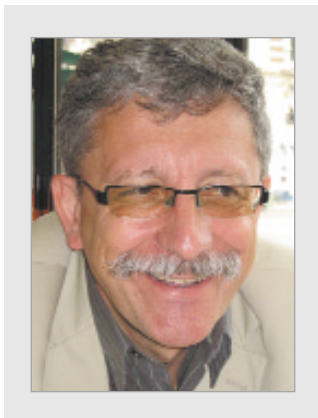




Dobry efekt terapeutyczny maści zawierającej witaminę B₁₂ u chorych na łuszczycę pospolitą oraz chorych na atopowe zapalenie skóry



prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski^{*/***}, lek. med. Justyna Kursa-Orłowska^{***}, lek. med. Anna Neneman-Hirsch^{*/***} lek. med. Marcin Orłowski^{**}

*Zakład Mikologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

kierownik: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

**Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

kierownik: dr hab. n. med. Grzegorz Dworacki

***Oddział Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu

ordynator: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Wstęp

Łuszczycą jest przewlekłą chorobą skóry, należąca do najczęstszych schorzeń dermatologicznych. Częstość jej występowania jest różna, w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej i etnicznej. Dotyczy około 2-3% populacji ogólnej [1-3]. Charakteryzuje się zwiększoną i nieprawidłową proliferacją komórek naskórka. Typowymi zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy są tzw. blaszki łuszczycowe (*plaque psoriasis*).

Etiopatogeneza łuszczycy nie jest w pełni poznana. Jako przyczyny jej występowania wymienia się m.in.: udział czynników genetycznych oraz immunologicznych,

w tym zwiększoną proliferację keratynocytów pod wpływem aktywowanych limfocytów T, oraz istotną rolę cytokin prozapalnych (głównie TNF- α i TGF- β), a także czynników autoimmunologicznych. Pewne znaczenie w rozwoju choroby odgrywają różne czynniki środowiskowe, najczęściej infekcje paciorkowcowe, stresy psychiczne bądź fizyczne. Przebieg kliniczny tej dermatozy nie jest możliwy do przewidzenia. Pierwsze objawy łuszczycy mogą pojawić się w każdym wieku. W jej przebiegu mogą występować okresy zaostrzeń i remisji.

W obrazie klinicznym choroby można wyróżnić 4 podstawowe typy: łuszczycę zwyczajną (*psoriasis vulgaris*), łuszczycę krostkową (*psoriasis pustulosa*), łuszczycę stawową

(*psoriasis arthropatica*) oraz erythrodermię łuszczycową (*erythrodermia psoriatica*). Obraz kliniczny choroby jest różnorodny. W aktywnej postaci choroby można spotkać zmiany o charakterze pojedynczych blaszek łuszczycowych, niejednokrotnie pokrywających również większą powierzchnię skóry, aż do uogólnionego jej zajęcia (*psoriasis generalisata*) lub nawet powikłania w postaci uogólnionego zapalenia skóry (erythrodermia) bądź łuszczycy krostkowej uogólnionej typu von Zumbusch [2,3].

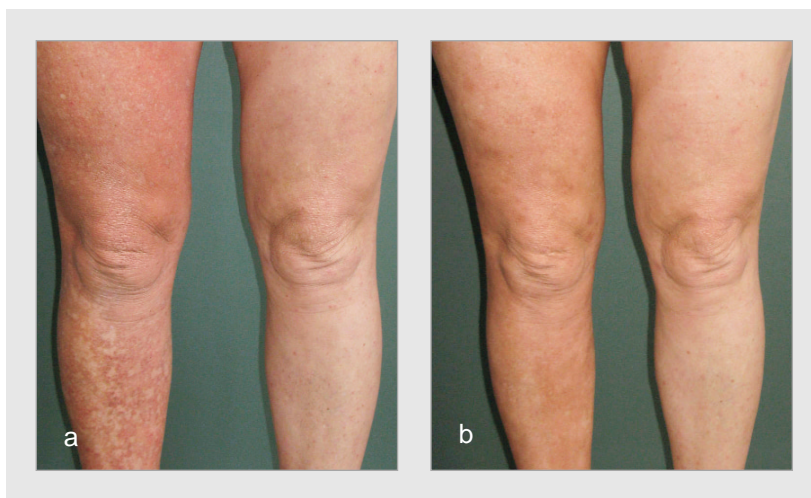
W zależności od nasilenia choroby stosuje się różne metody leczenia, zarówno zewnętrznego, jak i ogólnego. W łuszczycy średnio na-

