydolność krążenia wykazano, iż w grupie chorych na RZS zmniejszają one śmiertelność z przyczyn sercowych, co należy wiązać z hamowaniem procesu zapalnego w śródbłonku naczyniowym.

### Ryzyko uczynnienia ognisk przebytej gruźlicy

Bardzo ważnym aspektem, podkreślanym głównie w trakcie leczenia inhibitorami TNF-α, pozostaje ryzyko uczynnienia ognisk przebytej gruźlicy. Immunosupresyjny efekt wywierany przez te leki zwiększa również ryzyko częstszego występowania innych chorób ziarniniakowych, w tym zakażeń *Mycobacterium leprae*. Opisano przypadek rozwoju trądu u pacjenta leczonego przez 2 lata infliksymabem. W ostatnim czasie notuje się wzrost częstości infekcji prątkami niegruźliczymi (np. *Mycobacterium fortuitum*). Ryzyko rozwoju zakażenia lub reaktywacji infekcji prątkami należy zawsze brać pod uwagę w trakcie leczenia biologicznego.

### Sarkoidoza

Wśród innych chorób ziarniniakowych odnotowano przypadki wystąpienia sarkoidozy skórnej w trakcie leczenia infliksymabem i adalimumabem.

## ROKOWANIE

Łuszczyca jest nadal chorobą nieuleczalną, na którą bardzo niekorzystny wpływ wywierają różnorodne czynniki wewnątrz- i zewnątrzustrojowe. Odpowiednia pielęgnacja, unikanie czynników prowokujących oraz systematyczne leczenie miejscowe i ogólnoustrojowe pozwalają na osiągnięcie dłuższych okresów remisji, zmniejszenie dolegliwości stawowych i w efekcie znaczną poprawę jakości życia chorych w starszym wieku.

## *Piśmiennictwo*


1. Albanesi C.: Heterogeneity of psoriasis and bimodal activation of local immune responses. Br J Dermatol 2014; 170 (1): 7-8.
2. Baccouche K., Sellam J., Guegan S. i wsp.: Crusted Norwegian scabies, an opportunistic infection, with tocilizumab in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2011; 78 (4): 402-4. Erratum in Curr Opin Investig Drugs 2009; 10 (9): 1004--1006. Dosage error in article text.
3. Benson J.M., Sachs C.W., Treacy G. i wsp.: Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. Nat Biotechnol 2011; 29 (7): 615-624.
4. Blandizzi C., Gionchetti P., Armuzzi A. i wsp.: The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. Int J Immunopathol Pharmacol 2014; 27 (1 Suppl.): 1-10.
5. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C. i wsp.: Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. South Med J 2009; 102 (11): 1133-1140.
6. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: Rumienie. [W:] Dermatologia, red. O. Braun-Falco, G. Plewig, Wolff H.H., Burgdorf W.H.C., Wyd. Czelej, Lublin 2002, 543-614.
7. Buccoliero G., Lonero G., Romanelli C. i wsp.: Varicella zoster virus encephalitis during treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha agent in a psoriatic arthritis patient. New Microbiol 2010; 33 (3): 271-274.
8. Campas-Moya C.: Golimumab: A novel anti-TNF-alpha human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Drugs Today (Barc) 2010; 46 (1): 13-22.
9. Campos Muñoz L., de Unamuno Bustos B. i wsp.: Infliximab treatment of psoriasis in supervised infusion centers: case management experience. Am J Clin Dermatol 2014; 15 Suppl 1: 17-24; doi: 10.1007/s40257-013-0055-3.
10. Chang M.B., Sri J.C., Driscoll M. i wsp.: Mycobacterium fortuitum infection following adalimumab treatment for psoriasis and subsequent complication-free treatment with alternate TNF-a blockers. J Drugs Dermatol 2011; 10 (8): 914-916.

