

Zastosowanie surowców roślinnych w miejscowym leczeniu łuszczycy

Herbal remedies in the topical treatment of psoriasis

Paweł Głuszak¹ , Nina Kurkowska¹ , Maria Kiczek¹ , Jan Mokrzycki¹ , Jakub Goch¹ , Igor Piotrowski^{2,3} 

¹Wydział Lekarski I, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Pracownia Radiobiologii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

³Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Łuszczycza to stosunkowo częsta przewlekła choroba zapalna skóry. Szacowana częstość występowania łuszczycy w polskiej populacji to około 3%. Leki miejscowe znajdują swoje zastosowanie we wszystkich rodzajach łuszczycy. Są podstawą terapii w przypadku łuszczycy łagodnej, jak również leczeniem wspomagającym w łuszczycy ciężkiej. Choroba ta charakteryzuje się dużą nawrotowością i zmiennością w odpowiedzi na leczenie. Pacjenci niezadowoleni z efektów standardowej terapii miejscowej często sięgają po środki alternatywne. W artykule omówione zostały surowce roślinne o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym w leczeniu miejscowym zmian łuszczycowych. Przegląd obejmuje przedstawienie surowców leczniczych, zawartych w nich składników aktywnych i potencjalnych mechanizmów działania oraz badań naukowych, które mogą wskazywać na efektywność i bezpieczeństwo ich stosowania.

Forum Derm. 2022; 8, 2: 76–85

Słowa kluczowe: leki roślinne, łuszczycza, leczenie miejscowe, leczenie alternatywne

ABSTRACT

Psoriasis is a relatively frequent, chronic, inflammatory skin disease. Estimated prevalence of psoriasis in the Polish population is about 3%. Topical treatment is successfully used in all types of psoriasis. It is the main therapy of mild psoriasis and adjuvant treatment in advanced psoriasis. This disease is characterized by high incidence of recurrence and varied treatment responses. Patients unsatisfied with the efficacy of standard topical treatment often reach for alternative methods. In this article we focus on herbal constituents potentially useful in topical treatment of psoriasis. This review encompasses medicinal raw materials, their active ingredients, potential molecular mechanisms and clinical trials in order to estimate their effectiveness and safety.

Forum Derm. 2022; 8, 2: 76–85

Key words: herbal medicines, psoriasis, topical treatment, alternative treatment

WPROWADZENIE

Łuszczycza jest przewlekłą, nawrotową chorobą zapalną skóry. Dermatologia występuje z szacowaną częstością 3,6% w populacji rasy kaukaskiej [1]. W Polsce w latach 2008–2015 szacunkowa częstość występowania łuszczycy wynosiła 2,99%, a choroba najczęściej dotyczyła osób w wieku 41–60 lat, szczególnie kobiet mieszkających w miastach [2].

Etiopatogeneza łuszczycy jest złożona, biorą w niej udział zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne, jednak największą rolę przypisuje się zjawiskom autoimmunologicznym. Stan zapalny w skórze związany jest z aktywnością keratynocytów, które, rekrutując komórki dendrytyczne, wpływają na zwiększenie produkcji szeregu

cytokin prozapalnych. Wśród nich główną rolę w etiopatogenezie łuszczycy przypisuje się interleukinie-17 (IL-17, *interleukin-17*) i interleukinie-23 (IL-23, *interleukin-23*). Duże znaczenie odgrywa również czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alfa*). Przeciwciała przeciwko tym cytokinom stanowią podstawę nowoczesnych terapii biologicznych [3]. Do czynników predysponujących rozwój łuszczycy należą: stres, infekcje, urazy skóry, alkohol, palenie papierosów oraz niektóre leki, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, beta-adrenolityki, salicylany. Ze względu na zróżnicowaną manifestację kliniczną łuszczycy, wyróżnia się następujące jej postaci: łuszczycza zwykła, łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), łuszczycza krostkowa oraz

Adres do korespondencji:

Paweł Głuszak, Wydział Lekarski I, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul Fredry 10, 61-701 Poznań, telefon: +48 881 791 684, e-mail: paw.gluszak@gmail.com

erytrodermia łuszczycowa. Łuszczycą jest chorobą, której istotą jest zwiększona proliferacja naskórka. W łuszczycy zwykłej zmianą pierwotną jest grudka o ciemnoczerwonej barwie pokryta srebrzystobiałą łuską, zbudowaną ze zrogowaciałych keratynocytów. Zmiany skórne, których rozmiar może być zróżnicowany, najczęściej lokalizują się w okolicach wyprostnych łokci i kolan, okolicy łędźwiowo-krzyżowej, na pośladkach oraz na skórze głowy, a zajęcie dłoni, czy stóp może prowadzić do bolesnych pęknięć [4]. Łuszczycą zwykłą może przebiegać również w postaci ograniczonej — do łuszczycy skóry głowy, łuszczycy dłoni i stóp, czy łuszczycy paznokci. Rzadszymi typami są łuszczycą krostkowa, charakteryzująca się obecnością drobnych, jałowych krost, oraz erytrodermia łuszczycowa, manifestująca się jako zaczerwienienie i naciek skóry powyżej 90% powierzchni ciała oraz podwyższoną temperaturą. Łuszczycowe zapalenie stawów to postać choroby, która rozwija się u 5–30% pacjentów z łuszczycą, może występować po pojawieniu się zmian skórnych, jak również je wyprzedzać i być pierwszą manifestacją choroby. Dochodzi w niej do seronegatywnego zapalenia stawów, przyczepów ścięgniastych, czy palców [5]. Oprócz objawów dermatologicznych, do powikłań łuszczycy należą zaburzenia metaboliczne, nadciśnienie tętnicze oraz zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe [6]. Choroba znacznie wpływa na jakość życia pacjentów — obniża ich aktywność zawodową, społeczną i seksualną — pacjenci często czują się wykluczeni i borykają się z problemami natury psychologicznej [7]. W związku z wpływem choroby na wszelkie aspekty życia pacjentów, ważne jest efektywne i odpowiednio szybko podjęte leczenie. W naszej pracy skupiamy się na leczeniu miejscowym, ponieważ aż u około 80–90% pacjentów jest to leczenie z wyboru, często jedyne, którego będą potrzebowali [2]. W przypadku łuszczycy o przebiegu umiarkowanym i ciężkim, leczenie miejscowe stanowi terapię uzupełniającą do fototerapii i leczenia ogólnego. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego lekami rekomendowanymi stosowanymi w leczeniu miejscowym są preparaty keratolityczne, dziegcie, cygnolina, miejscowe glikokortykosteroidy, pochodne witaminy D3 (kalcypotriol, tekalcytol), retinoidy i inhibitory kalcyneuryny [8]. Pomimo dobrej skuteczności, leczenie łuszczycy wiąże się z dużym ryzykiem nawrotowości.

Szacuje się, że aż 10–62% pacjentów chorych na łuszczycę poszukuje alternatywnych i komplementarnych metod leczenia, najczęściej leków roślinnych. Pacjenci wykazują się większą skłonnością do stosowania leków pochodzenia naturalnego, skłania ich do tego również pozornie mniejsze ryzyko działań niepożądanych oraz niezadowolone z leczenia tradycyjnego i jego nieskuteczność [9, 10]. W niniejszej pracy skupiono się na omówieniu najbardziej popularnych leków roślinnych, które stosowane są w terapii miejscowej łuszczycy.