Tabela 1
 Charakterystyka chorych na łuszczycę pospolitą leczonych maścią z wit. B12
 Characteristics of patients with psoriasis vulgaris treated with ointment containing vit. B12

Lp.	Wiek chorych	Płeć	MTX	Neotigason	UVB-NB	cignolina	maść z wit. B12
1	45	K	+			+	+
2	40	K			+	+	+
3	42	K	+		+	+	+
4	31	K			+	+	+
5	22	K			+	+	+
6	56	K			+	+	+
7	58	K		+	+	+	+
8	62	K		+		+	+
9	44	M	+		+	+	+
10	45	M	+		+	+	+
11	56	M		+		+	+
12	26	M		+	+	+	+
13	32	M				+	+
14	67	M			+	+	+
15	69	M			+	+	+
16	34	M			+	+	+
17	47	M			+	+	+
18	45	M				+	+
19	48	M				+	+
20	52	M			+	+	+

silonej i ciężkiej leki zewnętrzne stosuje się wraz z leczeniem ogólnym. W łuszczycy o niewielkim stopniu nasilenia zastosowanie mają głównie preparaty miejscowe. Należą do nich maści, kremy i pasty zawierające m.in.: kwas salicylowy, dziegieć, cignolinę, glikokortykosteroidy, pochodne witaminy D₃, syntetyczne pochodne kwasu witaminy A (retinoidy) oraz emolienty.

Leczenie łuszczycy jest często bardzo długie i nie zawsze przynosi spodziewane efekty terapeutyczne. Ponadto jest uciążliwe dla chorego (wielokrotne aplikacje w ciągu dnia), kosztowne i nierzadko obarczone dużym ryzykiem występowania działań niepożądanych. Większość preparatów zawierających dziegieć została wycofana z produk-



Ryc. 1

Pacjentka 2.: a) przed leczeniem, b) po 4 tygodniach leczenia maścią zawierającą witaminę B12.

Female patient No. 2: a) before treatment, b) after 4 weeks of treatment with ointment containing vit. B12.

cji pod pretekstem ich działania toksycznego i karcynogennego. Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów niejednokrotnie powoduje powikłania (zaniki skóry, rozstęp, teleangiektazje). Cignolina może działać drażniąco na skórę, a ponadto powoduje trwałe przebarwienia odzieży i bielizny pościelowej. Fototerapia z zastosowaniem UVA i UVB również nie jest pozbawiona ryzyka i działań niepożądanych, takich jak nowotwory skóry. Leki stosowane do leczenia ogólnego łuszczycy są agresywne i niepozbawione działań ubocznych, zwłaszcza ze strony narządów wewnętrznych. Istnieje szereg przeciwwskazań do ich stosowania [1-3].

W ostatnim czasie jako alternatywę w leczeniu zewnętrznym łuszczycy zastosowano cyjanokobalaminę: wit. B₁₂ w maści Mavena B₁₂® (Regividerm). Działanie przeciwzapalne związku to głównie efekt wynikający z inaktywacji tlenu azotu (NO) w tkankach. Wpływ witaminy B₁₂ na ustępowanie zmian chorobowych w łuszczycy można wyjaśnić w poniższy sposób. U podłoża powstawania zmian łuszczycowych leży proces zapalny zachodzący w skórze właściwej, naskórku i warstwie rogowej. Komórki biorące udział w zapaleniu, takie jak granulocyty obojętnochłonne, limfocyty i makrofagi, są źródłem wielu cytokin prozapalnych, m.in. INF- γ , IL-1, IL-6. Cytokiny te, aktywując zarówno keratynocyty w naskórku, jak i fibroblasty skóry właściwej, przyczyniają się do zwiększonej ekspresji enzymu o nazwie syntaza tlenu azotu (NOS). Indukowalna syntaza tlenu azotu (iNOS, NOS2) jest wytwarzana przez keratynocyty, komórki śródbłonna, komórki zapalne [4]. Fibroblasty i pozostałe komórki skóry właściwej wykazują ekspresję śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, NOS3). Aktywacja neuronalnej izoformy syntazy (nNOS, NOS1) jest związana bez-

Dobry efekt terapeutyczny maści zawierającej witaminę B₁₂ u chorych na łuszczycę pospolitą oraz chorych na atopowe zapalenie skóry

STRESZCZENIE

Słowa kluczowe: łuszczycza pospolita, atopowe zapalenie skóry, witamina B₁₂

W ostatnim czasie do leczenia zewnętrznego łuszczycy pospolitej oraz atopowego zapalenia skóry wprowadzono cyjanokobalaminę (wit. B₁₂) w postaci maści. W pracy przedstawiono wyniki obserwacji 20 pacjentów chorych na łuszczycę pospolitą oraz 10 pacjentów chorych na atopowe zapalenie skóry, którzy stosowali przez 4 tygodnie preparat zewnętrzny Mavena B₁₂® maść (Regividerm). Zaobserwowali dobry efekt terapeutyczny oraz dobrą tolerancję badanego preparatu u leczonych pacjentów. Preparat z wit. B₁₂ nadaje się zarówno do uzupełniającego, jak i podstawowego leczenia zewnętrznego chorych na łuszczycę pospolitą i chorych na atopowe zapalenie skóry.

Good therapeutic effect of ointment containing vitamin B₁₂ in patients with psoriasis vulgaris and in patients with atopic dermatitis

SUMMARY

Key words: psoriasis vulgaris, atopic dermatitis, vitamin B₁₂

Recently, for the treatment of psoriasis vulgaris and external atopic dermatitis introduced cyanocobalamin (vitamin B₁₂) in the form of ointments. The paper presents the results of observation of 20 patients with psoriasis vulgaris and 10 patients with atopic dermatitis who have used for 4 weeks the preparation external Mavena B₁₂® (Regividerm) ointment. Researchers have observed a good therapeutic effect and good tolerance tested product in treated patients. Ointment containing vit. B₁₂ is suitable for the supplementary and basic external treatment of patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis.

pośrednio z aktywacją keratynocytów naskórka [5].

Tlenek azotu NO, poprzez inaktywację kinazy lekkich łańcuchów miozyny, przyczynia się do miorelaksacji ścian naczyń krwionośnych. W skórze utrzymywany jest niski poziom NO [6-9], niezbędny dla prawidłowego przepływu krwi przez naczynia krwionośne skóry właściwej. Zwiększone stężenie NO prowadzi do poszerzenia światła naczyń krwionośnych, a zatem do zwiększenia przepływu krwi przez te naczynia.

Aktywacja komórek śródbłonna i ich receptorów w świetle naczyń krwionośnych, związana z uwalnianiem cytokin prozapalnych, w powiązaniu ze zwiększonym przepływem krwi, przyczynia się do dalszego nasilania zmian zapalnych.

Zwiększona synteza tlenu azotu prowadzi również do zmniejszenia wytwarzania metioniny, co przekłada się na zmniejszenie syntezy puryn oraz DNA. Prowadzi to do zmniejszenia proliferacji, a zatem regeneracji komórek, w tym komórek skóry.

