

lek. Martyna Skręta-Śliwińska
dr hab. n. med Agnieszka Żebrowska

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Katedry: prof. zw. dr hab. n. med. Anna Woźniacka

Wieloskładnikowe leki miejscowe w praktyce dermatologicznej

Preparaty miejscowe są powszechnie stosowane przez dermatologów, jako leczenie pierwszego wyboru w wielu dermatozach. Miejscowa aplikacja umożliwia zastosowanie optymalnej dawki w miejscu, gdzie jest to potrzebne, a jednocześnie ogranicza jego ogólnoustrojowe działanie. Połączenie kilku składników w jednym leku wykazuje się dobrym efektem terapeutycznym, a dodatkowo ułatwia pacjentowi codzienne użytkowanie, przez co zwiększa szansę na prawidłowe, zgodne z zaleceniami, stosowanie leku przez pacjenta.

Często kojarzonymi składnikami w miejscowych lekach złożonych są glikokortykosteroidy oraz substancje przeciwdrobnoustrojowe. Obecnie na polskim rynku dostępne są preparaty wykazujące działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, występujące w dwóch postaciach – kremie i maści. Jednym z nich jest na przykład lek zawierający hydrokortyzon, natamycynę oraz neomycynę. Dostępny jest także lek łączony, który zawiera klotrimazol, gentamycynę oraz dipropionian betametazonu. Inne preparaty to połączenia betametazonu z kwasem fusydowym czy z gentamycyną. Są one pozbawione działania przeciwdrożdżakowego, natomiast wykazują silne działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne. Zawierają silniejszy steroid – walerian betametazonu, który powoduje, że nie nale-

ży ich stosować przed ukończeniem 1. roku życia lub dipropionian betametazonu, który można stosować po 12. roku życia.

Niezwykle istotne jest dostosowanie formuły preparatu do lokalizacji zmian oraz stosowanych składników do wieku chorego. Kremy zalecane są w leczeniu stanów ostrych i podostrych oraz zmian zlokalizowanych w obrębie skóry owłosionej i fałdów skórnych. Maści stosujemy w leczeniu stanów przewlekłych, przebiegających ze złuszczeniem, wysuszeniem lub pękaniem skóry^[1]. Z uwagi na obecne w tych preparatach steroidy, niezwykle istotne jest poinformowanie pacjenta lub jego opiekuna, jak długo i na jakie okolice może stosować dany lek. Ma to ważne znaczenie w leczeniu dermatoz niemowlęcych i uniknięciu powikłań w obrębie delikatnej i niedojrzałej skóry pacjentów w tej grupie wiekowej.

Bakteryjne choroby skóry dzielimy ze względu na patogen, który je wywołuje; wyróżniamy: dermatozy gronkowcowe, paciorkowcowe oraz zakażenia mieszane. Skóra stanowi barierę ochronną i w warunkach fizjologicznych, mimo obecnych na jej powierzchni bakterii, nie dochodzi do rozwoju zakażeń. Flora, która ma za zadanie chronić powierzchnię skóry jest złożona z bakterii saprofitycznych, niechorobotwórczych. W skórze odkrytej dominują gronkowce, natomiast w fałdach skórnych są to najczęściej pałeczki Gram-ujemne. Bardzo duża flora bakteryjna występuje na powierzchni skóry w fałdach pachowych i pachwinach^[2-3]. Do zakażeń skóry dochodzi w sprzyjających okolicznościach, takich jak: choroby ogólnoustrojowe (np.: cukrzyca, niewydolność nerek), nadpotliwość, naruszenie bariery naskórkowej lub obniżenie odporności. Na postawienie rozpoznania pozwala typowy obraz kliniczny oraz identyfikacja drobnoustroju poprzez badanie mikroskopowe bezpośrednio i hodowlę^[2-4].

Czynnikami etiologicznymi zakażeń drożdżakowych są najczęściej: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, czy *C. glabrata*^[5]. Grzyby z rodzaju *Candida* są organizmami dimorficznymi tzn. występują jako okrągłe lub owalne komórki drożdżakowe (stadium Y) lub w postaci pseudostrzępek (postać pseudomycelium–stadium M)^[6]. Należą do naturalnej mikroflory jamy ustnej, jelita grubego, skóry i pochwy^[7]. Osobnicza kolonizacja *Candida albicans* jest uzależniona od przejścia tego drobnoustroju od fazy stabilizacji do stadium inwazyjnego. Czynniki endogennymi, które sprzyjają rozwojowi kandydozy ogólnej, są: niedobory immunologiczne, zaburzenia hormonalne, ciąża, cukrzyca, otyłość, schorzenia przewodu pokarmowego, niedobory witamin, doustna antykoncepcja, przewlekła kortykosteroidoterapia, przyjmowanie leków cytosta-

tycznych, immunosupresyjnych oraz antybiotykoterapia. Z czynników egzogennych duże znaczenie ma wzmożona potliwość i maceracja skóry, narażenie skóry na częste moczenie, rodzaj pracy, zły stan higieny czy mikrourazy^[8,9].

Glikokortykosteroidy są podstawą leczenia większości chorób zapalnych skóry. Zmniejszają stan zapalny wywołując skurczenie naczyń krwionośnych oraz hamują przechodzenie komórek zapalnych z krwi do tkanek. Kortykosteroidy stosowane miejscowo pozwalają uzyskać działanie przeciwzapalne bez hamowania czynności nadnerczy^[10,11]. Dodatkowo wykazują się efektem immunosupresyjnym, antyproliferacyjnym oraz przeciwsłabym. Hydrokortyzon należy do kortykosteroidów o słabym działaniu, co pozwala na bezpieczne użycie zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Neomycyna należy do antybiotyków z grupy aminoglikozydów o szerokim spektrum działania. Mechanizm polega na hamowaniu syntezy białek bakterii Gram-dodatnich (np. *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) i Gram-ujemnych (np. *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*). W związku z toksycznością substancji, jest ona stosowana głównie miejscowo. Może wywoływać reakcje nadwrażliwości kontaktowej. Natamycyna jest substancją grzybobójczą, działającą przede wszystkim na drożdżaki z rodzaju *Candida spp.*^[1].

Obecność kilku substancji w jednym preparacie umożliwia wielokierunkowe działanie – składniki przeciwdrobnoustrojowe leczą przyczynę, a glikokortykosteroid powoduje ustąpienie stanu zapalnego i świądu. Gotowy preparat kilkuskładnikowy jest wyborem skutecznym, bezpiecznym i wygodnym dla pacjenta.

Przeciwwskazaniami do stosowania są: pierwotne zakażenia skóry, owrzodzenia, rany oparzeniowe, trądzik, objawy niepożądane po stosowanych miejscowo steroidach oraz nadwrażliwość na zawarte substancje czynne^[1].

Zastosowanie w wybranych jednostkach chorobowych

Dość często w praktyce dermatologicznej czy gabinetach medycyny rodzinnej lekarze mają do czynienia z dermatozami pierwotnie bakteryjnymi lub drożdżakowymi z dość dużym odczynem zapalnym. Zdarza się też, że zgłasza się pacjent z chorobą zapalną skóry ze zliszcawaceniem. Sytuacje te wymagają często zastosowania preparatu, który będzie działał na każdy element patogeny zmian.

Połączenie hydrokortyzonu, neomycyny oraz natamycyny jest używane między innymi u chorych z wyprzeniami, pieluszkowym zapaleniem skóry, wypryskiem z impetiginizacją czy odczynami poukaszeniowymi.

Wyprzenia

Należą do zmian często obserwowanych u dzieci oraz osób otyłych. Są wywoływane przez gronkowce, paciorkowce i drożdżaki z rodzaju *Candida albicans*. Zmiany mają charakter ognisk rumieniowo-wysiękowych i złuszczących, z obecnością maceracji naskórka i pęknięć. Są dobrze odgraniczone od



Ryc. 1. Wyprzenie w fałdzie podpiersiowym.

otoczenia wskutek brzeźnego oddzielania się naskórka. W otoczeniu mogą pojawiać się wykwyty satelitarne pod postacią rozszianych zmian pęcherzykowych lub nadżerkowych. Najczęściej lokalizują się one w okolicach międzypalcowych oraz w obrębie fałdów skórnych – pach, pachwin, szparze międzypośladkowej, okolicach podpiersiowych (Ryc. 1). Skóra tych okolic ma wyższą temperaturę i silniej się poci, co prowadzi do maceracji, osłabienia bariery ochronnej i powstania zakażenia^[2,12]. Z reguły tym objawom towarzyszy różnie nasilony stan zapalny. Większość zmian poddaje się leczeniu miejscowemu.

Pieluszkowe zapalenie skóry

Jedną z najczęściej spotykanych dermatoz okresu niemowlęcego jest pieluszkowe zapalenie skóry. Do jego powstawania przyczynia się rzadkie wietrzenie okolic krocza oraz przedłużony czas noszenia pieluchomajtek, wskutek czego dochodzi do zalegania moczu i kału. Powoduje to podrażnienie delikatnej skóry dziecka i rozwinięcie się kontaktowego zapalenia skóry z zajęciem miejsc do których przylegają pieluchomajtki – podbrzusza, pośladków,



Ryc. 2. Zmiany o charakterze rumieniowo-grudkowym oraz nadżerek w przebiegu pieluszkowego zapalenia skóry.



Ryc. 3. Zmiany o charakterze wyprysku kontaktowego z wtórnym nadkażeniem.



Ryc. 4. Charakterystyczne zmiany kształtem przypominające monety w obrębie kończyn dolnych.

wzgorzka łonowego, wewnętrznych powierzchni ud^[13,14]. Dodatkowo alergeny zawarte w pieluchach i kosmetykach stosowanych w pielęgnacji skóry dziecka mogą zaostrzać ten stan. Mikrouszkodzenia w naskórku stanowią wrota zakażenia dla bytujących na skórze drobnoustrojów^[15]. Pojawiają się grudki na rumieniowym podłożu tworzące zlewnie ogniska, obrzęk, wysięk z towarzyszącymi satelitarnymi wykwitami grudkowymi o charakterze owalnym (Ryc. 2). W cięższych przypadkach, może dochodzić do powstawania nadżerek i owrzodzeń. Zmiany mogą pojawić się także w obrębie błon śluzowych napletka czy warg sromowych. Pieluszkowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu, z towarzyszącą kandydozą, można skutecznie leczyć stosowaniem wieloskładnikowych preparatów miejscowych. Jednak użycie ich jest zalecane jedynie w przypadku nadkażonych zmian, na ograniczonych powierzchniach, przez krótki okres czasu^[16]. Długotrwałe stosowanie takich preparatów może przyczynić się do nasilenia procesu chorobowego, ponieważ składnik sterydowy, mimo działania przeciwzapalnego, sprzyja namnżaniu drożdżaków.

Wyprysk kontaktowy

Wtórne nadkażenia skóry inaczej nazywane zliszajcowaceniem (łac. *impetiginisatio*) powstają najczęściej na podłożu zmian wypryskowych^[2]. Wyprysk kontaktowy jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, w przebiegu której występuje zwiększone ryzyko nadkażenia – zarówno bakteryjnego, jak i grzybiczego. Naturalna bariera naskórkowa ulega zniszczeniu, co sprzyja kolonizacji przez patogeny. Ingerencja pacjentów (poprzez drapanie wykwitów), wywołana przez uporczywy świąd towarzyszący chorobie, również przyczynia się do powstania nadkażenia. Powstają zmiany o charakterze grudek z wysiękiem, pęcherzyków, krost oraz miodowo-żółtych strupów (Ryc. 3). W aktywnym okresie choroby z towarzyszącym intensywnym śczeniem, obecnością świeżych nadżerek w leczeniu zalecane są preparaty łączące sterydy z antybiotykami, które walczą jednocześnie ze stanem zapalnym i towarzyszącą infekcją^[17].

Wyprysk piątkowaty

Jest chorobą o charakterze przewlekłym i nawrotowym. W tej odmianie wyprysku



Ryc. 5. Odczyn po ukąszeniu przez owada z impetiginizacją.

obserwujemy wykwity o charakterze grudek wysiękowych i pęcherzyków na rumieniowym podłożu, które są dobrze odgraniczone od otoczenia i kształtem przypominają monety (Ryc. 4). Zmiany są rozsiane i najczęściej lokalizują się w obrębie tułowia oraz kończyn^[18]. Schorzenie dotyczy częściej osób starszych. Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Pod uwagę bierze się reakcję alergiczną na antygeny bakteryjne, rolę stresu, nadużywanie alkoholu, infekcje wirusami hepatotropowymi^[19,20]. W przebiegu wyprysku pieniążkowego również może dochodzić do zliszajcowacenia zmian. W leczeniu stosujemy miejscowe preparaty łączone^[8].

Odczyn alergiczny po ukąszeniu owadów

Odczyny po ukąszeniach przez owady są częstą przyczyną wizyty u dermatologa w sezonie wiosenno-letnim. Nadwrażliwość na jad owada powoduje wystąpienie bąbla pokrzywkowego, grudek na rumieniowym podłożu, czy rzadziej zmian o charakterze pęcherzy. Ukąszenia przez komary powodu-

ją rozsiane, asymetryczne wykwity na całym ciele. Pchły i pluskwy pozostawiają po sobie kilka linijnie ułożonych zmian lokalizujących się na odsłoniętych częściach ciała^[21]. Objawom skórnym towarzyszy świąd o dużym nasileniu, który skłania pacjentów do drapania. Przyczynia się to do powstawania uszkodzeń naskórka pod postacią nadżerek oraz przeczosów i wprowadzania drobnoustrojów, czyli impetiginizacji zmian (Ryc. 5). W tym przypadku również warto zastosować miejscowe preparaty wieloskładnikowe.

Podsumowanie

Podsumowując, zaletą preparatów łączonych jest fakt, że działają wielokierunkowo. Połączenie w jednym leku kortykosteroidu i substancji przeciwdrobnoustrojowych jest wygodnym i skutecznym sposobem leczenia dermatoz przebiegających z nadkażeniami. Należy pamiętać, żeby takie preparaty stosować krótkotrwale oraz na ograniczone obszary skóry, jednak przy prawidłowym stosowaniu cechuje je dobry profil bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo:

1. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>.
2. Jabłońska S., Chorzelski T.: Choroby skóry. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
3. Esposito S, Leone S, Petta E, Noviello S, Iori I. Skin and soft tissue infections: classification and epidemiology. Infez Med 2009; Suppl 4:6–17.
4. Strange P., Show L., Lisby S., Nielsen P.L. et al.: Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. Arch. Dermatol. 1996, 132, 27-33.

5. McCullough M. J., Ross B. C., Reade P. C. 1996. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 25: 136-144.
6. Macura A. B. 1994. Przyleganie - jedna z determinant patogenności grzybów *Candida*, *Mikol. Lek.*, 1: 73-79.
7. Z - Stencel-Gabriel K., Lukas A., Obuchowicz A., Gabriel I.: Kolonizacja przewodu pokarmowego niemowląt grzybami drożdżopodobnymi. *Mikologia Lekarska*. 2006, 13(4): 281-283.
8. Adamski Z., Batura-Gabryel H., 2007. *Mikrobiologia lekarska, Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego*, 19-32.
9. Staniszewska M., Bondaryk M., Piłat J., Siennicka K., Madga U., Kurzątkowski W.: Czynniki zjadliwości *Candida albicans*. *Przeegl. Epidemiol.* 66, 629-633 (2012).
10. Weston W.L.: The use and abuse of topical steroids. *Contemporary Pediatrics*, 1988; 5: 57-66.
11. Weston W.L., Lane A.T., Morelli J.G.: *Dermatopharmacology and Topical Formulary*, ch. 22. In: *Color Textbook of Pediatric Dermatology*. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis; 1996: 354-361.
12. Weston W.L., Morelli J.G., *Dermatologia pediatryczna*, wyd. polskie pod red. A. Kaszuby, Wrocław, Elsevier Urban & Partner, wyd. I, 2013.
13. Kuchciak-Brancewicz M., Kobusiewicz A., Rek A., Krzysiek J.: Pieluszkowe zapalenie skóry z podrażnienia. *Dermatol Prakt* 2018; 1(54): 15-20.
14. Burkhart C.N., Morell D.S.: *Praktyczna dermatologia dziecięca*. Wyd. I polskie pod red. A. Kaszuby, Wyd. Czelej, Lublin 2014.
15. Łosik M. Pieluszkowe zapalenie skóry i inne odparzenia u niemowląt. *Postępy Neonatologii* 2018;24(2):103-106.
16. Williams R.: The antibacterial-corticosteroid combination, What is its role in atopic dermatitis? *Am. J. Clin. Dermatol.* 2000, 1:211-215.
17. Kanerva L. Contact Dermatitis. In: *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000; 117-26.
18. Bruckbauer HR, Karl S, Ring J. Nummular Eczema. In: *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000;407-13.
19. Jiamton S, Tangjaturonrusamee C, Kulkthanan K. Clinical features and aggravating factors in nummular eczema in Thailand. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2013;31(1):36-42.
20. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Dermatologia Braun-Falco*. 2nd ed. (Gliński W, Czarnańska-Oprac M, Krasowska D, Serwin AB, Wolska H, eds.). Lublin: Czelej; 2011.
21. Kaszuba A., Kuchciak-Brancewicz M.: *Leczenie i profilaktyka chorób skóry u dzieci*, [w:] Kaszuba A., Kuchciak-Brancewicz M.: *Ilustrowana dermatologia dziecięca. Podstawowe problemy kliniczne w pytaniach i odpowiedziach*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2013, ss. 121-123.