ZIOŁA STOSOWANE W MIEJSCOWYM LECZENIU ŁUSZCZYCY

Aloes zwyczajny

Aloes zwyczajny (*Aloe vera*) należy do rodziny liliowatych (*Liliaceae*). W liściach rośliny obecny jest żel, którego głównym składnikiem jest woda, stanowiąca aż do 99,5% jego zawartości [11]. Substancjami aktywnymi znajdującymi się w żelu są między innymi mukopolisacharydy, enzymy, antrachinony (takie jak *aloe-emodin*), witaminy, oraz przeciwutleniające fenole i kwas salicylowy. Posiadają one działanie przeciwbakteryjne, a kwas salicylowy ułatwia złuszczenie się zrogowaciałego naskórka poprzez działanie keratolityczne. Aloes posiada właściwości immunomodulujące, antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwgrzybicze, stymuluje również syntezę kolagenu polepszając jakość skóry. Zawarte w aloesie mukopolisacharydy zmniejszają zapalenie poprzez modulację ścieżki czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (NF- κ B, *Nuclear Factor kappa B*) oraz redukują indukowaną TNF- α proliferację keratynocytów [12].

Aloes stosowany jest powszechnie w kremach, żelach, balsamach, oraz innych wyrobach kosmetycznych. Syed i wsp. [13] porównali działanie 0,5-procentowego kremu z aloesem z działaniem preparatu placebo w podwójnie zaślepionym badaniu, w którym wzięło udział 60 pacjentów z łuszczycą o średnim lub umiarkowanym nasileniu. Zaobserwowano ustąpienie zmian skórnych u większości pacjentów w przypadku stosowania kremu z aloesem, uzyskano również statystyczną poprawę wskaźnika PASI (skala oceny nasilenia łuszczycy) w porównaniu z grupą stosującą placebo, a badacze nie zaobserwowali działań niepożądanych. Wyniki te sugerują, że zastosowanie kremu z aloesem może być skuteczne i dobrze tolerowane, jednak powyższe badanie zostało przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie (w grupach kontrolnej i badanej znajdowało się po 30 pacjentów).

Choonhakarn i wsp. [14] przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym porównano efekt kremu z aloesem z kremem z 0,1-procentową zawartością triamcynolonu wśród 80 pacjentów z łuszczycą o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W obu przypadkach zaobserwowano poprawę w zakresie wskaźnika PASI, jak i wskaźnik dermatologicznej jakości życia (DLQI, *dermatology life quality index*). Poprawa była jednak większa w przypadku pacjentów stosujących aloes niż triamcynolon (tylko różnica w PASI była statystycznie istotna). W badaniu El-Gammal i wsp. [15], które zostało przeprowadzone na 857 pacjentach z łuszczycą dłoni i stóp — łagodną do umiarkowanej, zaobserwowano 86-procentowy ogólny wskaźnik odpowiedzi po 12-tygodniowym stosowaniu masy zawierającej propolis (50%) i aloes (3%). U 62% pacjentów zaobserwowano całkowite ustąpienie zmian, a u 36% ustąpienie części zmian, które oceniano na podstawie

zmian w parametrach klinicznych i histopatologicznych. Choć wyniki badania wykazały poprawę u pacjentów z łuszczycą, w eksperymencie nie została uwzględniona grupa kontrolna, a same właściwości lecznicze mogły być związane zarówno z działaniem aloesu jak i propolisu.

Ostryż długi

Ostryż długi (*Curcuma longa*), należący do rodziny imbirowatych (*Zingiberaceae*), oprócz seskwiterpenów, zawiera kurkuminę — substancję będącą obiektem wielu badań w kontekście współczesnej fitoterapii. Kurkuminoidy to lotne olejki, które selektywnie inhibują kinazę fosforylasy obecną w naskórku, co powoduje przeciwzapalne działanie zlokalizowane w najbardziej powierzchniowej warstwie skóry [16]. Kurkumina, poprzez obniżenie ekspresji cytokin prozapalnych, takich jak interleukina-6 (IL-6, *interleukin-6*), interleukina-2 (IL-2, *interleukin-2*), interleukina-8 (IL-8, *interleukin-8*), interleukina-22 (IL-22, *interleukin-22*), interferon gamma (IFN gamma) oraz TNF-alfa, w skórze pacjentów chorych na łuszczycę obniża proliferację keratynocytów oraz limfocytów T.

Shathirapathiy i wsp. [17] zbadali efektywność kleiku ryżowego z dodatkiem proszku z kurkumy w połączeniu z metodami fizykalnymi w porównaniu z samymi metodami fizykalnymi w grupie 60 osób z łuszczycą. Po 10 dniach terapii wskaźnik PASI uległ istotnej statystycznie redukcji w grupie badanej (23,2 przed terapią; 9,273 po terapii), a w grupie kontrolnej nie uległ zmianie (22,983 przed terapią; 22,83 po terapii). Autorzy podkreślili, że wyniki pracy są oparte o subiektywną ocenę pacjentów, bez badania po dłuższym czasie czy badania zmian w jakości życia pacjentów, co może stanowić ograniczenie pracy.

Sarafian i wsp. [18] przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie, oceniające działanie żelu zawierającego ekstrakt z ostryżu długiego u 34 pacjentów z łuszczycą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Pacjenci stosowali żel z ekstraktem z ostryżu na zmianach po prawej stronie ciała, a placebo na zmianach po lewej stronie. Po 9 tygodniach stosowania uzyskano istotną statystycznie redukcję średniego wskaźnika PASI po stronie, na której stosowano żel z ekstraktem z ostryżu, bez istotnych zmian po stronie placebo. Działania niepożądane leczenia były raportowane bez rozróżnienia na stronę ciała i obejmowały suchość skóry (u 6% pacjentów), uczucie pieczenia (u 6% pacjentów), oraz podrażnienie (u 3% pacjentów).

Bahraini i wsp. [19] u pacjentów z łuszczycą skóry głowy w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przez 9 tygodni, dwa razy dziennie, stosowali tonik z kurkumą. Autorzy zaobserwowali stopniową poprawę jakości życia (wskaźnik DLQI) w trakcie badania w grupie stosującej tonik z kurkumą, zaś w grupie otrzymującej placebo odnotowano pogorszenie tego wskaźnika.

