

lek. Katarzyna Podolec  
lek. Monika Wołek  
prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

## Preparaty złożone w chorobach z nadmiernym rogowaceniem skóry

**Nadmierne rogowacenie skóry związane jest z hiperkeratozą, czyli pogrubieniem warstwy rogowej naskórka. Może ono łączyć się z naturalną reakcją obronną skóry na tarcie i zwiększony nacisk – wówczas tworzą się między innymi modzele oraz nagniotki. Inną przyczyną hiperkeratozy jest reakcja na przewlekły stan zapalny, infekcje, promieniowanie słoneczne czy drażnienie środkami chemicznymi. Rzadziej nadmierna i nieprawidłowa proliferacja keratynocytów jest związana z wrodzonymi schorzeniami. Skóra w przebiegu tych chorób staje się sucha, swędząca i pokryta łuską<sup>[1]</sup>.**

Choroby hiperkeratotyczne skóry mogą być ograniczone do niewielkich, zlokalizowanych zgrubień naskórka lub zajmować większe obszary, czasem nawet skórę całego ciała. Wśród schorzeń dziedzicznych wyróżnia się różne typy rybich łusek, rogowce dłoni i podeszew, chorobę Dariera oraz rogowacenie mieszkowe. W praktyce dermatologicznej chorobami przebiegającymi z hiperkeratozą, z którymi specjaliści nierzadko się spotykają, są wyprysk przewlekły, liszaj płaski, przewlekła niewydolność żylna czy rogowacenie słoneczne<sup>[1-3]</sup>.

Jedną z najczęstszych chorób dermatologicznych, w której dochodzi do zaburzeń rogowacenia, jest łuszczyca zwyczajna. Szacuje się, że dotyczy ona około 1-3% osób w naszej populacji<sup>[3,4]</sup>. Etiopatogeneza nie jest do końca poznana, ale pod uwagę brane są między innymi czynniki genetyczne, zaburzenia immunologiczne oraz wpływ środowiska. Przy ocenie stopnia nasilenia łuszczycy z po-

mocą przychodzą skale PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*), subiektywna ocena dobrostanu chorego DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)<sup>[4]</sup> oraz NAPSII (*Nail Psoriasis Severity Index*).

Leczenie ma na celu zminimalizowanie rozległości zmian oraz poprawę jakości życia chorego. W terapii początkowo stosuje się preparaty miejscowe, szczególnie w przypadkach o niewielkich do średnio nasilonych zmian skórnych. Podstawą w codziennej pielęgnacji i leczeniu chorób skóry przebiegających z hiperkeratozą jest stosowanie emolientów, które nawilżają skórę i łagodzą podrażnienia. Emolienty tworzą okluzyjną warstwę na powierzchni skóry, zapobiegając utracie wody z głębszych jej części, ponadto zwiększa się zdolność komórek warstwy ziarnistej do wiązania wody<sup>[5]</sup>. Regularna aplikacja preparatów nawilżających zmniejsza świąd, złuszczenie, tworzenie się szczelin oraz pęknięć w obrębie skóry. Dodatkowo

emolienty zwiększają penetrację leków stosowanych miejscowo<sup>[6]</sup>. Do ważnych składników występujących w maściach, kremach i emulsjach wykorzystywanych w dermatologii zalicza się mocznik oraz kwas salicylowy. Mocznik należy do humektantów, dzięki swoim właściwościom higroskopijnym w zależności od stężenia może pełnić funkcję nawilżającą, a w przypadku stężenia >10% funkcję złuszczącą. Jest substancją bezpieczną, może być stosowany również u dzieci i kobiet w ciąży<sup>[5,6]</sup>. Kwas salicylowy jest w dermatologii znanym od wielu lat środkiem keratolitycznym. Rozluźnia połączenia pomiędzy korneocytami warstwy rogowej oraz obniża pH warstwy rogowej naskórka, wpływając tym samym na nawilżenie oraz zmiękczenie skóry<sup>[5,6]</sup>. Dodatkowo kwas salicylowy wykazuje także działanie bakteriostatyczne, jednak nie powinien być stosowany w delikatnych okolicach skóry (takich jak genitalia). Dzięki swoim właściwościom kwas salicylowy wykorzystywany jest obecnie w wielu preparatach recepturowych oraz w gotowych preparatach aptecznych<sup>[6]</sup>.

W przeszłości popularnym i tanim lekiem w terapii chorób skóry przebiegających z hiperkeratozą był dziegieć. Zmniejsza on hiperproliferyację keratynocytów, powodując remisję zmian skórnych na stosunkowo długi czas. Aktualnie, ze względu na potencjalne działanie kancerogenne, specyficzny zapach i trudności w codziennej aplikacji, jest coraz rzadziej używanym lekiem<sup>[5]</sup>.

Powszechnie stosowanym środkiem w leczeniu łuszczycy jest cygnolina, która działa antymitotycznie, blokuje syntezę DNA oraz białek, a także zapobiega aktywacji limfocytów T. Cygnolina jest łączona z kwasem salicylowym, który wzmacnia i wydłuża jej czas działania. Zazwyczaj stosowane są stężenia od 0,1% do 2-3%, w terapii minutowej lub na około 2-4 h. Obecnie cygnolina jest nadal używana w leczeniu, jednak cieszy się mniejszym

zainteresowaniem ze strony pacjentów ze względu na swoje właściwości drażniące i możliwość przebarwienia skóry i ubrań<sup>[4,5]</sup>.

Wśród miejscowych retinoidów rekomendowany do stosowania w przebiegu łuszczycy jest jedynie tazaroten. Wiąże się z receptorami dla kwasu retinowego, wpływając na ekspresję genów, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia namnażania się komórek naskórka.

Glikokortykosteroidy są najczęściej stosowanymi preparatami miejscowymi w leczeniu chorób hiperproliferyacyjnych. Działają one vazokonstrykcyjnie, antyproliferycyjnie, przeciwzapalnie i immunosupresyjnie. Ze względu na liczne działania niepożądane wybierając dany glikokortykosteroid należy mieć na uwadze jego siłę działania, stopień zaostżenia choroby oraz miejsce, na które ma zostać zaaplikowany<sup>[5]</sup>.

Wśród gotowych preparatów złożonych w praktyce dermatologicznej najczęściej stosowane są połączenia kwasu salicylowego z dipropionianem betametazonu oraz kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu. Preparaty skojarzone są łatwiejsze w stosowaniu, ponieważ wystarczająca jest aplikacja raz na dobę<sup>[4]</sup>.

Kwas salicylowy powoduje eksfoliację naskórka, dzięki czemu zwiększona jest penetracja glikokortykosteroidu. Wykazano, że dzięki takiemu połączeniu możliwe jest szybsze uzyskanie remisji zmian skórnych niż w monoterapii. Znacząca jest także redukcja dolegliwości świądowych. Preparat cechuje się na ogół dobrą tolerancją, przejściowo mogą wystąpić rumień oraz podrażnienie skóry. Dostępne produkty występują w formie maści oraz płynu, mogą być stosowane zarówno na skórę gładką, jak i owłosioną głowę<sup>[4,5,7]</sup>.

Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest rekomendowanym leczeniem pierwszego rzutu przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w terapii łu-

szczyty skóry owłosionej, łuszczycy skóry gładkiej o niewielkim nasileniu oraz łuszczycy paznokci<sup>[4,8]</sup>. Zastosowanie substancji o dwóch różnych mechanizmach działania w jednym preparacie zwiększa skuteczność leczenia. Kalcypotriol jest syntetycznym analogiem 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, wiąże się z receptorami dla witaminy D, które znajdują się na keratynocytach oraz limfocytach. Dzięki temu dochodzi do zahamowania hiperprolifracji oraz keratynizacji. Ponadto kalcypotriol moduluje proces zapalny w łuszczycy, obniżając poziom II-1 oraz II-6<sup>[4,8,9]</sup>. Preparat skojarzony zmniejsza możliwość lokalnego podrażnienia skóry wywołanego przez kalcypotriol oraz obniża ryzyko związane z przewleklą glikokortykosteroidoterapią, jak atrofia skóry, powstawanie teleangiektazji czy tachifilaksja<sup>[4,9]</sup>. Choroby przebiegające z hiperprolifracją keratynocytów są schorzeniami przewlekłymi, często wieloletnimi, dlatego istotny jest profil bezpieczeństwa stosowanych leków. Efekt terapeutyczny po zastosowaniu kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest widoczny po około 2 tygodniach, na pełne działanie preparatu w niektórych przypadkach trzeba czekać 6-8 tygodni. Należy pamiętać, by nie łączyć leku z środkami zawierającymi kwas salicylowy, ponieważ kalcypotriol ulega unieczynnieniu w środowisku kwaśnym. Warto zaznaczyć, że w przypadku, gdy pacjent jest poddawany fototerapii, w pierwszej kolejności powinien być wykonany zabieg naświetlania, a następnie aplikowany preparat z pochodną witaminy D, ponieważ kalcypotriol jest unieczynniony pod wpływem promieniowania ultrafioletowego<sup>[4]</sup>. Środek na ogół jest dobrze tolerowany przez chorych. Od około roku lek w formie żelu, zawierający połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu, znajduje się na liście refundacyjnej, dzięki czemu terapia nie jest aż tak kosztowna dla pacjentów.

Podjmując decyzję odnośnie do wyboru terapii u chorego, lekarz musi brać pod uwagę nie tylko stopień nasilenia i lokalizację zmian skórnych, ale także indywidualne preferencje pacjenta. Osoby aktywne, którym często brakuje czasu na kilkukrotne stosowanie różnych preparatów miejscowych, z pewnością docenią zalety preparatów złożonych. Na satysfakcjonującą remisję, oprócz leczenia aktywnych zmian skórnych, ma wpływ także profilaktyka – właściwa pielęgnacja skóry oraz styl życia chorego.

#### Piśmiennictwo:

1. Jakeman A (2012) The effective management of hyperkeratosis. *Wound Essentials* 7(1):65-73.
2. Elwell R. "The management and treatment of hyperkeratosis" *Br J Nurs* 2017 Apr 27;26(8):468-470.
3. Wounds UK (2015) Management of Hyperkeratosis of the Lower Limb: Consensus Recommendations. *Wounds UK* 11 (4 Supplement).
4. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A. Leczenie łuszczacu zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: Łuszcza łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 83-96.
5. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2017;8(4):235-245.
6. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatology and Therapy*. 2015;5(1):1-18.
7. Pastuszka M., Kaszuba A. „Status of combination drugs with betamethasone dipropionate and salicylic acid in the treatment of skin diseases” *Postep Derm Alergol* 2012; XXIX, 3: 196–204.
8. Reich A., Szepietowski J. „Rola połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy zwyczajnej w świetle aktualnych badań”. *Forum dermatologicum* 2016; tom 2, nr, 1-5.
9. Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4(1):141-148.