Tabela 2
 Charakterystyka chorych na atopowe zapalenie skóry leczonych maściami z wit. B₁₂
 Characteristics of patients with atopic dermatitis treated with ointment containing vit. B₁₂

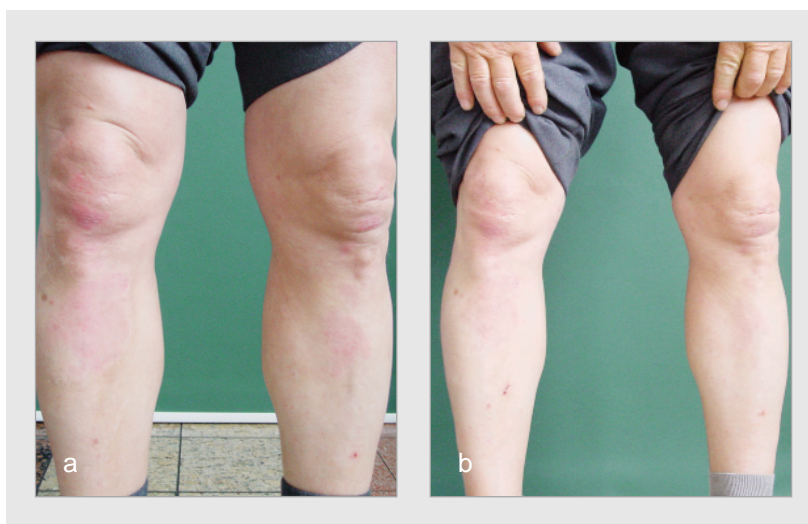
Lp.	Wiek	Płeć	Sterydy ogólnie	Cyklosporyna	Sterydy zewn.	Inhibitory kalcyneuryny zewn.	maść z wit. B ₁₂
1	31	K			+	+	+
2	28	K				+	+
3	25	K			+		+
4	42	K	+		+		+
5	22	K				+	+
6	32	M			+		+
7	45	M	+		+		+
8	56	M		+	+		+
9	24	M				+	+
10	28	M	+		+	+	+

Jednym z ważnych skutków ubocznych nadmiernej syntezy NO jest powstawanie rodnika nadnitylowego *ONOO, co wzmaga aktywację kolagenazy MMP-8 i uszkodzenie włókien kolagenowych skóry właściwej, prowadząc do wydłużenia soplí naskórkowych, które należą do typowych cech łuszczycy.

Ponieważ tlenek azotu NO pełni ważną rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się zmian łuszczycowych na skórze, jedną z metod terapeutycznych jest jego inaktywacja poprzez miejscowe stosowanie preparatu z witaminą B₁₂ [10,11].

Wchłanianie, przechowywanie i utylizacja witaminy B₁₂ zależne są od transkobalaminy II (TCII).

Cyjanokobalamina (CN-Cbl) związana z TCII wiąże się z receptorami wysokiego powinowactwa na powierzchni komórek, następnie ulega internalizacji i odłączeniu od TCII na drodze enzymatycznej. Tlenek azotu NO reaguje w każdym pH z Cbl(I) i Cbl(II), natomiast nie wykazuje reakcji z Cbl(III) w roztworze wodnym w fizjologicznym pH. Cbl(III) po przezskórnym wchłonięciu ulega redukcji do Cbl(II), a następnie reakcji z NO



Ryc. 2
 Pacjent 14.: a) przed leczeniem, b) po 4 tygodniach stosowania maści zawierającej witaminę B₁₂.
 Patient No. 14.: a) before treatment, b) after 4 weeks of treatment with ointment containing vit. B₁₂.

z wytworzeniem kompleksu Cbl(II)-NO. Kobalamina z kompleksu Cbl(II)-NO ulega utlenianiu do Cbl(III). Zatem w wyniku toczącego się procesu zapalnego w skórze właściwej, wytwarzany w nadmiarze NO związany jest w postaci dwóch kompleksów: Cbl(II)-NO i Cbl(III)-

-NO, co prowadzi do iaktywacji tlenku azotu i zmniejszenia stanu zapalnego skóry [12].

