ISSN 2353-3412

aesthetica

dwumiesięcznik dla lekarzy medycyny estetycznej i dermatologów

nr 6 (42) listopad/grudzień 2020

PIERWSZA BIOLOGICZNA TERAPIA do leczenia umiarkowanego do ciężkiego ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego[1]

DUPIXENT® (dupilumab)

DŁUGOTRWAŁA KONTROLA OBJAWÓW CHOROBY

Referencje:
1. Dupixent Charakterystyka Produktu Leczniczego 10.2019
2. Blauvelt A. i inni, Long-Term Management of Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis With Dupilumab and Concomitant Topical Corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-Year, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial; Lancet 2017; 389 (10086), 2287-2303 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1

Sanofi i Regeneron są partnerami w światowym programie rozwoju i komercjalizacji Dupixentu

SANOFI GENZYME

SAPL.DUP.18.05.1052(2)

W numerze:

Innowacyjne metody leczenia AZS
Acytretyna z terapii łysienia
Metotreksat w łuszczycy
Perły Dermatologii Estetycznej rozdane!

Szybki w działaniu, skuteczny w leczeniu

Advantan®

0,1% aceponian metyloprednizolonu

LEO

aesthetica

W numerze

Dermatologia

Innowacyjne metody leczenia AZS 05
lek. Anna Maćkowska, prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak

Takrolimus – nowe wytyczne bezpieczeństwa 12
lek. Justyna Sowińska

Metotreksat w leczeniu łuszczycy 18
dr n. med. Iwona Chlebicka

Leczenie łuszczycy za pomocą acytretyny 24
lek. Anna Maćkowska, prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak

Mupirocyna – złoty standard w leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry 30
dr n. med. Anna Stańkowska

Leczenie miejscowe łuszczycy skóry gładkiej 38
lek. Aleksandra Kosmala, dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska, prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski, prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

Wykorzystanie ichtiolu jasnego w dermatologii 58
dr n. med. Magdalena Jałowska, lek. Aleksandra Kosmala

Preparaty pochodzenia roślinnego w terapii łysienia 62
stud. Julia Sworowska, dr n. med. Magdalena Jałowska

Jak leczyć trądzik u dzieci? 76
lek. Anna Maćkowska, prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak

Medycyna estetyczna

Terapia teleangiektazji, zmian rumieniowych twarzy i przebarwień za pomocą lasera żółtego 577 nm: opis przypadków 44
dr n. med. Agnieszka Surowiecka

Wykorzystanie fali radiowej (RF) deponowanej igłami do regeneracji i odmładzania skóry 52
dr n. med. Julita Zaczyńska-Janeczko

Szybka i skuteczna rekonwalescencja po zabiegach medycyny estetycznej z wykorzystaniem opatrunków hydrożelowych 70
lek. Aleksander Stawowski

Nowości i wydarzenia

Konkurs na Perły Dermatologii Estetycznej 2020 Rozstrzygnięty! 82

Szanowni Państwo, Drodzy Czytelnicy,

gdyby ktoś jesienią ubiegłego roku powiedział nam, co przyniesie 2020 rok, na pewno nikt z nas nie dałby wiary, z czym przyjdzie nam się zmierzyć. Robimy jednak wszystko, by nasze życie toczyło się normalnie – pomaga nam w tym nasza nieoceniona służba zdrowia, funkcjonuje gospodarka, na nowych warunkach działają też edukacja i kultura. Nasza redakcja działa na pełnych obrotach – serdecznie zachęcamy do lektury ostatniego w tym roku numeru.

W czasie, gdy przez wszystkie przypadki odmieniamy słowo „koronawirus", nie możemy zapominać o naszych stałych pacjentach i o ich codziennych zmaganiach z chorobami przewlekłymi. O ile wiosną uczyliśmy się dopiero telemedycyny, poznawaliśmy jej zalety i wady, o tyle teraz, pół roku później, poruszamy się w niej bardzo sprawnie. Dzięki temu nie tylko możemy kontynuować zaplanowane wcześniej leczenie, ale też szybko reagować na sytuacje nagłe, na zaostrzenia czy nowe objawy. W tym numerze pochylamy się nad szeroko pojętymi innowacjami, których wprowadzenie ma jeden nadrzędny, najważniejszy dla nas wszystkich cel: pomóc chorym w jak najpełniejszym zakresie.

Wciąż poszukiwane są nowatorskie metody leczenia i łagodzenia objawów atopowego zapalenia skóry, które jest problemem niemal we wszystkich grupach wiekowych. Pochylamy się wspólnie nad nowymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa znanego wszystkim takrolimusu. Naukowcy nieustannie poszukują kolejnych metod walki z uciążliwą dla pacjentów łuszczycą – badania nad acytretyną i metotreksatem to tematy kolejnych naszych tekstów. Zatrzymujemy się też przy problemie trądziku – niegdyś chorobie nastolatków, obecnie dotykającej też bardzo młodych pacjentów. Nie omijamy też nowości technologicznych: fala radiowa i żółty laser to tematy, które dowodzą, że rozwój nowoczesnych technologii w służbie medycyny estetycznej ma ogromne znaczenie.

Przed nami ostatnie tygodnie roku, który na pewno na długo pozostanie w naszej pamięci. Wierzymy jednak, że wszelkie trudności, z którymi teraz się mierzymy, w najbliższej przyszłości pozostaną już tylko wspomnieniem. Przed nami Święta Bożego Narodzenia – czas dla rodziny i przyjaciół, dni wypełnione spokojem, błogim lenistwem i życzliwością. W imieniu całej redakcji życzymy wszystkim Czytelnikom, by świąteczne dni były zdrowe, radosne i rodzinne, a nowy rok – pełen nowych wyzwań, pięknych marzeń i ambitnych planów. Do zobaczenia w 2021 roku!

Stanowisko redaktor naczelny

lek. Anna Maćkowska[1]
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt[1,2]
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak[1,2]

[1]Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi
[2]Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Innowacyjne metody leczenia AZS

Atopia jest definiowana jako skłonność do zwiększonej odpowiedzi immunologicznej z wytwarzaniem przeciwciał IgE na małe dawki alergenów. U takich pacjentów istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia następujących po sobie chorób, układających się w tzw. marsz atopowy (alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, astma alergiczna, alergiczny nieżyt nosa).

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to dermatoza, która występuje u 2-5% populacji i jest jedną z najczęstszych powodów konsultacji dermatologicznych u dzieci. W ostatnich trzech dekadach w krajach rozwiniętych liczba przypadków AZS prawie się potroiła. Głównymi objawami choroby są świąd, nasilona suchość skóry oraz rumień. Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się przewlekłym i nawracającym przebiegiem, z okresami remisji i zaostrzeń. Początek AZS w większości przypadków obserwuje się już we wczesnym dzieciństwie. U niemowląt i małych dzieci zmiany skórne najczęściej lokalizują się w obrębie twarzy i odsiebnych części kończyn, w nasilonych przypadkach zmiany mogą rozprzestrzeniać się na całe ciało. U starszych dzieci oraz dorosłych częściej obserwuje się zajęcie dołów łokciowych, podkolanowych czy innych miejsc naturalnych zgięć skóry. Zmiany mają charakter rumieniony z nasiloną hiperkeratozą i lichenifikacją. Czynniki wyzwalające, takie jak stres, nietolerancja wełny, pocenie się, mogą pogorszyć przebieg AZS. U chorych obserwuje się zaburzenie składu mikrobioty skóry. Znacząco częściej, w porównaniu do osób niecierpiących na AZS wykrywa się bakterię *Staphylococcus aureus*, nie tylko w wymazach ze zmian

skórnych, ale także w obrębie skóry pozornie zdrowej.

Do oceny klinicznej nasilenia zmian w atopowym zapaleniu skóry stosuje się różne dedykowane temu schorzeniu skale, np.: EASI (*Eczema Area and Severity Index*), SCORAD (*scoring atopic dermatitis*) czy POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*). W skali EASI ocenia się nasilenie zmian skórnych w różnych lokalizacjach, uwzględniając procent zajętej powierzchni ciała. W skali SCORAD ocenia się rozległość zmian skórnych, stopień ich nasilenia oraz subiektywne odczucia pacjenta. Po podsumowaniu punktacji możemy określić ciężkość choroby:

- postać łagodna (SCORAD <25 pkt),
- postać umiarkowana (SCORAD 25--50 pkt),
- postać ciężka (SCORAD >50 pkt).

Podstawową zasadą terapii atopowego zapalenia skóry jest stosowanie emolientów, które odbudowują barierę naskórkową i tworzą powłokę okluzyjną. Pacjenci powinni stosować emolienty dwa razy dziennie, tak aby zużycie tygodniowe wynosiło 250 g dla dzieci i 500 g dla dorosłych. W łagodnym przebiegu AZS zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Ze względu na duże kontrowersje dotyczące zastosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny i zamieszczoną w charakterystyce produktu leczniczego informacją odnośnie zwiększonego odsetka nowotworów skóry u pacjentów stosujących te leki należy wspomnieć o ostatnio opublikowanych wynikach badania APPLES. Było to wieloośrodkowe, prospektywne, trwające 14 lat badanie kohortowe obejmujące 7954 dzieci (pierwsza aplikacja przed 16. rokiem życia) stosujących miejscowe inhibitory kalcyneuryny przez minimum 6 tygodni. We wnioskach autorzy podkreślili brak związku pomiędzy miejscowym zastosowaniem takrolimusu a występowaniem nowotworów skóry. W czasie obserwacji nie zidentyfikowano żadnego przypadku chłoniaka skóry ani niemelanocytowych nowotworów skóry[1].

W przypadkach AZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego stosuje się leczenie ogólne, a w nim cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę lub kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo. Dużą skutecznością w tych przypadkach cechuje się także fototerapia, zarówno NB-UVB, jak i PUVA, a w przyszłości być może fototerapia światłem niebieskim. W najcięższych przypadkach, gdy dotychczasowe leczenie zawodzi, stosuje się leczenie celowane z użyciem leków biologicznych.

Zastosowanie terapii proaktywnej polegającej na stosowaniu małych dawek miejscowego leku, jednak regularnie, np. dwa razy w tygodniu, pozwala na kontrolę zmian skórnych z minimalnym zużyciem leku oraz zapobiega nawrotom choroby. Dwie godziny przed aplikacją leku lub po jego użyciu, a także w dni, w które pacjent nie używa substancji leczniczej stosuje się emolienty wzmacniające barierę naskórkową. Pacjenci, którzy stosują terapię proaktywną mają mniej zaostrzeń choroby, koszty leczenia są niższe, a poprawie ulega także komfort życia pacjentów[2].

Ostatnie lata to era leków biologicznych, których działanie jest ukierunkowane w konkretne szlaki immunologiczne biorące udział w patogenezie choroby. Jedyną dotychczas zarejestrowaną terapią biologiczną do leczenia umiarkowanego i ciężkiego przebiegu atopowego zapalenia skóry u dorosłych jest dupilumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne, którego punktem uchwytu jest IL-4Rα. Działanie dupilumabu oparte jest na hamowaniu zależnej od IL-4 oraz IL-14 odpowiedzi zapalnej poprzez ich wspólny receptor IL-4Rα. Lek ten został w 2017 roku zatwierdzony przez FDA oraz EMA do terapii w atopowym zapaleniu skóry u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego przebiegiem choroby, u których nie udało się uzyskać od-

Udowodniona w badaniach klinicznych długotrwała remisja choroby [1,2].

KONTROLA

objawów choroby [1,2].

Szybka i trwała poprawa w zakresie:

- rozległości i nasilenia zmian skórnych[1,2]
- intensywności świądu[1]
- parametrów jakości życia[1,2]

Długotrwała tolerancja leczenia bez potrzeby monitorowania toksyczności narządowej[1]

PIERWSZA BIOLOGICZNA TERAPIA do leczenia umiarkowanego do ciężkiego ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego[1]

DUPIXENT® (dupilumab)

DŁUGOTRWAŁA KONTROLA OBJAWÓW CHOROBY

Referencje:

1. Dupixent Charakterystyka Produktu Leczniczego 10.2019

2. Blauvelt A. i inni, Long-Term Management of Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis With Dupilumab and Concomitant Topical Corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-Year, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial; Lancet 2017; 389 (10086), 2287-2303 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1

Sanofi i Regeneron są partnerami w światowym programie rozwoju i komercjalizacji Dupixentu

SAPL.DUP.18.05.1052(2)

SANOFI GENZYME

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml). Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi alfa interleukiny 4 (IL-4), hamującym przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do bladożółtego, niezawierający widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9. **Wskazania do stosowania:** Atopowe zapalenie skóry: Produkt Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Astma: Produkt Dupixent jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. *Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab. Dawkowanie: *Atopowe zapalenie skóry: Dorośli* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzykniętych podskórnych. *Młodzież* Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat określono poniżej: masa ciała pacjenta poniżej 60 kg: dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), kolejne dawki (co dwa tygodnie) 200 mg; masa ciała pacjenta 60 kg lub więcej: dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), kolejne dawki (co dwa tygodnie) 300 mg. Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu. *Astma:* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to: w przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzykniętych podskórnych. Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzykniętych podskórnych. Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem. Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta. *Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP):* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie. Pominięta dawka: W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach. Szczególne grupy pacjentów: *Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)* Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku. *Zaburzenia czynności nerek* Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. *Zaburzenia czynności wątroby* Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. *Masa ciała* Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub z CRSwNP. W przypadku pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, zalecane dawkowanie to 200 mg co dwa tygodnie (<60 kg) lub 300 mg co dwa tygodnie (≥60 kg). *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Podanie podskórne. Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię. Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach produktu Dupixent po 300 mg wykonywanych kolejno w dwóch różnych miejscach. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też w której są obecne zasinienia lub blizny. Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia" w ulotce dla pacjenta. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy lub nagłych zaostrzeń. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego. Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne. Możliwość identyfikacji produktu W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu. Reakcje nadwrażliwości Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i podjąć właściwe leczenie. W programie rozwoju atopowego zapalenia skóry opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu. W programie rozwoju astmy opisywano bardzo rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych po podaniu dupilumabu. Choroby eozynofilowe Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającemu EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone ogólnoustrojową terapią kortykosteroidową. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem doustnej terapii kortykosteroidami. Zakażenie robakami pasożytniczymi Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareaguje na leczenie przeciwrobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu, należy wykonać badanie okulistyczne. Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP ze współistniejącą astmą Pacjenci stosujący dupilumab z powodu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, lub ciężkiego CRSwNP ze współistniejącą astmą nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu. Szczepienia Żywe i żywe atenuowane szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom. Zaleca się, aby pacjenci byli informowani o aktualnych szczepionkach żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem. Zawartość sodu Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce 300 mg, to znaczy produkt uznaje się, że „nie zawiera sodu". **Działania niepożądane** Atopowe zapalenie skóry Dorośli z atopowym zapaleniem skóry: *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa* Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek i opryszczka jamy ustnej. W programie rozwoju atopowego zapalenia skóry opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. W badaniach, w których produkt stosowano w monoterapii, odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 1,9% w grupie placebo, 1,9% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 1,5% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg 1x/tydzień. W badaniu z równoczesnym stosowaniem MKS odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 7,6% w grupie placebo i MKS, 1,8% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i MKS oraz 2,9% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg 1x/tydzień i MKS. *Zestawienie działań niepożądanych* Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w czterech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań i w jednym badaniu ustalającym optymalny zakres dawkowania u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. W ramach tych 5 badań 1689 pacjentów leczono dupilumabem podawanym w podskórnych wstrzyknięciach z równoczesnie stosowanymi miejscowo kortykosteroidami (MKS) lub bez nich. Łącznie 305 pacjentów było leczonych dupilumabem przez co najmniej 1 rok. Wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często: Zapalenie spojówek, opryszczka jamy ustnej Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często: Eozynofilia Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo rzadko: Choroba posurowicza/reakcje podobne do choroby posurowiczej Zaburzenia układu nerwowego Często: Ból głowy Zaburzenia oka Często: Alergiczne zapalenie spojówek, świąd oka, zapalenie powiek Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Młodzież z atopowym zapaleniem skóry: Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1526) z udziałem 250 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu było oceniane w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434) z udziałem pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 52 tygodnie, był podobny do profilu bezpieczeństwa w 16 tygodniu badania AD-1526. Długotrwały profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. Astma *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa* Najczęstszym działaniem niepożądanym był rumień w miejscu wstrzyknięcia. W programie rozwoju astmy bardzo rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne. W badaniach DRI12544 i QUEST odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 4,3% w grupie placebo, 3,2% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie i 6,1% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie. *Zestawienie działań niepożądanych* Łącznie 2888 pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą umiarkowaną do ciężkiej, oceniano w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach trwających od 24 do 52 tygodni (DRI12544, QUEST, and VENTURE). Spośród nich 2678 pacjentów miało w przeszłości jedno lub więcej silnych zaostrzeń w roku poprzedzającym włączenie do badania, pomimo regularnego stosowania średnich do dużych dawek wziewnych kortykosteroidów wraz z dodatkowym regulatorem (dodatkowymi regulatorami) (DRI12544 and QUEST). W sumie 210 pacjentów z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów otrzymujących duże dawki wziewnych kortykosteroidów oraz do dwóch dodatkowych regulatorów włączono do badania (VENTURE). Wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących astmy, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo rzadko: Reakcja anafilaktyczna Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Rumień w miejscu wstrzyknięcia Często: Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia. Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa* Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. W grupach pacjentów objętych analizą bezpieczeństwa, odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił 2,4% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 4,6% w grupie placebo. *Zestawienie działań niepożądanych* Łącznie 722 dorosłych pacjentów z CRSwNP oceniono w 2 randomizowanych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach trwających od 24 do 52 tygodni (SINUS-24 i SINUS-52). Zbiór danych pacjentów objętych analizą bezpieczeństwa składał się z danych pochodzących z pierwszych 24 tygodni leczenia. Wymienione działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często: Zapalenie spojówek Zaburzenia obrazu krwi i układu chłonnego Często: Eozynofilia Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania Często: Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Opis wybranych działań niepożądanych we wskazaniach atopowego zapalenia skóry, astmy i CRSwNP *Reakcje nadwrażliwości* Opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej oraz reakcji anafilaktycznej po podaniu dupilumabu. *Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek* Zapalenie spojówek występowało częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia. Wśród pacjentów z astmą, częstość występowania zapalenia spojówek była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z CRSwNP, częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. *Wyprysk oprzyszczkowy* Wyprysk oprzyszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry, oceniających monoterapię. W 52-tygodniowym badaniu dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk oprzyszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS. *Eozynofilia* U pacjentów leczonych dupilumabem średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofilów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofilów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia. Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u < 2% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u < 0.5% pacjentów otrzymujących placebo. *Zakażenia* W 16-tygodniowych badaniach klinicznych oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52 tygodniowym badaniu CHRONOS dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP. W 52-tygodniowym badaniu SINUS-52 ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo. *Immunogenność* Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością. Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang. anti-drug antibody) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania. U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące. W schemacie dawkowania 300 mg i 200 mg co 2 tygodnie, około 4% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP w grupie otrzymującej placebo w 52-tygodniowych badaniach było również pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące. U mniej niż 0,6% pacjentów stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowiczej (<0,1%) z towarzyszącym wysokim mianem ADA. Dzieci i młodzież Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniach klinicznych u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. W 52-tygodniowym badaniu QUEST wzięło udział łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u dorosłych

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl, Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 10/2019.

Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Podmiot odpowiedzialny: sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie - 75008 Paris - Francja.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich
nr: EU/1/17/1229/001-008. Informacji w Polsce udziela: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.,
ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. (22) 2800000.

powiedzi na dotychczasowe leczenie. Działanie leku zostało potwierdzone w wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo – badanie SOLO1, SOLO2, LIBERTY AD CHRONOS, LIBERTY AD CAFE. W badaniu SOLO1 i SOLO2 pacjenci otrzymywali 300 mg dupilumabu podskórnie – co 2 tygodnie przez okres 16 tygodni[3]. W badaniu LIBERTY AD CHRONOS dawkowanie leku było takie same, jednak pacjenci dodatkowo, co tydzień lub dwa stosowali miejscowo glikokortykosteroidy lub preparaty miejscowych inhibitorów kalcyneuryny[4]. Pacjenci byli oceniani w 5-punktowej skali oceny przez badacza (*Investigator's Global Assessment*, IGA) i mogli otrzymać od 0 punktów w przypadku braku zmian skórnych do 4 punktów – występowanie ciężkich zmian skórnych. Do badania byli włączani wyłącznie pacjenci z wyjściową oceną 3 lub 4. Określano także wskaźnik uwzględniający powierzchnię i nasilenie wyprysku (*Eczema Area and Severity Index*, EASI). W badaniach tych pacjenci stosujący lek po zakończeniu terapii prezentowali statystycznie częściej wynik w skali IGA 0 lub 1 oraz 75% poprawę w zakresie wskaźnika EASI. Po 2 tygodniach terapii pacjenci prezentowali mniejszą częstość zaburzeń snu oraz poprawę jakości życia i stanu psychicznego. Chorzy nie prezentowali poważnych działań niepożądanych, a najczęstszym z nich był odczyn miejscowy tam, gdzie podano lek[5]. Dość często obserwowano także zapalenie spojówek, sporadycznie zakażenia górnych dróg oddechowych i bóle głowy[6]. Około 70% pacjentów prezentowało min. 75% poprawę w zakresie wskaźnika EASI. Pełna odpowiedź kliniczna rozwijała się po 4 tygodniach i utrzymywała się przez roczny okres obserwacji[7]. W Polsce lek jest zarejestrowany do zastosowania w atopowym zapaleniu skóry u dorosłych i dzieci >12 roku życia. Zaczynając terapię u osób dorosłych należy podać podskórnie dawkę 600 mg, a następnie 300 mg co dwa tygodnie. Pacjenci powinni stosować odpowiednią pielęgnację z użyciem emolientów, a jeśli obraz kliniczny tego wymaga mogą używać dodatkowo miejscowych glikokortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny. Istnieje coraz więcej doniesień potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność zastosowania dupilumabu u dzieci pomiędzy 6 a 11 rokiem życia. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu wzięło udział 367 pacjentów, którzy zostali podzieleni na 3 grupy: w pierwszej dzieci otrzymywały lek w dawce 300 mg co 4 tygodnie, w drugiej dzieci o masie ciała poniżej 30 kg otrzymywały 100 mg, a powyżej 30 kg 200 mg co 2 tygodnie, trzecia grupa obejmowała placebo[8]. Terapię kontynuowano przez 16 tygodni, a w celu oceny skuteczności leczenia obliczono odsetek dzieci, które osiągnęły w IGA 0 lub 1, a także odsetek 75% poprawy w zakresie wskaźnika EASI. Poprawa IGA została osiągnięta dla poszczególnych grup wśród odpowiednio 32,8%, 29,5% oraz 11,4%. 75% poprawa we wskaźniku EASI była osiągnięta odpowiednio u 69,7%, 67,2%, 26,8%. Zgłaszane działania niepożądane były porównywalne do tych w populacji osób dorosłych – najczęściej ból w miejscu podania leku oraz zapalenie spojówek. Inne, mniejsze badania także potwierdzają powyższe wnioski[9,10]. Prowadzona jest także próba kliniczna oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dupilumabem dzieci młodszych, w wieku 6 miesięcy-6 lat, badanie Liberty AD PRESCHOOL (NCT03346434).

Trwają także badania kliniczne nad zastosowaniem innych leków biologicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Wśród nich znajdują się przeciwciała monoklonalne takie jak anty-IL-31 – nemolizumab, anty- IL-4, IL-13 – lebrikizumab, tralokinumab, anty-IL-22 – fezakinumab, anty-TSLP – tezepelumab oraz inhibitorami JAK: upadacitinib oraz tofacitinib[11,13].

astheta

Zastosowanie immunoterapii swoistym alergenem w leczeniu atopowego zapalenia skóry wciąż budzi kontrowersje. W randomizowanym badaniu Werfel T. i in. z udziałem 89 dorosłych osób z AZS i uczuleniem na roztocza kurzu domowego zaobserwowano poprawę stanu klinicznego chorych oraz zmniejszenie zużycia miejscowych glikokortykosteroidów[14]. Metaanaliza uwzględniająca osiem randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 85 pacjentów, wskazuje na umiarkowany poziom skuteczności immunoterapii alergenowej w leczeniu atopowego zapalenia skóry[15]. Natomiast w prospektywnym badaniu Novak N. i in. immunoterapia była korzystna tylko u osób z ciężkim przebiegiem AZS, z punktacją SCORAD>50[16]. Według najnowszych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego zastosowanie swoistej immunoterapii alergenowej jest zalecane u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na dotychczasowe leczenie, u których potwierdzono uczulenie na alergeny powietrzopochodne zależne od immunoglobuliny IgE. Grupą pacjentów, którzy mogą czerpać największe korzyści z takiego leczenia są osoby z uczuleniem na roztocza kurzu domowego oraz pyłki roślin. Do immunoterapii swoistym alergenem mogą być także kwalifikowani pacjenci z innymi chorobami atopowymi, jak alergiczny nieżyt nosa czy łagodna postać astmy oskrzelowej[17].

Fototerapia z użyciem lamp emitujących światło niebieskie (453 nm) to kolejna nowa opcja terapeutyczna. Becker i in. w swoich badaniach obserwacyjnych wykazali, że stosowanie urządzeń z niebieskim światłem może być przydatne w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry. Efekty terapii okazały się zadawalające i długotrwałe. Zaobserwowane działania niepożądane były łagodne i przemijające, a należały do nich zaczerwienienie, ciepło lub swędzenie skóry[18]. Kromer i in. przeprowadza wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie z udziałem 150 pacjentów z AZS w celu zbadania skuteczności urządzeń z niebieskim światłem. Wyniki wstępne wydają się być obiecujące[19].

Apremilast należy do doustnych inhibitorów fosfodiesterazy 4 (PDE4) i jest stosowany w leczeniu POChP, łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów. Dowiedziono, że leukocyty pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wykazują podwyższoną aktywność PDE, zwłaszcza PDE4. Apremilast hamuje transkrypcję cytokin prozapalnych różnych mediatorów (TNF-α, IL-12, IL-2, IFN-γ, IL-5 i -8). W kilku badaniach zastosowanie apremilastu u dorosłych i dzieci z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry okazywało się skuteczne i bezpieczne[20,22].

Wśród innych środków immunomodulujących mogących mieć zastosowanie w atopowym zapaleniu skóry możemy wyróżnić mepolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-IL-5, rytuksymab – chimeryczne przeciwciało monoklonalne przeciwko CD20, a także inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF-α) takie jak infliksimab, etanercetpt i adalimumab. W badaniach klinicznych te leki przyniosły umiarkowaną i krótkotrwałą poprawę w leczeniu AZS[23,26]. Podawanie dożylnych immunoglobulin w dużych dawkach (IVIG) nie przyniosło znaczącej poprawy. Istnieją doniesienia dotyczące skuteczności terapii rekombinowanym ludzkim interferonem-γ (rhIFN-γ), jednak nie jest on jak dotąd zarejestrowany do leczenia atopowego zapalenia skóry[27].

Wśród nowych opcji terapeutycznych dostępny jest także lek do stosowania miejscowego w formie maści-crisaborol. W najbliższym czasie planowana jest jego dostępność dla polskich pacjentów. Ten inhibitor fosfodiesterazy 4 został zarejestrowany przez FDA do leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych oraz dzieci powyżej 2. roku życia. Crisaborol zmniejsza stan zapalny oraz świąd skóry,

jednak w badaniach okazuje się mniej skuteczny niż miejscowe glikokortykosteroidy o małej sile działania[28]. Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym jest dyskomfort lub ból w miejscu aplikacji, co może ograniczać jego zastosowanie. Jednak w przeciwieństwie do miejscowych glikokortykosteroidów crisaborol nie wykazuje zwiększonego ryzyka rozwoju teleangiektazji czy atrofii skóry[29].

Dostępnych jest coraz więcej opcji terapii jakie możemy wdrożyć u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Należy pamiętać, że podstawą każdego leczenia jest stosowanie emolientów i wzmacnianie bariery naskórkowej. Nowe leki biologiczne wykazują wysoką skuteczność u chorych, u których przebieg choroby jest najcięższy, liczymy na to, że w jak najkrótszym czasie będziemy mogli bezpiecznie i swobodnie korzystać z nich u naszych pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. A. S. Paller et al., "No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 83, no. 2, pp. 375-381, Aug. 2020.
2. R. Nowicki et al., "Special paper Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology," Adv. Dermatology Allergol., vol. 4, no. March, pp. 239-249, 2015.
3. M. Mennini, L. Dahdah, and A. Fiocchi, "Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis," New England Journal of Medicine, vol. 376, no. 11. Massachussetts Medical Society, p. 1090, 16-Mar-2017.
4. A. Blauvelt et al., "Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial," Lancet, vol. 389, no. 10086, pp. 2287-2303, Jun. 2017.
5. Z. Ou, C. Chen, A. Chen, Y. Yang, and W. Zhou, "Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis," Int. Immunopharmacol., vol. 54, pp. 303-310, Jan. 2018.
6. A. Wollenberg, L. Ariens, S. Thurau, C. van Luijk, M. Seegräber, and M. de Bruin-Weller, "Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab –clinical characteristics and treatment," J. Allergy Clin. Immunol. Pract., vol. 6, no. 5, pp. 1778-1780.e1, Sep. 2018.
7. F. P. Wang, X. J. Tang, C. Q. Wei, L. R. Xu, H. Mao, and F. M. Luo, "Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis," J. Dermatol. Sci., vol. 90, no. 2, pp. 190-198, May 2018.
8. A. S. Paller et al., "Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 83, no. 5, Nov. 2020.
9. A. D. Treister and P. A. Lio, "Long-term off-label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: A case series," Pediatr. Dermatol., vol. 36, no. 1, pp. 85-88, Jan. 2019.
10. S. Igelman et al., "Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 82, no. 2, pp. 407-411, Feb. 2020.
11. E. Hajdarbegovic and D. M. W. Balak, "Anti-interleukin-31 receptor a antibody for atopic dermatitis," New England Journal of Medicine, vol. 376, no. 21. Massachussetts Medical Society, p. 2092, 25-May-2017.
12. I. Snast, O. Reiter, E. Hodak, R. Friedland, D. Mimouni, and Y. A. Leshem, "Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis," American Journal of Clinical Dermatology, vol. 19, no. 2. Springer International Publishing, pp. 145-165, 01-Apr-2018.
13. D. Deleanu and I. Nedelea, "Biological therapies for atopic dermatitis: An update (review)," Exp. Ther. Med., vol. 17, no. 2, pp. 1061-1067, 2019.
14. T. Werfel et al., "Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: A multi-centre, randomized, dose-response study," Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol., vol. 61, no. 2, pp. 202-205, Feb. 2006.
15. J. M. Bae, Y. Y. Choi, C. O. Park, K. Y. Chung, and K. H. Lee, "Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," J. Allergy Clin. Immunol., vol. 132, no. 1, pp. 110-117, 2013.
16. N. Novak et al., "Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis," J. Allergy Clin. Immunol., vol. 130, no. 4, 2012.
17. R. J. Nowicki et al., "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 II. Systemic treatment and new therap," Postep. Dermatologii i Alergol., vol. 37, no. 2, pp. 129-134, 2020.
18. D. Becker et al., "Clinical efficacy of blue light full body irradiation as treatment option for severe atopic dermatitis," PLoS One, vol. 6, no. 6, pp. 1-9, 2011.
19. C. Kromer et al., "Treatment of atopic dermatitis using a full-body blue light device (AD-BLUE): Protocol of a randomized controlled trial," J. Med. Internet Res., vol. 21, no. 1, Jan. 2019.
20. A. Samrao, T. M. Berry, R. Goreshi, and E. L. Simpson, "A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults," Arch. Dermatol., vol. 148, no. 8, pp. 890-897, Aug. 2012.
21. R. C. Saporito and D. J. Cohen, "Apremilast Use for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients," Case Rep. Dermatol., vol. 8, no. 2, pp. 179-184, 2016.
22. M. Abrouk et al., "Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 77, no. 1, pp. 177-180, Jul. 2017.
23. J. M. Oldhoff et al., "Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (Mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis," Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol., vol. 60, no. 5, pp. 693-696, May 2005.
24. R. L. Buka, B. Resh, B. Roberts, B. B. Cunningham, and S. Friedlander, "Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis [7]," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 53, no. 2, pp. 358-359, 2005.
25. A. Jacobi, C. Antoni, B. Manger, G. Schuler, and M. Hertl, "Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis.," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 52, no. 3 Pt 1, pp. 522-526, Mar. 2005.
26. B. S. McDonald, J. Jones, and M. Rustin, "Rituximab as a treatment for severe atopic eczema: Failure to improve in three consecutive patients," Clin. Exp. Dermatol., vol. 41, no. 1, pp. 45-47, Jan. 2016.
27. L. C. Schneider, Z. Baz, C. Zarcone, and D. Zurakowski, "Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-?) for atopic dermatitis," Ann. Allergy, Asthma Immunol., vol. 80, no. 3, pp. 263-268, 1998.
28. A. S. Paller et al., "Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 75, no. 3, pp. 494-503.e6, Sep. 2016.
29. J. M. Hanifin et al., "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis," J. Invest. Dermatol., vol. 107, no. 1, pp. 51-56, 1996.

aesthetica

lek. Justyna Sowińska

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

Takrolimus – nowe wytyczne bezpieczeństwa

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) cieszą się dużym zaufaniem wśród dermatologów i pediatrów. Podstawowym i jedynym dotychczas zarejestrowanym wskazaniem do ich wykorzystania w terapii miejscowej jest atopowe zapalenie skóry. Leki te stanowią idealne dopełnienie dla miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych (mGKS), stanowiących podstawę terapii AZS. Dzięki braku ryzyka wystąpienia działań niepożądanych znamiennych dla mGKS, takich jak teleangiektazje, rozstępy czy atrofia skóry, mIK uważane są za bezpieczne w terapii długoterminowej. Ich, wydawałoby się, ugruntowana pozycja, zwłaszcza w dermatologii, przez kilkanaście ostatnich lat była poddawana w wątpliwość, głównie za sprawą doniesień o zwiększonym ryzyku występowania chłoniaków skóry.

Takrolimus jest lekiem z grupy antybiotyków makrolidowych, po raz pierwszy wyizolowanym w 1984 roku z bakterii *Streptomyces tsukubaensis*. Dzięki silnym właściwościom immunosupresyjnym od 1997 roku zajmuje pozycję głównego leku w profilaktyce odrzucania przeszczepionych narządów. Kilka lat później, w 2003 roku został zarejestrowany w Polsce w formie maści 0,03% i 0,1% w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci od 2 r.ż. Jego ograniczone wchłanianie przez naskórek i bardzo niewielkie ilości przenikające do krążenia przy aplikacji miejscowej znacznie ograniczają ewentualne narażenie ogólnoustrojowe. Lek działa poprzez blokowanie kalcyneuryny, hamując w ten sposób proliferację limfocytów T i produkcję wielu zapalnych cytokin, takich jak IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF, IFN-γ. Hamuje ponadto uwalnianie mediatorów zapalnych z komórek tucznych skóry, bazofilii i eozynofilii. Takrolimus stosowany miejscowo działa immunomodulująco, dzięki czemu może kontrolować aktualne zaostrzenia AZS, jak i zapobiegać kolejnym. Wykazuje bardziej selektywne działanie w porównaniu z mGKS, z możliwą podobną skutecznością, ale i mniejszą liczbą działań niepożądanych. Najczęstszym mankamentem stosowania miejscowego leku jest pieczenie i podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, które jednak zmniejsza się w ciągu kilku kolejnych dni terapii.

Z powodu odnotowywanych pojedynczych przypadków czerniaka i chłoniaka skóry w trakcie stosowania miejscowego takrolimusu (bez udowodnionego związku przyczynowego), w 2005 roku europejskie i amerykańskie organy regulacyjne wydały

Protopic®

(takrolimus 0.03%, 0.1% maść)

Na zaufanie pracuje się latami

Redukuje stan zapalny w przebiegu AZS i zapobiega kolejnym zaostrzeniom[1,2]

- Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniach klinicznych z udziałem ponad 20 000 pacjentów[3]
- Oryginalna terapia rekomendowana w europejskich i amerykańskich wytycznych leczenia AZS[4,5]
- Doświadczenie kliniczne – od 2003 roku na rynku polskim, ponad 2,7 mln sprzedanych opakowań[6]

LEO

Protopic®

(takrolimus 0.03%, 0.1% maść)

Nazwa produktu leczniczego: Protopic 0,03% maść , Protopic 0,1% maść. **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 g produktu leczniczego Protopic 0,03% maść zawiera 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,03%).1 g produktu leczniczego Protopic 0,1% maść zawiera 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,1%). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. Postać farmaceutyczna: maść o barwie białej do lekko żółtawej. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Protopic 0,03% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. Leczenie fazy ostrej *Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)* Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. *Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)* Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. Leczenie podtrzymujące Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne). Produkt leczniczy Protopic 0,1% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (16 lat i powyżej). *Leczenie fazy ostrej* Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej) Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. *Leczenie podtrzymujące* Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne). **Dawkowanie i sposób podawania** Leczenie produktem Protopic powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Dawkowanie* Leczenie fazy ostrej Maść Protopic może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwale. Leczenie maścią Protopic należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść Protopic należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie. *Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)* Leczenie należy rozpocząć od stosowania produktu Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia. *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki. *Dzieci i młodzież* U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni. Następnie częstość stosowania należy zmniejszyć do jednego razu na dobę do czasu ustąpienia zmian (patrz punkt 4.4 CHPL). Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Leczenie podtrzymujące U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwe jest wdrożenie leczenia podtrzymującego. *Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)* Pacjenci dorośli powinni stosować produkt Protopic 0,1% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniu choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2–3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy. W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej"). *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej"). *Dzieci i młodzież* U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniom choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2–3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Ocena stanu dziecka po 12 miesiącach leczenia powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia do czasu rozważenia potrzeby jego kontynuowania i oceny przebiegu choroby. Maści Protopic nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych. Sposób podawania Cienką warstwę maści Protopic należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść Protopic można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgięcia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Protopic nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ nie badano u pacjentów tego sposobu podawania (patrz punkt 4.4 CHPL). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.CHPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W czasie leczenia maścią Protopic należy ograniczać narażanie skóry na działanie promieniowania słonecznego oraz unikać promieniowania ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w skojarzeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarz powinien zalecić pacjentom odpowiednie metody ochrony przed promieniowaniem słonecznym, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie produktów zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Maści Protopic nie należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry, jeżeli uważa się, że mogą to być zmiany nowotworowe lub przednowotworowe. Jeżeli na skórze wystąpi jakakolwiek nowa zmiana, inna niż dotychczasowy wyprysk w obrębie leczonej powierzchni skóry, powinien ją ocenić lekarz. Nie zaleca się stosowania maści zawierającej takrolimus u pacjentów z wadą bariery skórnej, taką jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata, uogólniona erytrodermia lub skórną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Te choroby skóry mogą zwiększyć wchłanianie takrolimusu. W przypadku występowania powyższych chorób, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi. Maści Protopic nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności ani u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania maści Protopic u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2). Pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież powinni w czasie leczenia maścią Protopic pozostawać pod stałą kontrolą, w celu oceny odpowiedzi na leczenie i konieczności kontynuacji leczenia. Po 12 miesiącach ocena ta powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia maścią Protopic u dzieci (patrz punkt 4.2). Nie określono wpływu leczenia maścią Protopic na rozwijający się układ immunologiczny u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.1). Protopic zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepieniu narządów długotrwałe narażenie na silną immunosupresję w czasie układowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych maścią Protopic nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu, a rola miejscowego działania immunosupresyjnego nie jest znana. Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczeniu nie potwierdzono związku między stosowaniem maści Protopic a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków. Zaleca się stosowanie maści z takrolimusem o najniższej mocy i z najmniejszą częstotliwością przez najkrótszy okres, koniecznie zgodnie z oceną stanu klinicznego (patrz punkt 4.2). Powiększenie węzłów chłonnych w badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt często (0,8%). Większość tych przypadków była związana z zakażeniem (skóra, układ oddechowy, zęby) i ustępowała pod wpływem odpowiedniego leczenia antybiotykami. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbadane i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększenia węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak pewności co do etiologii powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleoza zakaźna, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Protopic. Pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, należy monitorować w celu potwierdzenia całkowitego ustąpienia limfadenopatii. *Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry.* Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści Protopic w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Protopic należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Leczenie maścią Protopic jest związane ze zwiększonym narażeniem na zapalenie mieszków włosowych oraz zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew ospopodobny Kaposiego) (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związany z zastosowaniem maści Protopic. W ciągu 2 godzin od zastosowania maści Protopic nie należy stosować środków zmiękczających na tę samą powierzchnię. Nie oceniano wpływu równoczesnego stosowania innych środków stosowanych miejscowo. Brak doświadczenia z równoczesnym stosowaniem układowo działających steroidów lub środków immunosupresyjnych. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi. Jeśli maść przypadkowo zastosowana zostanie na te powierzchnie, należy ją starannie zetrzeć i (lub) spłukać wodą. Stosowanie maści Protopic pod opatrunkiem okluzyjnym nie było badane u pacjentów. Opatrunki okluzyjne nie są zalecane. Podobnie jak przy innych produktach leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po naniesieniu maści, o ile ręce nie są celem leczenia. Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo, że stężenia we krwi są małe po leczeniu miejscowym, maść powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Uwagi dotyczące substancji pomocniczych: Protopic maść zawiera butylohydroksytoluen (E321), substancję pomocniczą, która może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry), lub podrażnienia oczu lub błon śluzowych. **Działania niepożądane:** W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju reakcji niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstą reakcją niepożądaną. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem *Herpes*. Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) i niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: często (≥ 1/100,<1/10) - miejscowe zakażenie skóry niezależnie od specyficznej etiologii obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem *Herpes simplex*, zakażenie wywołane wirusami *Herpes*, wysiew ospopodobny Kaposiego*, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) - zakażenie oka wirusem opryszczki*. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: często - nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Zaburzenia układu nerwowego: często - parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często – świąd, niezbyt często (≥1/1 000,<1/100) – trądzik, częstość nieznana - trądzik różowaty, plamy soczewicowate. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: bardzo często (≥ 1/10) - pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania, często - ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, częstość nieznana: obrzęk w miejscu podania. Badania: zwiększone stężenie leku (patrz punkt 4.4 CHPL). Leczenie podtrzymujące W badaniu klinicznym oceniającym leczenie podtrzymujące (stosowanie maści dwa razy w tygodniu) u dorosłych i u dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry obserwowano zdarzenia niepożądane, które występowały z częstością większą niż w grupie kontrolnej: liszajec w miejscu podania (7,7% u dzieci) i zakażenia w miejscu podania (6,4% u dzieci i 6,3% u dorosłych). *Dzieci i młodzież* Częstość, rodzaj i ciężkość reakcji niepożądanych u dzieci są podobne do zgłaszanych u dorosłych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dania. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/005, EU/1/02/201/003, EU/1/02/201/006; pozwolenia wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu. Data zatwierdzenia ulotki: sierpień 2020. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce: LEO Pharma Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel: 22 244-18-40.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na życzenie.

L E O

LEO® EUROPE + PROTOPIC® 82/sierpień 2020 © Wszystkie wykorzystane znaki towarowe należą do LEO® Pharma A/S

ostrzeżenia odnośnie długotrwałej terapii miejscowej IK, żądając badań na temat bezpieczeństwa i określenia realnego ryzyka rozwoju nowotworów podczas stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Od tego czasu w Charakterystyce Produktu Leczniczego takrolimusu widnieje adnotacja o „zgłaszanych przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków skóry i innych rodzajów chłoniaków i raka skóry". Temat dość mocno kontrowersyjny w końcu doczekał się rzetelnej oceny prospektywnej przeprowadzonej w ramach badania APPLES (ang. *A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis*; NCT00475605), którego wyniki opublikowano w JAAD (ang. *Journal of the American Academy of Dermatology*) w sierpniu bieżącego roku.

Badanie APPLES dotyczyło 10-letniej obserwacji miejscowego stosowania leku takrolimus u dzieci z atopowym zapaleniem skóry. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania maści w odniesieniu do ryzyka rozwoju skórnych i ogólnoustrojowych procesów nowotworowych u dzieci i młodzieży z AZS. Badanie rozpoczęło się w maju 2005 r., ostatecznie zakwalifikowano 7954 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS w 314 ośrodkach z 9 krajów, w tym z Polski. Badanie zakończono w lipcu 2018 r. Wzięły w nim udział dzieci, u których pierwsza ekspozycja na maść miała miejsce przed 16 r.ż., a lek był stosowany przez co najmniej 6 tygodni. Protokół nie zakładał żadnych ograniczeń dotyczących przyjmowania innych leków w trakcie badania, podobnie stosowanie leku takrolimus było dozwolone, ale niewymagane, przez co ilościowa ekspozycja pacjentów na takrolimus nie została określona.

Oceny uczestników badania dokonywano corocznie (badanie fizykalne, w tym oceniające skórę i węzły chłonne), co dwa lata sprawdzano też stopień nasilenia AZS. Dodatkowo dwa razy w roku kontaktowano się zdalnie (kwestionariusz lub kontakt telefoniczny) z rodzinami pacjentów odnośnie prowadzonej terapii AZS. Wszelkie potencjalne zdarzenia dotyczące wystąpienia nowotworów były ocenianie przez niezależną komisję powołaną do tego celu. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania APPLES był ustandaryzowany wskaźnik zapadalności SIR (ang. *standardised incidence ratio*) na dowolny rodzaj nowotworu, a więc stosunek zaobserwowanych nowotworów do nowotworów oczekiwanych, określonych na podstawie krajowych baz danych, w tym IARC (ang. *International Agency for Research on Cancer*) oraz SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*).

Ostatecznie badanie APPLES ukończyło tylko 27% pacjentów (2125 uczestników, tym 1176, którzy zamknęli okres obserwacji w 10 lat i 949, u których okres obserwacji w chwili zakończenia badania był krótszy niż 10 lat). Należało się tego spodziewać przy tak długiej obserwacji uczestników – było to związane przede wszystkim z wysokim odsetkiem rezygnacji z tego powodu; dodatkowo 7 pacjentów zmarło (urazy, powikłania atrezji przełyku, porażenia mózgowego), 1454 wycofało zgodę, 4368 uczestników zostało uznanych za „zagubionych w obserwacji" (lost to follow-up), gdyż nie udało się z nimi skontaktować w okresie obserwacyjnym. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,4 roku.

W badaniu zdiagnozowano 6 przypadków nowotworów u 6 osób w trakcie 44629 osobo-lat obserwacji prospektywnej: po jednym przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, rakowiaka, nowotworu rdzenia kręgowego, przyzwojaka i czerniaka spitzoidalnego. Nie stwierdzono żadnego przypadku chłoniaka czy nieczerniakowych nowotworów skóry, a w przypadku jedynego opisanego raka skóry zidentyfikowano delecję części chromosomu prowadzącą do

aestetica

niestabilności genomu jako czynnika odpowiedzialnego za rozwój czerniaka spitzoidalnego. Żaden z tych nowotworów nie jest klasycznie związany z leczeniem immunosupresyjnym. Oczekiwana liczba przypadków nowotworów wynosząca 5,95 w odniesieniu do 6 potwierdzonych przypadków nowotworów w badaniu APPLES dała standaryzowany współczynnik zapadalności na poziomie 1,01.

Badanie APPLES nie wykazało jakiegokolwiek związku przyczynowego między miejscowym stosowaniem leku takrolimus a ryzykiem zachorowania na nowotwór. Liczba nowotworów zaobserwowanych w badaniu była zgodna z oczekiwaniami, a wskaźniki zachorowalności dla poszczególnych płci, grup wiekowych, ras i kraju zamieszkania odpowiadały wskaźnikom dla populacji ogólnych.

Jak każde długoterminowe badanie obserwacyjne, tak i badanie APPLES ma ograniczenia typowe dla badań obserwacyjnych, pomimo to jest rzetelne dzięki analizie wrażliwości, biorącej pod uwagę pacjentów nieuwzględnionych w końcowych pomiarach.

W oparciu o szereg hipotetycznie zwiększonych wskaźników zapadalności wśród osób, które przedwcześnie zrezygnowały wykazano, że wzrost zapadalności na nowotwory byłby istotny tylko wtedy, gdyby ryzyko zachorowania na nowotwory w okresie nieobjętym obserwacją było 2,7 razy wyższe. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu była rotacja pacjentów, problem, którego się spodziewano, tym bardziej, że uczestniczyły w nim dzieci i młodzież.

Dane, które uzyskano w wyniku 10-letniej obserwacji, okazały się na tyle uspokajające, by Europejska Agencja Leków, EMA (ang. *European Medicines Agency*) pod koniec sierpnia br. wprowadziła istotne zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego takrolimusu, zgodnie z którymi wykreślono informację o zgłaszanych przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka oraz raka skóry. Tym samym ostrzeżenia wydane w 2005 roku przez światowe organy regulacyjne straciły na znaczeniu, a każdy pacjent i rodzic będzie mógł spać spokojniej.

Piśmiennictwo:

1. Barańska-Rybak W., Nowicki R. Nowe miejscowe niesteroidowe leki immunosupresyjne w leczeniu zespołu atopowego zapalenia skóry u dzieci i dorosłych. Alergia Astma Immunologia 2003, 8(2):69-77.
2. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. Dermatologia. T. II. Czelej, Lublin 2017.
3. Castellsague J., Kuiper J.G., Pottegard A., Anveden Berglind I., Dedman D., Gutierrez L., Perez-Gutthann S. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). Clinical Epidemiology 2018, vol. 10, 299-310.
4. Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., & da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.
5. Durlik M. Zastosowanie takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu u biorców przeszczepu nerki. Forum Nefrologiczne 2014, vol. 7, no 1, 17-23.
6. Paller A.S., Fölster-Holst R., Chen S.C., Diepgen T.L., Elmets C., Margolis D.J. & Pollock B.H. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020 Aug;83(2):375-381.
7. Szepietowski J., Baran W. Terapia w dermatologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2019.

PROFESJONALNY MARKETING **MEDYCZNY**

medica marketing expert

Wdrażamy **e-konsultacje i rejestracje online**

Tworzymy nowoczesne **strony internetowe**

Konfigurujemy **rejestracje pacjentów**

Prowadzimy **Facebooka i Instagrama**

Projektujemy **materiały firmowe**

ZAMÓW **BEZPŁATNĄ KONSULTACJĘ** ONLINE:

WWW.MARKETING.MEDICAEXPERT.PL

Zeskanuj kod telefonem i dowiedz się o nas więcej

marketing@medicaexpert.pl
+48 691 899 412
www.marketing.medicaexpert.pl

dr n. med. Iwona Chlebicka

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Metotreksat w leczeniu łuszczycy

Łuszczyca plackowata, będąc jedną z najczęstszych zapalnych i przewlekłych dermatoz nadal pozostaje schorzeniem nieuleczalnym, jednak ze względu na ciągły rozwój metod terapeutycznych w dermatologii, w ostatnich dziesięcioleciach dokonał się duży postęp w leczeniu ogólnym łuszczycy plackowatej. Pacjenci, stosując różne formy leczenia, mogą utrzymywać długie okresy remisji choroby.

Jednym z najpopularniejszych leków stosowanych u pacjentów z łuszczycą ciężką, jak również u pacjentów ze współistnieniem łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów jest metotreksat (MTX).

Metotreksat wprowadzony został w 1958 roku do leczenia chorób nowotworowych. W 1972 roku MTX został zarejestrowany do leczenia łuszczycy przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*; Agencja Żywności i Leków). W kolejnych latach wskazania do zastosowania leku w terapii dermatologicznej rozszerzały się i obecnie poza łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów lek ten stosuje się również w chorobach pęcherzowych i innych chorobach autoimmunologicznych oraz w przypadku chłoniaków[1-3].

Metotreksat ze względu na dużą dostępność, niską cenę, łatwość stosowania (tylko raz w tygodniu) oraz wysoką skuteczność jest bardzo często stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy. Nadal istnieją kontrowersje dotyczące działań niepożądanych metotreksatu, jednak, jak pokazują wyniki różnych badań bezpieczeństwa metotreksatu, stosowanie tego leku zgodnie z zaleceniami i w odpowiednich dawkach daje możliwość znacznego zminimalizowania powikłań. W celu ograniczenia powikłań leczenia MTX bardzo ważna jest też suplementacja kwasem foliowym, która powinna być standardem leczenia[4-10].

Metotreksat to kwas 4-amino-N-metylofoliowy, będący antagonistą kwasu foliowego. Mechanizm jego działania jest dosyć szeroki. W leczeniu łuszczycy wykorzystywane jest głównie jego działanie przeciwzapalne oraz antyproliferacyjne. MTX działa przeciwproliferacyjnie na keratynocyty (komórki naskórka) oraz przeciwzapalnie poprzez hamowanie produkcji oraz aktywności cytokin prozapalnych. Znając patomechanizm łuszczycy (nasilony proces zapalny i nadmierna proliferacja komórek naskórka) nikogo nie dziwi fakt dużej skuteczności MTX w leczeniu łuszczycy[11,12].

Ebetrexat
methotrexate

EBETREXAT®

Zaprojektowany w trosce o bezpieczeństwo i wygodę użytkowania [1, 2]

SZEROKI ZAKRES DAWEK[3]

7,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg
4 amp.-strz.	4 amp.-strz.	4 amp.-strz.	4 amp.-strz.	4 amp.-strz.	4 amp.-strz.
0,375 ml	0,5 ml	0,75 ml	1 ml	1,25 ml	1,5 ml

EBET/001/11-2020

SANDOZ A Novartis Division

Ebetrexat, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. **Skład:** 1 ml zawiera 20 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego) oraz 0,18 mmol/l sodu. **Wskazania:** Czynne RZS u dorosłych pacjentów. Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ okazało się nieskuteczne. Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia (tj. fototerapia, fotochemioterapia (PUVA), retinoidy) oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów). **Dawkowanie i sposób podawania:** W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i łuszczycy metotreksat (MTX) podaje się wyłącznie **raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, włącznie ze zgonem. Należy zapoznać się z ChPL. Lek powinien przepisywać lekarz z doświadczeniem w stosowaniu MTX i pełną świadomością ryzyka związanego z leczeniem MTX. Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza. RZS*:* początkowo 7,5 mg raz na tydzień *sc.*, *im.* lub *iv.* Dawkę można zwiększać; nie należy stosować dawki >25 mg/tydzień. Dawki >20 mg/tydzień mogą wiązać się z nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza z mielosupresją. Odpowiedź na leczenie występuje po upływie 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Dzieci i młodzież <16 lat z wielostawowymi postaciami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)*:* zalecana dawka 10-15 mg/m^2/tydzień. W przypadkach opornych dawkę można zwiększyć do 20 mg/m^2/tydzień i częściej kontrolować stan pacjenta. Lek podawać *sc.* i *im.* Pacjentów z MIZS kierować do poradni reumatologicznych specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży. Nie zaleca się stosowania u dzieci <3 lat. Ciężkie postacie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów: na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo 5-10 mg MTX w celu oceny idiosynkratycznych działań niepożądanych. Dawka początkowa: 7,5 mg raz na tydzień *sc.*, *im.* lub *iv.* Dawkę zwiększać stopniowo, max. do 25 mg/tydzień. Dawki >20 mg/tydzień mogą wiązać się z nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza z mielosupresją. Odpowiedź na leczenie występuje po upływie 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać. *Zaburzenia czynności nerek:* lek stosować ostrożnie. U osób z Clkr 20-50 ml/min stosować 50% dawki należnej, a przy Clkr <20 ml/min leku nie wolno podawać. Lek stosować bardzo ostrożnie (jeśli w ogóle) u osób z ciężkimi czynnymi lub przebytymi chorobami wątroby (patrz Przeciwwskazania). *Podeszły wiek:* rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na osłabienie czynności wątroby i nerek i zmniejszenie zasobów kwasu foliowego. *Kumulacja płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze):* okres półtrwania może wydłużyć się nawet 4x; konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie MTX. Unikać kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. Podczas zmiany drogi podania z doustnej na parenteralną może być konieczne zmniejszenie dawki. Można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na MTX lub którykolwiek składnik leku. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy >5 mg/dl [85,5 µmol/l]). Nadużywanie alkoholu. Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Clkr <20 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl). Choroby układu krwiotwórczego w wywiadzie (hipoplazja szpiku, leukopenia, trombocytopenia, znacząca niedokrwistość). Niedobory odporności. Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, (tj. gruźlica i zakażenie HIV). Zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy. Ciąża i karmienie piersią. Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** pacjentów poinformować, że lek stosuje się raz w tygodniu. Notowano przypadki zgonu, zwł. u osób w podeszłym wieku, w wyniku omyłkowego podawania codziennie tygodniowej dawki MTX. Monitorować, czy nie występują objawy działania toksycznego. Podczas leczenia MTX nie stosować dodatkowych leków o działaniu hepatotoksycznym, jeśli nie jest to konieczne i unikać lub ograniczyć spożycie alkoholu. W obecności czynników ryzyka (tj. zaburzenia czynności nerek, nawet graniczne) nie stosować MTX razem z NLPZ ze względu na możliwość nasilenia działania toksycznego. Opisano ciężkie działania niepożądane, włącznie ze zgonem, po zastosowaniu MTX razem z NLPZ. U osób z zaburzeniami czynności nerek istnieje ryzyko zwiększonego stężenia MTX w surowicy i ciężkich reakcji niepożądanych, tj. zaburzenia czynności nerek (aż do niewydolności). Stany powodujące odwodnienie (wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej) mogą nasilić toksyczność MTX. W takich wypadkach stosowanie MTX przerwać do czasu ustąpienia objawów. U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni"), np. z wodobrzuszem lub wysiękiem opłucnowym, możliwe jest nieoczekiwane działanie toksyczne. Przed rozpoczęciem leczenia MTX u pacjentów z wysiękiem do opłucnej i otrzewnej należy dokonać drenażu. Zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną i z zaburzeniami czynności płuc. MTX może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Podczas leczenia unikać stosowania żywych szczepionek. Opisywano przypadki ospy krowiej u otrzymujących MTX pacjentów szczepionych przeciw ospie. MTX uaktywniał WZW typu B (również po odstawieniu leku) lub zaostrzenie zakażenia wątroby typu C, również zakończone zgonem. Szczególnej ostrożności wymagają utajone, przewlekłe zakażenia, tj. półpasiec lub gruźlica (ryzyko uczynnienia choroby). Podczas leczenia MTX mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym pneumocystoza (z ryzykiem zgonu). Powikłania płucne, wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc (ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, gorączka, niedotlenienie i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym) podczas leczenia MTX mogą wskazywać na możliwość groźnych zmian, z ryzykiem zgonu. Mogą one wystąpić nagle, w dowolnym czasie leczenia. Należy wówczas przerwać leczenie MTX i rozpocząć badania w celu odróżnienia ich od choroby zapalnej (w tym zapalenia płuc). Notowano krwawienie pęcherzykowe podczas stosowania MTX w leczeniu chorób reumatologicznych/w powiązanych wskazaniach. Może być to też związane z zapaleniem naczyń krwionośnych i innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne badania w celu potwierdzenia rozpoznania. Istnieje ryzyko ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem alergicznych reakcji skórnych, tj. SJS i TEN. Podczas stosowania MTX może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez radioterapię lub oparzenie słoneczne („reakcja z przypomnienia"). Skórne zmiany łuszczycowe mogą się nasilić podczas napromieniania światłem UV i podawania MTX. Małe dawki MTX niezbyt często powodowały rozwój chłoniaków złośliwych, ustępujących czasem po odstawieniu MTX (działanie niepotwierdzone w nowszym badaniu). Podawanie MTX *iv.* może spowodować ostre zapalenie mózgu i ostrą encefalopatię (z ryzykiem zgonu). W czasie leczenia i krótko po jego zaprzestaniu MTX powoduje oligospermię, zaburzenia/brak miesiączkowania i zaburzenia płodności. U ludzi MTX jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Przed zastosowaniem leku należy wykluczyć ciążę u pacjentki. Kobiety dojrzałe płciowo powinny stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia i przez ≥6 miesięcy po jego zakończeniu. Zalecane badania/środki bezpieczeństwa: *przed rozpoczęciem leczenia*: pełna morfologia z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek, aktywność enzymów wątrobowych, stęż. bilirubiny i albuminy w surowicy, RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek, serologiczne badanie zapalenia wątroby, wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne). *Podczas leczenia*: (co tydzień przez pierwsze 2 tyg., potem co 2 tyg. przez miesiąc, następnie ≥1 raz na miesiąc przez 6 m-cy, następnie co 3 miesiące): badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych; pełna morfologia z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek, aktywność enzymów wątrobowych (w razie utrzymywania się zwiększonej aktywności rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwy w leczeniu), badanie czynności nerek/stężenia kreatyniny, wywiad w kierunku zaburzeń czynności płuc, ew. biopsja wątroby. Ze względu na ryzyko ciężkich lub prowadzących do zgonu działań toksycznych pacjentów trzeba poinformować o ryzyku, wczesnych objawach i środkach bezpieczeństwa, a także o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia i poddawania się regularnym badaniom. Unikać kontaktu MTX ze skórą i błonami śluzowymi. W razie zanieczyszczenia miejsce kontaktu należy przemyć dużą ilością wody. Jedna dawka leku zawiera <1 mmol (23 mg) sodu (zasadniczo „nie zawiera sodu"). **Działania niepożądane:** *Bardzo często*: utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny. *Często*: leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, zmęczenie, senność, parestezje, powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami, biegunka, wysypka, rumień, świąd. *Niezbyt często*: półpasiec, pojedyncze przypadki chłoniaka złośliwego, pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia krwiotworzenia, ciężkie reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego, cukrzyca, depresja, porażenie połowicze, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, splątanie, napady drgawek, leukoencefalopatia/encefalopatia (po podaniu pozajelitowym), zapalenie naczyń krwionośnych, zwłóknienie płuc, wysięk opłucnowy, owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy, pokrzywka, uczulenie na światło, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, guzki pometotreksatowe, bolesność zmian łuszczycowych, ciężkie reakcje toksyczne, opryszczkopodobne wykwity na skórze, SJS, TEN, ból stawów, ból mięśni, osteoporoza, zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może być z krwiomoczem), bolesne oddawanie moczu, wady wrodzone płodu, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej pochwy, po podaniu *im.* miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenie tkanki (powstanie jałowego ropnia, zanik tkanki tłuszczowej) w miejscu podania, [ciężka nefropatia i niewydolność nerek po podaniu dużych dawek we wskazaniach onkologicznych]. *Rzadko:* posocznica, niedokrwistość megaloblastyczna, wahania nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania, porażenie, zaburzenia mowy, w tym dyzartria i afazja, ciężkie zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zamglony obraz), ciężka dystopia o nieznanym podłożu, niedociśnienie tętnicze, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zapalenie gardła, zatrzymanie oddychania, zapalenie jelit, smoliste stolce, zapalenie dziąseł, ostre zapalenie wątroby i toksyczne działanie na wątrobę, nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, trądzik, wybroczyny, krwawe wylewy, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne, złamania z przeciążenia, azotemia, poronienie, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania. *Bardzo rzadko*: zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zapalenie wątroby, ciężkie zahamowanie czynności szpiku, niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia limfoproliferacyjne, hipogammaglobulinemia, ból, osłabienie mięśni kończyn, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, odczyn oponowy (porażenie, wymioty), parestezje lub niedoczulica, zapalenie spojówek, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia, zapalenie płuc wywołane przez *P. carinii,* POChP, astma, krwawe wymioty, ostra martwica wątroby, ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazja, białkomocz, śmierć płodu, zaburzenia oogenezy, spermatogenezy, zanik popędu płciowego, impotencja, upławy, niepłodność, gorączka [nietypowe odczucia w obrębie czaszki, przemijająca utrata wzroku po podaniu dużych dawek we wskazaniach onkologicznych]. *Częstość nieznana:* zakażenia oportunistyczne (również śmiertelne), zakończona zgonem posocznica, histoplazmoza i kryptokokoza, nokardioza, rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii, w tym zapalenie płuc, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, zaostrzenie zapalenia wątroby typu C, limfadenopatia, eozynofilia i neutropenia, immunosupresja, gorączka, alergiczne zapalenie naczyń, krwawienie pęcherzykowe, niezakaźne zapalenie otrzewnej, niewydolność wątroby, zaburzenia gojenia się ran, łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry), martwica kości szczęki, martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk. Podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL (Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl) lub podmiotowi odpowiedzialnemu.

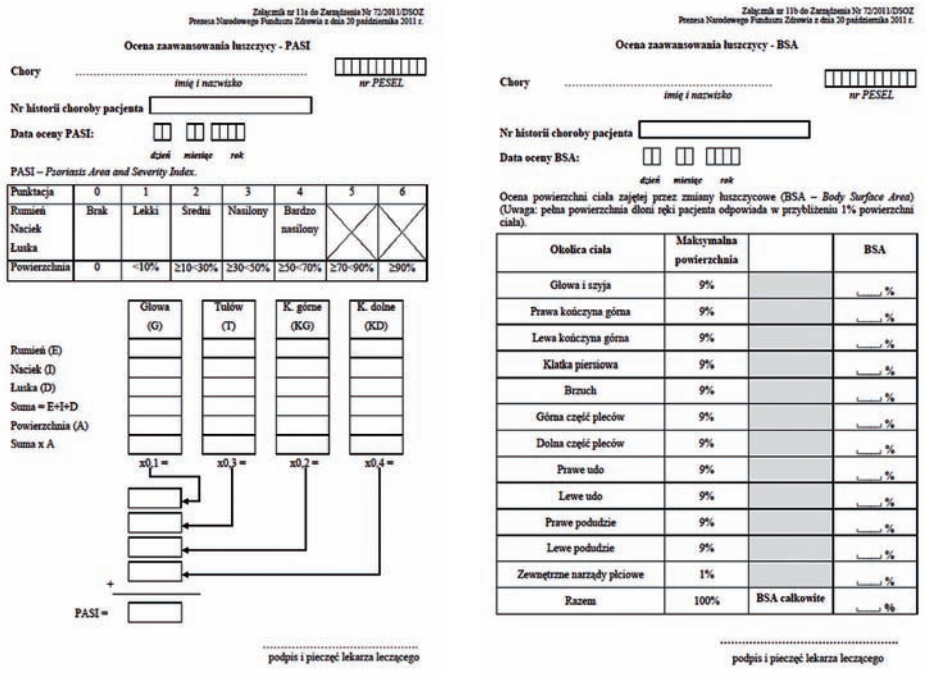
Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austria. **Pozwolenie Prezesa URPL**: 16034. Kategoria dostępności: lek wydawany na receptę. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., 02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 50 C, tel. 22 209 70 00, www.sandoz.pl. **Odpłatność:** Detaliczna cena urzędowa/kwota dopłaty dla świadczeniobiorcy (pacjenta) wynoszą odpowiednio: Ebetrexat® 1 x 0,375 ml (7,5 mg) – 22,27 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 0,375 ml (7,5 mg) – 88,31 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 0,5 ml (10 mg) – 115,63 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 0,75 ml (15 mg) – 169,19 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 1 ml (20 mg) – 222,14 zł/3,41 zł, Ebetrexat® 4 x 1,25 ml (25 mg) – 274,55 zł/4,27 zł, Ebetrexat® 4 x 1,5 ml (30 mg) – 326,97 zł/5,12 zł. Cena detaliczna urzędowa i odpłatność dla świadczeniobiorcy (pacjenta) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.

Ebetrexat SIL 08.20

1. Charakterystyka produktu leczniczego Ebetrexat z 03.08.2020 r.;

2. Makwana S et al.: Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging. Int J Pharm Investig 2011; 1:200–206; doi: 10.4103/2230-973X.93004;

3. Moce Ebetrexat zgodne z aktualną ChPL (ChPL Ebetrexat 03.08.2020 r.).



Załącznik nr 11a do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ
Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.

Ocena zaawansowania łuszczycy - PASI

Chory ..... imię i nazwisko nr PESEL

Nr historii choroby pacjenta

Data oceny PASI: dzień miesiąc rok

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index.*

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień Naciek Łuska	Brak	Lekki	Średni	Nasilony	Bardzo nasilony		
Powierzchnia	0	<10%	≥10-30%	≥30-50%	≥50-<70%	≥70-90%	≥90%

	Głowa (G)	Tułów (T)	K. górne (KG)	K. dolne (KD)
Rumień (E)				
Naciek (I)				
Łuska (D)				
Suma = E+I+D				
Powierzchnia (A)				
Suma x A				
	x0,1 =	x0,3 =	x0,2 =	x0,4 =

\+

PASI =

..... podpis i pieczęć lekarza leczącego

Załącznik nr 11b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ
Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.

Ocena zaawansowania łuszczycy - BSA

Chory ..... imię i nazwisko nr PESEL

Nr historii choroby pacjenta

Data oceny BSA: dzień miesiąc rok

Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (BSA – *Body Surface Area*) (Uwaga: pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała).

Okolica ciała	Maksymalna powierzchnia		BSA
Głowa i szyja	9%		___,__ %
Prawa kończyna górna	9%		___,__ %
Lewa kończyna górna	9%		___,__ %
Klatka piersiowa	9%		___,__ %
Brzuch	9%		___,__ %
Górna część pleców	9%		___,__ %
Dolna część pleców	9%		___,__ %
Prawe udo	9%		___,__ %
Lewe udo	9%		___,__ %
Prawe podudzie	9%		___,__ %
Lewe podudzie	9%		___,__ %
Zewnętrzne narządy płciowe	1%		___,__ %
Razem	100%	BSA całkowite	___,__ %

..... podpis i pieczęć lekarza leczącego

Ryc. 1. Skale oceniające nasilenie choroby (A) PASI (ang. *Psoriasis Area Severity Index*) oraz (B) *BSA (ang. Body Surface Area).*

Skuteczność tą ocenić można z zastosowaniem skal oceniających nasilenie choroby: BSA (ang. *Body Surface Area*) i PASI (ang. *Psoriasis Area Severity Index*) (Ryc. 1).

Dobry efekt terapeutyczny (PASI-75) metotreksatu z zastosowaniem standardowych dawek uzyskuje się zazwyczaj po kilku tygodniach, natomiast maksymalny efekt terapeutyczny MTX osiągany jest po 12-20 tygodniach leczenia[1]. Standardowe dawki MTX stosowane w leczeniu łuszczycy przedstawione zostały w tabeli 1.

Metotreksat podawany może być pacjentowi różnymi drogami, natomiast w leczeniu łuszczycy lub innych chorób autoimmunologicznych najczęściej stosuje się formę doustną oraz podskórną, znacznie rzadziej formę domięśniową. Szczególnie korzystna i coraz popularniejsza w ostatnich latach jest forma podskórna, ponieważ jej stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Tabela 2. przedstawia najważniejsze działania niepożądane MTX.

Forma podskórna jest również bardzo wygodna dla pacjenta. Poza tymi dwoma ważnymi zaletami podawania podskórnego występuje jeszcze aspekt biodostępności, która zwiększa się po podaniu podskórnym, zwłaszcza w odniesieniu do dawek 15 mg/tydzień i większych[13]. W leczeniu doustnym oraz podskórnym stosuje się zazwyczaj takie same dawki metotreksatu. W przypadku dawek 15 mg/tydzień i większych konieczne może być dostosowanie dawki po zmianie z leku doustnego na podskórny[14].

W badaniu retrospektywnym dotyczącym pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych metotreksatem, zaobserwowano, że lek podawany podskórnie był skuteczną

aestetica

Tab. 1. Dawkowanie MTX w leczeniu łuszczycy plackowatej (dotyczy zarówno formy doustnej, jak i podskórnej leku).

Rekomendowana dawka początkowa	U pacjentów otrzymujących lek po raz pierwszy w życiu 5-7,5 mg/tydzień
Rekomendowana dawka w czasie kontynuacji terapii	15-20 mg/tydzień
Leczenie profilaktyczne	Kwas foliowy 10-15 mg/tydzień (nie może być przyjmowany w dniu stosowania MTX, może być przyjmowany w dawce pojedynczej lub podzielonej)
Rekomendowany czas terapii	Indywidualnie – jeśli leczenie jest skuteczne i nie obserwuje się działań niepożądanych lek można stosować długotrwale

Adnotacja do tabelki

Opcje dawkowania kwasu foliowego (dostępne w literaturze):
1. *10-15 mg dwa dni po MTX*
2. *5 mg/dobę, pierwszy, drugi (czasami trzeci) dzień po podaniu MTX*
3. *5 mg dzień przed podaniem MTX, 5 mg dzień po podaniu MTX*
4. *5 mg/dzień (codziennie, poza dniem podania MTX)*

i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie tolerowali metotreksatu doustnego (głównie nudności) lub nie osiągnęli efektu terapeutycznego[15]. Stosowanie formy podskórnej MTX preferowane jest również u pacjentów z wysoką masą ciała w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.

Reasumując, metotreksat to lek, który cały czas ma swoje zasłużone miejsce w leczeniu łuszczycy. Ze względu na dużą efektywność, dostępność i niską cenę jest często wybierany w lecznictwie szpitalnym oraz ambulatoryjnym. Podczas leczenia metotreksatem pamiętać należy o potencjalnych zagrożeniach i terapię prowadzić z zachowaniem zalecanych dawek i badań kontrolnych.

Coraz większa popularność metotreksatu podskórnego wynika z większej wygody dla pacjenta, ograniczenia niepożądanych działań ze strony przewodu pokarmowego oraz lepszych efektów terapeutycznych w porównaniu do metotreksatu podawanego doustnie (zwłaszcza dla dawek 15 mg/tydzień i większych).

Tab. 2. Najważniejsze działania niepożądane MTX.

Działanie niepożądane	Komentarz
Teratogenność	Lek zakazany u kobiet w ciąży, (ciąży nie należy planować przez okres min. 6 miesięcy po zakończeniu stosowania MTX)
Nudności, wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Dolegliwości rzadsze, mniej nasilone podczas suplementacji kwasem foliowym
Hepatotoksyczność	Ryzyko: uszkodzenie wątroby w populacji osób bez chorób wątroby niskie, zwiększa się znacznie u osób z patologiami wątroby np. wirusowym zapaleniem wątroby (WZW), nadużywających alkohol, pacjentów z cukrzycą, osób otyłych. W tej populacji pacjentów istnieją przeciwwskazania bezwzględne (alkoholizm, WZW) i względne (otyłość, cukrzyca) do stosowania MTX
Mielosupresja: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość	Konieczna częsta kontrola parametrów laboratoryjnych, to działanie niepożądane może być zagrożeniem życia, choroby szpiku kostnego są przeciwwskazaniem do stosowania MTX
Zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i owrzodzenia śluzówki	Dolegliwości rzadsze, mniej nasilone podczas suplementacji kwasem foliowym, choroba wrzodowa żołądka jest przeciwwskazaniem bezwzględnym, a zapalenie błony śluzowej przeciwwskazaniem względnym do stosowania MTX
Utrata apetytu, zmęczenie	–
Łysienie	–

Piśmiennictwo:

1. Jacek Szepietowski, Zygmunt Adamski, Grażyna Chodorowska, Andrzej Kaszuba, Waldemar Placek, Lidia Rudnicka, Adam Reich. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczyca umiarkowana do ciężkiej. Przegl Dermatol 2014, 101, 455-472.
2. Mease P.: Update on treatment of psoriatic arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis 2012, 70, 167-171.
3. Berger E., Altiner A., Chu J., Patel R., Sanders S., Latkowski J.A.: Mycosis fungoides stage IB progressing to cutaneous tumors. Dermatol Online J 2011, 17, 5.
4. Salim A., Tan E., Ilchyshyn A., Berth-Jones J.: Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2006, 154, 1169-1174.
5. Chladek J., Simkova M., Vaneckova J., Hroch M., Chladkova J., Martinkova J. i inni: The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induced period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. Eur J Clin Pharmacol 2008, 64, 347-355.
6. Duhra P.: Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1993, 28, 466-469.
7. Baran W., Batycka-Baran A., Zychowska M., Bieniek A., Szepietowski J.C.: Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. Expert Opin Drug Saf 2014, 13, 1015-1021.
8. Dogra S., Krishna V., Kanwar A.J.: Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque- type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. Clin Exp Dermatol 2012, 37, 729-734.
9. Ranjan N., Sharma N.L., Shanker V., Mahajan V.K., Tegta G.R.: Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. J Dermatolog Treat 2007, 18, 295-300.
10. Mahbub M.S., Khondker L., Khan S.I., Hazra S.C.: Comparative efficacy of hydroxyurea and methotrexate in treating psoriasis. Mymensingh Med J 2013, 22, 116-130.
11. Schwartz P.M., Barnett S.K., Atillasoy E.S., Milstone L.M.: Methotrexate induces differentiation of human keratinocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1992, 89, 594-598.
12. Meephansan J., Ruchusatsawat K., Sindhupak W., Thorner P.S., Wonqpiya Bovorn J.: Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. Eur J Dermatol 2011, 21, 501-504.
13. Grim J., Chladek J., Matinkova J.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. Clin Pharmacokinet 2003, 42, 139-151.
14. Schiff M.H., Sadowski P. Oral to subcutaneous metotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2017; 2, 37: 213-2-18.
15. Yesudian P.D., Leman J., Balasubramaniam P., Macfarlane A.W., Al-Niaimi F., Griffiths C.E., Burden A.D., Warren R.B.: Effectiveness of Subcutaneous Methotrexate in Chronic Plaque Psoriasis. J Drugs Dermatol. 2016 Mar;15(3):345-9.

Artykuł powstał przy współpracy z firmą Sandoz
SPEAK/MED/100-2020

aesthetica

lek. Anna Maćkowska[1]
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt[1,2]
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak[1,2]

[1]Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi
[2]Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Leczenie łuszczycy za pomocą acytretyny

Acytretyna jest syntetycznym, aromatycznym retinoidem drugiej generacji stanowiącym aktywny metabolit etretynatu. W przeszłości to właśnie etretynat był lekiem stosowanym do leczenia łuszczycy, jednak ze względu na jego dużą lipofilność i długi okres półtrwania został zastąpiony acytretyną. Acytretyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z moczem i kałem. Biodostępność acytretyny zwiększa się wraz ze spożyciem tłuszczów. Gdy lek jest przyjmowany razem z alkoholem dochodzi do reestryfikacji i powstania etretynatu. Dlatego w czasie terapii, a także 2 miesiące po jej odstawieniu pacjenci nie powinni spożywać alkoholu.

Mechanizm działania acytretyny – aromatycznego analogu kwasu retinowego, jest złożony. Swoiste białko CRABP (*cellular retinoid acid binding protein*) łączy się z acytretyną i transportuje kwas retinowy do jądra komórkowego, hamując transkrypcję odpowiednich genów, czego efektem jest hamowanie proliferacji oraz promowanie różnicowania keratynocytów, a także zmniejszenie uwalniania interleukiny 6 (IL-6) i proliferacji limfocytów Th17, zwiększając jednocześnie populację limfocytów T regulatorowych. Ponadto acytretyna hamuje wytwarzanie endotelialnego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz migrację neutrofilów.

Acytretyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, jej maksymalne stężenie w surowicy krwi pojawia się po 1-4 godzinach. Biodostępność leku jest osobniczo zmienna – od 35 do 95%, a obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym zwiększa jej dostępność. Acytretyna wiąże się z białkami osocza w 99% i ma bardzo długi

Neotigason

acytretyna

Podążaj znaną drogą[1]

ACYTRETYNA W TERAPII ŁUSZCZYCY

- *Ciężkie postacie łuszczycy*[2]
- *Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry*[2]

Neotigason, kaps., 10 mg	*30 szt.*	*ryczałt*	***8,29 zł***[3]
Neotigason, kaps., 10 mg	*100 szt.*	*ryczałt*	***3,20 zł***[3]
Neotigason, kaps., 25 mg	*100 szt.*	*ryczałt*	***7,62 zł***[3]

1. Carretero G i wsp. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2013; 104(7): 598-616.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason.
3. Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 listopada 2020.

NEOT-PL-00001

teva

Neotigason

acytretyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Neotigason, 10 mg, kapsułki. Neotigason, 25 mg, kapsułki. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda kapsułka zawiera 10 mg lub 25 mg acytretyny (*Acitretinum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glukoza. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Kapsułka. 10 mg: kapsułki z brązowym wieczkiem i białym korpusem z nadrukiem „10" w kolorze czarnym na korpusie; kapsułki w rozmiarze 4. 25 mg: kapsułki z brązowym wieczkiem i żółtym korpusem z nadrukiem „25" w kolorze czarnym na korpusie; kapsułki w rozmiarze 1. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Ciężkie postacie łuszczycy, w tym: – łuszczyca erytrodermiczna; – uogólniona lub miejscowa łuszczyca krostkowa. Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, jak na przykład: – wrodzona rybia łuska; – łupież czerwony mieszkowy; – choroba Dariera; – inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Acytretynę może przepisywać jedynie lekarz, mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retynoidów i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny. Patrz punkt 4.6. Dawkowanie: Ze względu na indywidualne różnice we wchłanianiu i szybkości metabolizowania acytretyny, dawkowanie musi być ustalane indywidualnie. Poniższe informacje stanowią jedynie wskazówki. ***Dorośli:*** *Dawka początkowa* 25 mg (tj. 1 kapsułka 25 mg) lub 30 mg (tj. 3 kapsułki 10 mg) na dobę przez 2 do 4 tygodni, powinna dać zadowalające efekty kliniczne. *Dawka podtrzymująca* powinna być ustalona na podstawie odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku. Zwykle dawka od 25 mg do 50 mg na dobę przez 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalne wyniki leczenia. Niekiedy może być konieczne zwiększenie dawki, dawka jednak nie może być większa niż 75 mg (tj. 3 kapsułki 25 mg) na dobę. U pacjentów z *łuszczycą* po uzyskaniu znaczącej poprawy leczenie można przerwać. W razie nawrotu choroby leczenie prowadzi się również według powyższego schematu. U pacjentów z *zaburzeniami rogowacenia* skóry zazwyczaj niezbędne jest stosowanie leczenia podtrzymującego z możliwie najmniejszą dawką. Może wynosić nawet poniżej 20 mg na dobę i nie powinna przekraczać 50 mg na dobę. ***Dzieci:*** Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych podczas długotrwałego stosowania, należy starannie rozważyć możliwe korzyści lecznicze w stosunku do ryzyka terapii. Acytretyna powinna być stosowana u dzieci tylko w przypadku nieskuteczności innych metod leczenia. Dawka powinna być ustalona w zależności od masy ciała. *Dawka dobowa* wynosi około 0,5 mg/kg mc. Niekiedy, przez krótki czas, może być konieczne zastosowanie większych dawek (do 1 mg/kg mc. na dobę), ale nie może zostać przekroczona całkowita dawka 35 mg na dobę. *Dawka podtrzymująca* powinna być ustalona na najmniejszym możliwym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych. ***Leczenie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi:*** W przypadku stosowania acytretyny w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, może być konieczne zmniejszenie dobowej dawki acytretyny, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Standardowe leczenie miejscowe może być kontynuowane i nie wpływa na leczenie acytretyną. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Kapsułki powinny być przyjmowane raz na dobę z posiłkiem lub mlekiem. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną acytretynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL, lub inne retynoidy. **Acytretynoina jest wysoce teratogenna i nie wolno jej stosować u kobiet, które są w ciąży. To samo dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują one skutecznych metod zapobiegania ciąży na 4 tygodnie przed rozpoczęciem, w trakcie oraz przez 3 lata po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).** Karmienie piersią. Ciężkie zaburzenie czynności wątroby. Ciężkie zaburzenie czynności nerek. Przewlekłe zwiększone stężenie lipidów w osoczu. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie acytretyny z tetracyklinami, gdyż może to spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (patrz punkt 4.5). Wykazano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby w przypadku jednoczesnego leczenia metotreksatem i etretynatem. W związku z tym skojarzone stosowanie metotreksatu i acytretyny jest także przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie acytretyny z preparatami zawierającymi witaminę A lub z innymi retynoidami, jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A (patrz punkt 4.5). **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Działanie teratogenne:** Neotigason jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi, powodującym często występujące, ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. **Neotigason jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:** – kobiet w ciąży; – kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży. ***Program Zapobiegania Ciąży:*** Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE. Acytretyna jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży: • U pacjentki występuje ciężka postać łuszczycy, w tym łuszczyca erytrodermiczna uogólniona lub miejscowa łuszczyca krostkowa, lub ciężkie zaburzenia rogowacenia, jak na przykład wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia (patrz punkt 4.1 „Wskazania do stosowania"). • Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek. • Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych. • Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji. • Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika. • Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków. • Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji. • Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma oraz rozumie konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę lub podejrzenia, że jest w ciąży. • Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność regularnego poddawania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie leczenia – optymalnie co miesiąc – oraz okresowo w odstępach co 1 do 3 miesięcy przez okres 3 lat od zakończenia leczenia. • Pacjentka poświadcza, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem acytretyny. Warunki te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy uzna, iż istnieją jednoznaczne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę. Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że: • Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagadnienia. • Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami. • Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia • Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz okresowo co 1 do 3 miesięcy przez 3 lata po zakończeniu leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia acytretyną, leczenie musi być przerwane, a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu, czyli do 3 lat po zakończeniu leczenia. **Antykoncepcja:** Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty. Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek. Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków. **Testy ciążowe:** Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml w sposób opisany poniżej. *Przed rozpoczęciem terapii:* Co najmniej na jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia acytretyną. *Wizyty kontrolne:* Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych, comiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykle miesiączkowe (zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie lub całkowity brak miesiączek) oraz metodę antykoncepcji. Jeśli jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, podczas której lekarz przepisze produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą. *Zakończenie leczenia:* Przez okres 3 lat po zakończeniu leczenia u kobiet należy wykonywać okresowo testy ciążowe w odstępach co 1 do 3 miesięcy. **Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego:** Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać Neotigason w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na Neotigason nastąpiło tego samego dnia. Comiesięczne wizyty kontrolne pozwalają zagwarantować regularne przeprowadzanie testów ciążowych i monitorowanie oraz upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży przed otrzymaniem kolejnego cyklu kuracji. **Pacjenci płci męskiej:** Dostępne dane sugerują, że poziom ekspozycji matki na produkt leczniczy Neotigason zawarty w spermie pacjentów leczonych produktem Neotigason nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami. **Dodatkowe środki ostrożności:** Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie, i aby zwrócili wszystkie nieużyte kapsułki farmaceucie po zakończeniu leczenia. Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 3 lata po zaprzestaniu przyjmowania acytretyny z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi. **Materiały edukacyjne:** Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie acytretyny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawicielot podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności acytretyny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych. Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać od lekarza wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Ciąży. Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu może powodować powstawanie etretynatu. Etretynat jest wysoce teratogenny i ma dłuższy niż acytretyna okres półtrwania (około 120 dni). Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (w napojach, jedzeniu lub lekach) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia acytretyną oraz co 1-2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy, następnie co 3 miesiące przez cały okres leczenia należy monitorować czynność wątroby. W przypadku nieprawidłowych wyników badań, kontrolę należy przeprowadzać co tydzień. Jeśli czynność wątroby nie powraca do normy lub nadal się pogarsza, leczenie acytretyną musi być przerwane. W takich przypadkach zalecane jest kontrolowanie czynności wątroby przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). Stężenie cholesterolu i trójglicerydów w osoczu (na czczo) musi być monitorowane przed rozpoczęciem leczenia, miesiąc po rozpoczęciu leczenia i następnie co 3 miesiące podczas leczenia. Leczenie acytretyną należy przerwać, jeśli wystąpi niekontrolowana hipertriglyceremia lub objawy zapalenia trzustki. W trakcie leczenia acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy. Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy. Należy uważnie monitorować zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Odnotowano rzadkie przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego. Pacjenci z ciężkim bólem głowy, nudnościami, wymiotami i zaburzeniami widzenia powinni natychmiast przerwać stosowanie acytretyny i poddać się badaniom i opiece neurologicznej (patrz punkt 4.8). U pacjentów dorosłych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, podczas długotrwałego leczenia acytretyną należy prowadzić stosowne badania okresowe w kierunku możliwych zaburzeń kostnienia (patrz punkt 4.8). Jeśli takie zaburzenia wystąpią, kontynuacja leczenia powinna być przedyskutowana z pacjentem w oparciu o analizę ryzyka i korzyści z leczenia. Istnieją nieliczne doniesienia o zmianach kostnych u dzieci, w tym o przedwczesnym zarastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem; zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia acytretyną. Z tego względu należy ściśle monitorować parametry wzrostu i rozwoju kości u dzieci. Należy podkreślić, że do chwili obecnej nie są znane wszystkie efekty długotrwałego leczenia acytretyną. Retynoidy nasilają działanie promieniowania UV, dlatego należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słonecznе i stosowania lamp ultrafioletowych (solaria) bez nadzoru. Jeśli to konieczne, należy stosować produkty przeciwsłoneczne z filtrem ochronnym co najmniej SPF 15. Leczenie dużymi dawkami retynoidów może powodować zmiany nastroju, w tym drażliwość, agresję i depresję. **Zaburzenia psychiczne:** U pacjentów leczonych retynoidami o działaniu ogólnym, w tym acytretyną, zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk i wahania nastroju. Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie. Pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i, w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. Czujność rodziny lub przyjaciół może być pomocna w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego pacjenta. *Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka:* U pacjentów z cukrzycą, alkoholików, otyłych, z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub zaburzeniem metabolizmu lipidów podczas leczenia acytretyną należy częściej kontrolować stężenie lipidów i (lub) glikemię oraz inne wskaźniki czynników ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, np. ciśnienie tętnicze krwi. U pacjentów chorych na cukrzycę retynoidy mogą poprawić lub pogorszyć tolerancję glukozy. Z tego względu na początku leczenia częściej niż zwykle musi być kontrolowane stężenie cukru we krwi. U wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w przypadku gdy wskaźniki czynników ryzyka nie powrócą do wartości prawidłowych lub pogorszą się, należy rozważyć zmniejszenie dawki acytretyny lub przerwanie leczenia. Po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki zespołu przesiąkania włośniczek/zespołu kwasu retynowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki złuszczającego zapalenia skóry. *Zawartość glukozy:* Produkt leczniczy zawiera glukozę. Pacjenci z zespołem zlego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** *Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet:* Acytretyna ma silne działanie teratogenne. Stosowanie acytretyny jest przeciwwskazane u kobiet, które mogłyby zajść w ciążę podczas leczenia lub w ciągu 3 lat po zakończeniu leczenia. Ryzyko urodzenia zdeformowanego dziecka jest wyjątkowo wysokie, jeśli acytretyna jest stosowana przed lub podczas ciąży, bez względu na to, jak długo była przyjmowana i w jakiej dawce. Acytretyna jest przeciwwskazana u każdej kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie są spełnione wszystkie poniżej wymienione warunki: 1. U pacjentki występują ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry oporne na inne metody leczenia. 2. Pacjentka rozumie zalecenia lekarza i zobowiązuje się ich ścisłe przestrzegać. 3. Pacjentka jest w stanie stosować skuteczne i niezawodne metody zapobiegania ciąży. 4. Jest absolutnie konieczne, aby każda pacjentka w wieku rozrodczym poddawana leczeniu acytretyną stosowała w sposób ciągły skuteczne metody zapobiegania ciąży (najlepiej dwie komplementarne metody), zaczynając od 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres leczenia oraz przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną. Pacjentkę należy poinstruować, aby niezwłocznie skontaktowała się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży. 5. Leczenie można rozpocząć dopiero w drugim lub trzecim dniu następnej, normalnej menstruacji. 6. Na początku leczenia, wynik testu ciążowego musi być negatywny (minimalna czułość 25 mIU/ml) i trzeba go wykonać do 3 dni przed podaniem pierwszej dawki. Podczas leczenia testy ciążowe należy przeprowadzać co 28 dni. Do przepisania leku na wizytach kontrolnych konieczny jest negatywny wynik testu ciążowego wykonanego nie wcześniej niż 3 dni przed wizytą u lekarza. Po przerwaniu leczenia testy ciążowe należy wykonywać w odstępach 1-3 miesięcy przez okres 3 lat po przyjęciu ostatniej dawki. 7. Przed rozpoczęciem leczenia acytretyną lekarz musi poinformować szczegółowo pacjentkę w wieku rozrodczym o wszystkich środkach ostrożności, jakie należy przedsięwziąć, o ryzyku wystąpienia bardzo poważnych wad rozwojowych płodu oraz o możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę w trakcie leczenia i w okresie do 3 lat po zakończeniu leczenia. 8. Takie same skuteczne i nieprzerwanie stosowane metody antykoncepcyjne obowiązują w przypadku każdego ponownego leczenia, niezależnie od długości przerwy w leczeniu i muszą być kontynuowane przez 3 lata od zakończenia każdego cyklu leczenia. 9. W przypadku wystąpienia ciąży, pomimo tych środków, istnieje wysokie ryzyko wystąpienia poważnych wad rozwojowych u płodu (np. wad twarzoczaszki, serca i naczyń lub wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego, układu kostnego i wady grasicy), a częstość występowania poronień samoistnych jest zwiększona. Ryzyko to dotyczy szczególnie okresu leczenia i 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przez okres 3 lat po zakończeniu leczenia acytretyną ryzyko jest mniejsze (zwłaszcza u kobiet, które nie spożywają alkoholu), ale nie można go całkowicie wykluczyć ze względu na możliwość powstawania etretynatu. 10. W trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zaprzestaniu terapii acytretyną kobiety w wieku rozrodczym nie powinny spożywać alkoholu (w napojach, żywności i lekach) (patrz punkt 4.4 i 5.2 ChPL). Podstawową metodą antykoncepcji może być połączenie doustnego środka antykoncepcyjnego lub wkładki wewnątrzmacicznej z przezerwatywą lub diafragmą (kapturek dopochowy). Nie zaleca się środków antykoncepcyjnych z małą dawką progesteronu (minipigułki) ze względu na możliwe zaburzenie działania antykoncepcyjnego. W przypadku mężczyzn leczonych acytretyną, dostępne dane uzyskane w oparciu o stopień narażenia kobiety ciężarnej na acytretynę z nasienia i płynu nasiennego wskazują na minimalne, jeśli w ogóle, ryzyko działania teratogennego. ***Ciąża:*** Acytretyna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). ***Karmienie piersią:*** Acytretyny nie wolno podawać w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn:** W trakcie leczenia acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy (patrz punkt 4.8). Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy. **4.8 Działania niepożądane:** Działania niepożądane obserwowane są u większości pacjentów przyjmujących acytretynę. Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia. Na początku leczenia czasami obserwuje się pogorszenie objawów łuszczycy. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są objawy hiperwitaminozy A, tj. suchość ust, którą można złagodzić stosowaniem tłustej maści. Działania niepożądane acytretyny, o których doniesiono w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały uszeregowane poniżej zgodnie z systemem klasyfikacji organów i narządów oraz częstością występowania. Częstości zdefiniowano następująco: Bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Zakażenie sromu i pochwy wywołane przez *Candida albicans*
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość typu I
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Niezbyt często	Zawroty głowy
Rzadko	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko	Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Suchość lub zapalenie błon śluzowych (np. zapalenie spojówek, kseroftalmia), które może prowadzić do nietolerancji soczewek kontaktowych
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Bardzo rzadko	Ślepota nocna (patrz punkt 4.4), wrzodziejące zapalenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Nagłe zaczerwienienie, zespół przesiąkania włośniczek/zespół kwasu retynowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Suchość i zapalenie błon śluzowych (np. krwawienie z nosa i zapalenie błony śluzowej nosa)
Częstość nieznana	Dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Suchość ust, pragnienie
Często	Zapalenie żołądka, zaburzenia przewodu pokarmowego (np. ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty)
Niezbyt często	Zapalenie dziąseł
Częstość nieznana	Zaburzenia smaku, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zapalenie wątroby
Bardzo rzadko	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, łuszczenie się skóry (na całym ciele, szczególnie na dłoniach i stopach)
Często	Osłabienie skóry, lepkość skóry, zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosa, osłabienie paznokci, zanokcica, rumień
Niezbyt często	Nadżerki w kącikach ust, pęcherzowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
Częstość nieznana	Ziarniniak ropotwórczy, madaroza (wypadanie rzęs), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, ścieńczenie skóry, złuszczające zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle mięśni i stawów
Bardzo rzadko	Ból kości, egzostoza/narośl kostna (leczenie podtrzymujące może powodować progresję hiperostozy kręgosłupa oraz wystąpienie nowych zmian hiperostotycznych i zwapnień pozaszkieletowych, jakie zaobserwowano podczas długotrwałego leczenia systemowego retynoidami) (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Nieprawidłowości w badaniach aktywności enzymów wątrobowych (przemijające, zwykle odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej (patrz punkt 4.4)
	Zaburzenia lipidów [podczas leczenia dużymi dawkami acytretyny, obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wysokimi czynnikami ryzyka i podczas leczenia długotrwałego (patrz punkt 4.4)]. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka występowania miażdżycy w przypadku utrzymywania się tych warunków.

Dzieci: Istnieją nieliczne doniesienia o zmianach kostnych u dzieci, w tym przedwczesnym zarastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem; zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia acytretyną. Z tego względu należy ściśle monitorować parametry wzrostu i rozwoju kości u dzieci. *Pacjenci z cukrzycą:* Retynoidy mogą poprawić lub pogorszyć tolerancję glukozy (patrz punkt 4.4). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Actavis Group PTC ehf., Reykjavikurvegi 76-78, IS-220 Hafnarfjördur, Islandia. **NUMERY POZWOLEŃ URPLWMiPB NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** 10 mg: R/6970, 25 mg: R/6969. Informacji udziela: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, faks: +48 22 345 93 01, www.teva.pl. Kategoria dostępności: Produkty lecznicze wydawane z przepisu lekarza – Rp. Przed przepisaniem leków należy zapoznać się z pełną informacją o leku zamieszczoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Cena detaliczna dawki 10 mg w opakowaniu 30 kapsułek wynosi 54,21 zł, w opakowaniu 100 kapsułek wynosi 162,05 zł. Cena detaliczna dawki 25 mg w opakowaniu 100 kapsułek wynosi 387,29 zł (stan na 1.11.2020 r.). Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy dla dawki 10 mg w opakowaniach 30 kapsułek wynosi 8,29 zł, dla dawki 10 mg w opakowaniach 100 kapsułek wynosi 3,20 zł, dla dawki 25 mg w opakowaniach 100 kapsułek wynosi 7,62 zł (stan na 1.11.2020 r.).

okres półtrwania wynoszący około 50 h. Jest wydalana z żółcią przez nerki do 36 dni po zakończeniu leczenia.

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego acytretyna jest terapią z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej, a także łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Według charakterystyki produktu leczniczego acytretynę można stosować w ciężkich postaciach łuszczycy, takich jak erytrodermiczna, uogólniona, krostkowa, a także w leczeniu wrodzonej rybiej łuski, łupieżu czerwonego mieszkowego, choroby Dariera oraz innych, niepoddających się innym terapiom zaburzeń rogowacenia mieszkowego. Dawkowanie ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta, zaczynając zazwyczaj od 25-30 mg/dobę przez 2-4 tygodnie. Po tym czasie można rozważyć zwiększenie dawki, najczęściej do 50 mg/dobę, nie więcej jednak niż 75 mg/dobę. Po uzyskaniu zadowalającej poprawy należy dostosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. Zazwyczaj optymalny efekt terapeutyczny osiągany jest w przeciągu 8 tygodni.

Zastosowanie acytretyny u dzieci jest ograniczone ze względu na możliwe działania niepożądane w postaci przedwczesnego zarastania przynasad kości długich. Ryzyko to nie zostało dokładnie udowodnione, gdyż dane pochodzą głównie z zastosowania etretynatu. Należy jednak monitorować wzrastanie dzieci za pomocą siatek centylowych, a w przypadku wystąpienia bólów kostno-stawowych zaleca się wykonanie diagnostyki radiologicznej. Pomimo tego, polegając na doniesieniach dotyczących terapii wrodzonych zaburzeń keratynizacji, zastosowanie acytretyny w populacji dziecięcej wydaje się być bezpieczne. U dzieci leczenie acytretyną można rozważyć w przypadku uogólnionej łuszczycy krostkowej, postaci erytrodermicznej oraz opornej na leczenie łuszczycy plackowatej. W badaniu Erguna i wsp., gdzie oceniono 61 dzieci stosujących acytretynę w dawce 0,3-0,5 mg/kg m.c./dobę poprawę PASI75 obserwowano u 47,5% pacjentów. U 70% nie obserwowano działań niepożądanych, u 25,9% obserwowano zmiany skórno-śluzówkowe, a u 1,7% zaburzenia lipidogramu. Leczenie trwało średnio 9 miesięcy. W literaturze znajdziemy także doniesienia na temat skutecznego leczenia acytretyną w połączeniu z NB-UVB.

Zastosowanie acytretyny w monoterapii jest mniej skuteczne od innych leków stosowanych w terapii łuszczycy. Poprawa rzędu PASI75 po 8 tygodniach terapii 50 mg/dobę była osiągana u 23% chorych. Zwiększenie dawki do 75 mg/dobę zwiększyło ten wskaźnik do 40%, jednak objawy niepożądane prowadziły w większości do odstawienia terapii.

W dostępnej literaturze bardzo dobrze udokumentowano skuteczność acytretyny w połączeniu z innymi lekami. W jednym z badań, w którym analizowano przepisywane recepty okazało się, że terapia skojarzona była stosowana w 62% przypadków. Najczęściej dodatkowym lekiem był miejscowy glikokortykosteroid, kalcypotriol oraz lek biologiczny. Bardzo skuteczne jest także połączenie zastosowania acytretyny z fototerapią.

W badaniu Rim J. i wsp. porównującym skuteczność monoterapii acytretyną do terapii skojarzonej z kalcypotriolem w 12 tygodniu terapii całkowita redukcja zmian wystąpiła u 15% pacjentów stosujących wyłącznie acytretynę w porównaniu do 40% z grupy terapii łączonej. W 52 tygodniu leczenia wartości te wzrosły odpowiednio do 40% i 60%.

Udowodniono, iż połączenie acytretyny z terapią UVB, UVA lub PUVA jest skuteczniejsze od monoterapii lekiem. Ponadto pozwala to na zmniejszenie całkowitej liczby sesji fototerapii, a także obniżenie dawki acytretyny, co ma niebagatelny wpływ na tolerancję terapii. Rośnie także jej bezpieczeństwo, ponieważ łączne zastosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, szczególnie raka płaskona-

aestetica

błonkowego. Przy zastosowaniu skojarzenia acytretyny z fototerapią UVB uzyskano 74% redukcję zmian, podczas gdy monoterapia lekiem charakteryzowała się 42% redukcją, a sama fototerapia 35-41%. W randomizowanym, podwójnie ślepym badaniu porównano zastosowanie kombinacji acytretyny z terapią PUVA u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Całkowita lub wyraźna redukcja zmian była obserwowana u 80% pacjentów stosujących samą fototerapię oraz u 96% chorych z grupy terapii skojarzonej. Dodatkowo skumulowana dawka promieniowania UVA była o 42% mniejsza u pacjentów przyjmujących dodatkowo acytretynę. Połączenie acytretyny z UVB i PUVA wydaje się mieć podobną skuteczność w leczeniu łuszczycy, jednak wąskopasmowe UVB jest bardziej preferowane ze względu na mniejszą ilość działań niepożądanych związanych z zastosowaniem psoralenów.

Gisondi P. i wsp. wykazał podobną skuteczność kombinacji codziennie dawkowanej acytretyny z etanerceptem podawanym raz w tygodniu w porównaniu do etanerceptu stosowanego dwa razy w tygodniu. Zmniejszenie dawki etanerceptu o połowę przy podobnej skuteczności pozwala na obniżenie kosztów leczenia.

Acytretyna jest także skutecznym lekiem przy stosowaniu w terapii sekwencyjnej. Pozwala to zmniejszyć sumaryczne dawki leków i obniżyć częstość występowania działań niepożądanych. Do jednych z najczęściej stosowanych schematów terapii sekwencyjnej z acytretyną należy jej połączenie z cyklosporyną. Leczenie dzieli się na 3 fazy:

- Faza oczyszczania – leczenie wyłącznie cyklosporyną,
- Faza przejściowa – dodanie stopniowo zwiększanej dawki acytretyny, aż do osiągnięcia maksymalnie tolerowanej dawki,
- Faza podtrzymująca – wycofanie z terapii cyklosporyny i zastąpienie jej wyłącznie acytretyną.

Acytretyna pozostaje jedynym lekiem stosowanym w terapii ogólnoustrojowej łuszczycy, który nie wykazuje działania immunosupresyjnego. Pozwala to na włączenie terapii u pacjentów z przewlekłymi infekcjami, takimi jak HIV, wirusowe zapalenie wątroby B lub C (z zachowaną prawidłową funkcją wątroby) oraz wśród chorych onkologicznych. Jeśli monoterapia jest niewystarczająca można zastosować terapię skojarzoną z fototerapią bez ryzyka immunosupresji. W ostatnich badaniach dotyczących leczenia łuszczycy w czasie pandemii COVID-19, wykazano, że acytretyna nie zwiększa ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz rozwoju ciężkich infekcji układu oddechowego.

Acytretyna wykazuje silne działanie teratogenne, dlatego stosowanie jej u kobiet powinno być ograniczone. Jeśli jednak decydujemy się na terapię u kobiety w wieku rozrodczym powinna ona stosować skuteczną formę antykoncepcji miesiąc przed włączeniem leczenia, w trakcie terapii oraz 3 lata po jej zakończeniu. Ponadto przed włączeniem leczenia należy obligatoryjnie wykonać test ciążowy i powtarzać go co miesiąc. Nie ma przeciwskazań do stosowaniu leku u mężczyzn, którzy wraz z partnerką starają się o ciążę. Przeciwskazaniem do terapii acytretyną jest okres ciąży oraz karmienia piersią. Do leczenia nie powinni być także włączani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby oraz nerek. Ze względu na opisywaną powyżej interakcję z alkoholem jego nadużywanie dyskwalifikuje pacjenta z terapii acytretyną, a w trakcie terapii pacjentów obowiązuje abstynencja. Ponadto przeciwskazane jest stosowanie leku u osób z dyslipidemią, cukrzycą, fotonadwrażliwością, zapaleniem trzustki w wywiadzie, depresją oraz miażdżycą. Podczas terapii acytretyną należy również zwrócić uwagę na interakcje lekowe; poniżej przedstawiono najważniejsze z nich:

- Tetracykliny – zwiększone ryzyko reakcji fototoksycznych oraz zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego,

- Witamina A – hiperwitaminoza,
- Glikokortykosteroidy – hiperlipidemia,
- Metotreksat – zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby, zwiększone stężenie metotreksatu w surowicy,
- Fenytoina – zwiększone stężenie fenytoiny,
- Glibeklamid – zmniejszenie działania hipoglikemizującego,
- Inne leki przeciwcukrzycowe – wahania poziomów glikemii,
- Doustna antykoncepcja jednoskładnikowa progesteronowa (*mini-pills*) – zmniejszenie działania antykoncepcyjnego.

Acytretyna, będąc aromatyczną pochodną kwasu retinowego może powodować zespół objawów związanych z hiperwitaminozą wit. A – zapalenie czerwieni wargowej, wypadanie włosów, suchość skóry, zapalenie spojówek. Ponadto mogą wystąpić bóle głowy oraz bóle kostno-stawowe. W czasie terapii acytretyną może także dojść do zaburzeń widzenia oraz zaburzeń gospodarki lipidowej. Wśród nich najgroźniejsza jest hipertrójglicerydemia, która może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki. W jednym z badań powikłanie to obserwowano u 35% chorych, jednak należy zaznaczyć, że było ono przejściowe i ustępowało po 2 miesiącach od zaprzestania terapii. W literaturze znajdziemy także dane, iż u około 0,26% zaobserwowano podwyższenie enzymów wątrobowych.

Przed zastosowaniem acytretyny, a także co miesiąc w celu monitorowania bezpieczeństwa terapii należy wykonywać kontrolne badania laboratoryjne takie jak: test ciążowy (u kobiet), morfologia krwi, enzymy wątrobowe, lipidogram, kreatynina oraz glukoza.

Podsumowując, acytretyna jest skutecznym lekiem przeciwłuszczycowym nieposiadającym działania immunosupresyjnego. Skuteczność leczenia i jego profil bezpieczeństwa rośnie w przypadku terapii skojarzonej, szczególnie w połączeniu z fototerapią. Pomimo braku rejestracji acytretyny u dzieci jej zastosowanie jest stosunkowo bezpieczne i skuteczne w populacji pediatrycznej. Podczas leczenia należy pamiętać o największym ograniczeniu terapii, jakie stanowi działanie teratogenne leku.

Piśmiennictwo:

1. J.W. Ricardo and S.R. Lipner, "Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic," Dermatol. Ther., 2020.
2. J. Koo, "Systemic sequential therapy of psoriasis: A new paradigm for improved therapeutic results," in Journal of the American Academy of Dermatology, 1999, vol. 41, no. 3 SUPPL.
3. P. Gisondi, M. Del Giglio, C. Cotena, and G. Girolomoni, "Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: A 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial," Br. J. Dermatol., vol. 158, no. 6, pp. 1345-1349, Jun. 2008.
4. H.I. Katz, J. Waalen, and E.E. Leach, "Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 41, no. 3 SUPPL., pp. 7-12, 1999.
5. G. Carretero et al., "Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis," Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed., vol. 104, no. 7, pp. 598-616, 2013.
6. C.S. Lee and K. Li, "A review of acitretin for the treatment of psoriasis.," Expert Opin. Drug Saf., vol. 8, no. 6, pp. 769-779, 2009.
7. M.L. Pang, J.E. Murase, and J. Koo, "An updated review of acitretin – A systemic retinoid for the treatment of psoriasis, "Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., vol. 4, no. 7, pp. 953-964, 2008.
8. Ł. Rekomendacje et al., "Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1," pp. 92-109, 2020.
9. A. Reich et al., "Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2, "Dermatology Rev., vol. 107, no. 2, pp. 110-137, 2020.
10. R. Sarkar, S. Chugh, and V.K. Garg, "Acitretin in dermatology," Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol., vol. 79, no. 6, pp. 759-771, 2013.
11. H.I. Katz, J. Waalen, and E.E. Leach, "Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects," in Journal of the American Academy of Dermatology, 1999, vol. 41, no. 3 SUPPL., pp. S7-S12.
12. T. Kopp, F. Karlhofer, Z. Szepfalusi, A. Schneeberger, G. Stingl, and A. Tanew, "Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type," Br. J. Dermatol., vol. 151, no. 4, pp. 912-916, Oct. 2004.
13. J.H. Saurat et al., "Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis," Dermatology, vol. 177, no. 4, pp. 218-224, 1988.
14. M. Özdemir, B. Engin, I. Baysak, and I. Mevlitoglu, "A randomized comparison of acitretin narrow-band TL-01 photo-therapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis, "Acta Derm. Venereol., vol. 88, no. 6, pp. 589-593, 2008.
15. R. Armstrong, S. Nychay, and J. Edelstein, "Acitretin plus UVB therapy for psoriasis: Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone," J. Am. Acad. Dermatol., vol. 24, no. 4, pp. 591-594, 1991.
16. J.H. Rim, J.Y. Park, Y.B. Choe and J. Il Youn, "The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: Comparison with acitretin monotherapy, "Am. J. Clin. Dermatol., vol. 4, no. 7, pp. 507-510, 2003.
17. T. Ergun et al., "Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: A multicenter, cohort study, "J. Dermatol., vol. 44, no. 6, pp. 630-634, Jun. 2017.

dr n. med. Anna Stańkowska

Pro Familia Poradnia Lekarska Wielospecjalistyczna w Katowicach

Mupirocyna – złoty standard w leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry

Skóra wraz z jej przydatkami jest największym narządem pełniącym funkcję bariery ochronnej oddzielającej organizm od środowiska zewnętrznego. Odgrywa rolę w utrzymaniu odpowiedniego nawilżenia, reguluje przepuszczalność, odbiera bodźce mechaniczne i czuciowe, a także chroni przed działaniem promieniowania ultrafioletowego czy mikroorganizmów[1,2]. Zakażenia skóry i tkanek miękkich należą do najczęstszych chorób spotykanych w codziennej praktyce dermatologicznej, chirurgicznej, pediatrycznej czy lekarza rodzinnego. Zazwyczaj mają one łagodny przebieg i w większości przypadków leczeniem z wyboru jest włączenie miejscowego antybiotyku[3].

Pierwotne zakażenia skóry i tkanek miękkich dotyczą skóry uprzednio niezmienionej chorobowo. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym są paciorkowce grupy A lub *Staphylococcus aureus*[1]. Z kolei zakażenia wtórne są powikłaniem istniejącej już wcześniej choroby przewlekłej. Mówimy wtedy o zliszajowaceniu (łac. *impetiginisatio*) takim jak atopowe zapalenie skóry, wyprysk kontaktowy, łuszczyca, a także inne dermatozy, w szczególności te przebiegające ze świądem[4,5]. Odruch drapania prowadzi do mechanicznego uszkodzenia bariery naskórkowej, co bez wątpienia ułatwia drobnoustrojom penetrację warstwy rogowej. Wtórna infekcja przyczynia się do zaostrzenia zmian skórnych w przebiegu choroby podstawowej, nasila miejscowy stan zapalny, co może prowadzić do rozwoju powikłań ogólnoustrojowych, głównie u pacjentów z upośledzoną odpornością. Objawy takie jak: zaczerwienienie, obrzęk, sączenie czy zasychanie wydzieliny w miodowożółte strupy, z dużym prawdopodobieństwem sugerują obecność wtórnej infekcji. Najczęściej są one spowodowane zakażeniami gronkowcowymi, paciorkowcowymi lub mają etiologię mieszaną. Zmiany skórne mogą być także nadkażone bakteriami z grupy *Enterococcus*, bakteriami Gram-ujemnymi czy beztlenowymi. Co więcej, specyficzne mikrośrodowisko rany z obecnością wysięku surowiczego sprzyja infekcjom spowodowanym przez Gram-ujemną pałeczkę *Pseudomonas aeruginosa*, wtedy wykwity chorobowe często pokryte są biało-zieloną wydzieliną o specyficznym zapachu[5]. Wśród innych czynników predysponujących do rozwoju zakażeń skóry i tkanek miękkich wymienia się między innymi: przewlekłe niedokrwienie kończyn dol-

SOLTOPIN

20 mg/g, maść na skórę **Mupirocyna**

Miejscowe leczenie bakteryjnych zakażeń skóry np.:
- liszajca zakaźnego,
- zapalenia mieszków włosowych,
- nawracających czyraków

Eliminacja bakterii: *Streptococcus, Staphylococcus,* w tym MRSA oraz drobnoustrojów Gram-ujemnych: *Escherichia coli, Haemophilus influenza*

>8. tyg.

Zalecany dla niemowląt **powyżej 8 tygodni życia**, dzieci, młodzieży, dorosłych

Niskie koszty terapii

Mupirocyna - jedyny miejscowy antybiotyk dermatologiczny w wykazie leków podstawowych WHO

SOLTOPIN. Produkt na receptę (Rx). **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 g maści zawiera 20 mg mupirocyny. Substancje pomocnicze: makrogol 400, makrogol 3350 (z butylohydrokstoluenem (E321)). **Postać farmaceutyczna:** jednolita, biaława maść. **Wskazania do zastosowania:** SOLTOPIN jest produktem przeciwbakteryjnym do stosowania miejscowego, działającym na drobnoustroje odpowiedzialne za większość zakażeń skóry, np. *Staphylococcus aureus,* w tym szczepy metycylinooporne, inne gronkowce, paciorkowce. Działa on również na drobnoustroje Gram-ujemne, takie jak *Escherichia coli* i *Haemophilus influenzae.* SOLTOPIN jest stosowany w zakażeniach skóry, np. takich jak: liszajec, zapalenie mieszków włosowych, czyraczność u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt powyżej 8 tygodni. **Dawkowanie:** 2 do 3 razy na dobę przez maksymalnie 10 dni. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować do oczu ani do nosa. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** przerwać leczenie w razie reakcji uczuleniowej, wytrzeć produkt i zastosować odpowiednie leczenie. Długotrwałe stosowanie produktu może prowadzić do nadmiernego rozwoju niewrażliwych drobnoustrojów. Unikać kontaktu z oczami. W przypadku zanieczyszczenia oczu produktem, oczy należy dokładnie przemywać wodą aż do usunięcia pozostałości maści. Butylohydroksytoluen może powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych. **Interakcje z innymi produktami:** nie stwierdzono. Nie mieszać produktu z innymi produktami, ponieważ istnieje ryzyko jego rozcieńczenia, prowadzące do zmniejszenia aktywności przeciwbakteryjnej i możliwej utraty stabilności mupirocyny w maści. **Ciąża:** należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadkach, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem związanym z leczeniem tym produktem. **Laktacja:** brak informacji dotyczących przenikania mupirocyny do mleka ludzkiego. Jeśli leczona jest pęknięta brodawka sutkowa, należy ją dokładnie umyć przed karmieniem piersią. **Płodność:** brak danych dotyczących wpływu mupirocyny na płodność u ludzi. **Okres ważności:** 2 lata. Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 10 dni. **Gramatura:** 15 g. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 23118. **Podmiot odpowiedzialny:** Infectopharm Arzneimittel und Cosilium GmbH Von-Humboldt-Strasse 1, 64646 Heppenheim, Niemcy. **Dystrybutor:** Solpharm Sp. z o.o., ul. Zakątek 1, 05-270 Marki.

* WHO (World Health Organization), 21st Model List of Essential Medicines.

INFECTOPHARM SOLPHARM

nych, niewydolność żylną, upośledzony drenaż limfatyczny, cukrzycę, otyłość, polineuropatie, urazy, przebyty zabieg operacyjny, obecność wszczepów alloplastycznych naczyniowych i ortopedycznych, zaniedbania higieniczne, zaburzenia odporności[1,4]. Infekcjom bakteryjnym może także sprzyjać przerwanie ciągłości skóry w miejscu ran, oparzeń czy owrzodzeń. U niektórych chorych, zwłaszcza hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, pacjentów onkologicznych, wyniszczonych i z obniżoną odpornością, zakażenia skóry mogą być przyczyną sepsy, a w konsekwencji prowadzić do zgonu. W tych przypadkach należy wykonać posiew i zastosować antybiotykoterapię ogólną[5]. Jeśli nie występują czynniki ryzyka, a obszar zakażenia jest niewielki, można zastosować antybiotykoterapię miejscową, co zmniejsza ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych, zmniejsza toksyczność, redukuje oporność bakteryjną oraz pozwala na osiągnięcie stężenia terapeutycznego leku jedynie w miejscu aplikacji[4,5]. Do najważniejszych antybiotyków stosowanych miejscowo zaliczamy mupirocynę, kwas fusydowy oraz retapamulinę[6]. Ze względu na swoją wyjątkową strukturę chemiczną, mechanizm działania, a także właściwości farmakokinetyczne, bez wątpienia, na uwagę zasługuje mupirocyna.

Mupirocyna

Mupirocyna, czyli kwas pseudomonowy A, jest antybiotykiem wytwarzanym w procesie fermentacji przez bakterie *Pseudomonas fluorescens*, po raz pierwszy opisanym przez Fullera w 1971 r.[7]. Jej właściwości przeciwbakteryjne zależą od stężenia. W minimalnych stężeniach działa bakteriostatycznie, natomiast w wyższych – bakteriobójczo[8]. Wykazuje działanie bakteriobójcze w stosunku do gronkowców i paciorkowców (poza paciorkowcami z grupy D)[7]. Działa szczególnie silnie na *Staphylococcus aureus*, w tym większość szczepów opornych na metycylinę MRSA (ang. *methycillin resistant Staphylococcus aureus*)[6]. W spektrum działania mupirocyny znajdują się także niektóre bakterie Gram-ujemne, takie jak *Haemophilus influenzae* i *Escherichia coli*[9], a także *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* czy *Moraxella catarrhalis*[10,11]. Jest nieskuteczna wobec bakterii beztlenowych, chlamydii i grzybów[12]. Niski poziom aktywności mupirocyny w stosunku do bakterii będących florą fizjologiczną skóry, takich jak *Corynebacterium*, *Micrococcus* czy *Propionibacterium spp.*, dodatkowo wspomaga proces leczenia infekcji ze względu na zachowanie naturalnych mechanizmów obronnych przeciwko drobnoustrojom[7,13]. Co więcej, bakteriobójcze działanie preparatu nasila się przy kwaśnym pH skóry[12].

Mupirocyna posiada wyjątkową strukturę chemiczną – jest mieszaniną kilku kwasów pseudomonowych, z czego kwas pseudomonowy A stanowi ponad 90% jej składu[14]. Mechanizm działania tego antybiotyku polega na hamowaniu bakteryjnej syntetazy izoleucynowej t-RNA, co z kolei blokuje biosyntezę izoleucyny, przez co nie jest możliwe wbudowanie tego aminokwasu do bakteryjnych błon komórkowych[8,14]. Ze względu na swoje małe powinowactwo do syntetazy RNA, mupirocyna jest nietoksyczna dla człowieka. Co więcej, nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi antybiotykami, a także nie zaburza fizjologicznej równowagi skóry[13].

Jako antybiotyk do stosowania miejscowego na skórę, mupirocyna dostępna jest w postaci maści lub kremu o stężeniu 2%[9]. Preparat należy aplikować na miejsca zmienione chorobowo trzy razy dziennie przez okres do 10 dni[13]. Nie należy mieszać maści z innymi produktami leczniczymi, gdyż może to doprowadzić do zmniejszenia aktywności przeciwbakteryjnej oraz utraty stabilności mupirocyny na skutek interakcji w fazie farmaceutycznej[9].

Kwas pseudomonowy A z powierzchni skóry wchłania się tylko w 1%[8]. W przypadku dostania się preparatu do organizmu, mupirocyna jest metabolizowana do kwasu monowego, który nie wykazuje właściwości przeciwbakteryjnych i jest szybko wydalany przez nerki[9]. Na uwagę zasługuje fakt, że mupirocyna jest antybiotykiem działającym w miejscu podania, praktycznie nie wchłania się do krwi, przez co nie wywołuje działania ogólnoustrojowego, typowego dla leków starszej generacji[13]. Objawy niepożądane takie jak świąd, suchość, podrażnienia skóry (uczucie kłucia i pieczenia) w miejscu aplikacji preparatu zgłaszane są tylko u 3% chorych. Sporadycznie występują też reakcje alergiczne czy fototoksyczne[7,13].

Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność kliniczną, korzystny profil bezpieczeństwa, a także stosunkowo niskie koszty terapii, mupirocyna jest jedynym antybiotykiem do stosowania miejscowego w dermatologii umieszczonym w wykazie leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO)[13]. Lek jest zaliczany do kategorii B, co w razie konieczności umożliwia jego zastosowanie u kobiet w ciąży[6,9,11]. Dodatkową zaletą preparatu jest to, że może być aplikowany u osób dorosłych, ale także u dzieci i niemowląt już od 1 dnia życia[7,9,13].

W dermatologii mupirocyna znajduje zastosowanie w leczeniu pierwotnych zakażeń skóry, takich jak: liszajec zakaźny klasyczny, liszajec zakaźny pęcherzowy, zapalenie mieszków włosowych, figówka[9], czyraczność czy niesztowica[8]. Może być również wykorzystana w leczeniu wtórnych infekcji, kiedy to proces chorobowy zaburza naturalne właściwości obronne skóry, co stwarza wrota zakażeń dla zjadliwych patogenów[1,9]. Co więcej, kwas pseudomonowy A znalazł zastosowanie w profilaktyce zakażeń w przypadku drobnych oparzeń skóry, skaleczeń czy ran po wykonaniu biopsji[9], u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, ortopedycznym czy intensywnej hemodializie domowej[6]. Dodatkowo opisywane są korzyści z aplikowania mupirocyny po zabiegach z zakresu dermatologii estetycznej czy dermatochirurgii. Wykazano jej skuteczność w profilaktyce wtórnych infekcji po zabiegach z wykorzystaniem wypełniaczy, po zabiegach laseroterapii czy po chirurgicznym leczeniu *rhinophyma*[12]. Ponadto mupirocyna jest stosowana w leczeniu nosicielstwa gronkowca w jamie nosowej, który bytuje w nozdrzach przednich u 25-30% osób z populacji ogólnej[6].

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) jest powszechnym patogenem w chorobach infekcyjnych skóry. Jednak coraz częściej w praktyce dermatologicznej obserwuje się jego lekooporność i wzrost udziału zakażeń szczepami opornymi na metycylinę (MRSA). Wykazano, że u chorych pediatrycznych poddanych hospitalizacji MRSA odpowiada za 69-96% zakażeń skóry i tkanek miękkich[13]. U pacjentów oddziałów dermatologicznych odsetek MRSA, spośród wszystkich zakażeń skóry, może wynosić nawet powyżej 22%[15]. Co więcej, potwierdzono także dużą liczbę infekcji MRSA wśród chorych z przewlekłymi owrzodzeniami żylnymi, dlatego zgodnie z Narodowym Programem Ochrony Antybiotyków jedynym antybiotykiem dopuszczonym do stosowania w zakażeniach wywołanych przez MRSA w tej grupie pacjentów jest mupirocyna[13].

Istotnym problemem w terapii zakażeń jest narastająca oporność na stosowane antybiotyki. Badania wykazują, że mupirocyna charakteryzuje się powolnym rozwojem oporności, co wyróżnia ją spośród innych leków przeciwgronkowcowych aplikowanych miejscowo[7,12,13]. Wymienia się następujące czynniki ryzyka oporności na kwas pseudomonowy A: wcześniejsze stosowanie mupirocyny, oporność na metycylinę, dermatozy takie jak atopowe zapalenie skóry czy pęche-

aestetica

rzowe oddzielanie się naskórka, a także stany przebiegające z immunosupresją[8].

Stosowanie miejscowych antybiotyków powinno być ograniczone do zakażeń powierzchownych, zlokalizowanych na niewielkim obszarze skóry[13]. Przyjętą zasadą jest, aby nie stosować zewnętrznie antybiotyku, który w przyszłości może ratować życie w sytuacji, kiedy podaje się go choremu ogólnie. Warto pamiętać, że antybiotyki aplikowane miejscowo selekcjonują szczepy oporne nie tylko u pacjenta, ale także u członków jego rodziny. Wiele z tych preparatów, które są złożonymi, dużymi cząsteczkami łatwo powoduje alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Prawdopodobnie w ten sposób działają penicyliny, dlatego ich zewnętrzne stosowanie szybko zostało zarzucone[16]. Innym przykładem jest neomycyna, będąca składnikiem maści i kropli do oczu, uszu i nosa, wywołująca alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, z przewlekłymi chorobami skóry, uprzednio leczonymi wieloma preparatami miejscowymi, w tym o działaniu przeciwbakteryjnym[13].

Liszajec zakaźny (łac. *impetigo contagiosa*)

Impetigo contagiosa jest dość powszechnym, wysoce zakaźnym schorzeniem bakteryjnym występującym najczęściej u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym[17,18]. U osób dorosłych choroba spotykana jest rzadziej, jednak praca lub przebywanie w zatłoczonych pomieszczeniach sprzyja infekcji[7]. Zakaźność liszajca jest tak duża, że może powodować epidemie w zamkniętych środowiskach – oddziały noworodkowe, domy dziecka, żłobki, przedszkola, letnie kolonie[17].

Liszajec zakaźny jest mieszanym zakażeniem gronkowcowo-paciorkowcowym. *Staphylococcus aureus* jest izolowany od 85% pacjentów, z kolei paciorkowce z grupy A, rzadziej z grup B, C, G i F – od 30% chorych. Zachorowania epidemiczne wywołuje głównie paciorkowiec ropotwórczy (*Streptococcus pyogenes*), który należy do serotypu M[19].

Wyróżnia się dwie postaci liszajca zakaźnego, różniące się czynnikami etiologicznymi i obrazem klinicznym. Postać bezpęcherzowa, która występuje częściej (ok. 70% przypadków), wywoływana jest przez gronkowce *Staphylococcus aureus* oraz przez paciorkowce *Streptococcus pyogenes*. W tym przypadku pęcherzyki łatwo pękają, a w powstających nadżerkach gromadzi się wysięk, który zasycha, tworząc charakterystyczne nawarstwione, miodowożółte strupy. Zmiany chorobowe najczęściej zlokalizowane są na twarzy, wokół nosa i ust, a także na dystalnych częściach kończyn[7,17,18,20,21]. Z kolei czynnikiem etiologicznym liszajca pęcherzowego (*impetigo bullosa*) jest *Staphylococcus aureus*, a szczególnie szczepy należące do drugiej grupy fagowej, wytwarzającej egzotoksyny – eksfoliatyny (toksyna epidermolityczna) A i B. Eksfoliatyny reagują z desmogleiną 1, co powoduje powstawanie pęcherzy w warstwie ziarnistej naskórka[19]. W odmianie tej na podłożu rumieniowym powstają duże pęcherze, początkowo wypełnione treścią przejrzystą, która następnie mętnieje i przekształca się w treść ropną. Po pęknięciu pokrywy pęcherza tworzą się wilgotne, lśniące jakby polakierowane nadżerki[21]. W obu odmianach liszajca zmiany chorobowe ustępują bez pozostawienia blizn, jednak przebarwienia pozapalne mogą utrzymywać się do pół roku, o czym należy poinformować rodziców małego pacjenta[19].

Najczęściej do zakażenia dochodzi na skutek bezpośredniego kontaktu z osobą chorą lub poprzez przedmioty lub wodę, kąpiele w zakażonych zbiornikach wodnych tj. basenach, stawach, jeziorach czy sadzawkach (zakażenia zewnątrzpochodne). Z kolei zakażenie wewnątrzpochodne występuje wtedy, gdy dziecko jest nosicielem drobnou-

stroju i bakterie drogą inokulacji z jamy nosowo-gardłowej są przeniesione na skórę. Wykwity mogą występować pierwotnie w obrębie skóry niezmienionej chorobowo lub stanowić powikłanie innych schorzeń – atopowego zapalenia skóry, świerzbu, wszawicy, ospy wietrznej czy grzybicy. Do czynników sprzyjających infekcji zaliczamy: macerację lub mikrourazy naskórka, ukąszenia owadów, niski stan higieny osobistej, a także wilgotny, gorący klimat, z tego względu, że w takich warunkach bakterie bardzo szybko się namnażają, dlatego większość zachorowań występuje w okresie letnim[17,19].

Liszajec zakaźny został uznany za łagodne schorzenie, jednak może być przyczyną wtórnych infekcji bakteryjnych i prowadzić do rozwoju cięższych następstw[8]. Na uwagę zasługuje fakt, że u osób dorosłych dermatoza ta występuje rzadziej niż u dzieci, z kolei częściej spotykane są w tej grupie chorych powikłania po infekcji. Wykazano, że u około 1-5% pacjentów dorosłych rozwija się kłębuszkowe zapalenie nerek. Do innych powikłań zaliczamy: sepsę, zapalenie wsierdzia, zapalenie kości, zapalenie stawów, zapalenie naczyń chłonnych, cellulitis, łuszczycę kropelkowatą, zespół wstrząsu toksycznego, a także zespół SSSS (*staphylococcal scalded skin syndrome*)[17,20].

Stan ogólny pacjenta, a także rozległość zmian chorobowych decydują o rodzaju zastosowanego leczenia. Najważniejsze jest szybkie rozpoczęcie terapii, ze względu na możliwość eliminacji zmian i ograniczenie szerzenia się schorzenia w krótkim czasie[13].

Według Światowej Organizacji Zdrowia terapią pierwszego rzutu w leczeniu *impetigo contagiosa* jest mupirocyna[7]. Inne substancje aplikowane miejscowo, takie jak: bacytracyna, polimyksyna B, neomycyna czy gentamycyna, wykazują się mniejszą skutecznością[22]. Gdy występują liczne, rozsiane zmiany skórne lub w przypadku niepowodzenia terapii miejscowej, należy włączyć antybiotykoterapię ogólną: dikloksacylinę, klindamycynę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym czy cefaleksyny. Na uwagę zasługuje fakt, że antybiotyki stosowane ogólnoustrojowo zostały ocenione jako gorsze w porównaniu z mupirocyną[7]. Skuteczność kwasu pseudomonowego A w leczeniu liszajca jest porównywalna z ogólną cefaleksyną, dikloksacyliną i ampicyliną, przy lepszym profilu bezpieczeństwa i mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, które występują w przypadku stosowania antybiotykoterapii ogólnej[13]. Co więcej, wykazano, że środki antyseptyczne także charakteryzują się mniejszą efektywnością w terapii *impetigo contagiosa*[7,20].

Skuteczność kliniczna mupirocyny jest najczęściej porównywana z kwasem fusydowym. Oba preparaty są efektywne w leczeniu liszajca spowodowanego przez MRSA. Jednak pojawienie się gronkowca złocistego, w tym MRSA, opornego na kwas fusydowy, zagroziło przydatności stosowania tego preparatu. Badania pokazują, że w Wielkiej Brytanii zaobserwowano wzrost oporności *Staphylococcus aureus* na kwas fusydowy z 8,1% w 1995 r. do 17,3% w 2001 r., co koreluje z dwukrotnie częstszym przepisywaniem tego antybiotyku przez lekarzy w tamtym okresie[22].

White i wsp.[23] zbadali 413 pacjentów z powierzchowną infekcją skóry. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy, pierwsza aplikowała miejscowo mupirocynę, druga – kwas fusydowy w postaci maści przez okres 7 dni. Poprawę kliniczną uzyskano u 97% pacjentów stosujących mupirocynę i u 93% osób leczonych kwasem fusydowym. Co więcej, wykonano także wymazy bakteriologiczne zarówno przed, jak i po leczeniu. Eliminację bakterii stwierdzono u 93% chorych stosujących w terapii mupirocynę i u 89% osób aplikujących kwas fusydowy. Wyniki badania przemawiają na korzyść mupirocyny. Z kolei Gilbert[24] zbadał posiewy z nadkażonych ran u 70 pacjentów. Wykazał eradyka-

aestetica

cję szczepów chorobotwórczych aż w 97% przypadków leczonych mupirocyną i 87% stosujących kwas fusydowy.

Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną, niskie ryzyko działań niepożądanych, brak efektu ogólnoustrojowego, a także niewystępowanie oporności krzyżowej z innymi antybiotykami, mupirocyna jest przydatnym preparatem w leczeniu powierzchownych zakażeń skóry.

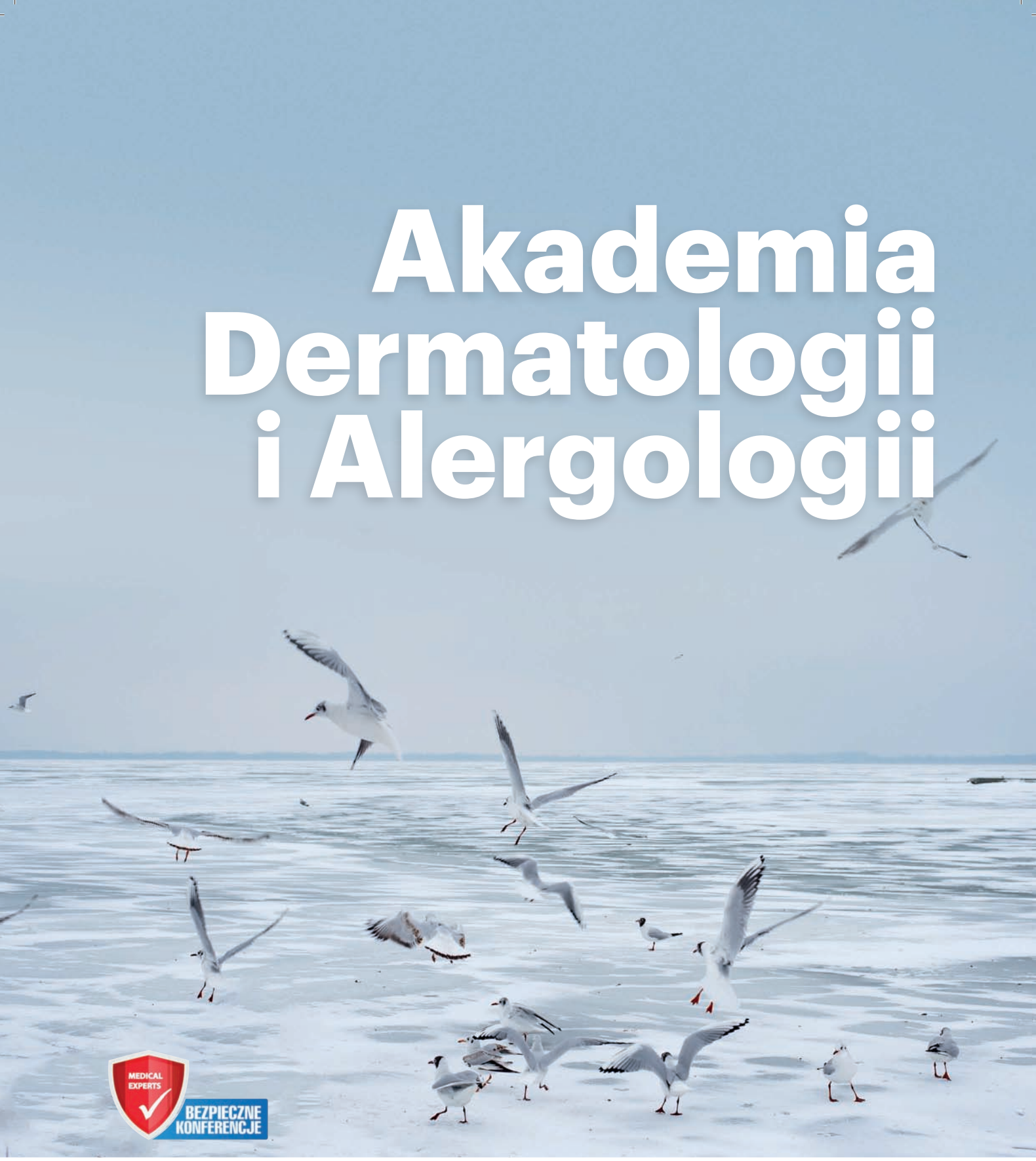
Podsumowanie

Mupirocyna (kwas pseudomonowy A) jest antybiotykiem wykazującym silne działanie bakteriobójcze w stosunku do gronkowców i paciorkowców, odpowiedzialnych za rozwój najczęstszych infekcji skóry i tkanek miękkich. Znalazła zastosowanie w leczeniu miejscowym schorzeń takich jak: liszajec zakaźny, zapalenie mieszków włosowych, czyraczności, wtórnych infekcji skóry, a także eliminacji nosicielstwa gronkowca, w tym opornego na metycylinę *S. aureus* (MRSA). Główne zalety stosowania leku to wysoka skuteczność kliniczna, korzystny profil bezpieczeństwa, łatwość aplikacji, krótki czas leczenia, ograniczone działania niepożądane (świąd, suchość, podrażnienia skóry). Może być stosowana u pacjentów w każdym wieku, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci oraz niemowląt. Spośród innych leków przeciwgronkowcowych aplikowanych miejscowo wyróżnia się powolnym rozwojem oporności.

Piśmiennictwo:

1. Stasiak M., Lasek J., Witkowski Z., i inni. Zakażenia skóry i tkanek miękkich – złożony i aktualny problem diagnostyczny i terapeutyczny lekarza każdej specjalności medycznej. Forum Medycyny Rodzinnej 2012; 6; 4: 191-200.
2. Polak-Kokoszka K., Podolec K., Wojas-Pelc A. Rola bariery naskórkowej w chorobach skóry. Aesthetica 2020; 2: 50-54.
3. Osmola-Mańkowska A., Kopeć A., Kosmala A. Połączenie kwasu fusydowego z betametazonem w wybranych schorzeniach dermatologicznych. Aesthetica 2020; 2: 42-48.
4. Podolec K., Wołek M., Wojas-Pelc A. Miejsce gentamycyny w leczeniu zakażeń miejscowych skóry. Aesthetica 2018; 3: 28-31.
5. Gawdzik A., Maj J. Zastosowanie gentamycyny we wtórnych zakażeniach skóry. Aesthetica 2019; 1: 48-52.
6. Kosmala A., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z., Żaba R. Zastosowanie mupirocyny w terapii miejscowych zakażeń skóry. Aesthetica 2018; 4: 76-81.
7. Sikorska M., Nowicki R. Mupirocyna w leczeniu miejscowych zakażeń skóry. Aesthetica 2018; 2: 20-24.
8. Liberska A., Stroynowska J. Mupirocyna w leczeniu zakażeń bakteryjnych. Aesthetica 2018; 1:100-105.
9. Opalska-Tuszyńska A., Barańska-Rybak W. Wszechstronne działanie mupirocyny – pierwotne i wtórne zakażenia bakteryjne skóry. Aesthetica 2019; 5: 34-38.
10. Williamson D.A., Carter G.P., Howden B.P. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. Clin Microbiol Rev. 2017; 30(3): 827-860.
11. Ackermann G., Dürrbeck A., Gerber M., Handrick W. i inni. Antybiotyki i środki przeciwgrzybicze. Substancje, obrazy chorobowe, leczenie. MedPharm Polska 2010; str.162-164.
12. Znajewska-Pander A., Orylska M., Owczarczyk-Saczonek A., Placek W. Zastosowanie miejscowych antybiotyków po zabiegach z zakresu dermatologii estetycznej i dermatochirurgii. Aesthetica 2017; 6: 5-9.
13. Nowicki R., Sikorska M. Mupirocyna w bakteryjnych zakażeniach skóry. Mupirocin in bacterial skin infections. DERMATOLOGIA PRAKTYCZNA 2018; 3: 38-40.
14. Khoshnood S., Heidary M., Asadi A., Soleimani S. i inni. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. Biomedicine & Pharmacotherapy 2019:109; 1809-1818.
15. Nowakowicz-Dębek B., Wlazło Ł., Kasela M., Ossowski M. Epidemiologia wielolekoopornych szczepów *Staphylococcus aureus*. Epidemiology of mulitidrug- resistant strains of Staphylococcus aureus. Probl Hig Epidemiol 2016; 97(2):106-112.
16. Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. Braun-Falco. DERMATOLOGIA, Lublin: Wydawnictwo Czelej sp. z o.o.; 2017: t.V, str. 1577-1600.
17. Kaszuba A., Kuchciak-Brancewicz M. ILUSTROWANA DERMATOLOGIA DZIECIĘCA. Podstawowe problemy kliniczne w pytaniach i odpowiedziach. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2013, str. 58-93.
18. Motswaledi M.H. Superficial skin infections and the use of topical and systemic antibiotics in general practice. S Afr Fam Pract 2011; 53(2): 139-142.
19. Kaszuba A., Kuchciak-Brancewicz M. DERMATOLOGIA DZIECIĘCA W PYTANIACH I ODPOWIEDZIACH. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2019, str. 1-9.
20. Hartman-Adams H., Banvard Ch., Juckett G. Impetigo: Diagnosis and Treatment. American Family Physician 2014; 90(4): 229-235.
21. Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. Braun-Falco. DERMATOLOGIA, Lublin: Wydawnictwo Czelej sp. z o.o.; 2017: t.II, str. 117-143.
22. Geria A.N., Schwartz R.A. Impetigo update: new challenges in the era of methicillin resistance. Cutis. 2010; 85(2): 65-70.
23. White D.G., Collins P.O, Rowsell R.B. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice – A comparison of mupirocin with sodium fusidate. Journal of Infection 1989; 18: 221-229.
24. Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. J Am Acad Dermatol. 1989; 20(6): 1083-1087.

Akademia Dermatologii i Alergologii



- konferencja w wersji on-line
- transmisja na żywo 13 luty 2021
- REJESTRACJA: www.17ada.pl

17 ADA

PATRONATY:

BIURO ORGANIZACYJNE:
www.medical-experts.pl
22 100 63 14
konferencje@medical-experts.pl

MEDICAL EXPERTS

lek. Aleksandra Kosmala[1]
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska[2]
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski[2]
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba[1]

[1]Zakład Dermatologii i Wenerologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba
[2]Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Leczenie miejscowe łuszczycy skóry gładkiej

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry cechującą się silnymi predyspozycjami genetycznymi i podłożem autoimmunologicznym. Częstość występowania łuszczycy na świecie wynosi około 2%, ale różni się w zależności od regionu[1]. W populacjach azjatyckich i niektórych afrykańskich wykazuje mniejsze rozpowszechnienie, natomiast w populacjach kaukaskich i skandynawskich dotyka do 11% społeczeństwa[2-5].

Najczęstszą postacią choroby jest łuszczyca plackowata (zwykła), charakteryzująca się czerwonymi i łuszczącymi się wykwitami pokrytymi srebrzystobiałymi, suchymi blaszkami, występującymi u obu płci, przede wszystkim w okolicy wyprostnej powierzchni kolan i łokci, skóry owłosionej głowy i w okolicy lędźwiowo-krzyżowej[6,7] (Rycina 1-4). U około 30% pacjentów występują również objawy łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)[8], dlatego u wszystkich chorych należy zweryfikować ewentualne zajęcie stawów lub struktur okołostawowych przynajmniej raz w roku[9]. Poza znamiennym wpływem na jakość życia, układowy charak-

Psotriol®

(50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, maść

Calcipotriolum + Betamethasonum

60 g MAŚĆ

SKUTECZNOