

dr n. med. Sebastian Kuczyński^{1,2}

lic. Julia Radomska^{1,2}

mgr Anna Kuczyńska^{2,3}

mgr Anna Kroma^{1,2}

mgr Karolina Dymel²

¹Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Justyna Gornowicz-Porowska

²Klinika Medycyny Estetycznej dr Sebastian Kuczyński

³Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu

Clatuu Alpha[®] – prekursor ewolucji kriolipolizy

Wzrost potrzeb estetycznych spowodował intensywny rozwój procedur i urządzeń, mających na celu urzeczywistnienie oczekiwań społeczeństwa względem nienagannego wizerunku. Z tego powodu na popularności zyskały różnorodne zabiegi z zakresu modelowania sylwetki. Początkowo stosowano metody chirurgiczne takie jak liposukcja, jednak z uwagi na wysokie ryzyko powikłań, a przede wszystkim wydłużony czas rekonwalescencji pacjenta, zaczęto szukać technik mniej inwazyjnych.

Szybko zauważono, że dostępne do tej pory zabiegi wykorzystujące mechaniczny masaż próżniowy, lasery, fale radiowe, ultradźwięki lub promieniowanie podczerwone o niskiej energii nie są dość efektywne w przypadku leczenia ogniskowych złogów tkanki tłuszczowej. Wynika to w dużej mierze z konieczności wykonania większej ilości zabiegów, a także z nietrwałości efektów w porównaniu z technikami chirurgicznymi. Z tego powodu liposukcja pozostała złotym standardem w redukcji nadmiaru tkanki tłuszczowej, jednak w ostatnim czasie pojawiła się alternatywna metoda – kriolipoliza, która jest w stanie zapewnić spektakularne efekty przy minimalnym dyskomforcie pacjenta. Wysoki profil bezpieczeństwa zabiegu został potwierdzony licznymi badaniami klinicznymi,

a dodatkowo, kriolipoliza nie wymaga przerywania ciągłości tkanek, co znacząco skraca czas rekonwalescencji pacjenta. Jest to szczególnie istotne dla osób, które nie mogą sobie pozwolić na wykluczenie z codziennych obowiązków. Ponadto, pojawienie się w ostatnim czasie urządzeń wykorzystujących mechanizm działania kriolipolizy spowodowało znaczącą ewolucję paradygmatu redukcji tkanki tłuszczowej^[1].

Mechanizm działania kriolipolizy

Kriolipoliza to technika redukcji problematycznych, miejscowo lokalizujących się złogów tłuszczu, poprzez kontrolowaną ekstrakcję ciepła z komórek tłuszczowych (adipocytów). Aby udowodnić skuteczność tej

metody przeprowadzono szereg badań, mających na celu wykazanie jej wpływu na hipertroficzne komórki tłuszczowe. Pierwsze doniesienia dotyczące wpływu niskiej temperatury na tkankę tłuszczową pojawiły się w literaturze już w latach 60. Wówczas opisano przypadek stanu zapalnego pojawiającego się w tkance tłuszczowej niemowląt pod wpływem lokalnego działania niskiej temperatury (pojemnik z lodem przez kilka minut). Po 24 godzinach zaobserwowano nacieki z histocytów i limfocytów, a po upływie 72 godzin od ekspozycji objawy nasiliły się. Odpowiedź zapalna utrzymywała się przez kilka tygodni, po czym ustąpiła bez ingerencji w okoliczne struktury tkankowe^[9,12]. W obrazie histopatologicznym, *cold panniculitis* objawia się zrazikowym zapaleniem tkanki podskórnej, który tworzą nacieki limfocytów i histocytów w zrazikach tłuszczowych. Zazwyczaj obserwuje się głęboki naciek okołonaczyniowy bez zapalenia okolicznych naczyń. Pojawienie się silnej reakcji zapalnej pod wpływem zimna opisał również Beacham. Był to przypadek kobiety, u której nastąpił objaw *cold panniculitis*, w wyniku długotrwałej jazdy konnej w zimny dzień, przy dużej wilgotności powietrza^[10]. Badanie, które wykazało istotny wpływ zimna na komórki tłuszczowe przeprowadził dr Dieter Manstein wraz ze współpracownikami. W rezultacie potwierdzono wysoki poziom wrażliwości adipocytów bogatych w lipidy na działanie niskich temperatur, co przyczynia się do ich destrukcji już w temperaturze 0°C. Wówczas zaobserwowano widoczne pęknięcia błony komórkowej adipocytów oraz jednoczesną krystalizację lipidów. W efekcie nastąpił kontrolowany proces śmierci komórki (apoptoza), a z uwagi na nieodwracalność lipolizy, uszkodzone w ten sposób adipocyty nie regenerowały się^[11]. Apoptoza komórek tłuszczowych jest czynnikiem inicjującym wytworzenie odpowiedzi zapalnej, w wyniku której makrofagi trawią martwe komórki.

Dzięki zastosowaniu niskiej temperatury w zakresie od 0°C do maksymalnie -10°C, możliwa jest tak zwana krystalizacja lipidów wypełniających komórki tłuszczowe. Proces ten powoduje zniszczenie błon komórkowych i wydostanie się tłuszczu na zewnątrz komórek, co w efekcie inicjuje odpowiedź zapalną w tkance podskórnej. Stan zapalny utrzymuje się przez kilka tygodni. W tym czasie uszkodzone adipocyty ulegają procesom metabolicznym, a w konsekwencji zostają wydalone z organizmu. Po upływie 60 dni znacząco zmniejsza się ilość pozostałych komórek tłuszczowych, natomiast wyraźny spadek warstwy tłuszczowej można zaobserwować po 90 dniach^[3]. Mechanizm kriolipolizy można porównać do procesów zachodzących podczas odmrożeń I stopnia, które również prowadzą do apoptozy komórki, czyli jej zaprogramowanej śmierci. Istotą przeprowadzanego zabiegu jest intensywne oddziaływanie na podskórną tkankę tłuszczową bez jednoczesnego uszkodzenia otaczających ją tkanek i nerwów. Wówczas w znacznym stopniu zwiększa to poziom bezpieczeństwa procedury. Jednorazowo wykonany zabieg wpływa na inicjację apoptozy adipocytów, która zapoczątkowuje wzrost kolagenu w tkance tłuszczowej. Należy jednak pamiętać, że nie jest to metoda odchudzająca, ponieważ działa wyłącznie na otluszczenia miejscowe.

Wskazania

Aby uzyskać w pełni zadowalający efekt, należy właściwie zakwalifikować pacjenta do zabiegu, a także dobrać odpowiedni program terapeutyczny. Istotne jest również określenie liczby planowanych aplikacji, ponieważ jedno przyłożenie jest zazwyczaj niewystarczające dla uzyskania satysfakcjonujących rezultatów. Warto także wykonać dokumentację fotograficzną przed zabiegiem oraz po jego przeprowadzeniu, co dodatko-

wo potwierdzi skuteczność procedury. Wskazaniem do przeprowadzenia zabiegu kriolipolizy jest eliminacja fałdów tkanki tłuszczowej opornych na ćwiczenia fizyczne oraz dietę, korekcja ginekomastii, a także redukcja lokalnych otluszczeń u osób nieotyłych. Niezwykle ważny jest fakt, że nieinwazyjne techniki przeznaczone do leczenia ogniskowych złogów tkanki tłuszczowej dedykowane są pacjentom o prawidłowej masie ciała (w wyjątkowych sytuacjach z niewielką nadwagą), a nie osobom z otyłością, ponieważ ma to istotne znaczenie dla powodzenia terapii.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do zabiegu kriolipolizy to między innymi ciąża, okres karmienia piersią, występowanie przepukliny oraz niedawno wykonane zabiegi chirurgiczne w obszarze zabiegowym, a także wszczepiony defibrylator lub rozrusznik serca. Ponadto, ze względu na specyfikę przeprowadzanej procedury należy wykluczyć takie przeciwwskazania jak krieglobulinemia, napadowa hemoglobinuria z zimna, choroba Raynaud'a, zaburzenia neuropatyczne oraz nadwrażliwość na zimno.

O Clatuu

Innowacyjność metod kształtowania sylwetki dostępnych na rynku estetycznym znacząco wpłynęła na efektywność przeprowadzanych zabiegów. Jednym z najnowszych urządzeń przeznaczonych do redukcji nadmiaru lokalnie nagromadzonej tkanki tłuszczowej jest Clatuu Alpha®, którego mechanizm działania opiera się na nieinwazyjnym wymrażaniu podskórnej tkanki tłuszczowej, czyli tak zwanej kriolipolizie. Dzięki procesom zachodzącym w organizmie pod wpływem niskich temperatur, urządzenie pozwala na nieinwazyjne usunięcie hipertroficzn

komórek tłuszczowych z problematycznej partii ciała. Dostępność różnych głowic dostosowanych odpowiednio do rozmaitych kształtów ciała pozwala pracować nawet na trudno dostępnych okolicach. Obecnie zabiegi kriolipolizy wykonywane są za pomocą małych lub dużych aplikatorów próżniowo-ciśnieniowych. Mogą one pobierać ciepło z obu stron fałdu skórno-tłuszczowego, jednocześnie zmniejszając przepływ krwi poprzez ucisk tkanki oraz zwężenie naczyń wywołane niską temperaturą. Urządzenie posiada 7 różnych nakładek (FLAT, WING PLUS, WING, ARC-T, WING MAX, FLAT MINI, WING MINI), które dobierane są odpowiednio do kształtu opracowywanego obszaru ciała. Możemy je stosować na takich partiach jak podbródek, pachy, linia biustu, kolana, wewnętrzna oraz zewnętrzna strona ud, brzuch, boczki, pośladki, ramiona. Dzięki szerokiej gamie aplikatorów, aparat gwarantuje skuteczne dopasowanie do różnych partii ciała, umożliwiając tym samym ustalenie właściwych planów leczenia, które dostosowane są indywidualnie do potrzeb pacjenta. Główną zaletą urządzenia jest możliwość przeprowadzenia nieinwazyjnej terapii redukcji nadmiaru tkanki tłuszczowej, przy minimalnym czasie rekonwalescencji pacjenta. Ponadto nie ma konieczności stosowania znieczulenia, ponieważ poziom bólu jest nieznaczny, a dodatkowo niska temperatura zmniejsza odczucia bólowe. Zabieg kriolipolizy z wykorzystaniem urządzenia Clatuu Alpha® to metoda, która poprzez inicjację fizjologicznych procesów komórkowych w organizmie powoduje rozpad komórek tłuszczowych, a w efekcie redukcję tkanki tłuszczowej odpornej na dietę i ćwiczenia fizyczne. Jedną z zalet urządzenia jest łatwość w obsłudze. Prosty mechanizm zmiany nakładek zabiegowych oraz budowa urządzenia, która pozwala na komfortowe działanie w dowolnej pozycji, czynią pracę z Clatuu Alpha® wygodną i prostą. Cechą, która wy-

różnia urządzenie spośród innych aparatów do kriolipolizy poprzedniej generacji jest zastosowanie technologii chłodzenia surround 360° Cooling. Metoda ta polega na równomiernym chłodzeniu opracowywanego obszaru, dzięki czemu wydajność urządzenia zwiększa się o około 20%. Ponadto połączenie technologii surround 360° Cooling ze zwiększoną siłą ssącą daje nam większą efektywność w redukcji tkanki tłuszczowej. Dodatkowym ułatwieniem w pracy z Clatuu Alpha® jest inteligentny aplikator, który dostosowuje właściwe parametry zabiegowe do danej nakładki. Poza tym układ chłodzenia urządzenia znacznie szybciej osiąga docelową temperaturę, co znacząco zmniejsza czas trwania zabiegu. Moc zasysania, jak i temperatura chłodzenia mogą być regulowane i dostosowane odpowiednio do danego problemu. Możliwość tworzenia spersonalizowanych protokołów zabiegowych, a także wyraźnie widoczne efekty kliniczne sprawiają, że Clatuu Alpha® to urządzenie będące prekursorem ewolucji zabiegów kriolipolizy.

Działania niepożądane i możliwe powikłania

Działania niepożądane, które możemy zaobserwować w trakcie zabiegu oraz bezpośrednio po jego wykonaniu są oznaką skuteczności przeprowadzonej terapii, a także początkiem pojawienia się niezbędnego stanu zapalnego, który powstaje w podskórnej tkance tłuszczowej. Możemy zaliczyć do nich rumień tworzący się w miejscu przyłożenia aplikatora (występuje u 100% pacjentów) oraz charakterystyczne stwardnienie tkanki, potocznie zwane efektem „kostki masła”, które zanika w przeciągu 5 minut niezależnie lub pod wpływem manualnej aktywizacji (występuje u 50% pacjentów). Ważnym u większości pacjentów, akceptowalnym objawem są zaburzenia czucia, które pojawiają się w efekcie uszkodzenia gałązek skórnych

nerwów czuciowych. Najintensywniej odczuwalne są przez tydzień od wykonanego zabiegu i mogą utrzymywać się przez około 6 tygodni. Zazwyczaj jest to forma nadwrażliwości na dotyk, rzadziej bolesność, natomiast w incydentalnych przypadkach ból, który wymaga terapii farmakologicznej. Z uwagi na to, przed wykonaniem zabiegu pacjent powinien zostać przygotowany na pojawienie się dyskomfortu związanego z początkowo nieznaczną nadwrażliwością na dotyk, która wraz z upływem czasu może przekształcić się w minimalny brak czucia na obszarze zabiegowym. Znacznie częściej tego typu objawy obserwuje się w okolicy brzucha, niż w innych miejscach poddawanych kriolipolizie. Poza tym, doniesienia w literaturze nie wskazują żadnych poważnych powikłań. Istotne jest, że wysoki profil bezpieczeństwa zabiegów kriolipolizy jest wynikiem precyzyjnej kontroli temperatury na opracowywanym obszarze.

Przebieg zabiegu

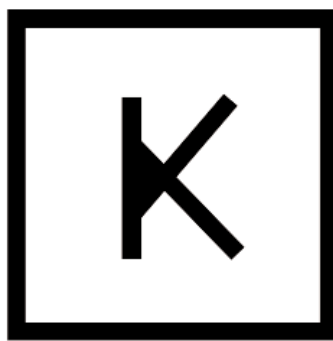
Przed przystąpieniem do wykonania procedury zabiegowej istotne jest przeprowadzenie szczegółowego wywiadu z pacjentem w celu ustalenia i wykluczenia ewentualnych przeciwwskazań. Po zakwalifikowaniu pacjenta do zabiegu należy oczyścić opracowywany obszar, a następnie nałożyć płat żelowy, na który w dalszej kolejności przykładany jest odpowiednio dopasowany aplikator. Urządzenie zasysa fałd skórno-tłuszczowy, jednocześnie chłodząc go do temperatury maksymalnie -9°C. Temperatura chłodzenia może być regulowana, co ułatwia przeprowadzenie indywidualnej terapii. Jednocześnie, wyznaczona temperatura jest utrzymywana przez cały czas aplikacji, dzięki czujnikom, wpływając tym samym na efektywność zabiegu. Po zakończeniu chłodzenia i zdjęciu głowicy, pojawia się na skórze wspomniany wcześniej objaw „kostki masła”, czyli widocz-

ne uwypuklenie fałdu skórno-tłuszczowego na opracowywanym obszarze. Wówczas należy wykonać krótki, około 5-minutowy masaż na obszarze zabiegowym w celu rozgrzania tkanek. Ogrzanie schłodzonego miejsca wiąże się z przywróceniem prawidłowego przepływu krwi w danej okolicy, czego efektem może być wystąpienie zespołu poreperfuzyjnego, który łączy się z odpowiedzią zapalną oraz uwolnieniem wolnych rodników. W literaturze znajdują się doniesienia sugerujące, że apoptoza komórki następowała dopiero po reperfuzji schłodzonej tkanki. Uważa się, że proces ten generuje wzrost reaktywnych form tlenu oraz kilku enzymów proteolitycznych (w tym kaspazy), które przyczyniają się do apoptozy znacznej części uszkodzonych komórek^[6]. Czas jednego przyłożenia aplikatora wynosi 40 minut, natomiast na całą procedurę powinniśmy przeznaczyć około 1h. Pełny efekt kształtuje się do 3 miesięcy po przeprowadzonym zabiegu, jednak czas po jakim pojawią się pierwsze zmiany jest zależny od indywidualnych zdolności metabolicznych organizmu. Jest to

wynikiem specyfiki zabiegu oraz jego nieinwazyjności. Statystycznie, widoczne zmiany można zaobserwować w ciągu 2 miesięcy, natomiast efekt końcowy utrzymuje się co najmniej 6 miesięcy^[2].

Podsumowanie

Przeprowadzane w ostatnim czasie badania kliniczne wykazały, że adipocyty są bardziej wrażliwe na działanie niskich temperatur niż inne komórki. Ponadto udowodniono, że kontrolowana ekspozycja komórek tłuszczowych na zimno powoduje ich apoptozę bez wpływu na sąsiednie struktury. W trakcie zabiegu kriolipolizy komórki tłuszczowe ulegają destrukcji w wyniku kontrolowanego obniżania temperatury, co indukuje procesy zapalne odpowiedzialne za powodzenie przeprowadzonej procedury. Ponadto wyniki badań klinicznych wykazały, że zabieg kriolipolizy zapewnia wyraźną redukcję tkanki tłuszczowej po około 2-4 miesiącach, jednak najefektywniej działa w przypadku niewielkich depozytów tłuszczowych.



DR SEBASTIAN KUCZYŃSKI
MEDYCYNĄ ESTETYCZNĄ

www.medycyna-estetyczna.pl

Zabieg zazwyczaj nie wymaga powtórzeń. Pacjenci zadowoleni z rezultatów leczenia, chcący pogłębić efekt, mogą ponownie poddać się kriolipolizie, jednak nie wcześniej niż po upływie 3 miesięcy. Clatuu Alpha® w odróżnieniu od pozostałych urządzeń dostępnych na rynku posiada szeroki wachlarz wymiennych aplikatorów. Dzięki temu możemy pracować nawet na najtrudniej dostępnych obszarach, takich jak podbródek. Pomimo spektakularnych efektów oraz wysokiego profilu bezpieczeństwa należy pamiętać o właściwej kwalifikacji osoby poddającej się zabiegowi oraz o starannym wykonaniu wszystkich czynności. Ma to fundamentalne znaczenie dla powodzenia przeprowadzonej procedury, jak i dla komfortu oraz zadowolenia pacjenta z rezultatów leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Zelickson B.D., Burns A.J., Kilmer S.L. Cryolipolysis for safe and effective inner thigh fat reduction. *Lasers Surg Med.* 2015 Feb;47(2):120-7.
2. Ingargiola M.J., Motakef S., Chung M.T., Vasconez H.C., Sasaki G.H. Cryolipolysis for fat reduction and body contouring: safety and efficacy of current treatment paradigms. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Jun;135(6):1581-90.
3. Meyer P.F., Davi Costa E. Silva J., Santos de Vasconcellos L., de Moraes Carreiro E., Valentim da Silva R.M. Cryolipolysis: patient selection and special considerations. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Oct 16;11:499-503.
4. Kilmer S.L., Burns A.J., Zelickson B.D. Safety and efficacy of cryolipolysis for non-invasive reduction of submental fat. *Lasers Surg Med.* 2016 Jan;48(1):3-13.
5. Ortiz A.E., Avram M.M. Noninvasive body contouring: cryolipolysis and ultrasound. *Semin Cutan Med Surg.* 2015 Sep;34(3):129-33.
6. Sasaki G.H., Abelev N., Tevez-Ortiz A. Noninvasive selective cryolipolysis and reperfusion recovery for localized natural fat reduction and contouring. *Aesthet Surg J.* 2014 Mar;34(3):420-31.
7. Derrick C.D., Shridharani S.M., Broyles J.M. The Safety and Efficacy of Cryolipolysis: A Systematic Review of Available Literature. *Aesthet Surg J.* 2015 Sep;35(7):830-6.
8. Meyer P.F., da Silva R.M., Oliveira G., Tavares M.A., Medeiros M.L., Andrada C.P., Neto L.G. Effects of Cryolipolysis on Abdominal Adiposity. *Case Rep Dermatol Med.* 2016;2016:6052194.
9. Quesada-Cortés A., Campos-Munoz L., Díaz-Díaz R.M., Casado-Jiménez M. Cold panniculitis. *Dermatol Clin.* 2008 Oct;26(4):485-9.
10. Beacham B.E., Cooper P.H., Buchanan C.S., Weary P.E. Equestrian cold panniculitis in women. *Arch Dermatol.* 1980 Sep;116(9):1025-7.
11. Zelickson B., Egbert B.M., Preciado J., Allison J., Springer K., Rhoades R.W., Manstein D. Cryolipolysis for noninvasive fat cell destruction: initial results from a pig model. *Dermatol Surg.* 2009 Oct;35(10):1462-70.
12. Duncan W.C., Freeman R.G., Heaton C.L. Cold panniculitis. *Arch Dermatol.* 1966 Dec;94(6):722-4.

lek. Paulina Szczepanik-Kułak
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Miejscowe leczenie trądziku pospolitego u dzieci i młodzieży do 18. roku życia

Trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris*) jest przewlekłą chorobą jednostki włosowo-łojowej z towarzyszącym łojotokiem^[1]. Do klinicznych manifestacji trądziku należą zmiany skórne takie jak: zaskórniki, grudki, krosty, nacieki zapalne. Po uwzględnieniu ich obecności, wyróżnia się następujące odmiany trądziku: zaskórnikowy, grudkowo-krostkowy, ropowiczy, bliznowcowy, będący powikłaniem zmian chorobowych zapalnych, oraz dwie rzadsze postaci: trądzik piorunujący i z wydrapania^[1,2]. W codziennej praktyce dermatologicznej do oceny nasilenia zmian chorobowych i skuteczności stosowanego leczenia często wykorzystuje się klasyfikację opublikowaną w raporcie Global Alliance to Improve Outcomes in Acne w 2003 r. Zaprezentowano ją w Tabeli 1^[3].

Trądzik występuje bardzo często, także u dzieci. W zależności od wieku pacjenta, etiopatogeneza, morfologia i dystrybucja zmian chorobowych są odmienne, co wskazuje na konieczność podejmowania różnych metod diagnostycznych i terapeutycznych^[4]. Z punktu widzenia klinicysty, leczenie zmian trądzikowych u pacjentów pediatrycznych stanowi wyzwanie, gdyż większość preparatów posiada rejestrację od 12. roku życia. Ponadto wymagane jest podjęcie szerokiej diagnostyki różnicowej, uwzględnienie ryzyka rozwoju powikłań i działań niepożądanych zastosowanej terapii oraz leżącej niekiedy u podłoża zmian skórnych choroby podstawowej. W pracy Eichenfield i wsp. wyróżniono 5 postaci trądziku dziecięcego: noworodkowy, niemowlęcy, okresu średniego dzieciństwa, przedpokwitaniowy oraz młodzieńczy (Tab. 2.)^[4-7].

Trądzik noworodkowy

Jest to łagodna, ustępująca samoistnie w ciągu 1 do 3 tygodni dermatoza, która dotyczy około 20% noworodków. Zmiany najczęściej mają charakter niezapalny i lokalizują się na skórze twarzy. W patogenezie choroby główną rolę odgrywają zaburzenia hormonalne, zwiększona aktywność gruczołów łojowych oraz ich kolonizacja przez drożdżaki *Malassezia*^[4,7,8].

Trądzik niemowlęcy

Trądzik niemowlęcy w porównaniu do noworodkowego charakteryzuje się cięższym przebiegiem i większym zróżnicowaniem zmian skórnych, wśród których dominują obecne na twarzy i tułowiu grudki, kro-

sty, torbiele, guzki. Wykwity mogą się utrzymywać przez długi czas. Ponadto z rzadka obserwuje się rozwój powikłań w postaci ropni lub blizn. Obecność trądziku niemowlęcego koreluje z ciężkim przebiegiem choroby w wieku młodzieńczym^[4,7,9-11].

Trądzik wieku średniego dzieciństwa i okresu przedpokwitaniowego

Obecnie coraz częściej obserwuje się wczesny początek zmian trądzikowych, co wynika z trendu obniżania wieku rozpoczęcia maturacji, szczególnie w populacji krajów rozwiniętych. Występowanie trądziku u dzieci 1-12-letnich najczęściej ma charakter wtórny do zaburzeń hormonalnych lub przedwczesnego dojrzewania płciowego. U pacjentów do 7. roku życia na skórze twarzy i tułowia obecne są wykwity zapalne i niezapalne, natomiast w okresie przedpokwitaniowym widoczne są bardziej nasilone zmiany zapalne, ograniczone zazwyczaj do skóry czoła i tułowia. W leczeniu zmian, oprócz minimalizowania objawów choroby, kluczowe jest podjęcie właściwych działań diagnostyczno-terapeutycznych, ukierunkowanych na przyczynę zaburzenia^[5-7,9,12].

Tab. 1. Podział trądziku dziecięcego wg Eichenfield i wsp.

Rodzaj trądziku	Wiek pacjentów
Noworodkowy	Pierwsze 6 tygodni życia
Niemowlęcy	Pomiędzy 6 i 12 miesiącem życia
Okresu średniego dzieciństwa	Pomiędzy 1 i 6 rokiem życia
Przedpokwitaniowy	Pomiędzy 7 i 12 rokiem życia lub do czasu rozpoczęcia miesiączkowania u dziewcząt
Młodzieńczy	Pomiędzy 12 i 19 rokiem życia

Trądzik młodzieńczy

Trądzik pospolity to dermatоза bardzo często występująca u młodych osób – szacuje się, że dotyczy nawet 90-95% populacji w wieku 11-30 lat. Jako szczyt zapadalności u kobiet przyjmuje się 14.-17. rok życia, u mężczyzn 16.-19. rok życia. Patogeneza choroby opiera się o współistnienie czterech czynników: miejscowego stanu zapalnego, nadprodukcji łoju, hiperkeratynizacji w obrębie ujścia jednostki włosowo-łojowej oraz kolonizacji skóry bakteriami *Cutibacterium acnes*. Ponadto wykazano, że palenie tytoniu, stres, zaburzenia psychiczne lub hormonalne, nieodpowiednia dieta i niektóre leki mogą zaostrzać zmiany trądzikowe. U prawie wszystkich chorych (99%) stwierdza się obecność zmian zapalnych i niezapalnych w obrębie twarzy, nieco rzadziej na plecach (90%), klatce piersiowej (78%) i kończynach. Najczęściej obserwuje się łagodną postać schorzenia (w ok. 85% przypadków), natomiast ciężka postać dotyczy około 15% przypadków^[1,2,13,14].