Cel badania

Na Oddziale Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu

Tabela 3
Ocena skuteczności leczenia maścią z wit. B₁₂ po 4 tygodniach u pacjentów z łuszczycą
Evaluation of the efficacy of treatment with ointment containing vit. B₁₂ after 4 weeks
in patients with psoriasis

Lp.	Subiektywna ocena skuteczności leczenia	Kliniczna ocena redukcji zm. łuszczycowych	Kliniczna ocena redukcji przebarwień pozapalnych	Wystąpienie działań niepożądanych
1	+++	++	+	-
2	++	++	+	-
3	+++	+++	+	-
4	+	+	+	-
5	++	+	+	-
6	+	+	+	-
7	+++	++	+	-
8	+++	++	+	-
9	+++	++	+	-
10	+++	++	+	-
11	+	+	+	-
12	++	++	+	-
13	+	+	+	-
14	++	+	+	-
15	++	+	+	-
16	++	+	+	-
17	++	+	+	-
18	+	+	+	-
19	+	+	+	-
20	++	+	+	-

oceniano skuteczność i tolerancję maści Mavena B₁₂® (Regividerm), zawierającej witaminę B₁₂ u chorych na łuszczycę pospolitą oraz u chorych na atopowe zapalenie skóry.

Materiał i metody

Skuteczność stosowanej maści badano na grupie 30 pacjentów, w tym u 20 chorych na łuszczycę pospolitą (ryc. 1a, 2a, 3a, 4a) oraz 10 chorych na atopowe zapalenie skóry.

Wszyscy pacjenci smarowali miejsca zmienione chorobowo 2 razy dziennie przez okres 4 tygodni. Przed włączeniem choremu badane-

go preparatu oraz po okresie 4 tygodni wykonywano badanie lekarskie stanu skóry pacjentów i dokumentację fotograficzną. W celu oceny stopnia zaawansowania zmian chorobowych zastosowano 10-punktową wizualną skalę analogową VAS, zgodnie z którą zarówno pacjent, jak i badacz oceniali w skali od 1 do 10 stopień nasilenia cechy i stopień poprawy. Poprawę kliniczną na 7-10 pkt oceniano jako bardzo dobrą (+++), poprawę na 6-4 pkt oceniano jako dobrą (++) , poprawę na 1-3 pkt oceniano jako wystarczającą (+).

Średnia wieku pacjentów z łuszczycą wynosiła 46 lat, kobiety stanowiły 40%, mężczyźni – 60% ba-

danych. U chorych na łuszczycę przed leczeniem preparatem z witaminą B₁₂ stosowano leczenie ogólne. Czterech pacjentów otrzymywało Neotigason, a 4 – Methotrexat. Czternastu chorych na łuszczycę było wcześniej leczonych naświetlaniami UVB-NB, a wszyscy obserwowani pacjenci stosowali leczenie zewnętrzne cignoliną w stężeniach 0,1-2% przed włączeniem leczenia maścią z witaminą B₁₂.

Średnia wieku pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wynosiła 33 lata, 50% badanych stanowiły kobiety i 50% mężczyźni. Przed zastosowaniem zewnętrznego leczenia badaną maścią w tej grupie chorych stosowano leczenie ogólne

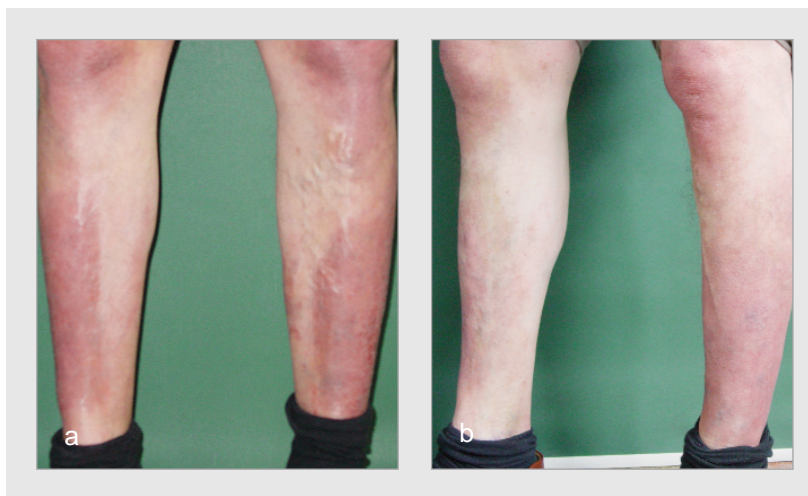
Tabela 4
Ocena skuteczności leczenia maścią wit. B₁₂ po 4 tygodniach u pacjentów z AZS
Evaluation of the efficacy of treatment with ointment containing vit. B₁₂ after 4 weeks
in patients with AD

Lp.	Subiektywna ocena redukcji świądów	Kliniczna ocena redukcji stanu zapalnego	Kliniczna ocena redukcji suchości skóry	Wystąpienie działań niepożądanych
1	++	+	+	-
2	++	+	+	-
3	+	+	+	-
4	+	+	+	-
5	++	+	+	-
6	++	+	+	-
7	+++	++	+	-
8	+++	++	+	-
9	++	+	+	-
10	++	++	+	-

u 4 pacjentów. Trzy osoby otrzymały ogólnie glikokortykosteroidy, a 1 osoba cyklosporynę. Leczenie zewnętrzne przed włączeniem badanego preparatu zastosowano u wszystkich chorych, 4 osoby były leczone zewnętrznymi glikokortykosteroidami, a 6 osób inhibitorami kalcyneuryny. Maść została włączona u badanych pacjentów 3 miesiące po odstawieniu leków ogólnych, natomiast od odstawienia innych preparatów zewnętrznych minęły 2 tygodnie.

Wyniki

Wyniki przedstawiono w tabelach 3 i 4 oraz na rycinach 1b, 2b, 3b, 4b. Po okresie obserwacji trwającym 4 tygodnie wszyscy pacjenci byli ponownie badani dermatologicznie zgodnie z przyjętymi kryteriami. Oceniano stopień redukcji zmian łuszczykowych i nasilenie przebarwień pozapalnych u pacjentów z łuszczycą oraz aktywność stanu zapalnego skóry i suchości skóry u pacjentów z AZS. Ponadto pacjenci sami oceniali skuteczność leczenia i poprawę jakości życia.



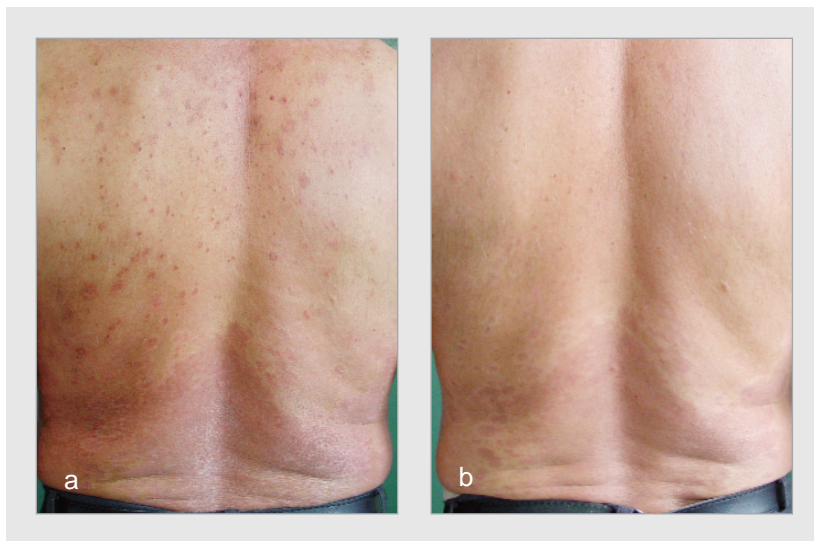
Ryc. 3
Pacjent 11.: a) przed leczeniem, b) po 4 tygodniach leczenia maścią zawierającą witaminę B₁₂.
Patient No. 11: a) before treatment, b) after 4 weeks of treatment with ointment containing vit. B₁₂.

W każdej z grup monitorowano wystąpienie ewentualnych działań niepożądanych.