Wciąż poszukiwane i badane są nowe postacie aplikacji miejscowej kurkuminy. Sun i wsp. [20] zaproponowali podaż kurkuminy w postaci hydrożelu z nanocząstkami kwasu polimlekowo-glikolowego (PLGA, *poly-lactic glycolic acid*) w celu poprawy rozpuszczalności w wodzie i chemicznej stabilności. Na modelu zwierzęcym indukowanej imikwimodem łuszczycy uzyskano zwiększoną penetrację przez skórę preparatów z nanocząstkami PLGA z kurkuminą w porównaniu do klasycznych postaci farmaceutycznych. Warto zauważyć, że badane preparaty z nanocząstkami PLGA z kurkuminą nie osiągnęły tak dobrej skuteczności jak takrolimus, użyty jako kontrola pozytywna. W badaniach na modelu mysim łuszczycy wykazano, że kurkumina dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym może być również dobrym, tanim i efektywnym leczeniem wspomagającym przy zastosowaniu nowoczesnego leczenia biologicznego [21]. Kurkumina w połączeniu z ustekinumabem (przeciwciałem przeciwko IL-12/23) wykazała synergistyczne działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne.

Mahonia pospolita

Mahonia pospolita (*Mahonia aquifolium*) należy do rodziny berberysowatych (*Berberidaceae*) i jest rośliną pochodzącą z terytorium Ameryki Północnej, gdzie była używana w tradycyjnej medycynie rdzennej ludności od wieków. Ekstrakt z rośliny zawiera liczne alkaloidy, największą rolę w leczeniu stanów zapalnych skóry przypisuje się jednemu z nich — berberynie [22]. Posiada ona wielokierunkowy mechanizm działania — ekstrakt z mahonii pospolitej powoduje inhibicję 5-lipooksygenazy, zmniejszając produkcję prozapalnych leukotrienów, jak i cyklooksygenazy i następową redukcję stężenia prostaglandyn. Redukcji ulegają również immunologiczne wykładniki zapalenia, takie jak międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*), CD3, HLA-DR oraz ekspresja keratyny 6 i 16. Udowodnione zostało również zmniejszenie infiltracji limfocytów T oraz zmniejszenie stężenia IL-8. Oprócz działania przeciwzapalnego berberyna wykazuje działanie antyproliferacyjne poprzez interkalację DNA. Inne alkaloidy zawarte w ekstrakcie z tej rośliny, takie jak oksyberberyna, korytuberyna, kolumbamina również zmniejszają stan zapalny, w podobnym mechanizmie inhibicji lipooksygenazy.

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, określające skuteczność ekstraktu z mahonii pospolitej, przeprowadzone zostało przez Bernsteina i wsp. [23] i obejmowało 200 pacjentów z łuszczycą od łagodnej po umiarkowaną. W grupie badanej przez 12 tygodni dwa razy dziennie stosowano krem z wyciągiem z mahonii pospolitej. W porównaniu do grupy kontrolnej stosującej placebo, uzyskano istotną statystycznie poprawę objawów i jakości życia mierzone wskaźnikami PASI i DLQI. Zaobserwowano łagodne skutki uboczne u mniej niż 1% badanych.

Gulliver i wsp. [24] w 2005 roku opublikowali podsumowanie trzech badań klinicznych, w których badano skuteczność 10-procentowego kremu z wyciągiem z mahonii pospolitej. W pierwszym badaniu u 39 pacjentów stosowano krem z ekstraktem 3 razy dziennie przez 12 tygodni. Tylko 19 pacjentów ukończyło badanie kliniczne, większość wycofała się z powodu braku skuteczności terapii. U 19 pacjentów uzyskano redukcję wskaźnika PASI (5,6 przed terapią; 1,4 miesiąc po zakończeniu terapii), a efekt terapeutyczny utrzymywał się miesiąc po zakończeniu badania. W badaniu porównano jedynie stan początkowy i końcowy pacjentów, nie uwzględniając grupy kontrolnej. W drugim badaniu, do którego włączono 32 pacjentów, porównywano efektywność 0,1-procentowego kremu z berberyną do standardowego leczenia miejscowego w łuszczycy. Pacjenci na połowę ciała stosowali krem z alkaloidem, a na drugą połowę ciała kalcypotriol z flutykazonem. Zbadano opinie pacjentów, wśród których 84% klasyfikowała odpowiedź na leczenie kremem z berberyną jako dobrą do bardzo dobrej, 63,3% pacjentów określało mahonię pospolitą jako równą lub lepszą niż standardowe leczenie, a tylko 37% procent uważało ją za mniej efektywną w porównaniu do standardowego leczenia. W trzecim badaniu porównywano efektywność kremu z ekstraktem z mahonii pospolitej do kalcypotriolu z tazarotenem. Uzyskano poprawę w zakresie grubości zmian i zaczerwienienia. Autorzy wskazują, że wśród 33 pacjentów, którzy brali udział w badaniu, mahonia pospolita była równie (36,7%) lub bardziej (26,7%) skuteczna od standardowego leczenia. Choć powyższe badania nie zostały przeprowadzone na licznych grupach badanych i różnią się od siebie metodologią badawczą, to ich wyniki wskazują na potencjalne korzyści w stosowaniu wyciągu z mahonii w przypadkach łuszczycy łagodnej i umiarkowanej.

Papryka roczna/pieprzowiec owocowy

Kapsaicyna to główny aktywny składnik zarówno papryki rocznej (*Capsicum annuum*) oraz pieprzowca owocowego (*Capsicum frutescens*). Kapsaicyna, poprzez łączenie się z receptorem waniloidowym typu 1 (TRPV1), powoduje uwolnienie substancji P oraz następowe zmniejszenie liczby skórných neuronów czuciowych zawierających substancję P, co w efekcie powoduje miejscowy efekt znieczulenia [25]. Substancja P w skórze powoduje aktywację komórek zapalnych, rozszerzenie łożyska naczyniowego, neoangiogenezę oraz proliferację keratynocytów, stąd przy początkowym stosowaniu występują działania niepożądane, takie jak uczucie pieczenia, swędzenia i zaczerwienienia. Dłuższe stosowanie powoduje jednak wyczerpanie substancji P i zmniejszenie jej stężenia w zmianach łuszczycowych, co odpowiada za efekt przeciwbólowy i zmniejszenie stanu zapalnego. Kapsaicyna blokuje również ścieżkę sygnałową IL-23/IL-17, zmniejsza ekspresję IL-22, TNF-alfa oraz IL-6 [26]. Bernstein i wsp. [27], w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo bada-

niu przeprowadzonym na 44 pacjentach wykazali, że stosowanie kremu z kapsaicyną powoduje istotną statystycznie redukcję nasilenia zmian łuszczycowych (po 6 tygodniach 71% pacjentów z poprawą kliniczną w grupie badanej; 50% w grupie kontrolnej) i zaczerwienienia (po 6 tygodniach 59% pacjentów z poprawą kliniczną w grupie badanej; 38% w grupie kontrolnej). Ellis i wsp. [28] w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym na 197 pacjentach wykazali, że pacjenci stosujący krem z 0,025-procentową kapsaicyną (n = 98), w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (n = 99), odczuwali zdecydowanie mniejszy świąd, a obiektywne wskaźniki oceny zmian łuszczycowych uległy istotnej statystycznie poprawie po 4 i 6 tygodniach terapii. W badaniu wykazano również, że terapia z kapsaicyną wiązała się z efektami ubocznymi, jak pieczenie w miejscu nałożenia (55% pacjentów) oraz kaszel, kichanie i łzawienie (6% pacjentów), co nie zostało zaobserwowane w grupie kontrolnej. Najnowsze badania na modelach zwierzęcych wskazują, że wielokrotne stosowanie miejscowe preparatów z kapsaicyną skutkuje redukcją zmian skórnych oraz ich ustąpieniem w obrazie mikroskopowym, co wskazuje również na znaczną rolę czynników neuroimmunologicznych w patogenezie łuszczycy [26].

Dzięgiel chiński

Dzięgiel chiński (*Angelica Sinensis*) oraz dzięgiel dahuryjski (*Angelica dahurica*) z rodziny selerowatych (*Apiaceae*) są roślinami występującymi w Chinach. Mają one wiele zastosowań w tradycyjnej medycynie chińskiej, na przykład istnieją doniesienia o działaniu neuroprotektynym dzięgla chińskiego [29]. W korzeniu tych roślin znajdują się polisacharydy i kwasy organiczne, między innymi kwas ferulowy, ftalidy, flawonoidy, a także mające znaczenie w leczeniu łuszczycy związki z grupy furokumaryn [30]. Substancje te są psoralenami, których sztucznie wytwarzany odpowiednik — 8-metoksypsoralen (8-MOP) podawany doustnie wykorzystuje się w terapii PUVA (*Psoralen Ultraviolet A*). Wnikają one do komórek naskórki i pod wpływem promieniowania ultrafioletowego A powodują sieciowanie DNA, inhibicję jego replikacji, toksyczne działanie na komórki Langerhansa oraz immunosupresję limfocytów T, efektywnie zmniejszając objawy choroby [31]. Ten mechanizm działania powoduje ich fotouczulające właściwości, co sprawia, że związki te mogą powodować rumień, obrzęk, pęcherze oraz zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory skóry.

Badania wykonane w Chinach wskazują na skuteczność działania preparatów dzięgla dahuryjskiego w połączeniu z fototerapią UVA. Zaobserwowano tam całkowity zanik objawów u 46,8% z 204 pacjentów, a znaczące złagodzenie objawów u kolejnych 42,6%. Nie wykazano statystycznej różnicy pomiędzy skutecznością stosowania preparatów dzięgla i 8-MOP. Efekty niepożądane są jednak łagodniejsze w przypadku naturalnych psoralenów niż 8-MOP [33].

Spożywanie preparatów zawierających dzięgiel chiński bądź dzięgiel dahuryjski przez pacjentów z łuszczycą z jednoczesną ekspozycją na słońce lub sztuczne źródło promieniowania UVA mogłoby być łatwo dostępną i samodzielnie stosowaną przez pacjentów formą terapii PUVA, jednakże badania wykazujące skuteczność takiej terapii nie zostały jeszcze wykonane [34].

Czarnuszka siewna

Czarnuszka siewna (*Nigella sativa*) to roślina z rodziny jaskrowatych (*Ranunculaceae*) od wieków stosowana w celach leczniczych przez praktyków medycyny chińskiej, medycyny arabskiej, ajurwedy czy Unani. Prawdopodobnie była stosowana już w starożytnym Egipcie, na co wskazuje odkrycie surowca w grobowcu faraona Tutanchamona. Zapisy o leczniczych właściwościach rośliny można znaleźć również w starotestamentowej księdze Izajasza czy stworzonym przez Awicennę Kanonie Medycyny, który do XVII wieku był częścią podstawy programowej studiów medycznych [35].

Surowiec zielarski stanowią nasiona czarnuszki zawierające nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe, fitosterole, białka, alkaloidy, saponiny i olejek eteryczny. Składnikami olejku eterycznego są p-Cymen, tymol, tymochinon (TQ), ditymochinon (DTQ) oraz tymohydrochinon (THQ). Tymochinon stanowi 30–50% wszystkich substancji bioaktywnych występujących w olejku eterycznym nasion i uważa się, iż jego działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwbakteryjne i antyoksydacyjne odpowiada za większość efektów farmakologicznych stosowania *Nigella sativa*.

Wykazano, że leczenie *Nigella sativa* znacznie zmniejsza stan zapalny dzięki wpływowi TQ na uwalnianie cytokin. Tymochinon (TQ) wpływa na obniżenie w surowicy krwi IL-1A, IL-1B, IL-6, IL-10, IL-18 indukujących odpowiedź zapalną [36].

Zmiany łuszczycowe charakteryzują się zmniejszoną grubością warstwy ziarnistej naskórka. Przeciwluszczycową aktywność *Nigella sativa* porównano ze skutecznością 0,1-procentowego żelu z tazarotenenem — pochodną retinoidów stosowaną w terapii łuszczycy — badając wpływ obu substancji na grubość naskórka i długość w pełni wykształconej warstwy ziarnistej. Do badań użyto zwierzęcych modeli łuszczycy w postaci albinotycznych myszy. Wykazano znaczny wzrost grubości naskórka po zastosowaniu etanolowego ekstraktu z nasion czarnuszki siewnej (116,89% grubości naskórka w porównaniu do kontroli negatywnej) w porównaniu do terapii tazarotenenem (103,56% grubości naskórka w porównaniu do kontroli negatywnej) [37].

Dziurawiec zwyczajny

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), z rodziny dziurawcowatych (*Hypericaceae*), jest rośliną powszechnie używaną w schorzeniach dermatologicznych. Wyciąg z dziurawca zawiera w sobie flawonoidy, garbniki, olejek eteryczny oraz naftodiantrony, spośród których kluczowymi związkami

są hiperycyna i hiperforyna [38]. Związki te dzięki modulacji cytotoksycznych limfocytów CD8 oraz zmniejszeniu poziomu ekspresji TNF-alfa wykazują działanie przeciwzapalne. Charakteryzują się również działaniem przeciwbakteryjnym, sprzyjają różnicowaniu się keratynocytów i wspomagają regenerację ran. Dzięki działaniu fotouczulającemu roślina ta jest wykorzystywana w terapii fotodynamicznej, gdzie poprzez wywołanie stresu oksydacyjnego, prowadzi do apoptozy nadmiernie proliferujących keratynocytów.

Najafizadeh i wsp. [39] w pojedynczo zaślepionym badaniu klinicznym na 10 pacjentach, ocenili działanie maści wzbogaconej wyciągiem z dziurawca w stężeniu 5-procentowym, stosowanej przez 4 tygodnie na jedną stronę ciała w porównaniu do placebo, które było stosowane na drugą stronę ciała. W badaniu uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie rumienia (po terapii, grupa kontrolna: 1,9, grupa badana: 1,1), łuskowatości (po terapii, grupa kontrolna: 2,1, grupa badana: 0,7) i grubości zmiany (po terapii, grupa kontrolna: 1,8, grupa badana: 1,1) ocenione w trzypunktowej skali, jednak wyniki badania są oparte o niewielką grupę badaną.

Drzewo herbaciane

Drzewo herbaciane (*Melaleuca alternifolia*) należy do rodziny mirtowatych (*Myrtaceae*), powszechnie stosuje się je w postaci olejku z drzewa herbacianego. Rośliny z tej rodziny pochodzą z Oceanii i są używane w tradycyjnej medycynie australijskiej [40]. Olejek z drzewa herbacianego zawiera 80–90% monoterpenu w tym terpinen, terpineol, terpinen-4-ol, limonen, terpinolen i sabinen. Pozostała część olejku składa się z seskwiterpenów i związków aromatycznych. Terpinen-4-ol zmniejsza poziom wytwarzania IL-1, IL-8, TNF-alfa i prostaglandyny E₂ (PGE₂), które należą do czynników biorących udział w patomechanizmie powstawania zmian łuszczycowych [41]. W licznych badaniach dowiedziono, że olejek z drzewa herbacianego ma znaczącą aktywność przeciwbakteryjną (przeciwko *Propionibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis*) oraz przeciwwgrzybiczą [42].

Baphicacanthus cusia

Indigo naturalis (IN) to ziołowe lekarstwo wywodzące się z tradycyjnej medycyny chińskiej znane również pod nazwą Qing Dai, używane w leczeniu chorób zapalnych oraz dermatoz, w tym łuszczycy. Występuje pod postacią ciemnoniebieskiego proszku uzyskiwanego z liści i łodyg roślin bogatych w indygo, między innymi *Baphicacanthus cusia*. Miejscowe stosowanie maści zawierającej IN w terapii łuszczycy pozwala na łagodzenie stanów zapalnych w obrębie zmian łuszczycowych dzięki hamowaniu naciekania limfocytów T. Natomiast poprzez hamowanie receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), wpływa na modulowanie proliferacji i różnicowania

keratynocytów w naskórku [43, 44]. Głównymi składnikami IN są indirubina i tryptantryna wykazujące działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne oraz indygo, którego działanie nie zostało jasno określone. Wykazano, iż IN ma hamujący wpływ na proliferację keratynocytów, komórek śródbłonna oraz limfocytów T. Spośród trzech głównych składników IN, tryptantryna w badaniach wykazywała efekt najbardziej ograniczający proliferację. IN wpływa także na zahamowanie ekspresji IL-6, IL-8, IL-1B i TNF-alfa, silnie zmniejsza poziom ekspresji przeciwdrobnoustrojowego peptydu S100A9 oraz CCL20 [43].

Lin i wsp. [44] w badaniu klinicznym porównali działanie maści zawierającej IN oraz podłoża maściowego. Po 8 tygodniach leczenia, wśród 14 pacjentów włączonych do badania, zaobserwowano spadek łuszczenia (zmiana z 3,5 na 2,0 dla grupy kontrolnej i z 3,5 na 1,0 dla grupy badanej), zmniejszenie rumienia oraz zmiękczenie zmian łuszczycowych w przypadku zmian leczonych maścią z IN. Wyniki badania histologiczne zmiana wykazały zmniejszenie grubości naskórka, zaś ich analiza immunohistochemiczna z zastosowaniem barwienia P16/Ki-67 wykazała zmniejszoną proliferację komórek naskórka w porównaniu ze skrawkami uzyskanymi od zmian z próby kontrolnej. W badaniu wykazano również zwiększoną ekspresję filagryny w warstwie rogowej i ziarnistej naskórka oraz istotne zmniejszenie liczby limfocytów T infiltrujących do zmian łuszczycowych.

PODSUMOWANIE

Leczenie łuszczycy to często wieloletnia terapia. Stosowane leki dermatologiczne wiążą się często z ciężkimi działaniami niepożądanymi. Miejscowo stosowane gli-

kokortykosteroidy mogą skutkować wrzodami żołądka, ścieńczeniem skóry, zaćmą, zespołem Cushinga. Inne leki, takie jak pochodne witaminy D3, kwas salicylowy, dziegiecie mogą powodować podrażnienia skóry, czy wypadanie włosów [8]. Pomimo początkowych dobrych efektów, choroba nawraca, zmuszając pacjentów do szukania alternatywnych metod terapii dermatologicznej. Wielu pacjentów sięga po naturalne, roślinne środki lecznicze [9]. Opisane w niniejszej pracy surowce roślinne, wraz z zawartymi w nich substancjami aktywnymi i działaniem zebrane zostały w tabeli 1, a badania kliniczne oceniające ich skuteczność wraz ze szczegółowym opisem umieszczone zostały w tabeli 2. Pomimo że stosowanie leków roślinnych rzadziej wiąże się z działaniami niepożądanymi, istnieją pewne negatywne skutki ich stosowania. W przypadku stosowania preparatów z kapsaicyną pojawić się może uczucie swędzenia, pieczenia, czy zaczerwienienie [28]. U niektórych pacjentów związki zawarte w aloesie mogą wywoływać reakcje alergiczne [45]. Dzięgiel chiński oraz dziurawiec zwyczajny zawierają związki fotouczulające i bez stosowania przez pacjenta kremów z filtrem UV w trakcie terapii tymi roślinami, mogą wystąpić podrażnienia skóry, oparzenia, czy zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów skóry [32, 46].

Kolejnym problemem w stosowaniu preparatów pochodzenia roślinnego jest brak standaryzacji. Surowce używane do produkcji maści czy kremów, nie mają określonej zawartości substancji aktywnej, przez co niemożliwe jest obiektywne określenie dawki i przewidywalności odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Tabela 1. Substancje aktywne w surowcach roślinnych i ich działanie

Nazwa łacińska	Nazwa polska	Część rośliny	Substancje aktywne	Działanie	Referencje
<i>Aloe vera</i>	Aloes zwyczajny	Liść	Mukopolisacharydy, kwas salicylowy, antrachinony, fenole	Przeciwbakteryjne, keratolityczne, przeciwzapalne, antyoksydacyjne, immunomodulujące	[11–15]
<i>Angelica sinensis</i> , <i>Angelica dahurica</i>	Dzięgiel chiński, dzięgiel dahuryjski	Korzeń	Furokumaryny, kwas ferulowy	Fotouczulające, immunosupresyjne, keratolityczne	[29–34]
<i>Baphicacanthus cusia</i>	–	Liść, łodyga	Indirubina, tryptantryna, indygo	Przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, antyproliferacyjne	[43, 44]
<i>Capsicum annum</i> , <i>Capsicum frutescens</i>	Papryka roczna, pieprzowiec owocowy	Owoc	Kapsaicyna	Znieczulające	[25–28]
<i>Curcuma longa</i>	Ostryż długi, kurkuma	Kłocze	Seskwiterpeny, kurkumina	Przeciwzapalne, immunomodulujące	[16–21]
<i>Hypericum perforatum</i>	Dziurawiec zwyczajny	Kwiatostany	Hiperycyna, hiperforyna	Przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, fotouczulające	[38, 39]
<i>Mahonia aquifolium</i>	Mahonia pospolita	Korzeń	Berberyna	Przeciwzapalne, immunomodulujące, antyproliferacyjne	[22–24]
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Drzewo herbaciane	Liście, gałęzie	Monoterpeny, seskwiterpeny	Immunomodulujące, przeciwbakteryjne, przeciwgrybicze	[40–42]
<i>Nigella sativa</i>	Czarnuszka siwa	Nasiona	Tymochinon	Przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne	[35–37]

Tabela 2. Badania kliniczne nad zastosowaniem substancji roślinnych w łuszczycy

Surowiec roślinny	Typ badania	Liczebność grupy, typ łuszczycy	Grupa badana (R), grupa kontrolna (C)	Punkty końcowe badania	Wyniki	Działania niepożądane	Referencja
Aloes zwyczajny (<i>Aloe vera</i>)	R, DB, PC	60, łuszczycza plackowata łagodna do umiarkowanej	R: hydrofilny krem z 0,5-proc. ekstraktem z aloesu stosowany 3 razy dziennie przez 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie C: hydrofilny krem — placebo	Redukcja zmian i rumienia, PASI	Krem z aloesem wyleczył (definiowane jako redukcja zmian, rumienia i PASI) 25/30 (83,3%) pacjentów w porównaniu do 2/30 (6,6%) w grupie kontrolnej (p < 0,001)	Nie zanotowano	[13]
	R, DB, C	80, łuszczycza plackowata łagodna do umiarkowanej	R1: krem z 70%-proc. służem z aloesu zwyczajnego R2: krem z 0,1-proc. octanem triamcynolonu	PASI, DLQI	Po 8 tygodniach leczenia PASI uległo redukcji z 11,6 do 3,9 w grupie R1 oraz z 10,9 do 4,3 w grupie R2. Różnica między grupami była istotna statystycznie (p = 0,0237). DLQI uległo redukcji z 8,6 do 2,5 w grupie R1 oraz z 8,1 do 2,3 w grupie R2, bez istotnej różnicy statystycznej pomiędzy grupami (p = 0,5497)	W grupie R1 6 pacjentów: uczucie pieczenia i swędzenia w miejscu aplikacji w pierwszym tygodniu leczenia	[14]
Ostryż długi (<i>Curcuma longa</i>)	O	857, łuszczycza plackowata łagodna do umiarkowanej na stopach i dłoniach	R: maść z propolisem (50-proc.) i aloesem zwyczajnym (3-proc.)	PASI, redukcja rumienia, naciekania i złuszczenia, obraz histopatologiczny	Po 12 tygodniach leczenia 86% OPR (redukcja PASI > 33%), z czego 62% pacjentów uzyskało doskonałą odpowiedź (definiowaną jako całkowite ustąpienie zmian), a 24% dobrą odpowiedź (definiowaną jako ustąpienie części zmian)	Nie zanotowano	[15]
	R	60, pacjenci z łuszczycą bez otwartych ran i nieprzyjmujący leków	R: kąpiele ze skrobią ryżową i kurkumą + naturoterapia (masaże, joga, hydroterapia, dietoterapia) C: naturoterapia	PASI	Po 10 dniach leczenia redukcja wskaźnika PASI w obu grupach (p < 0,001), przy czym w grupie badawczej była ona większa (p < 0,001).	Nie zanotowano	[17]
Mahonia pospolita (<i>Mahonia aquifolium</i>)	R, DB, PC	34, łuszczycza plackowata łagodna do umiarkowanej	R: mikroemulsja z hydroalkoholowym ekstraktem z kurkumy C: placebo (mikroemulsja)	PASI, DLQI	Po 9 tygodniach leczenia istotnie statystycznie obniżenie wskaźnika PASI w grupie R (p < 0,05)	6% pieczenie 6% uczucie suchości 3% podrażnienie	[18]
	R, PC	40, łuszczycza skóry głowy łagodna do umiarkowanej	R: tonik z ekstraktem z kurkumy C: placebo (tonik)	PASI, DLQI	Po 9 tygodniach leczenia istotna statystycznie redukcja wskaźnika PASI o DLQI w grupie R (p < 0,05)	Nie zanotowano	[19]
Mahonia pospolita (<i>Mahonia aquifolium</i>)	R, DB, PC	200, łuszczycza plackowata łagodna do umiarkowanej	R: krem z ekstraktem z mahonii pospolitej C: placebo (krem)	PASI, QLI	Po 12 tygodniach istotna statystycznie redukcja wskaźnika PASI i QLI w grupie R (p < 0,05)	< 1% wysypka i uczucie pieczenia	[23]
	O	39, łuszczycza plackowata łagodna do umiarkowanej	R: krem z 0,1-proc. berberyna	PASI, DLQI, PDI, kwestionariusz historii choroby	Po 4 tygodniach leczenia statystycznie istotna redukcja wskaźnika DLQI i PASI (p < 0,05), efekt utrzymywał się do miesiąca po zakończeniu badania	Nie zanotowano	[24]



Tabela 2 cd. Badania kliniczne nad zastosowaniem substancji roślinnych w łuszczycy

Surowiec roślinny	Typ badania	Liczebność grupy, typ łuszczycy	Grupa badana (R), grupa kontrolna (C)	Punkty końcowe badania	Wyniki	Działania niepożądane	Referencja
	O	32, obustronna łuszczyca plackowata łagodna do umiarkowanej	R: krem z 0,1-proc. berberyny stosowany na jednej stronie ciała, na drugiej stronie ciała krem placebo C: kalcioptriol lub tazaroten stosowane miejscowo na jednej stronie ciała, na drugiej krem placebo	Subiektywna ocena pacjenta	Po 6 miesiącach 84% pacjentów uznało efekty leczenia za dobre lub doskonałe	Nie zanotowano	
	R, O	33, łuszczyca plackowata łagodna do umiarkowanej	R: krem z 0,1-proc. berberyny stosowany na jednej stronie ciała, na drugiej stronie ciała krem placebo C: kalcioptriol lub tazaroten stosowane miejscowo na jednej stronie ciała, na drugiej krem placebo	Subiektywna ocena zmian przez dermatologa (ocena nasilenia zmian od 0 do 3)	W grupie R zmniejszenie nasilenia zmian w ocenie dermatologicznej	Nie zanotowano	
Papryka roczna (<i>Capsicum annuum</i>), Pleprzowiec owocowy (<i>Capsicum frutescens</i>)	DB, PC	44, łuszczyca plackowata łagodna do umiarkowanej	R: krem z 0,025-proc. kapsaicyną C: placebo (krem)	Ocena rumienia, złuszczenia i ogólnej poprawy	Po 6 tygodniach leczenia istotnie statystycznie zwiększenie wskaźnika poprawy ogólnej ($p < 0,0001$), zmniejszenie rumienia ($p < 0,001$) oraz złuszczenia ($p < 0,0001$)	41% (18/44) uczucie pieczenia, swędzenia i zaczerwienienia	[27]
	DB, PC	197, łuszczyca plackowata	R: krem z 0,025-proc. kapsaicyną C: placebo (krem)	Subiektywna ocena zmian przez dermatologa, PASI	Po 6 tygodniach leczenia istotnie statystycznie poprawa w ocenie dermatologicznej ($p < 0,05$) oraz redukcja wskaźnika PASI ($p < 0,05$). Redukcja uczucia swiędu	55% pacjentów (54/98) uczucie pieczenia 6% pacjentów (6/98) kaszel, katar i łzawienie	[28]
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum Perforatum</i>)	C, SB	10, łuszczyca plackowata łagodna do umiarkowanej	R: krem z dziurawcem zwyczajnym na jednej stronie ciała C: placebo (krem) na drugiej stronie ciała	Zmodyfikowany PASI (rumień, złuszczenie, grubość zmian)	Po 4 tygodniach leczenia wszystkie 3 wskaźniki uległy istotnej statystycznie redukcji po stronie ciała leczonej kremem z dziurawcem ($p < 0,05$)	Nie zanotowano	[39]
<i>Indigo naturalis</i>	C	14, łuszczyca plackowata łagodna do umiarkowanej	R: maść z <i>Indigo naturalis</i> na jednej stronie ciała C: placebo (maść) na drugiej stronie ciała	Zmodyfikowany PASI (rumień, złuszczenie, grubość zmian), badanie histologiczne	Po 8 tygodniach leczenia istotnie statystycznie redukcja zmodyfikowanego wskaźnika PASI ($p < 0,05$), w badaniu histologicznym zmniejszenie grubości naskórka i proliferacji komórek	2/14 pacjentów uczucie swiędu na początku leczenia	[44]

C (comparative) — porównywane, polegające na porównywaniu dwóch lub więcej substancji; DB (double-blind) — podwójnie zaślepienie; DLQI (dermatology life quality index) — wskaźnik dermatologicznej jakości życia; N — liczba pacjentów; O (observational study) — badanie obserwacyjne; PASI (psoriasis area severity index) — skala oceny nasilenia łuszczycy; PC (placebo controlled) — kontrolowane placebo; PDI — psoriasis disability; R — randomizowane; SB (single-blind) — pojedynczo zaślepienie; QL (quality of life index) — wskaźnik jakości życia

Potrzeba rzetelnych badań naukowych nad surowcami roślinnymi, określenia związków aktywnych i mechanizmów ich działania w celu wynalezienia nowych substancji chemicznych, takich samych bądź analogicznych do substancji zawartych w roślinach. W badaniach nad surowcami roślinnymi potrzeba lepszej standaryzacji produktów, monitorowania oraz dokładnej kontroli jakości w celu określenia ich prawdziwej skuteczności i bezpieczeństwa.

Wiele z cytowanych przez nas badań klinicznych to badania przeprowadzone na małych grupach pacjentów, często bez grupy kontrolnej. Ocena skuteczności opierała się na subiektywnej opinii pacjenta lub badacza, tylko w niektórych stosowane były obiektywne wskaźniki, takie jak PASI, czy DLQI. Dodatkowo wyniki niektórych badań nie obejmowały pacjentów, którzy wycofali się z uczestnictwa w trakcie trwania badania z powodu braku skuteczności terapii. Pacjenci, którzy brali udział w omawianych przez nas badaniach, to często pacjenci z łuszczycą łagodną, bądź umiarkowaną, którzy nie wymagają agresywnego leczenia. W takim przypadku wymagaliby leków dermatologicznych, których stosowanie opieramy na wielu dobrej jakości badaniach. Surowce roślinne mogą być dobrym leczeniem wspomagającym, ale w świetle aktualnych doniesień nie ma perspektyw na zastąpienie przez nie standardowego leczenia dermatologicznego.

W erze medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*) potrzebujemy dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, przeprowadzonych na liczniejszych grupach badanych, które odpowiedzą na pytanie, jak surowce roślinne realnie przyczynią się do poprawy jakości życia pacjentów chorych na łuszczycę oraz jakie skutki uboczne mogą towarzyszyć ich stosowaniu.

Konflikt interesów

Brak.

PIŚMIENICTWO

- Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016; 22(8 Suppl): s216–s224, indexed in Pubmed: 27356193.
- Kostecka A., *Epidemiologia łuszczycy w Polsce*. <https://www.termedia.pl/dermatologia/Epidemiologia-luszczycy-w-Polsce,32867.html> (26.01.2022).
- Milavec-Puretić V, Mance M, Ceović R, et al. Lipozencić J. Drug induced psoriasis *Acta Dermatovenerol Croat* 2011;19(1):39–42 PMID; 21489366.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(5): 826–850, doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039, indexed in Pubmed: 18423260.
- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(1): 65–70, doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65, indexed in Pubmed: 28148584.
- Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther*. 2020; 37(5): 2017–2033, doi: 10.1007/s12325-020-01346-6, indexed in Pubmed: 32314303.
- Yavuz Daglioglu EB, Cadirci D, Aksoy M. Effects of disease severity on quality of life in patients with psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6): e14422, doi: 10.1111/dth.14422, indexed in Pubmed: 33068067.

- Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol*. 2012; 99: 83–96.
- Fleischer AB, Feldman SR, Rapp SR, et al. Alternative therapies commonly used within a population of patients with psoriasis. *Cutis*. 1996; 58(3): 216–220, indexed in Pubmed: 8886537.
- National Center for Complementary and Alternative Medicine Website. *J Med Libr Assoc*. 2005; 93(3): 410–412, doi: 10.32388/snxlf.
- Miroddi M, Navarra M, Calapai F, et al. Review of Clinical Pharmacology of Aloe vera L. in the Treatment of Psoriasis. *Phytother Res*. 2015; 29(5): 648–655, doi: 10.1002/ptr.5316, indexed in Pubmed: 25756474.
- Leng H, Pu Li, Xu L, et al. Effects of aloe polysaccharide, a polysaccharide extracted from Aloe vera, on TNF α -induced HaCaT cell proliferation and the underlying mechanism in psoriasis. *Mol Med Rep*. 2018; 18(3): 3537–3543, doi: 10.3892/mmr.2018.9319, indexed in Pubmed: 30066937.
- Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, et al. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health*. 1996; 1(4): 505–509, doi: 10.1046/j.1365-3156.1996.d01-91.x, indexed in Pubmed: 8765459.
- Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, et al. A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(2): 168–172, doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03377.x, indexed in Pubmed: 19686327.
- El-Gammal E, Nardo VDi, Daaboul F, et al. Apitherapy as a New Approach in Treatment of Palmoplantar Psoriasis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6(6): 1059–1061, doi: 10.3889/oamjms.2018.135, indexed in Pubmed: 29983801.
- Dabholkar N, Rapalli VK, Singhvi G. Potential herbal constituents for psoriasis treatment as protective and effective therapy. *Phytother Res*. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ptr.6973, indexed in Pubmed: 33277958.
- Shathirapathiy G, Nair P, Hyndavi S. Effect of starch-fortified turmeric bath on psoriasis: a parallel randomised controlled trial. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2015; 20(3-4): 125–129, doi: 10.1111/fct.12211.
- Sarafian G, Afshar M, Mansouri P, et al. Topical Turmeric Microemulgel in the Management of Plaque Psoriasis: A Clinical Evaluation. *Iran J Pharm Res*. 2015; 14(3): 865–876, indexed in Pubmed: 26330875.
- Bahraini P, Rajabi M, Mansouri P, et al. Turmeric tonic as a treatment in scalp psoriasis: A randomized placebo-control clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(3): 461–466, doi: 10.1111/jocd.12513, indexed in Pubmed: 29607625.
- Sun L, Liu Z, Wang L, et al. Enhanced topical penetration, system exposure and anti-psoriasis activity of two particle-sized, curcumin-loaded PLGA nanoparticles in hydrogel. *J Control Release*. 2017; 254: 44–54, doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.385, indexed in Pubmed: 28344018.
- Mousa AM, Alhumaydhi FA, Abdellatif AAH, et al. Curcumin and ustekinumab cotherapy alleviates induced psoriasis in rats through their antioxidant, anti-inflammatory, and antiproliferative effects. *Cutan Ocul Toxicol*. 2021 [Epub ahead of print]: 1–10, doi: 10.1080/15569527.2021.2003377, indexed in Pubmed: 34749565.
- Janeczek M, Moy L, Lake EP, et al. Review of the Efficacy and Safety of Topical Mahonia aquifolium for the Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018; 11(12): 42–47, indexed in Pubmed: 30666279.
- Bernstein S, Donsky H, Gulliver W, et al. Treatment of mild to moderate psoriasis with ReliÉva, a Mahonia aquifolium extract—a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther*. 2006; 13(2): 121–126, doi: 10.1097/00045391-200603000-00007, indexed in Pubmed: 16645428.
- Gulliver WP, Donsky HJ. A report on three recent clinical trials using Mahonia aquifolium 10% topical cream and a review of the worldwide clinical experience with Mahonia aquifolium for the treatment of plaque psoriasis. *Am J Ther*. 2005; 12(5): 398–406, doi: 10.1097/01.mjt.0000174350.82270.da, indexed in Pubmed: 16148424.
- Srinivasan K. Biological Activities of Red Pepper (Capsicum annuum) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(9): 1488–1500, doi: 10.1080/10408398.2013.772090, indexed in Pubmed: 25675368.
- Chan T, Lee MS, Huang WC, et al. Topical TRPV1 agonist capsaicin restricts imiquimod-induced cutaneous inflammation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 81(4): AB288, doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1244.

27. Bernstein J, Parish L, Rapaport M, et al. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15(3): 504–507, doi: [10.1016/s0190-9622\(86\)70201-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)70201-6).
28. Ellis C, Berberian B, Sulica V, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29(3): 438–442, doi: [10.1016/0190-9622\(93\)70208-b](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70208-b).
29. Wei WL, Zeng R, Gu CM, et al. *Angelica sinensis* in China-A review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis. *J Ethnopharmacol.* 2016; 190: 116–141, doi: [10.1016/j.jep.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.023), indexed in Pubmed: [27211015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211015/).
30. Wei WL, Zeng R, Gu CM, et al. *Angelica sinensis* in China-A review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis. *J Ethnopharmacol.* 2016; 190: 116–141, doi: [10.1016/j.jep.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.023), indexed in Pubmed: [27211015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211015/).
31. Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563140/>. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [Updated 2021 Dec 20].
32. Melough MM, Cho E, Chun OK. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks. *Food Chem Toxicol.* 2018; 113: 99–107, doi: [10.1016/j.fct.2018.01.030](https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.030), indexed in Pubmed: [29378230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378230/).
33. Zhang GW. [Treatment of psoriasis by photochemotherapy: a comparison between the photosensitizing capsule of *Angelica dahurica* and 8-MOP]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1983; 63(1): 16–19, indexed in Pubmed: [6406003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6406003/).
34. Rout SK, Tripathy BC, Kar B. Natural Green Alternatives to Psoriasis Treatment– A Review. *Glob J of P & P Scien.* 2017; 04(1): 17–23, doi: [10.19080/GJPPS.2017.04.555631](https://doi.org/10.19080/GJPPS.2017.04.555631).
35. Hwang JR, Cartron AM, Khachemoune A. A review of *Nigella sativa* plant-based therapy in dermatology. *Int J Dermatol.* 2021; 60(12): e493–e499, doi: [10.1111/ijd.15615](https://doi.org/10.1111/ijd.15615), indexed in Pubmed: [33899217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899217/).
36. Fatima Shad K, Soubra W, Cordato DJ. The role of thymoquinone, a major constituent of *Nigella sativa*, in the treatment of inflammatory and infectious diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021; 48(11): 1445–1453, doi: [10.1111/1440-1681.13553](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13553), indexed in Pubmed: [34297870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297870/).
37. Dwarampudi LP, Palaniswamy D, Nithyanantham M, et al. Antipsoriatic activity and cytotoxicity of ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds. *Pharmacogn Mag.* 2012; 8(32): 268–272, doi: [10.4103/0973-1296.103650](https://doi.org/10.4103/0973-1296.103650), indexed in Pubmed: [24082629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24082629/).
38. Wölfle U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Med.* 2014; 80(2-3): 109–120, doi: [10.1055/s-0033-1351019](https://doi.org/10.1055/s-0033-1351019), indexed in Pubmed: [24214835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24214835/).
39. Najafizadeh P, Hashemian F, Mansouri P, et al. The evaluation of the clinical effect of topical St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australas J Dermatol.* 2012; 53(2): 131–135, doi: [10.1111/j.1440-0960.2012.00877.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00877.x), indexed in Pubmed: [22571563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22571563/).
40. Dabholkar N, Rapalli VK, Singhvi G. Potential herbal constituents for psoriasis treatment as protective and effective therapy. *Phytother Res.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ptr.6973](https://doi.org/10.1002/ptr.6973), indexed in Pubmed: [33277958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277958/).
41. Pazyar N, Yaghoobi R. Tea tree oil as a novel antipsoriasis weapon. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012; 25(3): 162–163, doi: [10.1159/000337936](https://doi.org/10.1159/000337936), indexed in Pubmed: [22473218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473218/).
42. Sharifi-Rad J, Salehi B, Varoni EM, et al. Plants of the Melaleuca Genus as Antimicrobial Agents: From Farm to Pharmacy. *Phytother Res.* 2017; 31(10): 1475–1494, doi: [10.1002/ptr.5880](https://doi.org/10.1002/ptr.5880), indexed in Pubmed: [28782167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28782167/).
43. Cheng HM, Kuo YZ, Chang CY, et al. The anti-TH17 polarization effect of Indigo naturalis and tryptanthrin by differentially inhibiting cytokine expression. *J Ethnopharmacol.* 2020; 255: 112760, doi: [10.1016/j.jep.2020.112760](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112760), indexed in Pubmed: [32173427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173427/).
44. Lin YK, Wong WR, Chang YC, et al. The efficacy and safety of topically applied indigo naturalis ointment in patients with plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2007; 214(2): 155–161, doi: [10.1159/000098576](https://doi.org/10.1159/000098576), indexed in Pubmed: [17341866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17341866/).
45. Radha MH, Laxmipriya NP. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *J Tradit Complement Med.* 2015; 5(1): 21–26, doi: [10.1016/j.jtcm.2014.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2014.10.006), indexed in Pubmed: [26151005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26151005/).
46. Schulz HU, Schürer M, Bässler D, et al. Investigation of the effect on photosensitivity following multiple oral dosing of two different hypericum extracts in healthy men. *Arzneimittelforschung.* 2006; 56(3): 212–221, doi: [10.1055/s-0031-1296713](https://doi.org/10.1055/s-0031-1296713), indexed in Pubmed: [16618014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618014/).