Leczenie miejscowe

W leczeniu zmian trądzikowych u dzieci istotne jest stosowanie preparatów skutecz-

Tab. 2. Klasyfikacja zmian trądzikowych (wg opublikowanego w 2003 r. raportu Global Alliance to Improve Outcomes in Acne).

Nasilenie choroby	Postać choroby
Trądzik łagodny	• trądzik zaskórnikowy • łagodne postacie trądziku grudkowo-krostkowego
Trądzik średnio nasilony	• ciężkie postacie trądziku grudkowo-krostkowego • łagodne postacie trądziku ropowiczego, z obecnością pojedynczych wykwitów
Trądzik ciężki	• nasilony trądzik ropowiczy

nych oraz bezpiecznych, pozbawionych ryzyka rozwoju powikłań lub lekooporności.

Podstawową metodą terapii jest leczenie miejscowe^[4,5,7]. Wykazano, że połączenie tej formy z odpowiednią pielęgnacją skóry pozwala na ustąpienie objawów u 60-80% chorych. Warunkiem uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego jest dokładne poinstruowanie pacjenta i/lub jego opiekunów o konieczności systematycznej aplikacji leków na całą powierzchnię zmienionej trądzikowo skóry – początkowo częściej, aż do ustąpienia zmian chorobowych, później nieco rzadziej, w formie terapii podtrzymującej^[15]. Niezbędne jest przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance), gdyż bez względu na właściwości preparatu i jego udowodnioną efektywność w redukowaniu zmian trądzikowych, brak spełnienia tego warunku nie pozwala osiągnąć celu terapeutycznego^[16]. Do dostępnych preparatów należą: retinoidy, nadtlenek benzoilu, antybiotyki, kwas azelainowy oraz rzadziej obecnie stosowany kwas salicylowy i hydroksykwasy. Ich działanie ukierunkowane jest na poszczególne elementy patogenezы choroby, co przedstawiono w Tabeli 3^[2,17].

Miejscowe retinoidy w monoterapii lub jako składniki preparatów złożonych stanowią często wykorzystywaną opcję terapeutyczną w leczeniu trądziku u dzieci. Istnieje

wiele doniesień potwierdzających ich skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 12. do 18. lat. W przypadku adapalenu lub tretynoiny wykazano dobre efekty terapeutyczne także u dzieci młodszych, w tym niemowląt. W Polsce adapalenu można stosować od 12. roku życia, w Stanach Zjednoczonych już od 9. roku życia. Pozostałe leki z tej grupy u pacjentów pediatrycznych są użyciem off-label^[5,18]. Aplikacja preparatów retinoidowych na skórę często jest związana z występowaniem miejscowych działań niepożądanych: fotonadwrażliwością, rumieniem, złuszczeniem naskórka oraz uczuciami pieczenia, szczypania i suchości. Aby im zapobiec, terapię należy rozpoczynać od najniższych stężeń substancji czynnych oraz dodatkowo stosować niekomedogenne preparaty nawilżające, przeznaczone dla skóry trądzikowej. Niekiedy na początku zaleca się trzykrotną aplikację leków w ciągu tygodnia, ze stopniowym zwiększaniem częstości dawkowania do codziennego. Ponadto konieczne jest uwzględnienie zasad skutecznej fotoprotekcji^[2,16,19].

Nadtlenek benzoilu jest jednym z najlepiej przebadanych leków miejscowo stosowanych w trądziku. Pomimo niegdyś sugerowanego efektu genotoksycznego, wyniki wielu prac potwierdziły jego wysoki profil bezpieczeństwa oraz skuteczność w usuwaniu zmian trądzikowych^[5]. Dużą zaletą terapii preparatami nadtlenku benzoilu jest jej niski koszt oraz szeroki wachlarz dostępnych formułacji (kremy, roztwory, żele). W przypadku rozpoczęcia kuracji, kluczowym postępowaniem jest poinformowanie pacjenta i/lub rodziców o możliwości rozwoju działań niepożądanych: miejscowego podrażnienia skóry, odbarwienia odzieży i włosów, nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne. W postępowaniu łagodzącym te objawy należy uwzględnić rozpoczęcie terapii od niskich stężeń leku, nawilżanie skóry preparatami niekomedogennymi, fotoprotekcję. Po-

Tab. 3. Właściwości i działanie leków miejscowych stosowanych w trądziku.

Właściwości	Nazwa substancji czynnej
Keratolityczne i przeciwzaskórnikowe	Retinoidy, nadtlenek benzoilu, kwas azelainowy, α -/ β -hydroksykwasy, kwas salicylowy
Przeciwbakteryjne	Antybiotyki, nadtlenek benzoilu, kwas azelainowy
Przeciwzapalne	Antybiotyki, nadtlenek benzoilu, retinoidy, kwas azelainowy
Przeciwłojotokowe	Kwas azelainowy, kwas salicylowy

nadto preparaty powinno aplikować się z pominięciem okolicy oczu i ust^[2,20,21].

Rekomendowanymi antybiotykami do stosowania zewnętrznego są klindamycyna, erytromycyna oraz cykliczny węglan erytromycyny, dwu- lub trzykrotnie silniejszy niż erytromycyna i charakteryzujący się większą trwałością niż jego forma zasadowa.

Dostępne są preparaty klindamycyny w postaci płynu (1%), emulsji i żelu, erytromycyny w roztworze (2-4%) i maści oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci żelu i roztworu (2,5%).

Można aplikować je na zmiany trądzikowe od okresu noworodkowego. Ponadto nie wywołują one reakcji fototoksycznych i fotoalergiczných^[7]. Antybiotyki miejscowe charakteryzuje wysoka skuteczność oraz wysoki profil bezpieczeństwa (kategorii B wg. FDA). Szacuje się, że działania niepożądane dotyczą do 5% pacjentów i mają niewielkie nasilenie^[7]. Obserwowane skutki uboczne o charakterze podrażnienia miejscowego są tymczasowe i szybko ustępują w wyniku odpowiedniego postępowania. Połączenie antybiotyku i retinoidu poprawia penetrację antybiotyku i pozwala na uzyskanie lepszego efektu terapeutycznego^[22-26].

Z uwagi na powolny rozwój początku działania substancji czynnych i ryzyko powstania lekooporności, antybiotyków miejscowych nie należy stosować w monoterapii^[2,5,22]. Zgodnie z rekomendacjami PTD kluczowym postępowaniem jest stosowanie ich naprzemiennie lub łącznie z BPO lub retinoidami. Połączenie to ogranicza ryzyko rozwoju lekooporności, a zarazem zmniejsza działanie drażniące retinoidów i nadtlenku benzoilu.

Warto zaznaczyć, że w przypadku preparatów jednoskładnikowych istnieje możliwość indywidualizacji leczenia i poprawy współpracy z pacjentem^[2].

Kwas azelainowy to cenne uzupełnienie terapii trądziku. Charakteryzuje go zdolność do hamowania melanogenezy i redukcja

przebarwień pozapalnych, rozwijających się jako następstwo wykwitów trądzikowych. Lek cechuje szerokie spektrum działania: przeciwzapalne, antibakteryjne, keratolityczne oraz zmniejszające łojotok. Do możliwych działań niepożądanych należy, podobnie jak w przypadku retinoidów i nadtlenku benzoilu, miejscowe podrażnienie^[2,27].

Leczenie miejscowe skojarzone

Wymienione powyżej leki można stosować w mono- lub politerapii. W miejscowym leczeniu skojarzonym trądziku wyróżnia się trzy schematy: stosowanie różnych leków w zależności od pory dnia, naprzemienną aplikację substancji leczniczych z różnych grup oraz stosowanie preparatów złożonych (tak zwanych „dwa w jednym”). Należy podkreślić, że w porównaniu do preparatów złożonych, aplikacja preparatów jednoskładnikowych wiąże się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych, szczególnie na początku, oraz z niezwykle cenną możliwością indywidualnego podejścia do leczenia^[22, 28,29]. Kuracja naprzemienna najczęściej wykorzystywana jest w przypadku długotrwałej antybiotykoterapii miejscowej. Wówczas w trakcie przerwy 5-7 dniowej w aplikacji leków przeciwbakteryjnych stosuje się nadtlenek benzoilu czy retinoid, substancje o odmiennym mechanizmie działania^[2,28,29].

Można stosować aplikację różnych preparatów w odmiennych porach dnia – antybiotyku i nadtlenku benzoilu lub antybiotyku miejscowego i retinoidu.

Miejscowa terapia skojarzona preparatami jednoskładnikowymi ogranicza lekooporność, zwiększa penetrację leków i powoduje zmniejszenie liczby działań niepożądanych^[2].

Oprócz leków jednoskładnikowych, na rynku dostępne są także leki złożone. Wśród gotowych przeciwtrądzikowych leków złożonych znajdują się połączenia: klindamycyny (1%) i nadtlenku benzoilu (3%/5%) albo treti-

noiny (0,025%), erytromycyny (2%) oraz izotretynoiny (0,05%), erytromycyny (4%) i tretynoiny (0,025%) lub octanu cynku (1,2%), adapalenu (0,1%) i nadtlenku benzoilu (2,5%)^[2,22].

Leczenie miejscowe trądziku u dzieci

Trądzik niemowlęcy zazwyczaj nie wymaga leczenia, gdyż najczęściej dochodzi do spontanicznej remisji zmian skórnych. Ponadto nie stwierdza się zaaprobowanych przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) preparatów przeciwtrądzikowych przeznaczonych dla tej grupy wiekowej. W terapii znacznie nasilonych zmian lub w przypadku zniecierpliwionych ich obecnością rodziców, wykorzystuje się leki miejscowo stosowane w trądziku u młodzieży i dorosłych. Istnieją doniesienia o skuteczności 20% kwasu azelainowego lub 0,025-0,05% tretynoiny w usuwaniu zaskór-

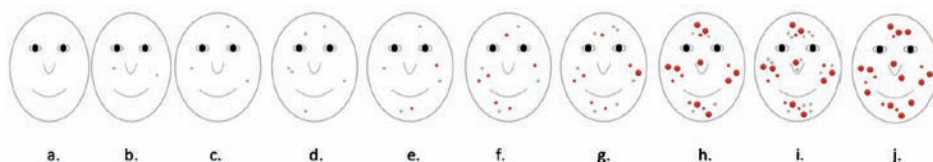
ników oraz 2% erytromycyny i 2,5% cyklicznego węgłanu erytromycyny z nadtlenkiem benzoilu w leczeniu zmian zapalnych. Ponadto do obowiązków opiekunów należy odpowiednia codzienna pielęgnacja skóry noworodka, podczas której konieczne jest unikanie preparatów o działaniu komedogennym.

U 80% niemowląt z trądzikiem dochodzi do spontanicznej remisji zmian, które zazwyczaj mają łagodne lub umiarkowane nasilenie. W leczeniu miejscowym zaskórników i krost stosuje się nadtlenek benzoilu, retinoidy, kwas azelainowy, antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna, cykliczny węgiel erytromycyny). Zmiany bardziej nasilone, przewlekłe lub powikłane wymagają wdrożenia leczenia systemowego^[4,5,7-12].

Terapia miejscowa trądziku w wieku średniego dzieciństwa oparta jest o zastosowanie tych samych preparatów co w przypadku

Tab. 4. Wytyczne postępowania terapeutycznego w trądziku zwyczajnym u młodzieży i osób dorosłych. Opracowano na podstawie rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r.

Postępowanie	Trądzik zaskórnikowy	Łagodny i umiarkowany trądzik grudkowo-krostkowy	Ciężki trądzik grudkowo-krostkowy	Trądzik ropowiczy
Lek z wyboru	retinoid miejscowy	antybiotyk miejscowy + nadtlenek benzoilu lub retinoid miejscowy + nadtlenek benzoilu	antybiotyk doustny + retinoid miejscowy ± nadtlenek benzoilu lub antybiotyk doustny + kwas azelainowy	doustna izotretynoina
Leki alternatywne	kwas azelainowy lub nadtlenek benzoilu lub kwas salicylowy	kwas azelainowy lub nadtlenek benzoilu albo retinoid miejscowy, lub retinoid miejscowy + antybiotyk miejscowy lub terapia fotodynamiczna, lub antybiotyk doustny* (+ retinoid miejscowy ± nadtlenek benzoilu, lub + kwas azelainowy)	doustna izotretynoina	antybiotyk doustny + retinoid miejscowy ± nadtlenek benzoilu lub antybiotyk doustny + kwas azelainowy
Leczenie podtrzymujące	retinoid miejscowy ± nadtlenek benzoilu lub kwas azelainowy			



Ryc. 1. 10-stopniowa skala oceny nasilenia choroby przez osoby z trądzikiem. Na podstawie: Patel D.P., Bernardis E., Yan A.C. The patient-centered acne severity scale study. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34(6):656-660.

trądziku niemowlęcego. U dzieci w okresie przedpokwitaniowym do doboru leków miejscowych, sposobu ich stosowania i dawkowania może posłużyć algorytm leczenia trądziku młodzieńczego^[5,7,9,12].

Wytyczne postępowania terapeutycznego w trądziku zwyczajnym u młodzieży i osób dorosłych, na podstawie rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r., przedstawiono w Tabeli 4. Zwraca uwagę konieczność stosowania leków miejscowych w przypadkach zmian znacznie nasilonych, wymagających leczenia ogólnego^[2].

Niezwykle istotnym elementem jest codzienna pielęgnacja skóry trądzikowej. Powinna ona uwzględniać działania celowane na najważniejsze elementy patogenezы choroby. W trakcie zabiegów higienicznych należy stosować preparaty przeznaczone dla skóry trądzikowej, pozbawione potencjału drażniącego, a także środki pielęgnacyjne przeciwzaskórnikowe i przeciwłojotokowe (np. zawierające α -hydroksykwasы lub β -hydroksykwasы, kwas glikolowy, salicyłowy, mlekowy lub azelainowy). Konieczne jest systematyczne nawilżanie skóry preparatami niekomedogennymi i stosowanie metod skutecznej fotoprotekcji. W aspekcie poprawy estetyki skóry twarzy cenne uzupełnienie metod terapii i pielęgnacji stanowią preparaty matujące.

W profilaktyce wykwitów trądzikowych istotne jest przestrzeganie prawidłowo zbilansowanej diety, unikanie stresu, leczenie istniejących zaburzeń endokrynologicznych

oraz sprawdzenie, czy stosowane leki nie mają potencjału do nasilania lub indukowania trądziku. Ponadto należy podkreślić, że zastosowanie skutecznego leczenia choroby odpowiednio wcześnie pozwala zapobiec rozwojowi następstw trądziku, takim jak przebarwienia lub blizny^[2,30,31].

Wpływ trądziku na jakość życia

Trądzik to dermatоза o negatywnym wpływie na jakość życia chorych. Obecność wykwitów w miejscach odsłoniętych, przewlekły charakter choroby, częste nawroty i rozwój powikłań, w szczególności bliznowacenia, przyczyniają się do występowania u dzieci i młodzieży wielu problemów natury psychicznej: obniżenia samooceny i poczucia własnej wartości, zaburzeń lękowo-depresyjnych, niechęci do zawierania nowych i kontynuowania dotychczasowych relacji międzyludzkich, absencji w szkole i pracy. Nasilające się osamotnienie i izolacja chorych mogą prowadzić do występowania myśli i tendencji samobójczych. Zwraca to uwagę na konieczność podejmowania pomocy psychologicznej u osób z trądzikiem^[32,33].

Celem ustalenia wpływu trądziku na jakość życia, podejmowano próby opracowania odpowiednich skal. Do oceny zaawansowania zmian chorobowych i ich wpływu na codzienne funkcjonowanie lekarze klinicyści wykorzystują skale takie jak DLQI (Dermatology Life Quality Index),

DQLS (Dermatology Quality of Life Scales), ADI (Acne Disability Index) lub US Food and Drug Administration acne severity scale. Ich zastosowanie pozwala na odpowiedni dobór terapii oraz monitorowanie jej efektów. Podkreśla się jednak dysonans w opiniach lekarzy prowadzących i pacjentów. W 2017 r. Patel i wsp. opracowali analogową, 10-stopniową skalę, stworzoną do oceny nasilenia choroby przez dzieci z trądzikiem. Spośród dziesięciu kart prezentujących twarze z uporządkowanymi pod względem nasilenia zmianami skórnymi, pacjenci pediatryczni są proszeni o wskazanie jednej, najlepiej obrazującej ich zmiany chorobowe. (Ryc. 1) Karta „a” odpowiada zdrowej skórze, „b” i „c” prawie zdrowej, „d” i „e” łagodnym zmianom chorobowym, „f” i „g” średnio nasilonym, „h” i „i” – ciężkim, „j” – bardzo ciężkim. Głównym zadaniem aktywnej roli pacjentów w ewaluacji zaawansowania zmian chorobowych jest poprawa współpracy chorych oraz zwiększenie satysfakcji z prowadzonej opieki^[3-4].

Podsumowanie

Trądzik pospolity to często występująca dermatоза, która może dotyczyć noworodków, niemowląt, dzieci starszych i młodzieży. W zależności od wieku pacjenta, przebieg, etiologia oraz obraz kliniczny choroby wykazują zróżnicowanie, co wskazuje na konieczność podejmowania odmiennych działań diagnostyczno-terapeutycznych. Stosowanie miejscowych preparatów przeciwtrądzikowych pozwala skutecznie i szybko zredukować liczbę zmian zapalnych i niezapalnych oraz zapobiegać pojawianiu się nowych wykwitów. Ponadto może stanowić profilaktykę bliznowacenia i rozwoju zaburzeń emocjonalnych w przyszłości. Należy pamiętać, że warunkiem uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego jest udzielanie szczegółowych informacji pacjentowi i/lub jego rodzicom o sposobie aplikacji leków.

Piśmiennictwo:

1. Sutaria A.H., Masood S., Schlessinger J. Acne Vulgaris. Dostępny w: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>.
2. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A. i wsp.: Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. Consensus of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review*. 2013; 99(6):649-673.
3. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J. i wsp.: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, S1-S7.
4. Filo-Rogulska M., Wcisło-Dziadecka D., Brzezińska-Wcisło L.: Trądzik noworodkowy i niemowlęcy – etiopatogeneza, obraz kliniczny oraz możliwości terapeutyczne. *Post N Med* 2018; XXXI(1A): 45-48.
5. Eichenfield L.F., Krakowski A.C., Piggott C. i inni: Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;(131)3:163-186.
6. Bree A.F., Siegfried E.C. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31(1):27-32.
7. Schnopp C., Memel M. Trądzik zwyczajny u dzieci i młodzieży. *Dermatologia po Dyplomie* 2012; 3(2):49-61.
8. Serna-Tamayo C., Janniger C.K., Micali G., Schwartz R.A. Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis*. 2014 Jul; 94(1):13-6.
9. Maronas-Jiménez L., Krakowski A.C. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. *Dermatol Clin*. 2016; 34(2):195-202
10. Poole C.N., McNair V. Infantile Acne. w: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541124/>.
11. Samyia M., Lam J.M. Infantile acne. *CMAJ*. 2016;188(17-18):540.
12. Que S.K.T., Whitaker-Worth D.L., Chang M.W. Acne: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2016;34(6): 710-716.

13. Toyoda M., Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Medical Electron Microscopy*. 2001; 34(1): 29-40.
14. Nast A., Dréno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(8): 1261-1268.
15. Zaenglein A.L., Thiboutot D.M. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 1188-1199.
16. Placek W., Romańska-Gocka K., Grzanka A.: Leczenie miejscowe trądziku. *Przegl Dermatol* 2011; 5: 442-448.
17. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. i wsp. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5): 945-73.
18. Adapalen. Dostępny w: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1313>.
19. Cetiner S., Ilknur T., Ozkan S.: Phototoxic effects of topical azelaic acid, benzoyl peroxide and adapalene were not detected when applied immediately before UVB to normal skin. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 235-237.
20. Leyden J.J.: Efficacy of benzoyl peroxide (5.3%) emollient foam and benzoyl peroxide (8%) wash in reducing *Propionibacterium acnes* on the back. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(6):622-625.
21. Krakowski A.C., Stendardo S., Eichenfield L.F. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(suppl 1):1-14.
22. Seniuta J., Reich A. Miejscowa antybiotykoterapia w leczeniu trądziku. *Forum Derm*. 2017; 3:2, 49-52.
23. Zouboulis C.C., Derumeaux L., Decroix J., et al. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2000; 143(3): 498-505.
24. Cunliffe W.J., Holland K.T., Bojar R., et al. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther*. 2002; 24(7): 1117-1133.
25. Burkhart C.G., Burkhart C.N., Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br J Dermatol*. 2006; 154(2): 341-344.
26. McKeage K., Keating G.M. Clindamycin/benzoyl peroxide gel (BenzaClin): a review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9(3): 193-204.
27. Sieber M.A., Hegel J.K.: Azelaic acid: Properties and mode of action. *Skin PharmacolPhysiol* 2014; 27 Suppl.1: 9-17.
28. Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A. Trądzik pospolicie: leczenie miejscowe preparatami prostymi w terapii naprzemiennej. *Dermatol Prakt*. 2010; 4: 3-12.
29. Pariser D.M., Westmoreland P., Morris A., et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6(9): 899-905.
30. Araviiskaia E., Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(6):926-935.
31. Chularojanamontri L., Tuchinda P., Kulthanan K., Pongparit K. Moisturizers for Acne: What are their Constituents?. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7(5):36-44.
32. Vivar K.L., Kruse L. The impact of pediatric skin disease on self-esteem. *Int J Womens Dermatol*. 2017; 4(1):27-31.
33. Vilar G.N., dos Santos L.A., Sobral Filho J.F. Quality of life, self-esteem and psychosocial factors in adolescents with acne vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2015; 90:622-629.
34. Patel D.P., Bernardis E., Yan A.C. The patient-centered acne severity scale study. *Pediatr Dermatol*. 2017; 34(6):656-660.



lek. Justyna Sowińska

Oddział Dermatologii COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.
w Gdańsku
Ordynator Oddziału: dr n. med. Maria Czubek

Rola mocznika w dermatozach przebiegających z hiperkeratozą

Hiperkeratoza jest zaburzeniem rogowacenia prowadzącym do pogrubienia warstwy rogowej naskórka, polegającym na przyspieszonej odnowie naskórka (hyperkeratoza proliferacyjna) lub jego opóźnionym złuszczeniu (hyperkeratoza retencyjna). Do najpowszechniej występujących dermatoz przebiegających z hiperkeratozą należą łuszczyca, liszaj płaski, wyprysk przewlekły i brodawki wirusowe. Nie zapominajmy ponadto, iż każdy stale powtarzający się uraz mechaniczny, będący np. efektem ucisku może również prowadzić do pogrubienia naskórka, co stanowi swoistą ochronę przed kolejnymi urazami. Podstawą terapii miejscowej powyższych jednostek jest mocznik, znany od ponad stu lat, doceniany i – jak się wydaje – nadal trudny do zastąpienia, dzięki swoim właściwościom nawilżającym, złuszczającym i innym.

Skąd i po co?

Mocznik pod względem chemicznym będący diamidem kwasu węglowego jest związkiem organicznym powstającym w organizmach ludzkich, jak i wszystkich innych zwierząt ureotelicznych jako końcowy produkt przemiany białek i innych związków azotowych. Problemem w przypadku przemian aminokwasów są powstające toksyczne jony amonowe, które komórki człowieka wiążą i przekształcają w mniej toksyczną glutaminę, a w przypadku komórek mięśniowych w alaninę. Następnie oba aminokwasy wydzielane są do krwiobiegu, skąd trafiają do wątroby, wchodząc ostatecznie w cykl przemian metabolicznych zwanych cyklem ornitynowym, którego końcowym produktem jest mocznik. Ten ostatni z krwią wędruje do nerek, gdzie jest filtrowany i wydalany z moczem jako ostateczny

produkt wiązania trujących jonów amonowych. W niewielkich ilościach wydalany jest również z potem. Mocznik jest ponadto ważnym higroskopijnym składnikiem naskórka, który bierze udział w utrzymaniu nawilżenia skóry i jej integralności, będąc składową naturalnego czynnika nawilżającego skórę (ang. *Natural Moisturizing Factor*, NMF). Po raz pierwszy został otrzymany syntetycznie w 1828 r. przez Friedricha Wöhlera, niemieckiego chemika, z substancji całkowicie nieorganicznych. Obecnie pozyskiwany jest na skalę przemysłową w formie bezwonnych, bezbarwnych kryształów w bezpośredniej reakcji dwutlenku węgla z amoniakiem.

Właściwości mocznika

Działanie mocznika na skórę zależy od jego stężenia. Przy stężeniach poniżej 10% preparaty

miejscowe zawierające mocznik działają nawilżająco, natomiast przy wyższych stężeniach (> 10%) preparaty te wykazują działanie keratolityczne (złuszczające). Mocznik jest ponadto przydatny w terapii skojarzonej, m.in. z miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi czy przeciwzapalnymi, powodując zwiększenie przepuszczalności naskórka i tym samym ułatwiając penetrację w głąb skóry danej substancji czynnej.

Działanie nawilżające

Warstwa rogowa naskórka, choć strukturalnie przypomina ścianę z cegieł, jest wysoce dynamiczną warstwą komórek, a stopień jej nawodnienia wpływa bezpośrednio na stan aktywacji komórek w całym naskórku. Jej budowa i obecność NMF wewnątrz korneocytów pozwalają zatrzymać wodę, utrzymując w ten sposób odpowiednie nawilżenie, elastyczność oraz plastyczność naskórka. Zmniejszony potencjał higroskopijny warstwy rogowej powoduje, że bariera naskórkowa jest podatna na zwiększoną transepidermalną utratę wody (ang. Transepidermal Water Loss, TEWL), hamuje ponadto różne aspekty prawidłowego dojrzewania i różnicowania poszczególnych warstw naskórka, w tym rogowacenia i złuszczenia komórek warstwy rogowej. Zahamowanie złuszczenia korneocytów prowadzi do pogrubienia warstwy rogowej i utraty jej elastyczności; klinicznie zaś manifestuje się jako sucha, szorstka, hiperkeratotyczna i prawdopodobnie świądowa skóra. Przez lata badano działanie nawilżające mocznika. Wykazano, że mocznik zmniejsza TEWL, poprawia nawodnienie oraz zwiększa retencję wody w naskórku.

Działanie złuszczające

Oprócz swojej roli w przywracaniu endogennej zdolności wiązania wody, w wyższych stężeniach mocznik wykazuje właściwości keratolityczne, przez co może być stosowany w bardziej agresywny sposób. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu mocznika w leczeniu rybiej łuski to lata

60. XX wieku, kiedy to Swanbeck w swoich badaniach postulował, iż mocznik w wyższych stężeniach był w stanie rozpuścić keratynę. W stężeniach powyżej 10% mocznik indukuje zmiany konformacyjne keratyny i prowadzi do rozerwania wiązań wodorowych, powodując ostatecznie denaturację struktury białka.

Inne

Bezpieczeństwo, tolerancja i zależne od stężenia właściwości mocznika dodatkowo zwiększają jego użyteczność jako środka ułatwiającego przeskórną penetrację leków.

Ostatnio udział mocznika w utrzymaniu prawidłowego nawodnienia i płynności warstwy rogowej czy też w promowaniu denaturacji keratyny został rozszerzony o udział w regulacji ekspresji genów naskórka niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania bariery (Grether-Beck i wsp., 2012). Odkrycia te są znaczące, ponieważ zmieniają postrzeganie potencjalnej korzyści z mocznika w ogólnej kondycji skóry, znacznie wykraczając poza jego pasywną rolę jako środka nawilżającego i keratolitycznego.

Zastosowanie w dermatologii

Skuteczność i bezpieczeństwo mocznika w leczeniu chorób skóry odnotowywano od ponad wieku. Obecne wskazania produktów mocznikowych, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej obejmują:

- dermatozy przebiegające z hiperkeratozą, m.in. łuszczycę, rogowacenie mieszkowe, rybą łuską, egzemę, rogowiec dłoni i stóp, liszaj płaski, brodawki wirusowe, odciski i modzele,
- stymulowanie prawidłowego gojenia hiperkeratotycznych zmian powierzchniowych, szczególnie tam, gdzie gojenie jest opóźnione przez miejscowe nadkażenia,
- objawy suchości skóry (m.in. w przebiegu AZS, cukrzycy, chorób tarczycy, menopauzy),
- uszkodzone, wrastające, dystroficzne płytki paznokciowe.

W 2013 r. Pan i wsp. opublikowali pracę dot. przeglądu literatury w bazie PubMed, której założeniem było dostarczenie klinicystom opartych na dowodach zastosowań mocznika w leczeniu chorób dermatologicznych. Ostatecznej ocenie poddanych zostało 81 publikacji, sprawdzonych pod kątem badań klinicznych, raportów przypadków, które spełniały przyjęte przez grupę badaczy kryteria włączenia. Zarejestrowano wskazania do leczenia, czynniki testowe, liczbę uczestników, protokoły leczenia, wyniki i działania

niepożądane. Dla każdej choroby przedstawiono podsumowanie literatury podkreślające kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia mocznikiem. Zestawienie najważniejszych wniosków przedstawia poniższa tabela.

Pan i wsp., na podstawie dokonanego przeglądu i doświadczeń własnych ocenili mocznik jako bezpieczny i dobrze tolerowany lek do stosowania miejscowego bez toksyczności ogólnoustrojowej. Skuteczne leczenie mocznikiem zgłoszono w następujących przypadkach: rybia łuska, suchość

Tab. 1. Zestawienie najważniejszych wniosków i działań niepożądanych po zastosowaniu mocznika przy leczeniu poszczególnych chorób dermatologicznych.

Łuszczyca/Łojotokowe zapalenie skóry	
Wnioski	Działania niepożądane
• w większości badań, stosując mocznik w stężeniach od 10 do 40%, samodzielnie lub w terapii skojarzonej z bifonazolem lub ditanolem, odnotowano redukcję łuski i poprawę stanu klinicznego • w stężeniu 10% mocznik obniża TEWL i poprawia nawodnienie warstwy rogowej (Sasaki, Tadaki i Tagami, 1989) • indukuje różnicowanie naskórka (Hagemann i Proksch, 1996) • mocznik 40% z bifonazolem 1% skuteczny w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry głowy i łuszczycy skóry głowy	• uczucie pieczenia • miejscowe podrażnienie • przebarwienie skóry i ubrań na fioletowo-brązowy kolor (mocznik + ditanol)
Rybia łuska	
Wnioski	Działania niepożądane
• 10% mocznik jest równie lub nieco bardziej skuteczny niż 1% krem hydrokortyzonowy, 2% maść kwasu salicylowego i nawilżające środki parafinowe	• sporadyczne przypadki łagodnego pieczenia lub podrażnienia
Kontaktowe zapalenie skóry	
Wnioski	Działania niepożądane
• w badaniu porównawczym 1% krem hydrokortyzon/10% mocznik/1% kwas mlekowy z 0,05% kremem betametazonu u 100 osób – betametazon był znacznie skuteczniejszy niż krem zawierający mocznik	• zaczerwienienie
Atopowe zapalenie skóry	
Wnioski	Działania niepożądane
• 10% mocznik poprawia nawilżenie skóry i zmniejsza TEWL (Sasaki, Tadaki, Tagami, 1989) • mocznik poprawia nawilżenie skóry w AZS, bez zmniejszania TEWL (Hoppe i wsp., 2015; Ahmad Nasrollahi i wsp., 2018) – przy stężeniu mocznika 5% • terapia skojarzona z mocznikiem bardziej skuteczna niż leczenie samym hydrokortyzonem lub betametazonem	• sporadyczne kłucie i pieczenie
Suchość skóry (Xerosis)	
Wnioski	Działania niepożądane
• stosowany w niskim stężeniu (<10%, w jednym badaniu wykorzystano 40% mocznik), mocznik reguluje TEWL i przywraca zdolność warstwy rogowej do przyciągania i utrzymywania nawodnienia (Pan i wsp., 2013)	• łagodne pieczenie

Grzybica paznokci	
Wnioski	Działania niepożądane
• w stężeniu 40% mocznik wykazuje korzyści kliniczne w leczeniu infekcji grzybiczych paznokci • miejscowe leczenie flukonazolem 1% i mocznikiem 40% jest skuteczniejsze niż sam flukonazol (Bassiri-Jahromi, Ehsani, Mirshams-Shahshahani, Jamshidi, 2012) • mocznik zwiększa penetrację środka przeciwgrzybiczego, a tym samym zwiększa efekt leczenia (Pan i in., 2013) • wstępne przygotowanie płytki paznokciowej 40% mocznikiem zwiększa dziesięciokrotnie penetrację terbinafiny i nasila grzybobójcze działanie cyklopiroksu i amorolfiny	• zaczerwienienie
Grzybica złuszcząca stóp	
Wnioski	Działania niepożądane
• badanie porównawcze 1% lanokonazolu z 10% mocznikiem lub bez niego u 43 pacjentów z grzybicą stóp typu hiperkeratotycznego – autorzy zaobserwowali 96% poprawę w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z 70% poprawą w grupie monoterapii lanokonazolem	• nie zgłoszono
Chemiczne usunięcie płytki paznokciowej	
Wnioski	Działania niepożądane
• badanie z udziałem 35 pacjentów wykazało, że zarówno 22%, jak i 40% mocznik zastosowany pod okluzją może pozbawić paznokci w mniej niż 10 dni	• rzadkie przypadki maceracji i podrażnienia

skóry, atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, łuszczyca, łojotokowe zapalenie skóry, grzybica paznokci, grzybica stóp, paznokcie dystroficzne. Ponadto mocznik był używany z innymi lekami jako środek zwiększający penetrację danej substancji czynnej. Łagodne podrażnienie jest najczęstszym zdarzeniem niepożądanym.

Podsumowanie

Przywrócenie integralności i prawidłowej funkcji bariery naskórkowej jest uniwersalnym celem w leczeniu wielu stanów chorobowych. Mocznik, dzięki swoim nawilżającym i złuszczającym właściwościom może i powinien być stosowany nie tylko w dermatozach przebiegających z hiperkeratozą, ale i wszystkich stanach związanych z zaburzeniem bariery naskórkowej, w przebiegu których dochodzi do nadmiernej suchości, świądu i łuszczenia się skóry. Liczne badania kliniczne potwierdziły skuteczność mocznika, przy dużym bezpieczeństwie jego stosowania, z minimalnymi miejscowymi działaniami niepożądanymi o charakterze podrażnienia. Pomimo ciągłego od-

krywania nowych substancji, mocznik pozostaje jednym z najstarszych, a jednocześnie jednym z najkorzystniej działających i najlepiej poznanych składników. Szeroki zakres mechanizmów terapeutycznych podkreśla jego przydatność dla klinicystów oraz korzyści dla pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Celleno, L. (2018). Topical urea in skincare: A review. *Dermatologic Therapy*, 31(6), 12690.
2. Czarnecka-Operacz, M., Sadowska-Przytocka, A. (2017). Farmakoterapia miejscowa dermatoz przebiegających z hiperkeratozą i złuszczeniem naskórka. *Aesthetica*, nr 23, 44-47.
3. Elwell, R. (2017). The management and treatment of hyperkeratosis. *Br J Nurs.*, Apr 27;26(8), 468-470.
4. Grether-Beck, S., Felsner, I., Brenden, H., Kohne, Z., Majora, M., Marini, A., Krutmann, J. (2012). Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(6), 1561-1572.
5. Nockowski, P. (2016). Charakterystyka najczęstszych dermatoz skóry stóp. *Kosmetologia Estetyczna*, 3, 223-229.
6. Pan, M., Heinecke, G., Bernardo, S., Tsui, C., & Levitt, J. (2013). Urea: A comprehensive review of the clinical literature. *Dermatology Online Journal*, 19(11), 20392.



lek. Aleksandra Kosmala¹

dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska²

dr n. med. Magdalena Jałowska²

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski²

prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba¹

¹Zakład Dermatologii i Wenerologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Surowce roślinne w terapii łysienia

Łysienie, czyli przejściowa lub trwała utrata włosów obejmująca ograniczoną lub całą powierzchnię owłosionej skóry głowy i/lub innych okolic owłosionych, stanowi istotne wyzwanie we współczesnej dermatologii. Mimo że włosy u człowieka pełnią głównie funkcję upiększającą, a w ograniczonym stopniu także ochronną i rolę narządu czuciowego, jakiegokolwiek zaburzenia ich ilości, struktury czy rozmieszczenia są częstym powodem natychmiastowego zgłaszania się pacjentów do lekarzy^[1,2].

Łysienie jest przyczyną poważnego niepokoju pacjentów zarówno ze względów kosmetycznych, jak i psychologicznych. Dostępne na rynku terapie przeciwko wypadaniu włosów są ograniczone, działają głównie poprzez zahamowanie postępu choroby i mogą wiązać się z licznymi skutkami ubocznymi^[3]. Stąd tak duża potrzeba odkrywania nowych i bezpieczniejszych metod leczenia łysienia, uwzględniających potencjalne korzyści i ryzyko stosowania.

Na skórze głowy znajduje się około 120 000 mieszków włosowych^[2]. Normalna utrata włosów z głowy wynosi około 50-100 włosów na dobę^[2]. Włosy nie rosną w sposób ciągły, przechodzą natomiast cykliczny rytm wzrostu i spoczynku. Cykl włosowy dzielimy na trzy fazy: anagen będący fazą wzrostu, katagen, czyli fazę przejściową oraz fazę spoczynku – telogen^[1,4]. Czas trwania anagenu na głowie wynosi około 4-6 lat, katagenu około 2-4 tygodni, a te-

logenu około 2-4 miesięcy^[2]. Na zdrowej skórze owłosionej głowy możemy wyróżnić około 85% włosów w fazie anagenowej, 15% w telogenowej i mniej niż 1% w kataragenowej^[1]. Przebieg cyklu włosowego jest u człowieka niezsynchronizowany, a każdy mieszek włosowy może przechodzić przez niego średnio 20-30 razy^[2].

Typy łysienia

Najczęściej stosowanym podziałem łysienia jest podział na łysienie bliznowaciejące i bez bliznowacenia. Mechanizm łysienia stanowi odzwierciedlenie reakcji mieszka włosowego w fazie anagenu na czynniki szkodliwe^[2]. Bliznowacenie obejmujące mieszki włosowe uniemożliwia odrost włosa. Do typów łysienia niebliznowaciejącego zaliczyć możemy łysienie: plackowate, androgenowe, telogenowe, anagenowe oraz trichotillomanię^[5].

Łysienie bliznowaciejące

Łysienie bliznowaciejące (*cicatricial alopecia*, *scarring alopecia*) charakteryzuje się całkowitym zniszczeniem mieszków włosowych, w obrębie których dochodzi do zwłóknienia i nieodwracalnej utraty włosów^[5]. W klasyfikacji North American Hair Research Society pierwotne łysienie bliznowaciejące (ang. *PCA – primary cicatricial alopecia*) można podzielić na cztery grupy zgodnie z typem nacieku zapalnego: pierwotne łysienie bliznowaciejące z limfocytowym, neutrofilowym, mieszanym lub niespecyficznym typem nacieku. Wypadanie włosów może rozpocząć się subklinicznie i postępować powoli, tak więc dokładny początek choroby jest często trudny do uchwycenia, a diagnoza tym samym opóźniona^[6]. W niejasnych klinicznie przypadkach należy wykonać biopsję i badanie histopatologiczne. Celem leczenia jest zatrzymanie lub co najmniej

opóźnienie wypadania włosów i postępu procesu bliznowacenia, zmniejszenie klinicznych objawów stanu zapalnego, a także złagodzenie objawów subiektywnych. Najczęstsze choroby, które charakteryzują się łysieniem z bliznowaceniem to: toczень rumieniowaty, liszaj płaski, pseudopelade zwane „łysieniem plackowatym rzekomym”, *folliculitis decalvans*, *folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens* oraz *acne keloidalis nuchae*^[1].

Łysienie niebliznowaciejące

Łysienie fizjologiczne

Do łysienia fizjologicznego w życiu człowieka dochodzi trzykrotnie: u niemowląt, które tracą włosy początkowo w okolicy potylicznej, a pod koniec I. roku życia dochodzi do całkowitej wymiany włosów, następnie w okresie pokwitania, które związane jest z czynnością hormonów płciowych męskich oraz po raz trzeci po 60. roku życia u osób obu płci, co związane jest z okresem przekwitania^[2].

Łysienie androgenowe męskie (*Alopecia masculina androgenetica*, *Androgenic Alopecia – AGA*)

Łysienie androgenowe jest częstym problemem występującym u większości mężczyzn powyżej 40. roku życia. Trwała utrata włosów może być poprzedzona w wieku młodzieńczym łupieżem tłustym lub łojotokiem^[2,7]. Etiopatogeneza łysienia androgenowego jest złożona. Dwa główne czynniki etiologiczne to predyspozycja genetyczna i wrażliwość na androgeny. Do androgenów, czyli hormonów płciowych o budowie steroidowej o działaniu maskulinizującym zaliczamy testosteron, 5 α -dihydrotestosteron (będący aktywną formą testosteronu) i androsteron, produkowane w jądrach oraz dehydroepiandrosteron (DHEA) produkowany w nadnerczach. 5 α -dihydrotestosteron wy-

twarzany jest także w jajnikach. Łysienie męskie androgenowe jest dziedziczone autosomalnie dominująco z różną penetracją genu. Prawdopodobieństwo łysienia typu męskiego zależy od liczby łysych krewnych pierwszego i drugiego stopnia, ale rokowanie jest gorsze, jeśli łysienie to występuje u matki lub siostry^[1]. Niezbitym dowodem na udział androgenów w łysieniu typu męskiego jest fakt, że eunuchowie nie tracą włosów, a kastraci leczeni androgenami łysieją. Dihydrotestosteron hamuje wzrost włosów w obrębie owłosionej skóry głowy, stymuluje zaś mieszki włosowe na twarzy i w obrębie narządów płciowych^[2].

Typową początkową lokalizacją łysienia męskiego androgenowego jest okolica kątów czołowych i szczytu głowy. W miarę postępu może pozostać tylko cienki brzeg włosów po bokach i z tyłu głowy (czasami nazywany „wieńcem Hipokratesa”), ale AGA rzadko prowadzi do całkowitego wyłysienia. W celu oceny łysienia androgenowego u mężczyzn opracowana została skala Hamiltona-Norwooda^[8].

Rozpoznanie stawiane jest zwykle na podstawie obrazu klinicznego. Łysienie androgenowe jest zdecydowanie najpowszechniejszym typem łysienia, a jego częstota występowania wzrasta z wiekiem. Choć łysienie to często określa się mianem „łysienia typu męskiego”, to jednak w pewnym okresie życia może dotknąć nawet 70% mężczyzn i aż 40% kobiet^[9].

Łysienie androgenowe kobiet (*Alopecia androgenetica feminina*)

Łysienie androgenowe kobiet jest potocznie określane jako „łysienie typu żeńskiego”, chociaż ten wzór może wystąpić również u mężczyzn. Częściej powoduje rozproszony przerzedzenie bez recesji linii włosów i podobnie jak jego męski odpowiednik rzadko prowadzi do całkowitej utraty włosów^[10]. Ciężkość łysienia androgenowe-

go u kobiet ocenia się według skali Ludwiga^[11]. Możemy wyróżnić typ męski łysienia androgenowego kobiet i typ rozlany z charakterystycznym przerzedzeniem włosów na szczycie głowy. Często zaobserwować można współistniejący łojotok, wynikający ze stymulacji gruczołów łojowych przez androgeny^[2].

Łysienie plackowate (*Alopecia areata* – AA)

Łysienie plackowate to stan charakteryzujący się przejściowymi lub trwałymi ogniskami wyłysienia. Nie jest znana liczba osób z AA, u których rozwija się *alopecia totalis* (wypadanie włosów całej skóry głowy) lub *alopecia universalis* (wypadanie włosów całego ciała), ale szacuje się, że dotyczy to od 7 do 30%^[12]. Łysienie plackowate jest zwykle wieloogniskowe, a obszary wyłysienia mają często owalny lub okrągły kształt i są gładkie w dotyku. Bielactwo i choroby autoimmunologiczne tarczycy są czasami powiązane z AA^[13], a ogniska wyłysienia często oszczędzają siwe włosy^[14]. Łysienie plackowate występuje częściej u osób, w których rodzinie także występowały przypadki AA, stąd czynniki genetyczne są istotne w etiopatogenezie tego rodzaju łysienia^[15]. Poza tłem genetycznym i autoimmunologicznym, pod uwagę bierze się także tło zapalne oraz związek z układem nerwowym. Łysienie plackowate dzielimy na: ogniskowe, całkowite, uogólnione, złośliwe, brzeżne i rozlane^[2].

Łysienie telogenowe (*telogen effluvium* – TE)

Prawdopodobnie najczęstszym łysieniem nie będącym łysieniem androgenowym, z którym pacjent zgłosi się do gabinetu dermatologicznego jest łysienie telogenowe^[16]. Typowa pacjentka to kobieta, która twierdzi, że zawsze miała „całą głowę włosów” i zgłasza, że nagle jej włosy wypadają „garściami” –

jest to ostre łysienie telogenowe^[10]. Przebieg choroby może być również przewlekły, ale przerywany, z widocznymi okresami remisji, po których następują nawroty. Łysienie telogenowe związane jest z przedwczesnym zakończeniem anagenu, wzrostem ilości telogonów, a objawy pojawiają się zwykle w 2. tygodniu od zadziałania czynnika wyzwalającego^[2]. Dużą rolę odgrywa tutaj wyzwalająca rola stresu emocjonalnego. Do łysienia telogenowego zaliczamy również wzmożoną utratę włosów występującą po chorobach zakaźnych przebiegających z wysoką gorączką, po zabiegach chirurgicznych, polekowej lub po dietach redukcyjnych.

Metody leczenia łysienia

Metody leczenia zależą od rodzaju łysienia, dlatego tak ważne jest postawienie właściwej diagnozy. Łysienie androgenowe, łysienie plackowate i łysienie wywołane chemioterapią mają bardzo zróżnicowaną patofizjologię, stąd różnią się zalecaną terapią. Inhibitory 5- α -reduktazy, antagoniści receptora androgenowego i modulatory komórek macierzystych są badane pod kątem leczenia łysienia androgenowego. Leki immunosupresyjne, miejscowa immunoterapia z uczulaczami kontaktowymi i inhibitory JAK (ang. *Janus-activated kinases*) są badane pod kątem terapii łysienia plackowatego. Cytokiny, przeciwutleniacze i inhibitory apoptozy są badane pod kątem leczenia łysienia wywołanego chemioterapią. Preferowaną drogą jest miejscowe stosowanie leku^[9].

Leczenie łysienia androgenowego typu męskiego jest ciągłe, ponieważ nie ma możliwości zmiany dwóch głównych czynników etiologicznych, to jest poziomu androgenów i genetyki^[1]. Istnieje wiele metod leczenia, z których obecnie korzystają osoby cierpiące na łysienie androgenowe. Terapie lekowe (np. minoksydyl, finasteryd, dutasteryd, analogi prostaglandyn, ketokonazol, octan cy-

proteronu i spironolakton), leczenie laserowe, leczenie chirurgiczne, leczenie komórkowe i terapie alternatywne (witaminy, składniki mineralne i ziołowe) są powszechnymi metodami zalecanymi w łysieniu androgenowym. Leki ziołowe są obecnie coraz szerzej stosowane na całym świecie. Jakość, bezpieczeństwo i skuteczność tych leków jest poddawana stałym kontrolom^[7].

Podstawą leczenia łysienia bliznowaciejącego jest terapia przeciwzapalna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy III do IV i/lub śródskórnymi iniekcjami acetonidu triamcynolonu. Wybór terapii ogólnoustrojowej zależy od rodzaju dominującego nacieku zapalnego i obejmuje środki przeciwdrobnoustrojowe, antybiotyki lub preparaty immunomodulujące/immunosupresyjne. Pacjentom należy zaoferować wsparcie psychologiczne i zaproponować dostępne techniki kamuflażu^[6].

W terapii łysienia można rozważyć także przeszczepianie włosów, polegające na wycinaniu mieszków włosowych z okolicy potylicznej i wszczepianiu ich w miejscach łysych^[1]. Metoda leczenia chirurgicznego łysienia jest możliwa dzięki oporności mieszków włosowych w okolicy potylicznej na działanie androgenów odpowiedzialnych za łysienie. Plusem tej terapii łysienia jest trwały efekt, ale wadą wysoki koszt procedur i ich obciążający charakter.

Surowce roślinne w leczeniu łysienia

Wypadanie włosów można leczyć różnorodnymi strategiami, jednak zwykle jest to leczenie długotrwałe, w którym istotna jest minimalizacja niepożądanych skutków ubocznych terapii. W związku z tym wielu pacjentów z łysieniem zwraca się w kierunku medycyny komplementarnej czy alternatywnej^[7]. Oferowane terapie obejmują zarówno naturalne, jak i syntetyczne preparaty przeciwko wypadaniu włosów, niemniej produkty naturalne nieustannie zyskują na popular-

ności, głównie ze względu na ich mniejszą liczbę skutków ubocznych oraz lepsze strategie recepturowania ekstraktów z produktów naturalnych^[18]. Rośliny były szeroko stosowane do wspomagania wzrostu włosów od czasów starożytnych, o czym informują systemy medycyny ajurwedyjskiej, chińskiej i unani (tradycyjna medycyna persko-arabska). Recepty na leki ziołowe składają się z różnych preparatów ziołowych i znalazły zastosowanie w leczeniu częstych przewlekłych chorób skóry, takich jak bielactwo, łysienie, łuszczyca czy brodawki narządów płciowych^[19,20].

Wśród preparatów roślinnych, które znajdują zastosowanie w leczeniu łysienia wyróżnić możemy mieszankę olejków eterycznych. Dostępne w literaturze^[21] badanie z podwójnie ślepą próbą obejmowało 86 pacjentów z łysieniem plackowatym, u których zbadano skuteczność mieszanki olejków eterycznych. Wybrane olejki eteryczne do mieszanki otrzymano z: *Thymus vulgaris* L. (Tyminianek właściwy), *Lavandula angustifolia* Mill. (Lawenda wąskolistna), *Rosmarinus officinalis* L. (Rozmaryn lekarski) i *Cedrus atlantica* (Endl.) *Manetti ex Carriere* (Cedr atlaski). Mieszaninę rozcieńczono olejem nośnikowym, będącym połączeniem oleju z pestek winogron i oleju jojoba. Przygotowaną oleistą mieszankę podawano codziennie poprzez wmasowanie w skórę głowy. Grupę kontrolną poddano tej samej procedurze, używając tylko oleju nośnego. W grupie leczonej stwierdzono statystycznie istotną poprawę o 44%, w oparciu o eksperckie i skomputeryzowane analizy sekwencji fotografii, w porównaniu z grupą kontrolną z 15% poprawą. Pacjenci nie zgłaszali działań niepożądanych.

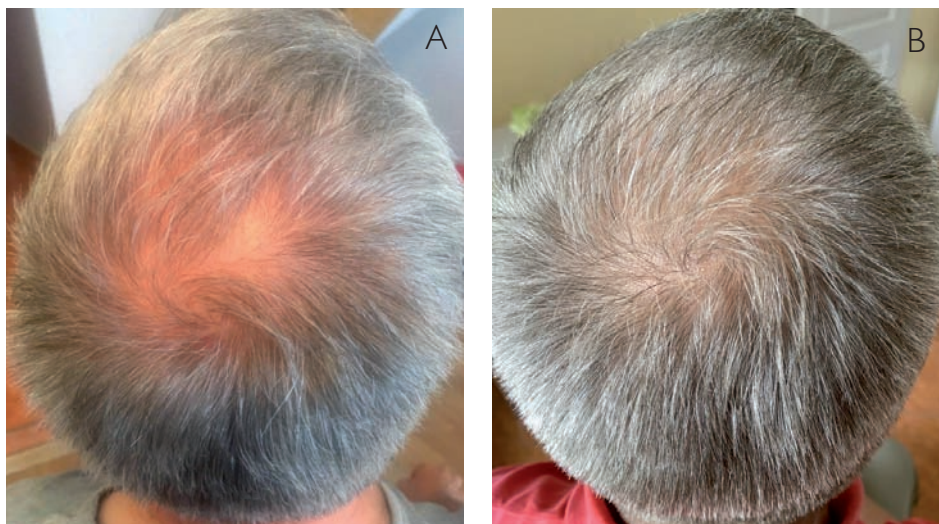
Rosmarinus officinalis L. (Rozmaryn lekarski) to dobrze znana, aromatyczna roślina z regionu śródziemnomorskiego. Olejek eteryczny z *R. officinalis* poprawia mikrokrążenie w skórze otaczającej mieszek włosowy^[22].

Bioaktywne związki *R. officinalis* to kwasy fenolowe (głównie kawowy) i kwas rozmarynowy oraz monoterpenoidy, takie jak 1,8-cyneol (eukaliptol)^[23]. W badaniu klinicznym z 2015 roku porównano skuteczność olejku rozmarynowego i 2% roztworu minoksydylu w leczeniu łysienia androgenowego. W przypadku obu terapii odnotowano znaczny wzrost liczby włosów, nie stwierdzając istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Podrażnienie skóry głowy było jednak większe w grupie chorych leczonych 2% roztworem minoksydylu^[22].

Ginsenozydy są pochodnymi saponin, czyli cukrów pozyskiwanych z roślin i stanowią substancje czynne, w które bogaty jest korzeń żeń-szenia. Substancje te cechuje szerokie spektrum aktywności biologicznej, m.in. wpływ na porost włosów^[24]. W 2014 roku przeprowadzono badanie w celu oceny skuteczności suplementacji żeń-szenia w leczeniu łysienia androgenowego kobiet. Grupa pierwsza składała się z pacjentów, którzy stosowali miejscowo 3% roztwór minoksydylu, podczas gdy grupa druga stosowała miejscowo 3% roztwór minoksydylu i dostępną suplementację żeń-szenia. Ekspercki panel dermatologów stwierdził, że grupa druga wykazała znacznie lepsze wyniki leczenia, choć gęstość i grubość włosów uległy poprawie w obu grupach^[25].

Związki siarkowe i fenolowe z cebuli (*Allium cepa* L., *Amaryllidaceae*) działają drażniąco, powodując łagodny stan zapalny skóry, który może wywołać porost włosów. Badanie, w którym sok z cebuli był stosowany w leczeniu łysienia plackowatego wykazało istotnie większy odrost włosów po sześciomiesięcznej kuracji (86,9%). W grupie kontrolnej stosowano tylko wodę z kranu, co skutkowało 13% odrostem włosów^[26].

W Polsce na rynku lekowym dostępne są preparaty zawierające wyciąg z 7 roślin, ściśle określony pod względem jakościowym i ilościowym, który znajduje zastosowanie



Ryc. 1. Pacjent 62-letni: stan przed leczeniem (A) oraz po 60 dniach kuracji preparatami ziołowymi zawierającymi formułę TrichoTech (B).

w leczeniu łysienia niebliznowaciejącego o różnym podłożu. W skład preparatów tworzących tzw. formułę TrichoTech wchodzi: *Rosmarinus officinalis* (Rozmaryn lekarski), *Juniperus communis* (Jałowiec pospolity), *Eucalyptus globulus* (Eukaliptus), *Juniperus virginiana* (Jałowiec wirginijski), *Lavandula angustifolia* (Lawenda wąskolistna), *Amyris balsamifera* (Santalowiec) oraz *Melaleuca alternifolia* (Melaleuka skrzętnolistna, drzewo herbaciane). Dzięki połączeniu związków pochodzenia roślinnego preparat ma działanie wzmacniające cebulkę włosa, poprzez wpływ na proliferację fibroblastów biorących udział w odtwarzaniu połączenia brodawki skórnej z mieszkem włosowym^[27]. Przyspiesza wzrost nowych włosów, przedłuża ich życie oraz poprawia kondycję skóry owłosionej głowy poprzez odnowę równowagi hydrolipidowej i regulację wydzielania sebum. Dzięki dostępności preparatów w postaci szamponów, odżywek oraz olejków do pielęgnacji możliwa jest intensywna kuracja mająca na celu zmniejszenie wypadania włosów.

Na rycinach A i B przedstawiono skuteczność preparatów ziołowych zawierają-

cych tzw. formułę TrichoTech w leczeniu łysienia androgenowego typu męskiego.

Podsumowanie

Z uwagi na starzenie się społeczeństwa, większą świadomość obrazu ciała oraz wzrost dochodów, stwierdza się rosnące zapotrzebowanie na leczenie wzmożonego wypadania włosów. Wypadanie włosów nie można uznać za zaburzenie zagrażające życiu, jednak istotnie obniża poczucie własnej wartości, wpływa na zdrowie psychiczne i ogólną jakość życia. Biologia mieszków włosowych, rola komórek macierzystych i modele in vitro i in vivo działania leków to aktualnie obszary prowadzenia intensywnych badań. Zaletami leków syntetycznych są rzetelne podstawy naukowe oraz jakość i stabilność produktów. Stosowane w leczeniu łysienia leki wykazują jednak pewne działania niepożądane. W związku z tym nowe środki uzyskuje się z produktów naturalnych o mniej szkodliwych skutkach. Choć ziołowe produkty lecznicze mogą tylko dążyć do osiągnięcia jakości na poziomie porównywalnym

do terapii konwencjonalnej, pewnych ich korzyści nie można zignorować. Rośliny lecznicze mają większy profil bezpieczeństwa, z dobrze znanymi działaniami niepożądanymi i potencjalnymi interakcjami. Stanowią także możliwe rozwiązanie dla chorób opornych na konwencjonalną terapię. Zasadne jest więc zastosowanie preparatów opartych na surowcach roślinnych w terapii łysienia.

Piśmiennictwo:

1. Wolff H.: Choroby włosów [w:] Braun-Falco. Dermatologia. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 1053-1082.
2. Wilk M., Adamski Z.: Choroby włosów i owłosionej skóry głowy [w:] Dermatologia dla Kosmetologów, Z. Adamski, A. Kaszuba (red.) Wyd. Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2008: 150-159.
3. Almohanna H.M., Perper M., Tosti A.: Safety concerns when using novel medications to treat alopecia. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17(11): 1115-1128.
4. Kosmala A., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z., Żaba R.: Łysienie telogenowe – przyczyny, diagnostyka i leczenie. *Aesthetica* 2019; 4(34): 20-26.
5. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A.: Łysienie niebliznowaciejące [w:] Atlas trichoskopii. L. Rudnicka, M. Olszewska, A. Rakowska (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2020: 198-268.
6. Fanti P.A., Baraldi C., Misciali C., Piraccini B.M.: Cicatricial alopecia. *G Ital Dermatol Venereol* 2018; 153(2): 230-242.
7. Kanti V., Röwert-Huber J., Vogt A., Blume-Peytavi U.: Cicatricial alopecia. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(4): 435-461.
8. Asnaashari S., Javadzadeh Y.: Herbal Medicines For Treatment of Androgenic Alopecia. *Altern Ther Health Med* 2019; AT5929. [published online ahead of print, 2019 Jun 1].
9. Guarrera M., Cardo P., Arrigo P., Rebora A.: Reliability of hamilton-norwood classification. *Int J Trichology* 2009; 1(2): 120-122.
10. Santos Z., Avci P., Hamblin M.R.: Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10(3): 269-292.
11. Herskovitz I., Tosti A.: Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11(4): e9860.
12. Guarrera M., Semino M.T., Rebora A.: Quantitating hair loss in women: a critical approach. *Dermatology* 1997; 194(1): 12-16.
13. Islam N., Leung P.S., Huntley A., Gershwin M.E.: The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2015; 14(2): 81-89.
14. Walker A., Mesinkovska N.A., Boncher J., Tamburro J., Bergfeld W.F.: Colocalization of vitiligo and alopecia areata presenting as poliosis. *J Cutan Pathol* 2015; 42(2): 150-154.
15. Jia W.X., Mao Q.X., Xiao X.M., Li Z.L., Yu R.X., Li C.R.: Patchy alopecia areata sparing gray hairs: a case series. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(2): 113-116.
16. Martinez-Mir A., Zlotogorski A., Ott J., Gordon D., Christiano A.M.: Genetic linkage studies in alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8(2): 199-203.
17. Rebora A.: Telogen effluvium revisited. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(1): 47-54.
18. van den Biggelaar F.J.H.M., Smolders J., Jansen J.F.A.: Complementary and alternative medicine in alopecia areata. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 11-20.
19. Patel S., Sharma V., Chauhan N.S., Thakur M., Dixit V.K.: Hair Growth: Focus on Herbal Therapeutic Agent. *Curr Drug Discov Technol* 2015; 12(1): 21-42.
20. Leem J., Jung W., Kim Y., Kim K.: Exploring the combination and modular characteristics of herbs for alopecia treatment in traditional Chinese medicine: an association rule mining and network analysis study. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18(1): 204.
21. Maleš Ž., Drvar D.L., Duka I., Žužul K.: Application of medicinal plants in several dermatovenerological entities. *Acta Pharm* 2019; 69(4): 525-531.
22. Hay I.C., Jamieson M., Ormerod A.D.: Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. *Arch Dermatol* 1998; 134(11): 1349-1352.
23. Panahi Y., Taghizadeh M., Marzony E.T., Sahebkar A.: Rosemary oil vs minoxidil 2% for the treatment of androgenetic alopecia: a randomized comparative trial. *Skinmed* 2015; 13(1): 15-21.
24. Dhariwala M.Y., Ravikumar P.: An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(4): 966-975.
25. Choi B.Y.: Hair-Growth Potential of Ginseng and Its Major Metabolites: A Review on Its Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2018; 19(9): 2703.
26. Ryu H.J., Yoo M.G., Son S.W.: The efficacy of 3% minoxidil vs. combined 3% minoxidil and Korean red ginseng in treating female pattern alopecia. *Int J Dermatol* 2014; 53(6): e340-e342.
27. Sharquie K.E., Al-Obaidi H.K.: Onion juice (*Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. *J Dermatol* 2002; 29(6): 343-346.
28. Bernard B.A.: The human hair follicle, a bistable organ?. *Exp Dermatol* 2012; 21(6): 401-403.



dr n. med. Mariusz Sikora

¹Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

²Mazowieckie Centrum Reumatologii i Osteoporozy w Warszawie

Miejscowe antybiotyki w atopowym zapaleniu skóry – znaczenie terapii w świetle aktualnych wytycznych i rekomendacji

Atopowe zapalenie skóry (AZS), inaczej wyprysk atopowy, jest przewlekłą i nawrotową chorobą zapalną, rozpoznawaną zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych. Główne objawy AZS obejmują intensywny świąd, suchość skóry, zapalne zmiany skórne o morfologii wyprysku, a w przewlekłej fazie choroby pogrubienie (zliszajowacenie/lichenifikacja) i złuszczenie naskórka. U pacjentów z AZS od dawna znana jest też zwiększona podatność na rozwój infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry.

Wraz z rozwojem wiedzy dotyczącej patogenezy atopowego zapalenia skóry przybywa informacji na temat złożonych interakcji pomiędzy uszkodzoną barierą naskórkową, układem odpornościowym a mikrobiomem skóry.

Powikłania infekcyjne w atopowym zapaleniu skóry

Wtórne zakażenia bakteryjne stanowią integralną część obrazu klinicznego atopowego zapalenia skóry, a ich najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest gronkowiec złocisty (łac. *Staphylococcus aureus*)^[1]. Infekcje gronkowcowe najczęściej ograniczone są do skóry. Zliszajowacenie klinicznie manifestuje się miodowo-żółtymi strupami i nasilonym

sączeniem zmian wypryskowych. Rzadziej zakażenie przyjmuje formę zapalenia mieszków włosowych, ropnia lub zapalenia skóry i tkanki podskórnej^[2]. Kazuistyczne przypadki przedstawiają inwazyjne zakażenie gronkowcem złocistym prowadzące do bakteriemii i posocznicy u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry^[3].

Kolonizacja skóry gronkowcem złocistym w atopowym zapaleniu skóry

U zdrowych osobników kolonizacja gronkowcem złocistym wynosi około 3% na skórze gładkiej i 23% na błonie śluzowej przedsionka nosa. W przypadku pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wartości te

są znacznie większe i mogą sięgać nawet 60-100%^[4].

Czynnikiem związanym ze zwiększoną kolonizacją gronkowcem jest rodzaj zmian chorobowych. Wśród pacjentów z AZS gronkowiec złocisty izolowany jest u 55-75% na pozornie zdrowej skórze, 85-91% na przewlekłych, zlichenifikowanych ogniskach oraz 80-100% na ostro zapalnych zmianach. Ponadto gęstość gronkowca złocistego w obrębie aktywnych zmian jest 1000 razy większa niż w obrębie skóry niezmienionej^[5].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na kolonizację gronkowcem jest nasilenie atopowego zapalenia skóry. Kolonizacja w obrębie zmian skórnych sięga 43% u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby i 83% przypadków ciężkiego atopowego zapalenia skóry^[6]. Wykazano, że gęstość rozmieszczenia gronkowca złocistego na niezmienionej, jak i zajętej skórze dodatnio koreluje z aktywnością choroby^[7].

Kolonizacja gronkowcem złocistym opornym na metycylinę (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) dotyczy 10-30% izolowanych szczepów i wykazuje tendencję wzrostową^[8].

Czynniki predysponujące do kolonizacji i infekcji gronkowcem złocistym w atopowym zapaleniu skóry

Szereg czynników odgrywających rolę w patogenezie atopowego zapalenia skóry sprzyja jednocześnie nadmiernej kolonizacji gronkowcem złocistym (Tabela 1).

Zaburzona bariera naskórkowa związana jest nie tylko z nadmierną utratą wody i zwiększoną penetracją alergenów, ale ułatwia też przenikanie bakterii. Badania PCR wykazały obecność materiału genetycznego gronkowca złocistego w skórze właściwej ognisk chorobowych, przy braku w obrębie skóry niezmienionej^[9].

Drobnoustroje namnażają się znacznie łatwiej na skórze atopowej, co związane jest z niedoborem produkowanych przez keratynocyty peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMPs, *antimicrobial peptides*), takich jak katelicydyna (LL-37) i beta-defensyny (HBD, human- β -defensin). Zaburzone wytwarzanie AMPs może być wynikiem działania interleukiny 4 oraz interleukiny 13, które związane są z dominującą w przebiegu atopowego zapalenia skóry odpowiedzią Th2^[10].

Produkty proteolizy filagryny wchodzące w skład naturalnego czynnika nawilżającego pomagają w utrzymaniu prawidłowego pH skóry, które hamuje namnażanie się gronkowca złocistego. Niedobór filagryny stwierdzany u części pacjentów z AZS będzie sprzyjał alkalizacji powierzchni skóry i adhezji gronkowca złocistego do keranocytów^[11].

Zaburzenia mikrobiomu skóry są kolejnym czynnikiem sprzyjającym kolonizacji gronkowca. Bakterie komensalne, jak *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus hominis*, hamują stan zapalny skóry i sprzyjają wytwarzaniu AMPs. W atopowym zapaleniu skóry dochodzi do zaburzeń w ilościowym

Tab. 1. Czynniki predysponujące do infekcji skóry w przebiegu atopowego zapalenia skóry.

Defekt bariery naskórkowej
Świąd i drapanie
Zmniejszenie zawartości filagryny i lipidów naskórkowych
Alkalizacja powierzchni naskórka
Zaburzenie odporności wrodzonej i nabytej
Niedobór peptydów przeciwdrobnoustrojowych
Przesunięcie odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2
Zaburzenia mikrobiomu skóry
Przewlekłe stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów

i jakościowym składzie mikrobiomu, który wywiera prozapalne działanie. Dodatkowo, zaburzenia mikrobiomu są bardziej zaznaczone, jeśli ze skóry izoluje się szczep MRSA^[12].

Negatywny wpływ gronkowca złocistego w atopowym zapaleniu skóry

Gronkowiec złocisty jest nie tylko patogenem odpowiedzialnym za wtórne infekcje w atopowym zapaleniu skóry, ale znacznie częściej jego obecność wywiera wielokierunkowe prozapalne działanie. To negatywne działanie jest jeszcze bardziej nasilone w przypadku kolonizacji przez szczepy MRSA^[4,13,14].

Wytwarzane przez bakterię proteazy potęgują obecne w AZS uszkodzenie bariery naskórkowej, ułatwiają penetrację bakterii w głąb skóry i degradują peptydy przeciwdrobnoustrojowe^[4,13,14].

Białka gronkowca o właściwościach superantygenów, poprzez wiązanie z receptorami MHC klasy II na komórkach prezentujących antygen oraz receptorami TCR limfocytów, powodują aktywację limfocytów T oraz indukują lub nasilają stan zapalny skóry. Superantygeny gronkowcowe zwiększają ekspresję interleukiny-31 (kluczowy mediator świądu w przebiegu AZS), hamują podziały keratynocytów, zmniejszają wytwarzanie filagryny, działają jako alergeny, stymulują degranulację komórek tucznych i bazofilów, a także mogą indukować oporność na przeciwzapalne działanie kortykosteroidów^[4,13,14].

Kolejną grupę patogennych białek wytwarzanych przez gronkowca stanowią toksyny. Odpowiadają one za bezpośrednie uszkodzenie keratynocytów, zmniejszenie odporności skierowanej przeciwko bakteriom i wirusom, uwolnienie histaminy z komórek tucznych oraz zwiększone wytwarzanie cytokin podtrzymujących stan zapalny^[4,13,14].



Ryc. 1. Czynniki patogenetyczne atopowego zapalenia skóry z możliwymi interwencjami terapeutycznymi.

Miejscowa antybiotykoterapia w świetle wytycznych

Jak porównano w pracy LePoidevin i wsp. część wytycznych pomija kwestie miejscowych antybiotyków w leczeniu atopowego zapalenia skóry lub odnosi się jedynie do tego, aby nie stosować ich w sposób przewlekły i profilaktyczny^[15]. W najnowszych rekomendacjach diagnostyczno-terapeutycznych dla atopowego zapalenia skóry, przygotowanych przez interdyscyplinarny zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, przypomniano, że każde zaostrzenie objawów choroby może być związane z infekcją, a eradykacja gronkowca złocistego wpływa na poprawę przebiegu choroby. Jako skuteczna opcja terapeutyczna w stosunku do gronkowca złocistego wymienione zostały oktenidyna, chlorheksydyna, mupirocyna, kwas fusydowy oraz retapamulina^[16].

Eradykacja gronkowca bierze udział w przerwaniu błędnego koła patogenetycznego atopowego zapalenia skóry (Rycina 1), a działania zmierzające do zmniejszenia tego negatywnego wpływu powinny być wielokierunkowe.

Zastosowanie antyseptycznych kąpeli z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny pacjenta^[16].

W przypadku cech infekcji skutecznym sposobem leczenia może być antybiotykoterapia. Antybiotyki miejscowe: mupirocyna, kwas fusydowy i retapamulina są przydatne w leczeniu zlokalizowanego zliszajcowacenia. Ze względu na możliwość powstania antybiotykooporności miejscowe antybiotyki powinny być stosowane przy klinicznych cechach infekcji oraz z przestrzeganiem odpowiedniego dawkowania i czasu trwania kuracji^[17]. Zaletą miejscowych antybiotyków jest możliwość uzyskania wysokiego stężenia w miejscu zakażenia, bez wywierania efektów ogólnoustrojowych. W nasilonym wyprysku skojarzenie miejscowego glikokortykosteroidu z lekiem przeciwbakteryjnym daje lepszy efekt terapeutyczny niż monoterapia. Wynika to między innymi z faktu, że superantygeny gronkowcowe uodparniają limfocyty T na działanie miejscowych glikokortykosteroidów^[18].

Ważnym uzupełnieniem terapii przeciwdrobnoustrojowej jest stosowanie emolientów oraz leczenie przeciwzapalne, co sprzyja zmniejszeniu kolonizacji gronkowcem złocistym.

Uzasadnieniem dla stosowania doustnych antybiotyków jest zaostrzenie choroby z klinicznymi objawami rozległego lub ciężkiego zakażenia bakteryjnego. Krótki kurs doustnych antybiotyków, np. z grupy cefalosporyn, można rozważyć u pacjentów z klinicznymi cechami infekcji *S. aureus*^[16,19].

Należy jednak pamiętać, że w atopowym zapaleniu skóry uzyskanie trwałej dekolonizacji skóry jest praktycznie niemożliwe. Może to być związane z rezerwuarem gronkowca w innych lokalizacjach niż przedśrodek nosa, np. gardło, pachwiny, pachy, obszary pod paznokciowe. Nosicielami mogą być również członkowie rodziny^[20].

Poznanie istotnej roli czynników infekcyjnych w etiopatogenezie AZS spowodowało poszukiwanie nowych metod leczenia skierowanych przeciwko patogenom, wśród których wymienia się tkaniny wpływające na namnażanie się patogenów, miejscowe probiotyki, syntetyczne peptydy przeciwdrobnoustrojowe i szczepionki przeciw gronkowcowi złocistemu^[21].

Kwas fusydowy w atopowym zapaleniu skóry

Kwas fusydowy jest antybiotykiem pochodzenia naturalnego, wyizolowanym w 1960 roku z pożywki fermentacyjnej pleśni z gatunku *Fusidium coccineum*^[22].

Stosowany miejscowo kwas fusydowy charakteryzuje się dobrym wchłanianiem zarówno w skórze zdrowej, jak i uszkodzonej. Zapewnia to odpowiednią penetrację leku i uzyskanie terapeutycznych stężeń nawet w głębszych warstwach skóry^[23].

Wąskie spektrum działania leku obejmuje kolonizującego atopową skórę gronkowca złocistego, w tym szczepy MRSA. Istnieją doniesienia o możliwym hamującym wpływie kwasu fusydowego na tworzony przez gronkowca biofilm^[24].

Oporność na kwas fusydowy jest dość niska, biorąc pod uwagę jego szerokie stosowanie. Nie wykazuje on również oporności krzyżowej z innymi antybiotykami, co jest szczególnie istotne w przypadku przewlekłych dermatoz, jak atopowe zapalenie skóry^[23]. W badaniu przeprowadzonym przez Błażewicz i wsp. odsetek szczepów gronkowca opornych na kwas fusydowy wynosił średnio 4% w populacji zdrowych osób i około 15% u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry^[8]. W podziale na szczepy MSSA i MRSA u pacjentów z AZS oporność na kwas fusydowy wynosiła odpowiednio 20,3% oraz 18,2%^[8].

Lek jest dobrze tolerowany i wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa. Zastosowanie

kwasy fusydowe w formie terapii łączonych z glikokortykosteroidami miejscowymi pozwala na uzyskanie korzystnego efektu przeciwbakteryjnego i przeciwzapalnego oraz wykazuje większą skuteczność w porównaniu do monoterapii^[23].

Mupirocyna w atopowym zapaleniu skóry

Mupirocyna (kwas pseudomonowy A) to naturalny antybiotyk stosowany w terapii miejscowej, uzyskiwany w procesie fermentacji przeprowadzanej przez bakterię z rodzaju *Pseudomonas fluorescens*. Lek po raz pierwszy został opisany przez Fullera w 1971 roku^[25].

Mupirocyna słabo przenika przez nieuszkodzoną skórę, na powierzchni skóry utrzymuje się do 72 godzin, dość szybko jest też rozkładana do nieczynnych metabolitów^[26].

Wskazana jest w miejscowym leczeniu pierwotnych i wtórnych bakteryjnych zakażeń skóry wywołanych w szczególności gronkowcami. Sztandarowym zastosowaniem mupirocyny jest eliminacja nosicielstwa MRSA. Należy podkreślić wysoką skuteczność przeciwgronkowcową mupirocyny, przy jednocześnie niskim poziomie aktywności wobec bakterii stanowiących fizjologiczną florę skóry. Lek nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi antybiotykami^[27]. W cytowanym już badaniu Błażewicz i wsp. szczepy gronkowca oporne na mupirocynę izolowano od 4% populacji zdrowej i 17,5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry^[8]. Co ciekawe w przypadku szczepów MRSA nie stwierdzono oporności na mupirocynę^[8].

Mupirocyna jest antybiotykiem wykazującym aktywność wyłącznie w miejscu podania, nie przenika do krwiobiegu, nie wywołuje działań ogólnoustrojowych i w konsekwencji charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem działań niepożądanych^[25-27]. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo mupirocyny w połączeniu z prepa-

ratami glikokortykosteroidów w leczeniu wtórnie zakażonych ognisk atopowego zapalenia skóry^[28,29].

Podsumowanie

W codziennej praktyce klinicznej rola czynników zakaźnych w prowokacji i zaostrzaniu atopowego zapalenia skóry często jest niedoceniana, a uwaga skupia się głównie na roli alergenów powietrzno pochodnych, pokarmowych lub zewnątrzpochodnych czynnikach fizykochemicznych. Kolonizacja gronkowcem złocistym stanowi ważne ogniwo w patogenezie atopowego zapalenia skóry. Pomimo poszukiwania nowych opcji terapeutycznych przeciw patogenowi, odpowiednio zastosowane miejscowe antybiotyki stanowią istotne uzupełnienie terapii emolientami i przeciwzapalnej.

Piśmiennictwo:

1. Bekić S., Martinek V., Talapko J., Majnarić L., Vasilj Mihaljević M., Škrlec I. Atopic Dermatitis and Comorbidity. *Healthcare (Basel)*. 2020; 8(2): 70.
2. Ren Z., Silverberg J.I. Association of Atopic Dermatitis With Bacterial, Fungal, Viral, and Sexually Transmitted Skin Infections. *Dermatitis*. 2020; 31(2): 157-164.
3. Patel D., Jahnke M.N. Serious Complications from Staphylococcal aureus in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(6): 792-796.
4. Kim J., Kim B.E., Ahn K., Leung D.Y.M. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11(5): 593-603.
5. Leung A.D. The role of Staphylococcus aureus in atopic eczema. *Acta Derm Venereol*. 2008; Suppl 216: 21-27.
6. Totté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., van Belkum A., van Zuuren E.J., Pasmans S.G. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016; 175(4): 687-695.
7. Tauber M., Balica S., Hsu C.Y., Jean-Decoster C., Lauze C., Redoules D., Viodé C., Schmitt A.M., Serre G., Simon M., Paul C.F. Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease

- severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(4): 1272-1274. e3.
8. Błażewicz I., Jaśkiewicz M., Piechowicz L., Neubauer D., Nowicki R.J., Kamysz W., Barańska-Rybak W. Activity of antimicrobial peptides and conventional antibiotics against superantigen positive *Staphylococcus aureus* isolated from patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018; 35(1): 74-82.
 9. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., Chun K.A., Narala S., Geha R.S., Hata T.R., Gallo R.L. *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol.* 2016; 136(11): 2192-2200.
 10. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016; 33(1): 6-12.
 11. Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(1): 36-43.
 12. Shi B., Leung D.Y.M., Taylor P.A., Li H. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization Is Associated with Decreased Skin Commensal Bacteria in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2018; 138(7): 1668-1671.
 13. Blicharz L., Rudnicka L., Samochocki Z. *Staphylococcus aureus*: an underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Postepy Dermatol Alergol.* 2019; 36(1): 11-17.
 14. Iwamoto K., Moriwaki M., Miyake R., Hide M. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergol Int.* 2019; 68(3): 309-315.
 15. LePoidevin L.M., Lee D.E., Shi V.Y. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2019; 36(1): 36-65.
 16. Nowicki R.J., Trzeciak M., Kaczmarek M., Wilkowska A., Czarnecka-Operacz M., Kowalewski C., Rudnicka L., Kulus M., Mastalerz-Migas A., Peregud-Pogorzelski J., Sokolowska-Wojdylo M., Śpiewak R., Adamski Z., Czuwara J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Krasowska D., Krecisz B., Narbutt J., Majewski S., Reich A., Samochocki Z., Szepietowski J., Woźniak K. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020; 37(1): 1-10.
 17. Petry V., Bessa G.R., Poziomczyck C.S., Oliveira C.F., Weber M.B., Bonamigo R.R., d'Azevedo P.A. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2012; 87(5): 729-734.
 18. Schlievert P.M., Case L.C., Strandberg K.L., Abrams B.B., Leung D.Y. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(10): 1562-1567.
 19. Boguniewicz M., Sampson H., Leung S.B., Harbeck R., Leung D.Y. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(4): 651-652.
 20. Rangel S.M., Paller A.S. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018; 36(5): 641-647.
 21. Hwang J., Jaros J., Shi V.Y. *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis: Past, Present, and Future. *Dermatitis.* 2020; 31(4): 247-258.
 22. Godtfredsen W.O., Albrethsen C., von Daehne W., Tybring L., Vangedal S. Transformations of fusidic acid and the relationship between structure and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda).* 1965; 5: 132-137.
 23. Schöfer H., Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(1): 6-15.
 24. Liu L., Shen X., Yu J., Cao X., Zhan Q., Guo Y., Yu F. Subinhibitory Concentrations of Fusidic Acid May Reduce the Virulence of *S. aureus* by Down-Regulating *saA* and *saRS* to Reduce Biofilm Formation and β -Toxin Expression. *Front Microbiol.* 2020; 11: 25.
 25. Leyden J.J. Review of mupirocin ointment in the treatment of impetigo. *Clin Pediatr (Phila).* 1992; 31(9): 549-553.
 26. Tucaliuc A., Blaga A.C., Galaction A.I., Cascaval D. Mupirocin: applications and production. *Biotechnol Lett.* 2019; 41(4-5): 495-502.
 27. Khoshnood S., Heidary M., Asadi A., Soleimani S., Motahar M., Savari M., Saki M., Abdi M. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 1809-1818.
 28. Canpolat F., Erkoçoglu M., Tezer H., Kocabas C.N., Kandi B. Hydrocortisone acetate alone or combined with mupirocin for atopic dermatitis in infants under two years of age - a randomized double blind pilot trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(14): 1989-1993.
 29. Khobragade K.J. Efficacy and safety of combination ointment "fluticasone propionate 0.005% plus mupirocin 2.0%" for the treatment of atopic dermatitis with clinical suspicion of secondary bacterial infection: an open label uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005; 71(2): 91-5.

dr n. med. Maria Czubek
lek. Karolina Mohr

Oddział Dermatologii COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku
Ordynator Oddziału: dr n. med. Maria Czubek

Miejscowa terapia trądziku pospolitego. Rola erytromycyny z octanem cynku

Trądzik pospolity jest przewlekłą, wieloczynnikową dermatozą zapalną i jedną z najczęstszych chorób skóry. Dotyka większości nastolatków i coraz częściej pojawia się wśród osób dorosłych. Stanowi duże wyzwanie terapeutyczne, nie ze względu na sam przebieg czy ciężkość schorzenia, ale przede wszystkim ze względu na towarzyszące aspekty psychospołeczne. Przewlekłość choroby, obniżona atrakcyjność, walka z permanentnymi bliznami i przebarwieniami nawet po zakończeniu leczenia aktywnych zmian powodują niską samoocenę, frustrację, a nawet depresję oraz negatywną ocenę innych osób.

Poglądy dotyczące patogenezy trądziku pospolitego stale ewoluują. Niezmiennie czynnikami, które odgrywają ważną rolę w rozwoju zmian trądzikowych są hiperkeratynizacja ujść jednostek włosowo-łojowych, kolonizacja gruczołów łojowych przez *Cutibacterium acnes*, nadprodukcja łoju oraz procesy zapalne angażujące zarówno wrodzoną, jak i nabytą odpowiedź immunologiczną. Dodatkowo, niektóre badania sugerują udział w patogenezie trądziku mechanizmów regulacji neuroendokrynej, diety czy też czynników genetycznych, które mogą mieć znaczenie w wieloczynnikowym procesie rozwoju zmian trądzikowych.

Podstawowymi wykwitami skórnymi w przebiegu trądziku są zaskórniki (otwarte i zamknięte), do zmian zapalnych należą natomiast grudki, krosty oraz torbiele/cysty, występujące przede wszystkim w obrębie

twarzy, dekoltu i pleców. W związku z przewagą poszczególnych wykwitów skórnych wyróżnia się trądzik zaskórnikowy, grudkowo-krostkowy oraz ropowiczy. W codziennej praktyce dermatologicznej wygodniejszy jednak wydaje się podział na trądzik łagodny, średnio nasilony i ciężki.

Terapia miejscowa jako jedyna forma leczenia, zarezerwowana jest dla trądziku o przebiegu łagodnym i umiarkowanym, stanowi jednak uzupełnienie leczenia systemowego trądzików o przebiegu cięższym. W leczeniu miejscowym trądziku pospolitego zastosowanie znalazły preparaty dostępne bez recepty, takie jak nadtlenek benzoylu czy kwas salicylowy oraz leki dostępne na receptę (antybiotyki, retinoidy, kwas azelainowy). Wybór terapii miejscowej powinien być spersonalizowany, a czynnikami decydującymi o doborze leku, m.in. wiek pacjenta,

przewaga określonych wykwitów skórnych, nasilenie stanu miejscowego, lokalizacja zmian oraz osobiste preferencje chorego.

Nadtlenek benzoilu

Przewagą nadtlenku benzoilu nad terapią antybiotykami miejscowymi jest szybsza redukcja populacji *C. acnes* już w ciągu kilku dni oraz brak powstawania lekooporności bakterii przy długotrwałym stosowaniu. Nadtlenek benzoilu wykazuje ponadto niewielkie działanie komedolityczne. Przy ordynowaniu leku pacjentom należy poinformować ich o dość częstym podrażnieniu, złuszczeniu, a także odbarwianiu tkanin. Jest preparatem dostępnym bez recepty, na rynku polskim występuje w formie 5 i 10-procentowego żelu oraz w preparatach łączonych, odpowiednio z adapalenem lub klindamycyną.

Retinoidy miejscowe

Wykazują najsilniejsze działanie komedolityczne spośród preparatów miejscowych dedykowanych leczeniu trądziku pospolitego, w mniejszym stopniu działanie przeciwzapalne. Aktualnie w Polsce dostępne są dwie substancje czynne – adapalen (żel, krem) oraz izotretynoina (żel). Trzecia z dostępnych substancji – tretynoina, występuje jedynie w preparatach łączonych z klindamycyną lub erytromycyną. Wszystkie retinoidy wykazują działanie drażniące w początkowej fazie leczenia, które stopniowo ustępuje wraz z „przyzwyczajaniem” się skóry do leku. Z powodu możliwej fotowrażliwości powinny być stosowane na wieczór, po uprzednim dokładnym osuszeniu miejsca aplikacji. Kobiety w ciąży powinny unikać stosowania retinoidów.

Kwas azelainowy

Wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, komedolityczne oraz

zmniejszające łojotok, jednakże siła jego oddziaływania jest umiarkowana, w związku z czym jest idealnym preparatem uzupełniającym inne terapie miejscowe, dedykowanym leczeniu podtrzymującemu u pacjentów z przetrwałymi zmianami o charakterze przebarwień pozapalnych. Nie wywołuje zjawiska lekooporności, dlatego bezpiecznie można go stosować w monoterapii. Dostępny w formie kremu i żelu, w stężeniach 10, 15 i 20-procentowym.

Antybiotyki miejscowe

W leczeniu trądziku pospolitego zastosowanie znalazły dwa antybiotyki miejscowe – klindamycyna i erytromycyna. Obecnie ogromnym problemem jest narastająca lekooporność bakterii *C. acnes* na powyższe substancje. Aby zminimalizować ryzyko powstawania szczepów opornych należy pamiętać o kilku ważnych aspektach – nigdy nie stosować antybiotyków miejscowych z ogólnymi jednocześnie, nigdy nie stosować antybiotyków zarówno miejscowych, jak i ogólnych w monoterapii – należy łączyć je odpowiednio z nadtlenkiem benzoilu lub retinoidami.

Erytromycyna i cynk w leczeniu miejscowym trądziku pospolitego

Erytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, stosowanym w terapii miejscowej trądziku od lat 70. XX w. Wykazuje korzystne działanie w leczeniu zmian zapalnych, nie tylko w wyniku zmniejszenia kolonizacji *C. acnes*, ale także poprzez bezpośrednie hamowanie chemotaksji neutrofilów oraz reaktywnych form tlenu. Jako 2-procentowa erytromycyna występuje w formie płynu i maści, jako 4-procentowa w preparacie łączonym z 1,2-procentowym octanem cynku w formie proszku do sporządzania roztworu. Stosowana jest także w postaci cyklicznego węglanu, wykazując silniej-

sze działanie przeciwbakteryjne i dłuższy okres półtrwania.

Rola cynku w leczeniu trądziku pospolitego nie jest dobrze poznana. W kilku badaniach odnotowano zmniejszenie liczby *C. acnes* i poziomu wolnych kwasów tłuszczowych. Możliwy mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego wynika z hamowania lipaz bakteryjnych. Dodatkowym, prawdopodobnym działaniem cynku jest hamowanie wydzielania sebum, być może przez aktywność antyandrogenną. Co ciekawe, cynk zwiększa penetrację leków do warstwy rogowej naskórka.

Istnieje ogromna obawa o skuteczność miejscowej erytromycyny w leczeniu trądziku, ze względu na powszechne występowanie szczepów *C. acnes* opornych na erytromycynę. Dodatkowo pacjenci, u których wyizolowano ze skóry szczepy oporne, nie reagują również na terapię doustną erytromycyną (Bojar i wsp. 1994). Minimalne stężenie hamujące (MIC) dla większości opornych *C. acnes* wynosi $>0,5$ mg/ml, tym samym, by zahamować szczepy oporne, stężenie leku w skórze musi być odpowiednio wysokie.

Preparat łączony dostępny na rynku polskim, zawierający 4-procentową erytromycynę i 1,2-procentowy cynk wyróżnia się względem innych miejscowych preparatów erytromycyny wyższym stężeniem antybiotyku, zaś składnik cynku wykazuje silne działanie w stosunku do *C. acnes* oraz właściwości immunomodulujące.

Bojar i wsp. porównali skuteczność 4-procentowej erytromycyny z dodatkiem octanu cynku oraz bez dodatku cynku. Badaniu poddano 45 pacjentów, 20 z nich zaordynowano leczenie kompleksem erytromycyna+cynk, pozostałym 25 samą erytromycynę. W warunkach laboratoryjnych wykazano, że *C. acnes* oporne na erytromycynę były tak samo wrażliwe na octan cynku, jak szczepy w pełni wrażliwe. In vivo, kompleks erytromycyna+cynk i sama erytromycyna spowodowa-

ły wysoce znaczące zmniejszenie całkowitej liczby *C. acnes* i liczby szczepów opornych na erytromycynę. Po 12 tygodniach oporne *C. acnes* zostały ponownie nabyte lub nabyte de novo przez trzech pacjentów leczonych samą erytromycyną i czterech pacjentów leczonych kompleksem erytromycyna+cynk. Erytromycyna z cynkiem i bez cynku była skuteczna klinicznie, a oba preparaty spowodowały znaczne zmniejszenie liczby zmian trądzikowych, w tym zarówno zmian zapalnych i niezapalnych. Prawdopodobnie dzięki zastosowaniu preparatów o wyższej zawartości erytromycyny (4-procentowa) obie opcje terapeutyczne okazały się skuteczne wobec opornych *C. acnes*. Autorzy pracy nie mogli jednoznacznie określić, czy produkty samej erytromycyny o mniejszym stężeniu byłyby równie skuteczne. Ponowne nabycie *C. acnes* przez kilku pacjentów sugeruje, że przestrzeganie zaleceń przez pacjentów zmniejsza się wraz z poprawą ich stanu miejscowego.

W badaniu przeprowadzonym przez Sayyafan i wsp. (2019) porównano skuteczność preparatu miejscowego erytromycyny (2-procentowej) z dodatkiem octanu cynku (1,2-procentowego) w formie żelu z 2-procentową erytromycyną w żelu w leczeniu zmian zapalnych w przebiegu trądziku pospolitego od łagodnego do umiarkowanego. Badanie kliniczne metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzono na 102 pacjentach w wieku od 13 do 25 lat podzielonych na dwie grupy. Grupa A otrzymywała erytromycynę, grupa B preparat łączony z octanem cynku do stosowania miejscowego przez okres 3 tygodni. Wykazano większą skuteczność preparatu łączonego (erytromycyna+octan cynku) pod względem redukcji liczby zmian trądzikowych. Nasilenie trądziku zostało znacznie zmniejszone pod koniec trzeciego tygodnia w obu grupach.

W starszym opracowaniu Schamner i wsp. (1990) wykazali, że połączenie erytro-

mycyny i octanu cynku w porównaniu z samym roztworem klindamycyny dało znaczącą redukcję zmian trądzikowych. Badaniu poddano 103 pacjentów z trądzikiem, którzy losowo otrzymali preparat erytromycyny z cynkiem lub 1-procentowy roztwór fosforanu klindamycyny. Do 6 tygodnia ogólny stopień nasilenia zmian był konsekwentnie niższy, a procentowe zmniejszenie liczby grudek, krost i wszystkich zaskórników było wyższe w grupie leczonej erytromycyną z cynkiem niż w grupie leczonej klindamycyną. Wyższość preparatu erytromycyna+cynk może wynikać ze zwiększonego (4%) stężenia erytromycyny i zdolności octanu cynku do zwiększania aktywności produktu.

Podsumowanie

Połączenie erytromycyny i octanu cynku zmniejsza kolonizację *C. acnes*, redukuje powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych, a tym samym ogranicza miejscowy stan zapalny u pacjentów z trądzikiem pospolitym. W badaniach klinicznych wykazano, że powyższe połączenie oddziałuje również na *C. acnes* odporne na samą erytromycynę, co ma szczególne znaczenie w profilaktyce lekooporności. Dodatkowo preparat powoduje wzrost stężenia erytromycyny w jednostce włosowo-łojowej, poprzez zwiększenie penetracji antybiotyku.

Piśmiennictwo:

1. Sayyfan, M.S., Ramzi M., Salmanpour R. (2019). Clinical assessment of topical erythromycin gel with and without zinc acetate for treating mild-to-moderate acne vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment*, 1-23.
2. Zaenglein, A.L., Pathy, A.L., Schlosser, B.J., Alikhan, A., Baldwin, H.E., Berson,

- D.S., [...] Bhushan, R. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 945-973.e33.
3. Szepietowski, J., Kapińska-Mrowiecka, M., Kaszuba, A., Langner, A., Placek, W., Wolska, H. et al. (2012). Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. Consensus of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 99(6), 649-673.
4. Langner, A., Sheehan-Dare, R., Layton, A. (2007). A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac®) and erythromycin+zinc acetate (Zineryt®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 21(3), 311-319.
5. Van Hoogdalem, E.J., Terpstra, I.J., Baven, A.L.M. (1996). Evaluation of the Effect of Zinc Acetate on the Stratum Corneum Penetration Kinetics of Erythromycin in Healthy Male Volunteers. *Skin Pharmacology and Physiology*, 9(2), 104-110.
6. Bojar, R.A., Eady, B.A., Jones, C.E., Cunjiff, W.I., Holland, K.T. (1994). Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *British Journal of Dermatology*, 130(3), 329-336.
7. Schachner, L., Pestana, A., Kittles, C. (1990). A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 22(3), 489-495.
8. Bibi Nitzan, Y., Cohen, A.D. (2006). Zinc in skin pathology and care. *Journal of Dermatological Treatment*, 17(4), 205-210.



dr n. med. Magdalena Jałowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Zastosowanie podchlorynów w dermatologii

Stosowany w dermatologii roztwór ponadtlenkowy jest mieszaniną wody oczyszczonej, podchlorynu sodu oraz kwasu podchlorawego. Charakteryzuje się wysoką skutecznością przeciwdrobnoustrojową z bezpieczeństwem stosowania – brakiem działania cytotoksycznego dla zdrowych tkanek.

Kwas podchlorawy (HClO) hamuje wzrost bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (w tym również MRSA), wirusów oraz grzybów. Stanowi ważny element biorący udział w naturalnych mechanizmach związanych z wrodzoną odpornością, jest produkowany oraz wydzielany przez makrofagi jako substancja endogenna podczas fagocytozy. W przeciwieństwie do antybiotyków, nie wykorzystuje pojedynczego mechanizmu blokowania syntezy ściany komórkowej, działania gyrazy DNA czy topoizomerazy 4, na które bakterie uzyskują oporność, ale wybuch tlenowy (wolne rodniki)^[1]. Kwas podchlorawy denaturuje i zwiększa przepuszczalność ściany komórkowej mikroorganizmów, co prowadzi do ich zniszczenia. Atakuje mikroorganizmy w wielu punktach uchwytu naraz – bakteryjne białka żelazowo-siarkowe, błonowe białka transportujące, systemy generujące ATP oraz miejsca startu replikacji DNA^[1]. Wykazuje również działanie przeciwsłoneczne i przeciwzapalne. Stroman i wsp. analizowali wpływ 0,01% roztworu kwasu podchlorawego na florę bakte-

ryną u pacjentów z objawowym zapaleniem brzegów powiek. Wykonano posiewy przed i 20 min po zastosowaniu higieny brzegów powiek tym preparatem. W badaniu brało udział 36 pacjentów. Wyniki wskazywały na znaczne zmniejszenie ilości bakterii bez zmiany prewalencji poszczególnych szczepów na brzegach powiek. Kwas podchlorawy zmniejszał nadmierny rozrost wszystkich bakterii, ale nie prowadził do wyjąłwienia i zmiany fizjologicznego składu flory brzegów powiek^[1]. Podchloryn sodu to nieorganiczny związek chemiczny, sól sodowa kwasu podchlorawego o sumarycznym wzorze chemicznym NaOCl . Jest to płyn o jasnożółtym zabarwieniu, pH pomiędzy 10,7 a 12,2, wykazujący silne działanie bakteriobójcze i przeciwwirusowe^[2-3]. Spektrum działania jest szerokie, obejmuje bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, grzyby i zarodniki^[3-5]. Poprzez zdolność łączenia się z grupami aminowymi białek w grupy chlorowcowo-aminowe białka błony komórkowej bakterii ulegają rozpuszczeniu, co prowadzi do lizy i niszczenia drobnoustrojów. Dodatkowo, powstające

chloraminy mają działanie bakteriobójcze^[3,4]. Podchloryn sodu wydaje się najskuteczniejszy w usuwaniu biofilmu bakteryjnego^[3].

Rany

Gojenie się ran jest mechanizmem obronnym organizmów żywych, który umożliwia odtworzenie ciągłości tkanki. Proces ten obejmuje trzy etapy: zapalny, ziarninowania oraz remodelingu, czyli przebudowy blizny^[7,8]. Rana trudno gojąca się to taka, w przypadku której proces gojenia zatrzymał się przez pewien okres na jednym z etapów i nie postępuje^[7]. Rana przewlekła to rana, która w czasie 8 tygodni nie przeszła uporządkowanego i terminowego procesu gojenia, prowadzącego do uzyskania anatomicznej oraz funkcjonalnej integralności^[6]. Najczęściej spotykanymi ranami przewlekłymi są: owrzodzenia żylne, stopa cukrzycowa oraz odleżyny. Z owrzodzeń ponad 80% to owrzodzenia żylne powstające na tle niewydolności żyłnej, nieleczonych żyłaków czy zastępcy żył głębokich^[15].

Owrzodzenie żylne zwykle lokalizuje się w dolnej części podudzi, w okolicy kostki przyśrodkowej, w miejscu gdzie naciski na żylną jest najwyższe^[6]. Zespół stopy cukrzycowej (ZSC), to wszelkiego rodzaju rany i podrażnienia na stopach, których gojenie trwa dłużej niż 4 tygodnie^[6]. Niezależnie od rodzaju rany, ogólne zasady leczenia miejscowego są takie same. Ryzyko infekcji zmniejsza płukanie dna owrzodzenia rany roztworami antyseptycznymi, działającymi bakteriobójczo i bakteriostatycznie, jednocześnie bezpiecznymi dla zdrowych tkanek i pozbawionymi działania cytotoksycznego^[6]. Pożądane cechy środka antyseptycznego to: niska cytotoksyczność, szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej, skuteczność wobec biofilmu bakteryjnego, bezbolesna aplikacja, brak negatywnego wpływu na procesy gojenia, brak stymulacji narastania

oporności, możliwość stosowania z substancjami zawartymi w opatrunkach oraz brak rozkładu pod wpływem pH^[6].

Landsman i wsp.^[8] włączyli do badania 67 pacjentów z owrzodzeniami w przebiegu stopy cukrzycowej. Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: pierwsza grupa leczona była tylko roztworem nadtlenków, druga lewofloksacyną i solą fizjologiczną do przemywania, trzecia roztworem nadtlenków i lewofloksacyną. Pacjenci byli oceniani w 3., 10. i 14. dniu leczenia. Podczas kontroli w 3. dniu największą poprawę zaobserwowano wśród pacjentów pierwszej grupy. Również w 14. dniu najlepsze rezultaty obserwowano w grupie pierwszej^[8]. Do badania Dharap i wsp. włączono 30 pacjentów z owrzodzeniami żylnymi (wykluczono osoby z owrzodzeniami w przebiegu cukrzycy, ze zmianami naczyniowymi, niedożywione, nadużywające alkoholu, z chorobami psychicznymi). Po miesiącu leczenia roztworem nadtlenków autorzy zaobserwowali zmniejszenie obrzęku wokół rany, rumienia oraz znaczącą redukcję rozmiaru owrzodzenia o 72%^[9].

Stosowany roztwór nadtlenków jest wodnym roztworem o szerokim działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Znajduje zastosowanie do odkażania ran ostrych oraz przewlekłych: owrzodzenia, odleżyny, rany, owrzodzenia nowotworowe, rany pooperacyjne oraz w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Wspomaga oczyszczanie autolityczne rany z martwicy oraz stwarza odpowiednie środowisko gojenia^[10]. Roztwór zawiera 40 ppm kwasu podchloraowego oraz 40 ppm podchlorynu sodu (np. Microdacyn). W przypadku hydrożelu odpowiednio: NaOCl – 60 ppm, HOCl – 60 ppm (np. Microdacyn hydrożel). Resztę stanowi woda oczyszczona. Dzięki takiej kompozycji posiada obojętny odczyn pH. Tak małe stężenia są wystarczające do wystąpienia działania bakteriobójczego. Hypotoniczny roztwór powoduje napływ wody do komórki poprzez

uszkodzoną ścianę komórkową. Na skutek działania ciśnienia osmotycznego ściana komórkowa zostaje rozerwana, co powoduje całkowitą dezintegrację drobnoustroju^[10]. Zawiera biokompatybilne związki, które w kontakcie z mikroorganizmami wyzwalały reaktywne formy tlenu (*reactive oxygen species*), takie jak ponadtlenki, tlen singletowy i wolny tlen, które posiadają silne działanie utleniające^[10].

Połączenie kwasu podchlorawego i podchlorynu sodu z silikonem umożliwia leczenie świeżych blizn po urazach i operacjach. Preparat znalazł również zastosowanie w leczeniu blizn przerostowych, keloidów i blizn potrądzikowych. Na podstawie przeglądu literatury Gold i wsp.^[11] stwierdzili, że kwas podchlorawy w postaci żelu na blizny był skuteczny w poprawianiu wyglądu blizn przerostowych i keloidowych oraz w łagodzeniu towarzyszącego im świądu i bólu. Był bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów.

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła i nawrotowa dermataza zapalna, która może współistnieć z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi: astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz alergią pokarmową^[12]. Rozpoznanie opiera się na zaproponowanych w 1980 r. kryteriach diagnostycznych Hanifina i Rajki^[13]. Atopowe zapalenie skóry powstaje w wyniku złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych nakładających się na defekt bariery naskórkowej^[12,13]. Główną cechą wyprysku atopowego jest napadowy świąd skóry prowadzący do powstania licznych nadżerek i przeczosów. Objawy chorobowe w przebiegu atopowego zapalenia skóry zależą od wieku chorego. W okresie niemowlęcym zmiany skórne lokalizują się głównie na bocznych powierzchniach policzków oraz w obrębie skóry owłosionej głowy. W okresie, gdy dziecko zaczyna racz-

kować kolana są szczególnie narażone na wystąpienie zmian skórnych, natomiast obszar pokryty pieluszką pozostaje zwykle niezajęty^[13]. Zmiany skórne w okresie dzieciństwa obejmują głównie powierzchnie zgięciowe – doły łokciowe i podkolanowe, powierzchnie grzbietowe rąk i stóp oraz kark, policzki i powieki. Atopowe zapalenie skóry w okresie dojrzewania i u dorosłych obejmuje zwykle skórę powiek, czoła, skórę wokół ust, karku, szyi i górnej części klatki piersiowej, doły zgięciowe, obręcz barkową oraz grzbietowe powierzchnie rąk^[13]. Objawy chorobowe najczęściej pojawiają się we wczesnym dzieciństwie – 45% przypadków AZS rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia^[12,13]. Skóra chorych na AZS ulega zwiększonej kolonizacji bakteryjnej, głównie gronkowcem złocistym. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych wykonywane 2-3 razy w tygodniu kąpiele w roztworze podchlorynu sodu pomogą złagodzić stany zapalne i zapobiegać zakażeniom skóry, poprzez ograniczanie kolonizacji bakterii na skórze atopowej^[14]. Dodana do kąpiele 1/2 szklanki podchlorynu sodu eliminuje świąd skóry^[12].

Draelos i wsp. przeprowadzili badanie oceniające skuteczność żelu z kwasem podchlorawym i podchlorynem sodu w leczeniu wspomagającym pacjentów z łagodnym oraz umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry^[15]. Po 3 dniach stosowania preparatu zaobserwowano znaczną redukcję świądu. Po 14 dniach leczenia obserwowano widoczną redukcję zmian skórnych w skali BSA (*Body Surface Area*).

Roztwór nadtlenu jest hydrożelem przeznaczonym do leczenia zmian związanych z atopowym zapaleniem skóry i wypryskiem. Preparat tworzy barierę ochronną przed inwazją fizyczną, chemiczną i mikrobiologiczną zmian atopowego zapalenia skóry^[16]. Może być stosowany w każdym wieku, zmniejsza stan zapalny skóry i zaczerwienienie oraz łagodzi świąd. Stosowanie go

na twarzy, w okolicy oczu i ust jest całkowicie bezpieczne. Preparat stosuje się 3 razy dziennie. Po wchłonięciu preparatu zalecane jest nałożenie emolientu. Badania in-vitro wykazały, że piętnastominutowa ekspozycja na roztwór ponadtlenkowy powoduje 90% redukcję wydzielania histaminy przez mastocyty^[17].

Trądzik

Trądzik zwyczajny jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa, zaliczamy do niej: nadprodukcję łoju i łojotok, zmiany w składzie sebum, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizację gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acne* oraz rozwój stanu zapalnego^[18]. Obecnie uważa się, że za powstawanie procesu zapalnego odpowiadają dwa główne czynniki: *P. acnes* oraz sebocyty i produkowany przez nie łoż^[19]. Głównym celem terapii trądziku jest złagodzenie objawów lub ich usunięcie oraz zapobieganie ich następstwom, bliznowaceniu i przebarwieniom pozapalnym. Kuracja wymaga systematyczności, jest przewlekła i trwa zazwyczaj wiele lat. Po jej zaprzestaniu z reguły obserwujemy nawrót zmian trądzikowych. Leczenie trądziku należy dostosować do jego postaci, stopnia nasilenia zmian skórnych oraz rozmieszczenia wykwitów^[20]. Tirado przeprowadził randomizowane 12 tygodniowe badanie z grupą kontrolną (placebo) porównujące leczenie trądziku za pomocą nadtlenu benzoilu oraz wodnego roztworu nadtlenu (super-oxidized solution-SOS)^[21]. Bardzo dobrą odpowiedź uzyskano u 23% pacjentów leczonych roztworem nadtlenu benzoilu i u 21% pacjentów leczonych nadtlakiem benzoilu; dobrą u 54% leczonych roztworem nadtlenu i 50% leczonych nadtlakiem benzoilu. Podchloryn nie powodował żadnych efektów ubocznych, podczas gdy dla nadtlenu benzoilu stwierdzono pieczenie, szczypanie, zaczerwienie-

nie, wysuszenie oraz złuszczenie naskórka. Nadmienić należy, że podchloryn (Gramaderm™) mogą być wykorzystywane w leczeniu postaci grudkowo-krostkowej trądziku.

Piśmiennictwo:

1. Zapalenia brzegów powiek – kwas podchloryny. <https://edukacjapodyplomowaokulisty.pl/zapalenia-brzegow-powiek-kwas-podchloryny/>.
2. Arabska-Przedpelska B., Pawlicka H. Współczesna endodoncja w praktyce. Bestom DENTOnet.pl 2011; 233-4.
3. Katarzyńska-Konwa M., Obersztyn I. Podchloryn sodu – w poszukiwaniu idealnego antyseptyku. Medical Tribune Stomatologia, 2015, 11.
4. Torabinejad M., Walton R.E. Endodontics principles and practice. Saunders Elsevier 2009; 263-4.
5. Hryniewiecka L., Wesołowski P., Tuderek-Sobocińska G., Wojtowicz A. Complications arising from the incorrect use of sodium hypochlorite – description of clinical cases. J Stoma 2013; 66,2:270-80.
6. Jalsowska M. Leczenie ran i blizn. Wiad. Derm. 2019, 2: 30-34.
7. Sopata M., Banasiewicz T., Kucharzewski M. i wsp. Nowoczesne metody leczenia i oczyszczania trudno gojących się ran. Leczenie Ran 2011; 17(4):147-150.
8. Landsman A., Blume P., Jordan A. et al. Open-label, Three-arm Pilot Study of the Safety and Efficacy of Topical Microcyn Rx Wound Care versus Oral Levofloxacin versus Combined Therapy for Mild Diabetic Foot Infections. Journal of the American Podiatric Medical Association 2011, 101: 6.
9. Dharap S.B. et al. Efficacy and Safety of Oxum in Treatment of the Venous Ulcer. Journal of Indian Medical Association 2008, 106:326-30.
10. Microdacyn. Rodzina produktów do płukania ran o działaniu antybakteryjnym. Źródło: <https://kikgel.com.pl/produkty/microdacyn/>.
11. Gold M.H., Andriessen A., Dayan S.H., Fabi S.G., Lorenc Z.P., Berg M.H.H. Hypochlorous acid gel technology – Its impact on postprocedure treatment and scar prevention. J Cosmet Dermatol, 2017, 16(2):162-167.
12. Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A. i wsp. Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Postep Derm Alergol 2015; XXXII(4): 1-11.
13. Miejscowo stosowane preparaty zawierające mometazon w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Aesthetica 2019, 2: 70, 72-74.
14. Źródło: <https://ptca.pl/choroby-atopowe/kapiek-podchlorynowa-w-azs>.
15. Zoe Diana Draelos Antipruritic hydrogel for the treatment of atopic dermatitis: an open-label pilot study Cutis 2012 Aug;90(2):97-102.
16. Źródło: <https://kikgel.com.pl/produkty/peciacyn/#charakterystyka-peciacyn>.
17. Medina-Tamayo J., Sanchez-Miranda E., Super-oxidized solution inhibits IgE-antigen-induced degranulation and cytokine release in mast cells, Int. Immunopharmacology, 2007, 7:1013-1024.
18. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł. Trądzik zwyczajny: patogenezę i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl Dermatol 2012, 99:649-673.
19. Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C.: An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinology 2011, 3, 41-49.
20. Jalsowska M., Adamska K., Adamski Z. Farmakoterapia trądziku z wykorzystaniem preparatów miejscowych i ogólnych jednoskładnikowych. Aesthetica, 2015, 3:24-32.
21. Tirado A. Efficacy and tolerance of superoxidized solution in the treatment of mild to moderate inflammatory acne. A double-blinded, placebo- controlled, parallel-group, randomized, clinical trial Journal of Dermatological Treatment 2009, 20(5):289-92.

dr n. med. Anna Stańkowska

Pro Familia Poradnia Lekarska Wielospecjalistyczna w Katowicach

Preparaty złożone i wielowitaminowe jako uzupełnienie miejscowej terapii trądziku zwyczajnego

Trądzik zwykły, zwany także trądzikiem pospolitym (łac. *acne vulgaris*) jest jednym z najczęstszych schorzeń diagnozowanych w codziennej praktyce dermatologicznej. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych choroba występuje u ponad 50 milionów osób^[1,2]. *Acne vulgaris* dotyczy głównie ludzi młodych, ze szczytem zachorowania między 14. a 17. r.ż. u kobiet i 16. a 19. r.ż. u mężczyzn^[3,4]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania tego schorzenia także u osób dorosłych. Może ono dotyczyć nawet 5% kobiet i 1% mężczyzn po 40. roku życia^[2].

Etiopatogeneza

Trądzik zwykły jest schorzeniem ludzkich jednostek włosowo-łojowych o złożonej etiopatogenezie. Wiadomo, że za rozwój choroby odpowiadają cztery główne czynniki: zwiększona produkcja łoju i łojotok, hiperkeratoza przewodów wyprowadzających i ujść gruczołów łojowych, kolonizacja gruczołów łojowych przez bakterię *Cutibacterium acnes* (poprzednia nazwa *Propionibacterium acnes*) oraz rozwój reakcji zapalnej^[4-6]. Dokładna sekwencja tych zdarzeń nie została jeszcze wyjaśniona. Jednak bardzo liczne badania przeprowadzone w ciągu ostatnich lat pozwoliły wysunąć wniosek, że procesy zapalne i immunologiczne poprzedzają zaburzenia rogowacenia^[4].

Cutibacterium acnes (*C. acnes*) jest Gram-dodatnią, komensaliczną, beztlenową bakterią, bytującą w obrębie mieszków włosowych^[3]. Wydziela enzymy – lipazy, hialuronidazy oraz proteazy, aktywujące komórki układu immunologicznego^[7]. Pod wpływem lipazy dochodzi do rozkładu triglicerydów do wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids*, FFA), które z kolei nasilają wytwarzanie peptydowych antybiotyków (*antimicrobial peptides*, AMPs), przez co przyczyniają się do rozwoju odpowiedzi zapalnej^[8]. Co więcej, *C. acnes* wywołuje i podtrzymuje reakcję zapalną między innymi poprzez stymulację wydzielania czynników prozapalnych – cytokin, metaloproteinaz czy aktywacji receptorów TLR (*Toll-like receptors*)^[9].

W etiopatogenezie trądziku pospolitego odgrywają rolę zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Nie jest znany dokładny model dziedziczenia, najprawdopodobniej wiele genów jest odpowiedzialnych za występowanie tej jednostki dermatologicznej^[10]. U chorych z *acne vulgaris* wykazano nadekspresję ponad 200 genów, w tym genów kodujących metaloproteiny I i 4, interleukinę 8, ludzką β -defensynę 4, granzym B oraz receptory TLR-2. Co więcej, zaobserwowano cięższy przebieg schorzenia u pacjentów, których rodzice w podobnym wieku mieli trądzik^[3,11].

Do czynników mogących zaostrić zmiany chorobowe zaliczamy między innymi: okres przedmiesiączkowy (60-70% kobiet), warunki socjoekonomiczne, narażenie na stres, dietę, zaburzenia snu, palenie papierosów czy ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe. Ponadto nieprawidłowa pielęgnacja skóry z nadmiernym myciem, stosowanie kosmetyki, leki (steroidy anaboliczne, glikokortykosteroidy, barbiturany, niektóre leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwdepresyjne, witamina B₁₂) czy korzystanie z basenów z wodą chlorowaną także mogą nasilać objawy^[4,10-12].

Obraz kliniczny i lokalizacja zmian chorobowych

Trądzik zwykły jest przewlekłą dermatozą zapalną zajmującą okolice łojotokowe. Zmiany chorobowe najczęściej występują na twarzy – czoło, nos, broda (tzw. strefa T), następnie na plecach, z kolei najrzadziej na klatce piersiowej. Mogą także obejmować skórę kończyn, zwłaszcza ramion, a także pośladki^[3,4]. Tymczasem u osób dorosłych wykwyty zlokalizowane są głównie w 1/3 dolnej części twarzy, ze szczególnym uwzględnieniem linii żuchwy, brody, szyi oraz górnej części tułowia i pleców (tzw. strefa U)^[13].

Acne vulgaris charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym. Zmiany choro-

bowe rozpoczynają się od powstania tzw. mikrozaskórnika w obrębie jednostki włosowo-łojowej, który z kolei może ulegać przekształceniom do postaci zaskórnika, grudki, a następnie krosty. W cięższych postaciach choroby mogą tworzyć się torbiele, nacieki guzowate, a w niektórych przypadkach dochodzi do powstawania szpecących blizn i przebarwień pozapalnych^[14].

Wyróżnia się następujące postaci trądziku zwykłego^[4]:

- zaskórnikowy (*acne comedonica*),
- grudkowo-krostkowy (*acne papulopustulosa*),
- ropowiczy (*acne phlegmonosa*, *acne nodulocystica*, a także *acne conglobata*),
- bliznowcowy (*acne keloida*).

Rzadziej występują: trądzik piorunujący (*acne fulminans*), a także trądzik z wydrapania (*acne excoriée*).

Leczenie

Celem leczenia trądziku pospolitego jest likwidacja lub złagodzenie objawów chorobowych, a także zapobieganie procesowi bliznowacenia^[4]. Terapia wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta, z uwzględnieniem wieku, płci, obrazu klinicznego, stopnia nasilenia zmian skórnych, chorób współistniejących, a także wcześniejszego leczenia^[2,14]. Bardzo ważna jest odpowiednia komunikacja z pacjentem, wyjaśnienie istoty schorzenia, jego przyczyn i omówienie czynników mogących zaostrić przebieg, co bez wątpienia poprawi współpracę oraz stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich^[15]. Około 60% pacjentów z *acne vulgaris* nie wymaga leczenia ogólnego, a jedynie terapii preparatami do stosowania miejscowego na skórę^[4]. W leczeniu zewnętrznym stosuje się przede wszystkim: retinoidy, antybiotyki, nadtlenek benzoilu oraz kwas azelainowy.

Retinoidy miejscowe

Retinoidy są to syntetyczne pochodne witaminy A. W leczeniu trądziku pospolitego wykorzystywane są retinoidy należące do I generacji (tretynoina, izotretynoina, retinaldehyd) oraz III generacji (tazaroten i adapalen). Mechanizm działania tych leków związany jest z ich powinowactwem do receptorów jądrowych RAR i RXR. Preparaty te wykazują silne działanie keratolityczne i przeciwzaskórnikowe, dodatkowo normalizują keratynizację i ułatwiają ewakuację łoju. Mają także właściwości przeciwzapalne (tretynoina, adapalen). Co więcej, zwiększają penetrację innych leków stosowanych w terapii trądziku (np. nadtlenek benzoilu czy antybiotyki stosowane miejscowo). Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, retinoidy miejscowe stosuje się na cały obszar zajęty procesem chorobowym, raz dziennie (zazwyczaj wieczorem), ze względu na możliwą fotonadwrażliwość. Działanie to umożliwia ewakuację mikrozaskórników i zapobiega dalszemu rozwojowi wykwitów chorobowych. Do działań niepożądanych stosowanej terapii należy przede wszystkim *ro-dermatitis*, czyli podrażnienie skóry charakteryzujące się występowaniem rumienia, pieczenia, świądu, złuszczeniem i suchością skóry, a także nadwrażliwością na promieniowanie słoneczne. Do rzadziej występujących skutków ubocznych należą: zaburzenia pigmentacji (hipo- lub hiperpigmentacja), a także wyprysk kontaktowy^[3,4].

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu (BPO) ma właściwości przeciwbakteryjne, keratolityczne, przeciwzaskórnikowe, a także przeciwzapalne. Na skutek jego rozkładu dochodzi do uwolnienia tlenu jako produktu ubocznego, co hamuje rozwój beztlenowych bakterii *C. acnes*. Może być stosowany w monoterapii, w le-

czeniu skojarzonym (z klindamycyną lub adapalenem) albo w leczeniu naprzemiennym. Jego zaletą jest brak powstawania lekooporności, pomimo długotrwałej terapii. Należy pamiętać o jego silnych właściwościach drażniących, a także zdolności do odbarwiania tkanin czy włosów. BPO jest dostępny w Polsce w stężeniach 4-10% w postaci kremów, żeli i roztworów do aplikacji 1-2 razy dziennie^[3,4,14].

Antybiotyki

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego najczęściej rekomendowanymi antybiotykami do stosowania miejscowego w terapii *acne vulgaris* są klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węgiel erytromycyny. Z kolei detreomycyna, neomycyna, oksytetracylina czy tetracyklina nie są zalecane^[4].

Klindamycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów, półsyntetyczną fluoropochodną linkomycyny. Ma właściwości bakteriostatyczne, a w wysokich stężeniach bakteriobójcze^[2,3,16]. Mechanizm jej działania polega na łączeniu się z podjednostką 50S rybosomu i hamowaniu syntezy białek^[2,10]. Spektrum aktywności obejmuje bakterie Gram-dodatnie, w tym *C. acnes*, a także beztlenowe bakterie Gram-ujemne. Preparaty klindamycyny stosowane miejscowo w leczeniu *acne vulgaris* w postaci płynu, emulsji czy żelu, zalecane są u dzieci powyżej 12 roku życia oraz u osób dorosłych dwa razy na dobę (rano i wieczorem) albo raz na dobę w połączeniu z innym preparatem – nadtlenkiem benzoilu czy retinoidami^[2,3]. Preparat w postaci żelu dostępny w butelce z pompką (spray), ułatwia leczenie zmian w obrębie skóry owłosionej głowy oraz obszarów bardziej rozległych, zlokalizowanych np. na klatce piersiowej czy plecach. Taki sposób nakładania leku jest szybszy i wygodniejszy dla pacjenta, ale także bardziej higie-

niczny, ze względu na bezdotykową aplikację^[2,16,17]. Preparaty miejscowe klindamycyny są dobrze tolerowane, a objawy uboczne obserwuje się rzadko. U niektórych pacjentów może wystąpić podrażnienie i świąd skóry, przesuszenie lub przetłuszczenie skóry, wyprysk kontaktowy czy zapalenie mieszków włosowych^[2,3,18].

Erytromycyna jest antybiotykiem z grupy makrolidów, mającym właściwości bakteriostatyczne. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu syntezy białek na skutek wiązania z podjednostką 50S rybosomu. Wykazuje aktywność przede wszystkim przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, w tym *C. acnes*, a także niektórym bakteriom Gram-ujemnym^[3,10,18].

Cykliczny węglan erytromycyny jest pochodną erytromycyny posiadającą lepsze właściwości farmakokinetyczne. Wykazuje dwu- lub trzykrotnie silniejsze działanie niż erytromycyna. Co więcej, ma trzykrotnie dłuższy okres półtrwania, mniejsze minimalne stężenie hamujące. Dodatkowo charakteryzuje się wyższą aktywnością w środowisku kwaśnym^[4,18,19].

Miejscowe preparaty erytromycyny, a także cyklicznego węglanu erytromycyny są dobrze tolerowane przez pacjentów. Objawy uboczne obserwowane są rzadko, pod postacią rumienia, świądu, nadmiernego przesuszenia i złuszczenia naskórka czy też podrażnienia skóry w miejscu aplikacji leku^[3,18]. W Polsce dostępne są preparaty erytromycyny w postaci maści i roztworu 2-4% oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci 2,5% żelu i roztworu do stosowania miejscowego na skórę. W preparatach złożonych 2% erytromycyna występuje w połączeniu z 0,05% izotretynoiną, z kolei 4% erytromycyna w połączeniu z 0,025% tretynoiną czy z 1,2% octanem cynku^[4,18].

Po zastosowaniu preparatów antybiotykowych widoczne jest szybkie ustępowanie grudek i krost, dlatego wskazane są w leczeniu postaci zaskórnikowo-grudkowo-krost-

kowej trądziku, bez obecności cyst i przetok. Powodują ograniczenie miejscowego stanu zapalnego, hamują chemotaksję neutrofilów, zmniejszają produkcję cytokin oraz funkcje makrofagów. Co więcej, redukują liczbę *C. acnes* w obrębie gruczołów łojowych, co z kolei ma wpływ na zmniejszenie aktywności lipaz bakteryjnych^[4].

Ze względu na przewlekły charakter *acne vulgaris*, dobrą tolerancję leczenia, a także rzadkie występowanie skutków ubocznych, miejscowe preparaty antybiotykowe są chętnie, długotrwale i często stosowane przez chorych. Postępowanie takie przyczynia się do rozwoju antybiotykooporności, co skutkuje zmniejszeniem odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie, wydłuża czas trwania terapii, a nawet przyczynia się do nawrotu choroby^[18]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, w celu uniknięcia rozwoju antybiotykooporności, nie zaleca się stosowania antybiotyków miejscowych w monoterapii, zarówno w fazie aktywnego leczenia, jak i w leczeniu podtrzymującym, a także w połączeniu z antybiotykami doustnymi, szczególnie o różnym mechanizmie działania. Czas trwania terapii nie powinien trwać dłużej niż 12 tygodni, a ich aplikację należy przerwać w przypadku ustąpienia zmian zapalnych. Aktualnie zalecane jest stosowanie terapii antybiotykowej w skojarzeniu (lub naprzemiennie) z preparatami miejscowymi – nadtlenkiem benzoilu, retinoidami czy preparatami cynku. Korzystne jest stosowanie terapii naprzemiennej z zastosowaniem miejscowego antybiotyku dwa razy na dobę (rano i wieczorem) oraz nadtlenku benzoilu czy retinoidu (na noc). Postępowanie według takiego schematu ogranicza występowanie lekooporności, a także zwiększa tolerancję leczenia, dodatkowo skracając czas trwania terapii. Kolejną zaletą kuracji naprzemiennej jest jej indywidualizacja, czyli możliwość dostosowania dawkowania poszczególnych składników do

potrzeb skóry danego pacjenta. Z kolei w przypadku stosowania preparatów złożonych występują one w konkretnym stężeniu, co może okazać się zbyt silne, powodując podrażnienia skóry, albo zbyt słabe, nie dając oczekiwanego efektu terapeutycznego^[3,4,18,19].

W tabeli I przedstawiono zarejestrowane i dostępne w Polsce łączone preparaty przeciwtrądzikowe do stosowania miejscowego, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego^[4]. Celowość wprowadzenia preparatów łączonych wynika między innymi z synergistycznego działania poszczególnych składników, co bez wątpienia zwiększa skuteczność leczenia, a ponadto możliwa jest lepsza współpraca ze strony pacjenta. Kuracja preparatami złożonymi jest wygodna dla chorego i obarczona nielicznymi, przemijającymi działaniami niepożądanymi. Zgodnie z zaleceniami wysoką skuteczność zapewnia aplikacja tych preparatów raz dziennie^[4,19].

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia lekooporności zaleca się także stosowanie terapii naprzemienniej, która polega na robieniu kilkudniowych przerw w aplikacji na skórę miejscowych antybiotyków, podczas których stosuje się retinoidy albo nadtlenek benzoilu^[19].

Kwas azelainowy

Kwas azelainowy jest lekiem mającym działanie przeciwbakteryjne (wobec *C. acnes*, a także *S. epidermidis*), przeciwzapalne, przeciwłojotokowe (ogranicza konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu na skutek hamowania 5 α -reduktazy), odbarwiające, a także słabo keratolityczne. Od lat zaliczany jest do klasycznych leków stosowanych w terapii łagodnego i umiarkowanego trądziku grudkowo-krostkowego. Niewątpliwą zaletą preparatu jest to, że nie wywołuje zjawiska antybiotykooporności, dlatego może być stosowany w monoterapii. Preparaty zawie-

rające kwas azelainowy cechują się dobrą tolerancją, a z uwagi na niski potencjał drażniący często są stosowane u pacjentów ze skórą suchą, wrażliwą i atopową lub w trądziku u osób dorosłych. Co więcej, ze względu na działanie odbarwiające na skutek hamowania melanogenezy, znalazły zastosowanie w terapii przebarwień pozapalnych. Kwas azelainowy dostępny jest w postaci kremów i żeli w stężeniu 15-20%. Aplikuje się go na skórę 2 razy dziennie (rano i wieczorem)^[3,4,9].

U pacjentów z *acne vulgaris* o nasileniu umiarkowanym i ciężkim wskazane jest włączenie leczenia ogólnego. Tego typu terapię można także zastosować w sytuacji mniejszego nasilenia zmian, kiedy chorobie towarzyszy istotne obniżenie jakości życia pacjenta, a także w przypadkach kiedy wykwity ustępują z pozostawieniem blizn, bliznowców czy przebarwień pozapalnych. W leczeniu ogólnym znalazły zastosowanie retinoidy, antybiotyki i leki hormonalne^[4].

Dieta i suplementacja

Rola diety w etiopatogenezie trądziku zwykłego jest tematem szeroko dyskutowanym w piśmiennictwie, jednak wyniki badań często nie są spójne. Jak dotąd, nie zostały opracowane jednoznaczne zalecenia dietetyczne dla pacjentów.

W indukowaniu oraz nasileniu zmian skórnych w przebiegu *acne vulgaris* może mieć znaczenie stosowanie tzw. diety zachodniej, charakteryzującej się zwiększoną zawartością węglowodanów o wysokim inde-

Tab. 1. Dostępne w Polsce miejscowe łączone preparaty przeciwtrądzikowe^[4].

nadtlenek benzoilu 5% + klindamycyna 1%
nadtlenek benzoilu 2,5% + adapalen 0,1%
tretynoina 0,025% + erytromycyna 4%
izotretynoina 0,05% + erytromycyna 2%
erytromycyna 4% + octan cynku 1,2%

ksie glikemicznym, produktów mlecznych, orzechów i czekolady, a ubogiej z kolei w wielonienasycone kwasy tłuszczowe^[6].

Coraz więcej jest dowodów na to, że stosunek dostarczanych w diecie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 pełni ważną rolę w modulowaniu reakcji zapalnej. Kwasy omega-6, wykazujące działanie prozapalne, zwiększają ryzyko występowania zmian trądzikowych. Z kolei, kwasy tłuszczowe omega-3 mające właściwości przeciwzapalne, pozytywnie wpływają na stan skóry^[20]. Wykazano, że osoby z trądzikiem zwykłym stosujące dietę bogatą w ryby i owoce morza miały mniejszą liczbę zaskórników, grudek, krost, cyst, a także stopień przetłuszczania skóry. Oddziaływanie oleju rybiego na zmniejszenie stanu zapalnego polega na hamowaniu przez zawarty w nim kwas eikozapentaenowy (*eicosapentaenoic acid* – EPA) konwersji kwasu arachidonowego do leukotrienu B₄, który ma właściwości prozapalne i nasila produkcję łoju. Podobne działanie jak EPA zawarty w oleju rybim, ma kwas γ -linolenowy z oleju z ogórecznika (*γ -linolenic acid* – GLA)^[6]. Źródłem pokarmowych kwasów EPA i DHA (kwasu dokozaheksaenowego) są ryby morskie (makrela, łosoś, dorsz), a także tran. Z kolei kwas α -liponowy (ALA) występuje między innymi w nasionach szalwii hiszpańskiej (nasiona Chia), nasionach Inu, orzechach włoskich czy olejach roślinnych (oliwa z oliwek, olej rzepakowy)^[6,21].

Na uwagę zasługuje fakt, że niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych może mieć wpływ na zagęszczenie łoju, efektem czego jest zaczerwienie gruczołów łojowych, co przyczynia się pośrednio do nadmiernego rogowacenia i powstawania zaskórników^[6].

Spożywanie pokarmów o wysokim indeksie glikemicznym powoduje wzrost stężenia insuliny i wydzielanie hormonu wzrostu, w wyniku czego dochodzi do nadprodukcji

insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I, *insulin-like growth factor-I*)^[6]. Stwierdzono, że u kobiet chorujących na trądzik zwykły stężenie IGF-I koreluje z nasileniem zmian^[4]. IGF-I stymuluje wzrost, różnicowanie oraz regenerację komórek, a zwłaszcza tkanki łącznej^[6]. Co więcej, wykazano, że mleko (będące produktem insulinotropowym, mającym wysoki indeks glikemiczny) zwiększa stężenie wolnego IGF-I oraz proporcję IGF-I/IGFBP-3 (IGFBP-3, *insulin-like growth factor binding protein-3*, białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu-3). Hiperinsulinemia spowodowana stosowaniem diety wysokoglikemicznej zmniejsza stężenie IGFBP-3, a tym samym zwiększa biodostępność IGF-I^[20,22,23]. Hiperinsulinemia i zwiększone wytwarzanie IGF-I nasilają lipogenezę, rozrost sebocytów, pobudzają wydzielanie łoju, a także stymulują produkcję androgenów, które, jak wiadomo, również odgrywają rolę w etiopatogenezie trądziku zwykłego^[6,22].

W osoczu pacjentów z *acne vulgaris* stwierdzono niższe stężenia witamin A i E w porównaniu z grupą kontrolną^[24]. Z kolei Lim i wsp. wykazali, że u chorych z trądzikiem zwykłym częściej obserwuje się niedobór witaminy D. Co więcej, wykryto zależność między stężeniem 25(OH)D a stopniem nasilenia zmian chorobowych, szczególnie występowaniem wykwitów zapalnych. Autorzy uzyskali poprawę stanu klinicznego u pacjentów po codziennej suplementacji witaminy D w dawce 1000 IU^[25]. Przede wszystkim witamina D jest odpowiedzialna za prawidłowe funkcjonowanie układu kostnego, ale ma wpływ także na skórę poprzez zmniejszanie produkcji łoju. Ponadto hamuje rozrost *C. acnes*, co może być wykorzystane w terapii^[26].

W innym badaniu porównano stężenie cynku w surowicy osób z trądzikiem pospolitym i zdrową grupą kontrolną. U chorych z *acne vulgaris* stężenie tego pierwiastka śladowego okazało się niższe, jednak nie była to

różnica istotna statystycznie. Mimo to stwierdzono, iż istnieje zależność między stężeniem tego mikroelementu a stopniem zaawansowania zmian skórnych. Stężenie cynku było istotnie obniżone wśród pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego trądziku^[27]. Cynk jest jednym z najważniejszych pierwiastków śladowych w organizmie człowieka, odgrywającym rolę w wielu procesach biologicznych. Bierze udział w metabolizmie kwasów nukleinowych, w biosyntezie białek, DNA i RNA. Pełni rolę w ekspresji genów, wpływa na strukturę i funkcje błon komórkowych. Jego obecność jest niezbędna w procesie podziałów komórkowych, a także w różnicowaniu powstających komórek. Jest potrzebny w utrzymaniu odpowiedniego stężenia witaminy A w osoczu, dba o prawidłowe funkcjonowanie skóry i błon śluzowych. Wpływa na układ immunologiczny, odgrywa rolę w procesach odpornościowych. Uczestniczy w homeostazie, bierze udział w procesie apoptozy czy starzeniu organizmu. Ma działanie przeciwutleniające i hamuje utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych. Ponadto pełni rolę w utrzymaniu równowagi jonowej pierwiastków śladowych w organizmie: magnezu, miedzi, manganu czy selenu^[28,29]. Co więcej, udowodniono, że cynk wykazuje działanie bakteriostatyczne w stosunku do *C. acnes*, ze względu na hamowanie chemotaksji i zmniejszenie produkcji czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α)^[17,26]. Doustne preparaty cynku działają wspomagająco w leczeniu zmian skórnych w przebiegu *acne vulgaris*. Jednak jego wysokie dawki mogą obniżać stężenie miedzi w organizmie, co z kolei może być wskazaniem do włączenia suplementacji tego pierwiastka^[17].

U pacjentów z trądzikiem pospolitym wykryto również obniżone stężenie selenu. Michaëlsson i wsp. wykazali, że stosowanie selenu i witaminy B₁₂ w dawce 400 µg i 20 mg odpowiednio przez okres 12 tygodni

wpływa korzystnie na stan skóry, szczególnie u chorych z wyjściowo niskim stężeniem selenozależnej peroksydazy glutationowej^[30]. Selen jest składnikiem wielu białek enzymatycznych, z tego powodu wchodzi w skład różnych szlaków biochemicznych. Stanowi centrum aktywne dla reakcji utleniania i redukcji (redoks), ma zdolność rozkładania nadtlenu wodoru, nadtlenków lipidowych, a także fosfolipidowych i przekształcania ich do produktów nieszkodliwych, takich jak woda i alkohole. Niedobór tego mikroelementu może powodować zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego, zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej^[31].

Witamina C, czyli kwas L-askorbinowy, jest najbardziej znanym antyoksydantem. Występuje naturalnie w skórze, jednak pod wpływem promieniowania ultrafioletowego, dymu papierosowego czy zanieczyszczeń powietrza jest szybko rozkładana. Pełni bardzo ważne funkcje w metabolizmie skóry. Bierze udział w syntezie kolagenu, odgrywa rolę w procesie dojrzewania i regeneracji tkanki łącznej, zwiększa gęstość skóry właściwej, a także poprawia jej elastyczność. Dodatkowo hamuje aktywność MMP-1, enzymu z klasy metaloproteinaz, rozkładających kolagen i elastynę, czyli białek odpowiadających za jędrność skóry^[20]. Korzystnie wpływa na likwidację przebarwień skóry, ponadto poprawia jej sprężystość i uwodnienie^[26]. Odgrywa też rolę w procesie gojenia ran czy oparzeń słonecznych^[20]. Kwas L-askorbinowy jest wysoce aktywną biologicznie cząsteczką, pełniącą wiele innych funkcji, między innymi: bierze udział w syntezie hormonów i transmitterów (np. noradrenalina), zwiększa przyswajanie żelaza niehemowego oraz wapnia, odgrywa rolę w biosyntezie karnityny^[32].

Wykazano, że suplementy diety, zawierające w swoim składzie substancje takie jak: cynk, miedź, kwas foliowy, niacynę, a także witaminę B₆ mogą zmniejszać nasilenie zmian zapalnych w przebiegu *acne vulgaris*^[17].

Witamina PP (niacyna, witamina B₃) w preparatach farmaceutycznych może także występować pod nazwą kwasu nikotynowego czy nikotynamidu. Odgrywa istotną rolę w terapii trądziku pospolitego poprzez zmniejszanie wydzielania łoju. Dodatkowo ma właściwości przeciwzapalne i złuszczone – podobnie jak witamina D może hamować rozwój *C. acnes*^[26].

Laktoferyna jest glikoproteiną po raz pierwszy wykrytą w mleku kobiet. Jest podobna do transferyny i wiąże żelazo z 250-krotnie większym od niej powinowactwem. Występuje przede wszystkim w swoich ziarnach neutrofilów, jak również w osoczu, ślinie, łzach, nasieniu czy różnych wydzielinach śluzowo-surowiczych. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, na skutek wiązania jonów Fe³⁺, niezbędnych do życia bakterii. Ponadto działa bakteriobójczo na niektóre bakterie, a dodatkowo, ze względu na swoje właściwości, hamuje wzrost pewnych grzybów^[33]. Mueller i wsp. wykazali, że doustna suplementacja laktoferyny u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego trądziku jest dobrze tolerowana i może przyczynić się do poprawy stanu klinicznego^[34]. Z kolei w innym badaniu potwierdzono, że stosowanie laktoferyny, witaminy E i cynku redukuje liczbę zmian chorobowych w trądziku o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego^[35].

Stwierdzono, że picie zielonej herbaty może przyczynić się do poprawy stanu miejscowego u pacjentów z *acne vulgaris*. W zielonej herbacie występuje galusan epigallokatechiny, polifenol, który ma działanie przeciwzapalne^[6]. Co więcej, inne preparaty pochodzenia roślinnego, jak na przykład wyciąg z fiołka trójbarwnego (*Viola tricolor*) czy mniszka lekarskiego (*Taraxacum officinale*) mogą wspomagać proces leczenia^[17]. W piśmiennictwie zwraca się także uwagę na korzystne działanie flawonoidów występujących w pokrzywie, skrzypie polnym i bratkach na syntezę kolagenu, zmniejszenie

wydzielania łoju, a także stanu zapalnego^[6]. Z kolei resweratrol znajdujący się w skórcie czerwonych winogron, czerwonym winie, morwie czy orzeszkach ziemnych może być kolejną obiecującą terapią przeciwutleniającą dla pacjentów z *acne vulgaris*. W badaniach wykazano jego działanie bakteriobójcze w stosunku do *C. acnes*^[36].

Coraz więcej jest dowodów na to, że dieta odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie trądziku pospolitego. Ilość, jakość, a także sposób przygotowywania posiłków może różnorodnie wpływać na stan skóry. Na rynku dostępne są suplementy zawierające w swoim składzie różne witaminy, mikroelementy czy wyciągi roślinne (np. z fiołka trójbarwnego, mniszka lekarskiego, ziela werbeny czy zielonej herbaty), co może być pomocne w terapii. Należy jednak zaznaczyć, że tego typu preparaty nie mogą zastąpić zdrowej, zrównoważonej diety o niskim indeksie glikemicznym, bogatej w warzywa i owoce.

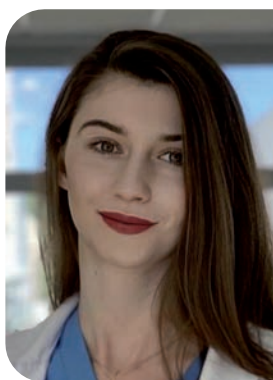
Podsumowanie

Trądzik zwykły jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry o złożonej, wieloczynnikowej etiopatogenezie. Większość pacjentów nie wymaga leczenia ogólnego, a jedynie terapii preparatami miejscowymi (retinoidy, antybiotyki, nadtlenek benzoilu czy kwas azelainowy). Niezależnie od zastosowanego leczenia, dieta powinna być postrzegana jako ważny element terapii, a także jako czynnik mogący odgrywać rolę w zainicjowaniu oraz nasilaniu zmian chorobowych.

Piśmiennictwo:

1. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. i inni. Guidelines of care for the management of *acne vulgaris*. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 945- 973.
2. Mazur M. Rola klindamycyny w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego. *Aesthetica* 2016; 5: 40-45.
3. Maj J., Jankowska-Konsur A. Preparaty jednoskładnikowe w leczeniu trądziku zwykłego. *One-compo-*

- nent formulations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologia Praktyczna* 2016; 4: 1-4.
4. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A. i inni. Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012; 99: 649-673.
 5. Jonkisz A., Bartosińska J., Krasowska D. Miejscowe leczenie trądziku pospolitego – leczenie skojarzone kontra monoterapia. *Aesthetica* 2018; 2: 26-32.
 6. Kowalska H., Sysa-Jędrzejowska A., Woźniacka A. Role of diet in the aetiopathogenesis of acne. Rola diety w etiopatogenezie trądziku. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 51-62.
 7. Harder J., Tsuruta D., Murakami M., Kurokawa I. What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris? *Exp Dermatol* 2013; 22: 386-391.
 8. Das S., Reynolds R.V. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 479-488.
 9. Sicińska J. Kwasy azelainowy i laktobionowy w leczeniu miejscowym trądziku zwykłego. *Aesthetica* 2017; 2: 22-27.
 10. Maćkowska A., Narbutt J., Lesiak A. Rola jednoskładnikowych antybiotyków w indywidualizacji leczenia trądziku pospolitego. *Aesthetica* 2019; 3: 18-26.
 11. Placek W., Romańska-Gocka K., Grzanka A. Leczenie miejscowe trądziku. Topical treatment of acne. *Przegl Dermatol* 2011; 98: 442-448.
 12. Kosmala A., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z., Żaba R. Pielęgnacja skóry trądzikowej w trakcie leczenia ogólnego i miejscowego. *Aesthetica* 2019; 2: 30-36.
 13. Bagatin E., Timpano D.L., Guadanhim L.R. i inni. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from Sao Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 428-435.
 14. Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A. Trądzik pospolity: leczenie miejscowe preparatami prostymi w terapii naprzemiennej. Acne vulgaris: topical treatment with simple preparations in alternating therapy. *Dermatologia Praktyczna* 2010; 4: 9-18.
 15. Ołasiński J. Przegląd miejscowych terapii trądziku pospolitego. *Aesthetica* 2019; 6: 42-47.
 16. Ring E. Miejscowa antybiotykoterapia w leczeniu trądziku zwyczajnego. *Aesthetica* 2017; 3: 50-53.
 17. Kopeć A. Leczenie trądziku ze szczególnym uwzględnieniem suplementacji oraz roli kładamacyzny w leczeniu miejscowym. *Aesthetica* 2020; 2: 68-72.
 18. Gerkowicz A., Krasowska D. Zastosowanie miejscowej antybiotykoterapii w leczeniu trądziku zwyczajnego. *Aesthetica* 2017; 1: 22-26.
 19. Placek W., Maciejewska-Radomska A. Leczenie miejscowe trądziku zwyczajnego. *Aesthetica* 2016; 1: 20-27.
 20. Placek W. Dieta w chorobach skóry. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2015.
 21. Dawidziak J., Balcerkiewicz M. Dieta jako uzupełnienie leczenia trądziku pospolitego (Acne vulgaris). Część II. Kwasy tłuszczowe, indeks glikemiczny, przetwory mleczne. Diet as supplement of Acne vulgaris therapy. Part II. Fatty acids, glycemic index, milk products. *FARMACJA WSPÓŁCZESNA* 2016; 9: 67-72.
 22. Ismail N.H., Manaf Z.A., Azizan N.Z. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol* 2012; 12:13.
 23. Kowalski Ł.M., Bujko J. Ocena potencjału biologicznego i klinicznego diety paleolitycznej. *Rocz Panstw Zakł Hig* 2012; 63: 9-15.
 24. El-Akawi Z., Abdel-Latif N., Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 430-434.
 25. Lim S.K., Ha J.M., Lee Y.H. i inni. Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: A Case- Control Study Combined with a Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161162.
 26. Dawidziak J., Balcerkiewicz M. Dieta jako uzupełnienie leczenia trądziku pospolitego (Acne vulgaris). Część I. Witaminy i minerały. Diet as supplement of Acne vulgaris therapy. Part I. Vitamins and minerals. *FARMACJA WSPÓŁCZESNA* 2016; 9: 1-5.
 27. Rostami Mogaddam M., Safavi Ardabili N., Maleki N., Soflaee M. Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 474108.
 28. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M. Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków. III. Cynk- składnik i aktywator enzymów. *Pol. Merk. Lek.*, 2009; XXVII, 161; 419-422.
 29. Mońka I., Wiechula D. Znaczenie cynku dla organizmu ludzkiego w aspekcie suplementacji tego pierwiastka. Importance of zinc for the human body in the aspect of zinc supplementation. *Ann. Acad. Med. Siles. (online)* 2017; 71: 314-325.
 30. Michaëlsson G., Edqvist L.E. Erythrocyte glutathione peroxidase activity in acne vulgaris and the effect of selenium and vitamin E treatment. *Acta Derm Venerol.* 1984; 64: 9-14.
 31. Ratajczak M., Gietka-Czernel M. Rola selenu w organizmie człowieka. The influence of selenium to human health. *Post N Med* 2016; XXIX(12): 929-933.
 32. Janda K., Kasprzak M., Wolska J. Witamina C – budowa, właściwości, funkcje i występowanie. *Pom J Life Sci* 2015; 61; 4: 419-425.
 33. Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W., Stokłosa T. Immunologia. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2012.
 34. Mueller E.A., Trapp S., Frentzel A. i inni. Efficacy and tolerability of oral lactoferrin supplementation in mild to moderate acne vulgaris: an exploratory study. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(4): 793-797.
 35. Chan H., Chan G., Santos J. i inni A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2017; 56(6): 686-690.
 36. Gawlikowska J. Wpływ sposobu żywienia oraz składników diety na rozwój i leczenie trądziku. *Aesthetica* 2018; 1: 70-75.



lek. Magdalena Żywiecka

¹Oddział Dermatologii COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku

Ordynator Oddziału: dr n. med. Maria Czubek,

²Wyższa Szkoła Zdrowia w Gdańsku

Zastosowanie krioterapii z wykorzystaniem ciekłego azotu w leczeniu łysienia plackowatego

Łysienie plackowate (łac. alopecia areata) jest chorobą autoimmunologiczną mediowaną przez limfocyty T CD4⁺ oraz CD8⁺ o złożonym podłożu genetycznym^[1,2]. Stanowi drugą najczęściej występującą przyczynę utraty włosów. Charakteryzuje się występowaniem ogniskowych, często przemijających, niebliznowacjących ubytków włosów. Najczęściej zajęta jest powierzchnia skalpu w okolicy ciemieniowej, czemu towarzyszyć może dodatkowo utrata włosów brody, brwi i rzęs^[3].

W zależności od typu wyróżniamy łysienie plackowate ogniskowe – najczęściej występujące, łysienie plackowate całkowite (łac. alopecia areata totalis), charakteryzujące się utratą włosów na skórze całej głowy oraz łysienie plackowate uogólnione (łac. alopecia areata universalis) – postać najrzadszą, gdzie występuje utrata owłosienia z całego ciała.

Rozpowszechnienie łysienia plackowatego wynosi 1 na 1000 osób i może dotyczyć zarówno osób dorosłych, jak i dzieci. Szacuje się, że szansa na zachorowanie w ciągu życia wynosi około 2% i nie wykazuje predylekcji do płci. Łysienie plackowate najczęściej rozpoznawane jest w trzeciej dekadzie życia i ustępuje samoistnie u 34-50% pacjentów w ciągu pierwszego roku od diagnozy. Natomiast u 14-25% pacjentów odnotowuje się progresję objawów^[4-6].

Łysienie plackowate wpływa negatywnie na jakość życia i wiąże się ze zwiększonym wzglę-

dem populacji ogólnym ryzykiem zachorowania na wybrane schorzenia psychiatryczne, takie jak: depresja, zaburzenia lękowe, fobie społeczne i zaburzenia paranoidalne. U osób chorych na łysienie plackowate obserwuje się również częstsze występowanie zmian atopowych, chorób tarczycy, cukrzycy, bielactwa, kolagenoz i chorób zapalnych jelit^[6-8].

Leczenie łysienia plackowatego zazwyczaj polega na stosowaniu glikokortykosteroidów w postaci preparatów miejscowych, iniekcji doogniskowych lub preparatów ogólnoustrojowych, zastosowania immunoterapii, leków o potencjale immunosupresyjnym (np. cyklosporyny A) oraz fotochemioterapii (PUVA). Skuteczność powyższych metod podparta jest jednak badaniami niskiej jakości, na co zwracają uwagę eksperci^[9]. Zastosowanie miejscowego minoksydylu nie ma jednoznacznie potwierdzonej skuteczności w leczeniu łysienia plackowatego^[10-12].

Jednym z mniej popularnych sposobów leczenia łysienia plackowatego jest zastosowanie miejscowej krioterapii z użyciem ciekłego azotu. Celem niniejszej pracy jest przegląd dotychczasowych badań z zastosowaniem powyższej metody.

Efekty leczenia łysienia plackowatego poprzez natryskiwanie ciekłego azotu po raz pierwszy przedstawili Huang i wsp. w swojej publikacji w 1986 roku^[13]. W swoim badaniu kliniczno-obserwacyjnym, na podstawie grupy 123 pacjentów, autorzy zwrócili uwagę na korzystne efekty terapeutyczne zastosowania ciekłego azotu. O samej możliwości leczenia łysienia plackowatego w ten sposób pisali już jednak wcześniej, bo w 1981 roku,

polscy badacze^[14]. Badanie przeprowadzone przez Lei i wsp. w 1991 roku potwierdzało tezę, że krioterapia przynosi korzystne rezultaty w leczeniu łysienia plackowatego przy jednocześnie niskim ryzyku działań niepożądanych^[15]. W 1991 roku koreańscy badacze wykazali odrost włosów u 89,5% pacjentów z łysieniem plackowatym, u których zastosowano 6 cykli leczenia ciekłym azotem^[16]. W badaniu opublikowanym 3 lata później przez Kim i wsp. wykazano z kolei skuteczność u 66,7% pacjentów poddanych sześciu cyklom miejscowej krioterapii^[17].

W 2014 roku Faghihi i wsp. opublikowali wyniki badania porównawczego przeprowadzonego na grupie 40 pacjentów,



URZĄDZENIA DO KRIOTERAPII



Kriostymulacja

KRIOPOL R

Przeznaczenie – do miejscowego wychładzania ciała strumieniem par azotu o temperaturze -130°C . Zabiegi takie stosowane są w celu uzyskania długotrwałego czynnego przekrwienia (3-4 godziny) i natychmiastowej reakcji przeciwbólowej utrzymującej się do 5 godzin.



Kriochirurgia

KRIOPOL K

Urządzenie przeznaczone jest do zamrażania tkanki poprzez bezpośredni kontakt z końcówką krioaplikatora lub bezpośredni natrysk ciekłym azotem o temperaturze -196°C .

Kriomedpol Sp. z o.o., ul. Warszawska 272, 05-082 Stare Babice
tel. 22 752 93 21, 22 733 19 05, fax: 22 752 93 21, +48 502 502 444
www.kriomedpol.pl, kriomedpol@kriomedpol.pl

UMOŻLIWIAMY BEZPŁATNE TESTOWANIE URZĄDZEŃ TEL. 502 502 444

gdzie wykazano zbliżoną skuteczność leczenia zmian powstałych w przebiegu łysienia plackowatego natryskami ciekłego azotu względem miejscowo stosowanego 0,05% klobetazolu. Odrost włosów obserwowano w przypadku 80% zmian poddanych krioterapii oraz 91,5% zmian leczonych miejscowym preparatem glikokortykosteroidowym i nie wykazano różnicy statystycznej pomiędzy dwiema ww. metodami leczenia^[18].

W badaniu opublikowanym przez Jun i wsp. w 2017 roku na grupie 19 pacjentów z ogniskami łysienia plackowatego występującymi po obu stronach skalpu porównano skuteczność działania miejscowego glikokortykosteroidu – 0,25% prednikarbatu (użyto go z jednej strony skóry głowy) względem tego samego sterydu w połączeniu z krioterapią. Po 4 miesiącach stosowania terapii odnotowano istotny klinicznie przyrost włosów po stronie, na której zastosowano glikokortykosteroid razem z krioterapią. Tam gdzie zastosowano jedynie sam preparat glikokortykosteroidowy nie obserwowano istotnie statystycznej różnicy przyrostu włosów względem stanu sprzed leczenia^[19].

Krioterapia może również stanowić skuteczne i bezpieczne uzupełnienie terapii w przypadku łysienia plackowatego obejmującego brwi. W badaniu opublikowanym w 2017 roku uzyskano znaczną poprawę u pacjentów podanych powierzchniowej krioterapii brwi między 3 a 5 miesiącem leczenia względem pacjentów nie otrzymujących leczenia^[20].

Badaniem obejmującym dotychczas największą grupę pacjentów jest praca opublikowana w 2016 roku przez Jun i wsp.^[21]. Przedstawiono w niej wyniki retrospektywnej analizy populacji 353 pacjentów, u których w przebiegu łysienia plackowatego zastosowano w latach 1993-2014 leczenie powierzchniową krioterapią. Po leczeniu ciekłym azo-

tem przez 3 miesiące stwierdzono poprawę u 60,9% pacjentów. Najlepszą reakcję na leczenie uzyskano, kiedy odstępy między sesjami wynosiły mniej niż 2 tygodnie.

W badaniu opublikowanym w tym roku poruszono istotny problem sposobu przeprowadzania zabiegu krioterapii. Dotychczas nie ustalono optymalnego czasu natrysku ciekłego azotu. Motaleb i wsp. na podstawie swojego randomizowanego badania przeprowadzonego na 75 pacjentach zasugerowali, że najskuteczniejszy czas natryskiwania zmian mieści się w przedziale 8-10 sekund^[22].

Na podstawie dostępnej wiedzy można przypuszczać, że zastosowanie krioterapii w leczeniu łysienia plackowatego, zwłaszcza we wczesnej fazie choroby, może stanowić skuteczne uzupełnienie standardowej terapii. W przypadku wyboru tej metody leczniczej, w oparciu o dostępną wiedzę warto zastosować 8-10 sekundowy natrysk ciekłego azotu na zmiany wcześnie rozpoznane. Poszczególne odstępy pomiędzy sesjami powinny być nie dłuższe niż 2 tygodnie, a samo leczenie powinno trwać minimum 3 miesiące.

Piśmiennictwo:

1. Barahmani, N. et al. Human Leukocyte Antigen Class II Alleles Are Associated with Risk of Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology* 128, 240-243 (2008).
2. Pratt, C. H., King, L. E., Messenger, A. G., Christiano, A. M. & Sundberg, J. P. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17011 (2017).
3. Guzmán-Sánchez, D. A., Villanueva-Quintero, G. D., Alfaro Alfaro, N. & McMichael, A. A clinical study of alopecia areata in Mexico: Correspondence. *International Journal of Dermatology* 46, 1308-1310 (2007).

4. Miteva, M. & Villasante, A. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *CCID* 397 (2015) doi:10.2147/CCID.S53985.
5. Gip, L., Lodin, A. & Molin, L. Alopecia areata. A follow-up investigation of out-patient material. *Acta Derm. Venereol.* 49, 180-188 (1969).
6. Tosti, A. Alopecia Areata and Comorbid Conditions Should We Screen Patients?: Comment on "Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated With Alopecia Areata in the United States". *JAMA Dermatol* 149, 794 (2013).
7. Koo, J. Y. M., Shellow, W. V. R., Hallman, C. P. & Edwards, J. E. Alopecia Areata and Increased Prevalence of Psychiatric Disorders. *Int J Dermatol* 33, 849-850 (1994).
8. Sharma, V. K., Dawn, G. & Kumar, B. Profile of Alopecia Areata in Northern India. *International Journal of Dermatology* 35, 22-27 (2007).
9. Messenger, A. G. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of alopecia areata 2012. *British Journal of Dermatology* 166, 916-926 (2012).
10. Vestey, J. P. & Savin, J. A. A trial of 1% minoxidil used topically for severe alopecia areata. *Acta Derm. Venereol.* 66, 179-180 (1986).
11. Price, V. H. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology* 16, 730-736 (1987).
12. Ranchoff, R. E., Bergfeld, W. F., Steck, W. D. & Subichin, S. J. Extensive alopecia areata: Results of treatment with 3% topical minoxidil. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 56, 149-154 (1989).
13. Huang, P., Huang, S. & Wei, G. One hundred twenty-three cases of alopecia areata treated with liquid nitrogen cryotherapy. *J Clin Dermatol* 15, (1986).
14. Machońko, T. & Grabowski, T. Leczenie łysienia plackowatego ciekłym azotem. *Przegl Dermatol* 65, 607-609 (1981).
15. Lei, Y. et al. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol* 127, 1851-1852 (1991).
16. Lee, B., Lee, W., Yoo, M. & Ahn, S. Cryotherapy of alopecia areata. *Korean Journal of Dermatology* 127, 1851-1852.
17. Kim, T., Kim, D. & Kim, S. Effect of cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Korean J Dermatol* 32, 421-426 (1994).
18. Faghihi, G. & Radan, M. Jet cryotherapy vs clobetasol propionate lotion in alopecia areata. *Skinmed* 12, 209-211 (2014).
19. Jun, M., Lee, N. R. & Lee, W.-S. Efficacy and safety of superficial cryotherapy for alopecia areata: A retrospective, comprehensive review of 353 cases over 22 years. *J Dermatol* 44, 386-393 (2017).
20. Choe, S. J. & Lee, W.-S. Efficacy of superficial cryotherapy on the eyebrows of patients with alopecia universalis also treated with contact immunotherapy on the scalp: a prospective, split-face comparative study. *Int J Dermatol* 56, 184-189 (2017).
21. Jun, M. & Lee, W.-S. Therapeutic Effect of Superficial Cryotherapy on Alopecia Areata: A Prospective, Split-scalp Study in Patients with Multiple Alopecia Patches. *Ann Dermatol* 29, 722-727 (2017).
22. Abdel Motaleb, A. A. & Sayed, D. S. Different freezing time of superficial liquid nitrogen cryotherapy in treatment of recalcitrant alopecia areata: Randomized clinical trial. *Dermatologic Therapy* (2020) doi:10.1111/dth.13640.



dr n. med. Agnieszka Surowiecka

Klinika Medical SPA by A. Surowiecka w Warszawie

Autologiczna terapia komórkowa – co nowego?

Wykorzystanie autologicznych produktów cieszy się ogromnym zaufaniem i popularnością nie tylko w medycynie sportowej czy regeneracyjnej, ale coraz częściej w medycynie przeciwstarzeniowej. Pacjenci decydujący się na zabiegi z zastosowaniem autologicznych metod nastawieni są na naturalne efekty i wysoką skuteczność. Do grupy produktów autologicznych zalicza się: przeszczep podskórnej tkanki tłuszczowej w postaci zmikronizowanego graftu tłuszczowego (ang. *microfat*) lub zhomogenizowanej postaci żelowej (ang. *nanofat*), mezenchymalna frakcja podporowonaczyniowa (źródło komórek macierzystych), osocze bogatopłytkowe, fibryna. Aktualnie stosowane techniki nie wymagają wielogodzinnego preparowania i laboratoryjnego przygotowywania preparatów i mogą być wykonywane podczas jednej wizyty w gabinecie zabiegowym.

Tkanka tłuszczowa jest bardzo aktywna metabolicznie i hormonalnie. Przez wielu nazywana jest „Kopciuszkiem Anatomów”, jako że przez stulecia jej rola była sprowadzana do gromadzenia energii, lipogenezy i lipogenezolizy^[1,2]. Okazuje się jednak, że jest to największy organ endokrynnny, a adipocyty wydzielają setki cytokin, chemokin, czynników wzrostu i hormonów. Na powierzchni błonowej adipocytów znajduje się również wiele receptorów regulujących ich pracę, jak np. receptory dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGFR-1 i 2), cytokin, hormonów tarczycy, witaminy D^[3]. Adipocyty odgrywają istotną rolę w cyklu wzrostu włosa. Ponadto, rocznie 10% dojrzałych adipocytów tkanki podskórnej ulega cyklowi przemian, podobnie jak keratynocyty^[4]. W ekstremalnych wa-

runkach, takich jak głodzenie i wstrząs, część podskórnej białej tkanki tłuszczowej ulega przemianie w brązową tkankę tłuszczową (ang. *browning effect*), zabezpiecza homeostazę organizmu i termoregulację^[5]. Tkanka tłuszczowa ulega procesom starzenia. Wraz z wiekiem dochodzi do zwiększenia liczby makrofagów M2 i spadku liczby makrofagów M1, co upośledza neutralizację wolnych kwasów tłuszczowych i prowadzi do rozwoju miażdżycy oraz wzrostu masy ciała. Z czasem spada również zdolność do proliferacji i wydzielania adiponektyny, a wzrasta sekrecja prozapalnych cytokin^[6]. W tkance tłuszczowej znajdują się oprócz adipocytów, które stanowią 90% objętości tkanki, inne aktywne metabolicznie komórki^[7]. Pericyty są komórkami multipotencjalnymi, ale *in vivo*

nie proliferują do adipocytów ani fibroblastów. Pobudzają procesy neowaskularyzacji i regeneracji uszkodzonych tkanek oraz zmniejszają stan zapalny^[9]. Komórki immunologiczne są odpowiedzialne za prezentację antygenów i odpowiedź humoralną lub komórkową, ale także regulują wydzielanie cytokin przez adipocyty^[9]. Jednak główny wpływ regeneracyjny transferu tłuszczu i frakcji podporowo-naczyniowej wydaje się zależeć od mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC). Są to komórki multipotentne, które wydzielają czynniki wzrostu dla fibroblastów, śródbłona i cytokin przeciwzapalnych oraz promują regenerację tkanek. MSC stymulują wydzielanie kolagenu, elastyny i metaloproteinaz^[10]. Dodatkowe działanie regeneracyjne komórek macierzystych, pericytów i adipocytów sprawia, że tkanka tłuszczowa jest doskonałą alternatywą dla innych wypełniaczy tkanek miękkich.

Tkanka tłuszczowa charakteryzuje się niskim ryzykiem odrzucenia i alergii^[11]. W większości przypadków tkanka tłuszczowa jest łatwa do pobrania. Główną wadą autologicznych transferów tłuszczu jest mało przewidywalna przeżywalność przeszczepu. Średnie wskaźniki przeżycia graftu różnią się w zależności od literatury od 10% do 90%^[12]. Jednym ze sposobów na poprawę

przeżycia jest poprawa ukrwienia. Udowodniono, że cząsteczki tłuszczu mniejsze niż 200 μm są mniej podatne na apoptozę^[13]. Dlatego ważna jest odpowiednia technika pobierania tkanki tłuszczowej, a także proces homogenizacji. We wczesnym okresie po przeszczepie cząsteczki tłuszczu są odżywiane przez osmozę^[11]. Dodanie komórek macierzystych może poprawić wskaźnik przeżycia. Korzyści z dodania frakcji podporowo-naczyniowej lub osocza bogatopłytkowego wynikają z silnej stymulacji neowaskularyzacji^[11]. Lipotransfer wspomagany komórkami (CAL) jest innowacyjną metodą wolumizacji tkanek miękkich, która przedłuża wyniki i satysfakcję pacjentów^[14,15]. Mieszanie przeszczepu tłuszczu z PRP może również poprawić rezultaty^[11,12].

Zastosowanie tkanki tłuszczowej jako wypełniacza tkanek miękkich posiada wieloletnie tradycje, jako że pierwszego lipotransferu dokonał w 1883 roku Adolf Neuber.

Ponad sto lat później zidentyfikowano komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej^[16,17]. Tkanka tłuszczowa jest idealnym źródłem komórek macierzystych, ponieważ 1 g tkanki tłuszczowej zawiera 500 razy więcej komórek macierzystych niż taka sama ilość szpiku kostnego^[18]. Wskazania do zastosowania tkanki tłuszczowej i frakcji podporowo-naczyniowej zawarte są w Tabeli 1.

Tab. 1. Najczęstsze wskazania do zastosowania transferu tkanki tłuszczowej.

Wolumetria
Leczenie ubytków tkanek miękkich
Regeneracja i rewitalizacja skóry
Wypełnienie drobnych zmarszczek
Wspomagająco w leczeniu przebarwień
Leczenie tysienia
Skojarzone leczenie blizn, w tym tych przerostowych
Leczenie przetok okołoodbytniczych
Leczenie trudnogojących się ran

Tab. 2. Bezwzględne przeciwwskazania do transferu tkanki tłuszczowej.

Ciąża i laktacja
Aktywne procesy nowotworowe
Aktywne infekcje
Aktywne choroby autoimmunologiczne
Zaburzenia krzepnięcia
ŻChZZ
Niewystarczająca ilość podskórnej tkanki tłuszczowej

Przeciwskazania do stosowania autologicznej terapii komórkowej zostały wymienione w Tabeli 2. Niezwykle ciekawa wydaje się dyskusja dotycząca transferów tkanki tłuszczowej w grupie pacjentów onkologicznych. Nie istnieją jednoznaczne doniesienia czy wytyczne, które rozwiązywałyby to zagadnienie. Wiadomo, że mezenchymalne komórki macierzyste w warunkach in vivo nie proliferują i nie ulegają transformacji nowotworowej *per se*^[19]. Stymulują jednak proces angiogenezy, przez co ryzyko stymulowania sieci naczyń nowotworu i promocja przerzutowania wydają się bardzo wysokie^[20]. W nielicznych doniesieniach o zastosowaniu wypełniania ubytków tkanek miękkich autologicznymi preparatami zaobserwowano poprawę gojenia i dłuższy okres remisji raka kolczystokomórkowego w obrębie twarzy i szyi^[21]. W innej pracy udowodniono progresję miejscową gruczolakoraka piersi oraz szybsze tworzenie przerzutów odległych^[22].

Idealnym kandydatem do transferu tkanki tłuszczowej będzie pacjent z potrzebą dodania dużej objętości, silnej odbudowy i regeneracji skóry, przy łatwej dostępności tkanki tłuszczowej w miejscu dawczym. Drugą grupę mogą stanowić pacjenci po niepowodzeniach po wypełniaczach na bazie kwasu hialuronowego w okolicy powieki dolnej i doliny łez. Tkanka tłuszczowa i frakcja podporowo-naczyniowa stanowi dla nich bardzo dobrą alternatywę. Efekty po zasto-

sowaniu tkanki tłuszczowej, mimo dużej objętości, są naturalne. Należy jednak pamiętać, że są to zabiegi bardziej inwazyjne, obciążone ryzykiem powikłań i wymagające długiej krzywej uczenia od operatora. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest obrzęk, który może się utrzymywać nawet do miesiąca po zabiegu. W literaturze opisywane są przypadki migracji graftu, powstawania zwapnień i cyst, jak również niedokrwienia, martwicy i utraty wzroku. Należy zachować niezwykłą ostrożność podczas podawania tkanki tłuszczowej, szczegółowo ocenić anatomię pacjenta oraz stosować kaniule. Zaleca się podawanie depozytów z lekką nadkorekcją, jako że część graftu ulegnie wchłonięciu. Powikłania mogą być również związane z procesem pobierania tkanki. Nie należy zapominać o ryzyku zatorów tłuszczowych i powikłaniach zakrzepowych.

Osocze bogatopłytkowe jest popularnym zabiegiem. Wiadomo, że płytki krwi wydzielają ponad 4000 czynników wzrostu, białek i cytokin, stymulując chemotaksję, proliferację komórek, angiogenezę, proliferację fibroblastów, zwiększenie syntezy własnego kwasu hialuronowego, włókien kolagenu typu I i elastyny^[23,24]. Po serii zabiegów dochodzi do spłycenia zmarszczek, poprawie ulega napięcie skóry, uzyskuje się umiarkowaną wolumizację^[25-28]. Ponieważ leukocyty (zwłaszcza granulocyty obojętnochłonne) wydzielają proteazy, które negatywnie wpływają na procesy gojenia, a erytrocyty mogą indukować

Dr n. med. Agnieszka Surowiecka

Szkoleniowiec i wykładowca. Od lipca 2020 roku międzynarodowy trener Croma Pharma GmbH. Prowadzi szkolenia dla lekarzy w Polsce i za granicą z zakresu technik lipotransferów, autologicznej terapii komórkowej (komórki macierzyste i osocze bogatopłytkowe), wypełniaczy, biostymulatorów i nici haczykowych. Jest częstym wykładowcą na zjazdach międzynarodowych i krajowych. Jest założycielką Kliniki Medycyny Estetycznej i Regeneracyjnej MedicalSpa by A. Surowiecka. Zakończyła szkolenie specjalizacyjne z chirurgii ogólnej, a także posiada doktorat z dziedziny chirurgii plastycznej. W swojej codziennej praktyce stawia na stymulowanie procesów regeneracyjnych i biostymulatory.

wać kaskadę zapalną i apoptozę oraz śmierć komórek poprzez degradację hemu, optymalny zestaw do pozyskiwania osocza bogatopłytkowego powinien być ubogi w leukocyty i erytrocyty^[29,30]. Systematyczne przeglądy wskazują, że osocze bogatopłytkowe jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia. Jak dotąd nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych. Niemniej jednak zgłaszano działania niepożądane, takie jak zaczerwienienie, obrzęk, zasinienie, ból, pieczenie, świąd i uczucie ciepła^[31].

Coraz większe zainteresowanie lekarzy i pacjentów autologiczną terapią komórkową w medycynie przeciwstarzeniowej sprawia, że publikowanych jest coraz więcej doniesień i obserwacji na ten temat. Jest to kierunek, który się dynamicznie rozwija i z każdym rokiem pojawiają się udoskonalenia.

Piśmiennictwo:

1. P. Trayhurn, Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat, *Acta Physiologica*, Volume 184, Issue 4, August 2005, Pages 285-293.
2. Pond C.M. Adipose tissue, the anatomists' Cinderella, goes to the ball at last, and meets some influential partners. *Postgrad Med J*. 2000;76(901):671-673. doi:10.1136/pmj.76.901.671.
3. Peyrin-Biroulet L., Chamaillard M., Gonzalez F., et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut*. 2007;56(4):577-583. doi:10.1136/gut.2005.082925.
4. Kruglikov I.L., Zhang Z., Scherer P.E. The Role of Immature and Mature Adipocytes in Hair Cycling. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(2):93-105. doi:10.1016/j.tem.2018.11.004.
5. M. Chondronikola, L.S. Sidossis, Brown and beige fat: From molecules to physiology, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2019, Vol: 1864, Issue: 1, Page: 91-103.
6. Y. Panx, R. Yuan, X. Yang, Z. Qi, Adipose tissue, aging, and metabolism, *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 2019, Vol: 5, Page: 11-20.
7. Shukla et al. Adipose-derived stem cells in radiotherapy injury: a new frontier, *Frontiers in Surgery*, 2015;2(1):1-12.
8. Esteves C.L., Donadeu F.X. Pericytes and their potential in regenerative medicine across species. *Cytometry A*. 2018;93(1):50-59. doi:10.1002/cyto.a.23243.
9. Saetang J., Sangkhathat S. Role of innate lymphoid cells in obesity and metabolic disease (Review). *Mol Med Rep*. 2018;17(1):1403-1412. doi:10.3892/mmr.2017.8038.
10. Gimble J.M., Katz A.J., Bunnell B.A. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007;100(9):1249-1260. doi:10.1161/01.RES.0000265074.83288.09
11. Wei H., Gu S.X., Liang Y.D., et al. Nanofat-derived stem cells with platelet-rich fibrin improve facial contour remodeling and skin rejuvenation after autologous structural fat transplantation. *Oncotarget*. 2017;8(40):68542-68556. Published 2017 Jul 31. doi:10.18632/oncotarget.19721.
12. Modarressi A., Platelet Rich Plasma (PRP) Improves Fat Grafting Outcomes. *World J Plast Surg*. 2013;2(1):6-13.
13. Eto H., Kato H., Suga H., et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(5):1081-1092. doi:10.1097/PRS.0b013e31824a2b19.
14. Yao Y., Cai J., Zhang P., et al. Adipose Stromal Vascular Fraction Gel Grafting: A New Method for Tissue Volumization and Rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2018;44(10):1278-1286. doi:10.1097/DSS.0000000000001556.
15. Gontijo-de-Amorim N.F., Charles-de-Sá L., Rigotti G. Mechanical Supplementation With the Stromal Vascular Fraction Yields Improved Volume Retention in Facial Lipotransfer: A 1-Year Comparative Study. *Aesthet Surg J*. 2017;37(9):975-985. doi:10.1093/asj/sjx115.
16. Suh A., Pham A., Cress M., et al. Adipose-derived cellular and cell-derived regenerative therapies in dermatology and aesthetic rejuvenation, *Aging Research Reviews*, 54 (2019), 1000933.
17. van Dongen J., Gostelie O., Vonk L., et al. Fractionation of Adipose Tissue Procedure With a Disposable One-Hole Fractionator *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 40, Issue 4, April 2020, Pages NP194-NP201.
18. Bacakova L., Zarubova J., Travnickova M., et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem

- cells – a review, *Biotechnology Advances*, 2018 Jul-Aug 2018;36(4):1111-1126.
19. J. Strużyna, Z. Pojda, Zastosowania komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej w medycynie regeneracyjnej, *Chirurgia Plastyczna i Oparzenia*, 2015;3(4):151-157.
 20. Rubio D., Garcia-Castro J., Martí'n M.C. et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005;65(8):3035-3039.
 21. Danan D., Lehman C., Mendez R. et al. Effect of Adipose-Derived Stem Cells on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.
 22. Goto H., Shimono Y., Funakoshi Y., et al. Adipose-derived stem cells enhance human breast cancer growth and cancer stem cell-like properties through adiponectin, *Oncogene* 2018.
 23. Graziani F., Ivanovski S., Cei S., Ducci F., Tonetti M., Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:212-219.
 24. Anitua E., Sánchez M., Zalduendo M.M., de la Fuente M., Prado R., Orive G., Andía I. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif* 2009;42:162-170.
 25. Graziani F., Ivanovski S., Cei S., Ducci F., Tonetti M., Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:212-219.
 26. Anitua E., Sánchez M., Zalduendo M.M., de la Fuente M., Prado R., Orive G., Andía I. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif* 2009;42:162-170.
 27. Maisel-Campbell A.L., Ismail A., Reynolds K.A., Poon E., Serrano L., Grushchak S., Farid C., West D.P., Alam M. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res* 2019;00403-019-01999-6.
 28. Motosko C.C., Khouri K.S., Poudrier G., Sinno S., Hazen A. Evaluating Platelet-Rich Therapy for Facial Aesthetics and Alopecia: A Critical Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg* 2018;141(5):1115-1123.
 29. Belcher J.D., Beckman J.D., Balla G., Balla J., Vercellotti G. Heme degradation and vascular injury. *Antioxid Redox Signal* 2010;12(2):233-48.
 30. Aust M., Pototschnig H., Jamchi S., Busch K.H. Platelet-rich Plasma for Skin Rejuvenation and Treatment of Actinic Elastosis in the Lower Eyelid Area. *Cureus* 2018;10(7):e2999.
 31. A. Surowiecka, H. Hanno Pototschnig, Can hydrogel dressings reduce patients' discomfort and side effects of facial platelet-rich plasma injections?, *Dermatological Therapy*, June 2020, <https://doi.org/10.1111/dth.13906>.

Wydawca:

Agencja Reklamowa LION-ART Dorota Piech
ul. Staromiejska 2/13, 40-013 Katowice
tel./fax: 32 253-02-88, 32 253-60-89
<http://www.lion-art.com.pl>
e-mail: office@lion-art.com.pl

Zastępca wydawcy:

Mateusz Piech
e-mail: mateusz.piech@lion-art.com.pl

Redakcja:

Redaktor naczelny: dr hab. Sławomir Wilczyński
Zastępca redaktora naczelnego:
dr n. med. Monika Machoy
Redaktorzy: Hanna Majewska
<http://www.aesthetica.com.pl>
e-mail: redakcja@aesthetica.com.pl

Dyrektor ds. wydawniczych:

Maria Zagdańska – tel. 514 962 496
mariazagdanska@aesthetica.com.pl

Sekretarz redakcji:

Julia Linnert
tel. 32 201 60 17
julia.linnert@lion-art.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrzyak, Eugeniusz Kotalczyk,
Konrad Święciński
e-mail: dtp@lion-art.com.pl

Współpraca:

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska
prof. dr hab. n. med. Ryszard Zaba
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska
dr n. med. Maria Czubek
dr n. med. Magdalena Jąłowska
dr n. med. Sebastian Kuczyński
dr n. med. Mariusz Sikora
dr n. med. Anna Stańkowska
dr n. med. Agnieszka Surowiecka
lek. Aleksandra Kosmala
lek. Karolina Mohr
lek. Justyna Sowińska
lek. Paulina Szczepanik-Kulak
lek. Magdalena Żywiecka
mgr Karolina Dymel
mgr Anna Kroma
mgr Anna Kuczyńska
lic. Julia Radomska

Korekta:

Wiktoria Zaskórska

Opublikowane w dwumiesięczniku artykuły przedstawiają poglądy ich twórców i nie należy ich w żaden sposób łączyć, o ile nie zostało to wyraźnie zaznaczone, z instytucjami, w których pracują. Wszelkie prawa zastrzeżone. Redakcja nie zwraca materiałów niezamówionych, zastrzega sobie prawo redagowania nadsyłanych tekstów i nie odpowiada za treść zamieszczonych reklam oraz artykułów. Wydawca ma prawo odmówić zamieszczenia ogłoszenia lub reklamy, jeżeli ich treść lub forma są sprzeczne z linią programową bądź charakterem pisma (art. 36 pkt.4 prawa prasowego) oraz interesem Wydawcy. Tytuł, kształt graficzny pisma oraz własne opracowania reklam są prawnie chronione. Ich użycie bez zgody Wydawcy stanowi naruszenie prawa i będzie podstawą postępowania odszkodowawczego.