Omówienie

Wszyscy obserwowani pacjenci z łuszczycą pozytywnie ocenili

efekt leczenia badanym preparatem. Sześciu chorych oceniło działanie maści z witaminą B₁₂ jako bardzo dobre, pozostali jako dobre i dość dobre. W badaniu lekarskim u większości badanych zaobserwowano znaczną redukcję zmian łuszczykowych oraz redukcję przebar-



Ryc. 4

Pacjent 9.: a) przed leczeniem, b) po 4 tygodniach leczenia maścią zawierającą witaminę B₁₂.

Patient No. 9: a) before treatment, b) after 4 weeks of treatment with ointment containing vit. B₁₂.

wień pozapalnych. Pacjenci dobrze tolerowali preparat, nie odnotowano działań niepożądanych miejscowych ani ogólnych.

Chorzy na atopowe zapalenie skóry również pozytywnie zareagowali na badaną maść, w znacznej większości oceniali działanie prepa-

ratu jako dobre. W badaniu dermatologicznym stwierdzono złagodzenie stanu zapalnego skóry oraz redukcję suchości skóry. Sami pacjenci zgłaszali redukcję świądu skóry podczas stosowania preparatu. W tej grupie również nie zanotowano żadnych działań niepożądanych po zastosowanej substancji badanej.

Wnioski

■ Badana maść z witaminą B₁₂ Mavena B₁₂[®] (Regividerm) jest dobrym preparatem do uzupełniającego leczenia zewnętrznego chorych z łuszczycą pospolitą i chorych na atopowe zapalenie skóry.

■ Maść z witaminą B₁₂ przynosi dobre efekty terapeutyczne, jest preparatem dobrze tolerowanym przez pacjentów i praktycznie nie powoduje powstawania działań ubocznych.

■ Preparat można także stosować jako leczenie podstawowe w lekkich postaciach łuszczycy pospolitej oraz atopowego zapalenia skóry.

Artykuł powstał we współpracy z firmą Mavena Health Care Polska.

PIŚMIENNICTWO

- Langley R.G., Krueger G.G., Griffiths C.E.: Epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(Suppl. 2): ii18-ii23.
- Wolska H., Langner A.: Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006.
- Jabłońska S., Chorzelski T.: Choroby skóry. Wydawnictwo PZWL, Warszawa, 2002.
- Chang H.R., Tsao D.A., Wang S.R., Yu H.S.: Expression of nitric oxide synthases in keratinocytes after UVB irradiation. *Arch Dermatol Res*, 2003, 295(7): 293-296.
- Bredt D.S.: Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res*, 1999, 31(6): 577-596.
- Stankler L.: The vitamin B₁₂ level in psoriatic skin and serum. *Br J Dermatol*, 1969, 81(12): 911-918.
- Bruch-Gerharz D., Ruzicka T., Kolb-Bachofen V.: Nitric oxide in human skin: current status and future prospects. *J Invest Dermatol*, 1998, 110(1): 1-7.
- Cals-Grierson M.M., Ormerod A.D.: Nitric oxide function in the skin. *Nitric Oxide*, 2004, 10(4): 179-193.
- Cakmak S.K., Gül U., Kiliç C., Gönül M., Soyulu S., Kiliç A.: Homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(3): 300-303.
- Baker H., Comaish J.S.: Is Vitamin B₁₂ of Value in Psoriasis? *Br Med J*, 1962, 29, 2(5321): 1729-1730.

11. Karlin M.I., Klebanov G.I.: Treatment of psoriasis with vitamin B₁₂ combined with folic acid. *Vestn Dermatol Venerol*, 1964, 38: 61-62.
12. Stücker M., Memmel U., Hoffmann M., Hartung J., Alt-

meje P.: Vitamin B₁₂ cream containing avocado oil in the therapy of plaque psoriasis. *Dermatology*, 2001, 203(2): 141-147.

Adres do korespondencji:

Zygmunt Adamski
Oddział Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu
ul. Juraszów 7/19
60-479 Poznań