11. Cohen S., Zwillich S.H., Chow V. i wsp.: Co-administration of the JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. Br J Clin Pharmacol 2010; 69 (2): 143--151.
12. Coumbe A.G., Pritzker M.R., Duprez D.A.: Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. Am J Med 2014; 127 (1): 12-8.
13. Croxtall J.D.: Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. Drugs 2011; 10; 71 (13): 1733-1753.
14. De Simone C., Amerio P., Amoruso G. i wsp.: Immunogenicity of anti-TNFα therapy in psoriasis: a clinical issue? Expert Opin Biol Ther 2013; 13 (12): 1673-1682.
15. Dhaille F., Viseux V., Caudron A. i wsp.: Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment: report of two cases. Dermatology 2010; 220 (3): 234-237.
16. Dommasch E.D., Abuabara K., Shin D.B. i wsp.: The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2011; 64 (6): 1035-1050.
17. Duvallet E., Semerano L., Assier E. i wsp.: Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. Ann Med 2011; 43 (7): 503-511.
18. Failla V., Nikkels AF.: Ustekinumab and herpes zoster. Dermatology 2011; 222 (2): 119-122.
19. Fridman J.S., Scherle P.A., Collins R. i wsp.: Preclinical Evaluation of Local JAK1 and JAK2 Inhibition in Cutaneous Inflammation. J Invest Dermatol 2011; 131 (9): 1838-1844.
20. Gandhi M., Alwawi E., Gordon K.B.: Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis. Semin Cutan Med Surg 2010; 29 (1): 48-52.
21. Garcia-Valladares I., Cuchacovich R., Espinoza L.R.: Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. Drug Des Devel Ther 2011; 10 (5): 41-49.
22. Ghoreschi K., Jesson M.I., Li X. i wsp.: Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690, 550). J Immunol 2011; 186 (7): 4234-4243.
23. Girolomoni G., Altomare G., Ayala F. i wsp.: On behalf on the Delphi working group. Differential management of mild--to-severe psoriasis with biologic drugs: An Italian Delphi consensus expert panel, 2014 Apr 8. [Epub ahead of print].
24. Gliński W., Wolska H., Kaszuba A., Placek W.: Etanercept – preparat biologiczny w terapii łuszczycy zwykłej. Wskazówki PTD do prowadzenia leczenia ogólnego. Przegl Dermatol 2005; 92 (5): 335-341.
25. Gotlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. i wsp.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 851-864.
26. Gutfreund K., Pastuszka M., Kaszuba A.: Aspekty genetyczne w patogenezie łuszczycy. Derm Prakt 2012: 31-39.
27. Horreau C., Pouplard C., Brenaut E. i wsp.: Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013; 27 (Suppl. 3): 12-29. doi: 10.1111/jdv.12163.
28. Hueber W., Patel D.D., Dryja T. i wsp.: Psoriasis Study Group, Durez P., Tak P.P., Gomez-Reino J.J.; Rheumatoid Arthritis Study Group, Foster C.S., Kim R.Y., Samson C.M. i wsp.: Uveitis Study Group, Rose K., Haider A., Di Padova F.: Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2010; 6; 2 (52): 52-72.
29. Jadali Z., Eslami M.B.: T cell immune responses in psoriasis. Iran J Allergy Asthma Immunol 2014; 13 (4): 220-230.
30. Kamili Q.U., Miner A., Hapa A. i wsp.: Infliximab treatment for psoriasis in 120 patients on therapy for a minimum of one year: a review. J Drugs Dermatol 2011; 10 (5): 539-544.
31. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P. i wsp.: Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-RE VEAL study). Ann Rheum Dis 2014 Apr 26. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902. [Epub ahead of print].
32. Kaye J.A., Li L., Jick S.S.: Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patient with psoriasis. BJD 2008; 159 (4): 895-902.
33. Krueger J.G.: The immunologic basis for the treatment of psoriasis with the new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 1-2.
34. Lapadula G., Marchesoni A., Armuzzi A. i wsp.: Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. Int J Immunopathol Pharmacol 2014; 27 (Suppl. 1): 33-48.
35. Lima X.T., Abuabara K., Kimball A.B. i wsp.: Briakinumab. Expert Opin Biol Ther 2009; 9 (8): 1107-1113.
36. Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G.: Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol 2014; 32: 227-55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
37. Luo J., Wu S.J., Lacy E.R. i wsp.: Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. J Mol Biol 2010; 402 (5): 797-812.
38. Menter A., Augustin M., Signorovitch J. i wsp.: The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol 2010; 62 (5): 812-8.
39. Murdaca G., Spanò F., Contatore M. i wsp.: Efficacy and safety of etanercept in chronic immune-mediated disease. Expert Opin Drug Saf 2014; 13 (5): 649-61. doi: 10.1517/14740338.2014.899579. Epub 2014 Mar 22.
40. Necas M., Vasků V.: Ustekinumab in the treatment of severe rupioid psoriasis: A case report. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2010; 19 (2): 23-7.
41. Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Rybak-d'Obyrn J. i wsp.: Influence of ustekinumab on body weight of patients with psoriasis: an initial report. Postępy Dermatol Alergol 2014; 31 (1): 29-31. doi: 10.5114/pdia.2014.40656. Epub 2014 Feb 25.
42. Pastuszka M., Kaszuba A.: Acitretin in psoriasis treatment – recommended treatment regimens. Post Derm Alergol 2012; 2: 94-103.
43. Reich K., Mrowietz U.: Treatment goals in psoriasis. J Deutch Dermatol Ges 2007; 5 (7): 566-574
44. Riol-Blanco L., Ordovas-Montanes J., Perro M. i wsp.: Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. Nature 2014; 510 (7503): 157-61. doi: 10.1038/nature13199. Epub 2014 Apr 23.
45. Raychaudhuri S.K., Maverakis E., Raychaudhuri S.P.: Diagnosis and classification of psoriasis. Autoimmun Rev 2014; 13 (4-5): 490-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.008. Epub 2014 Jan 13. Review.
46. Schafer J.A., Kjesbo N.K., Gleason P.P.: Formulary review of 2 new biologic agents: tocilizumab for rheumatoid arthritis

and ustekinumab for plaque psoriasis. J Manag Care Pharm 2010; 16 (6): 402-416.
47. Schon M.P., Boehncke W.H.: Proriasis. N Engl J Med 2005; 352: 1899-1912.
48. Sivamani R.K., Correa G., Ono Y. i wsp.: Biological therapy of psoriasis. Indian J Dermatol 2010; 55 (2): 161-170.
49. Smolen J.S., Emery P.: Infliximab: 12 years of experience. Arthritis Res Ther 2011; 25; 13 Suppl 1: S2.
50. Strohal R., Kirby B., Puig L.: The Psoriasis Expert Panel (G. Girolomoni, K. Kragballe, T. Luger, F.O. Nestle, J.C. Prinz, M. Ståhle, N. Yawalkar): Psoriasis beyond the skin: an expert group consensus on the management of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 Dec 24. doi: 10.1111/jdv.12350. [Epub ahead of print].
51. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A. i wsp.: Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Cz. I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. Post Derm Alergol 2012; 98: 83-96.
52. Teixeira F.M., Vasconcelos L.M., Rola Cde A. i wsp.: Secondary leprosy infection in a patient with psoriasis during treatment with infliximab. J Clin Rheumatol 2011; 17 (5): 269-71.
53. Tobin A.M., Veale D.J., Fitzgerald O. i wsp.: Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. J Rheumatol 2010; 37 (7): 1386-94. doi: 10.3899/jrheum.090822. [Epub 2010 May 15].
54. Tzellos T., Kyrgidis A., Trigoni A. i wsp.: Point: Major adverse cardiovascular events and anti-IL 12/23 agents. J Am Acad Dermatol 2014; 70 (2): 380-381.
55. Uczniak S., Kaszuba A.: Rola tkanki tłuszczowej i insulinooporności w patogenezie zespołu metabolicznego. Derm Prakt 2013; 5: 26-31.
56. van de Kerkhof P.C.: Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24 (Suppl. 6): 5-9.
57. West K.: CP-690550, a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. Curr Opin Investig Drugs 2009; 10 (5): 491-504.
58. Wolska H., Langner A.: Łuszczyca. Wyd. Czelej, Lublin 2006.
59. Yeilding N., Szapary P., Brodmerkel C. i wsp.: Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives. Ann N Y Acad Sci 2011; 1222: 30-39.
60. Yosipovitch G., Tang M.B.: Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. Drugs Aging 2002; 19 (11): 847-863.