

léčba bývá nezbytná i u pacientů s život omezujícím postižením problematických partií (např. dlaně, plosky, kůže, genitál) a u nemocných s nestabilní psoriázou, kdy po ukončení léčby nastávají časně exacerbace. Klasická systémová léčba zahrnuje aromatické retinoidy (acitretin), metotrexát a cyklosporin A; od roku 2015 je k dispozici cílená malá molekula apremilast a od roku 2020 je registrován též methylester kyseliny fumarové. Před zahájením léčby je k zajištění účinnosti a bezpečnosti léčby zapotřebí edukovat pacienta, případně zkoordinovat postup dermatologa s praktickým lékařem či dalšími odborníky. Nezbytný je klinický a laboratorní screening před zahájením a v průběhu léčby (kromě apremilastu) a opakované zvažování poměru prospěchu k rizikům léčby (1, 2).

## Nežádoucí účinky systémové léčby psoriázy

### Acitretin

Acitretin je syntetický aromatický analog kyseliny retinové, jediný systémový retinoid pro léčbu psoriázy. Na rozdíl od ostatních systémových antipsoriatik nemá imunosupresivní účinky. Indikován je u nemocných s těžkou ložiskovou psoriázou, vhodný je i u erytrodermické nebo pustulózní psoriázy (1–4).

Působí imunomodulačně, antiproliferačně (omezení proliferace epidermálních keratinocytů), prodiferenciačně (normalizace keratinizace) a protizánětlivě (5).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) acitretinu patří projevy toxicity vitamínu A, vypadávání vlasů (reverzibilní), elevace jaterních testů či hyperlipidemie (především hypertriglyceridemie) (1, 4).

Při hypertriglyceridemii se doporučují nejprve režimová opatření (dieta), při hodnotách triglyceridů > 5 mmol/l hypolipidemika a závazit ukončení acitretinu. V léčbě acitretinem lze při hyperlipidemii pokračovat v případě krátkodobé terapie či nízkého individuálního kardiovaskulárního rizika (2, 5).

U dlouhodobé léčby může docházet k poruchám osifikace skeletu. Při bolestech kostí a snížené mobilitě je indikováno rentgenologické vyšetření, při svalových bolestech je nutné omezení nadměrné fyzické zátěže, popřípadě nesteroidní antiflogistika (1, 4). Acitretin má výrazný teratogenní potenci-

ál. Byly hlášeny závažné abnormality plodu spojené s podáváním acitretinu. Pacientky během užívání tohoto léku a nejméně 3 roky po ukončení léčby nesmí otěhotnět. Přípravek nesmí být podáván kojícím matkám (1).

### Metotrexát (MTX) (4-amino-10-methyl listová kyselina)

je derivát aminopterinu, analog a antimetabolit kyseliny listové. Jedná se o nejdříve užívaný lék v systémové terapii psoriázy (schválen již v roce 1971).

Mechanismem účinku je blokáda využití kyseliny listové – inhibicí dihydrofolátreduktázy – zasahuje do syntézy purinů, thymidinu a methioninu – narušuje syntézu DNA s následným zastavením buněčného dělení v S-fázi, nejvíce senzitivní jsou lymfocyty (2, 6).

Účinky metotrexátu jsou cytostatické i imunosupresivní (inhibice aktivace lymfocytů zvýšenou koncentrací adenosinu). Výskyt a závažnost NÚ jsou závislé na dávce, jejich incidence stoupá při hypoalbuminemii a renální insuficienci. K ochraně normálních buněk před toxickými účinky MTX je doporučeno současné podání kyseliny listové v dávce 1–5 mg (do 48 hodin po užití MTX), které snižuje NÚ bez vlivu na účinnost MTX (1, 2).

Nejčastějšími NÚ jsou nauzea, únava, vypadávání vlasů, elevace transamináz, změny v krevním obraze či gastrointestinální vředy (1).

Závažnými NÚ jsou hepatotoxicita, myelosuprese, popřípadě intersticiální pneumonie. V průběhu léčby je nutné proto sledovat symptomy postižení plic (suchý kašel, dušnost, horečka).

Riziko hepatotoxicity (jaterní fibrózy či cirhózy) je zvýšené především u osob s abúzem alkoholu, obezitou, jaterními nemocemi či diabetes mellitus, předchozím užíváním hepatotoxických léčivých přípravků a dlouhodobou léčbou MTX. Nicméně riziko závažného postižení jater u pečlivě sledovaných nemocných léčených nízkou dávkou MTX je malé, ale je třeba se vyhnout hepatotoxickým lékům a alkoholu (1–3).

Vzhledem k riziku pancytopenie při léčbě MTX je třeba pátrat po jejich časných známkách (suchý kašel, nauzea, horečka, dyspnoe, cyanóza, stomatitida, krvácení), kontrolovat stav sliznice dutiny ústní a krku (známkami toxického účinku může být průjem a ulcerativní stomatitida (1, 6).

Metotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a defekty plodu. Před použitím přípravku je nutné vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce (7).

Kombinace s acitretinem (zvýšené riziko hepatotoxicity) je kontraindikována (1, 3).

Mezi kontraindikace podání MTX patří kromě hypersenzitivity na MTX také předcházející krevní dyskrázie a signifikantní porucha funkce ledvin a jater, těžká akutní nebo chronická infekce, syndrom imunodeficiency, stomatitida, těhotenství a kojení (1, 2).

### Cyklosporin A (CyA)

Jedná se o selektivní makrolidové imunosupresivum, cyklický oligopeptid složený z 11 aminokyselin, který je nejmladším ze systémových léků (pro psoriázu schválen FDA 1997).

Mechanismus účinku je dán především inhibicí kalcineurinového komplexu, což vede k inhibici exprese zánětlivých cytokinů, zejména IL-2, IFN- $\gamma$  a inhibici aktivace T-lymfocytů.

CyA působí poměrně selektivně imunosupresivně (např. neovlivňuje funkci fagocytů, tj. léčení pacienti jsou méně náchylní k infekcím než při použití jiných imunosupresiv) (1, 2).

CyA by se neměl užívat v těhotenství, protože může mít nepříznivý vliv na výsledky těhotenství (nižší porodní hmotnost plodu, předčasný porod), dle původní klasifikace FDA je proto řazen do kategorie C, rovněž se jeho použití nedoporučuje při kojení. Výskyt NÚ závisí na dávce cyklosporinu a většina NÚ odpovídá na snížení dávky (1, 2).

Nejčastějšími NÚ CyA jsou porucha funkce ledvin, elevace bilirubinu a transamináz, hypertenze, únava, třes, bolesti hlavy, gastrointestinální příznaky, parestezie, gingivální hyperplazie či hypertrichóza. I přes selektivní imunosupresivní účinek je s terapií spojeno zvýšené riziko výskytu nebo zhoršení infekcí, včetně oportunních (1, 2).

Při léčbě CyA prokazatelně roste riziko lymfoproliferativních onemocnění (T- a B-buněčné lymfomy) či jiných malignit, především spinocelulárních karcinomů, zejména u pacientů dříve dlouhodobě léčených fotochemoterapií (> 200 ošetření PUVA).

S ohledem na potenciální riziko malignit může by se proto pacienti léčení CyA neměli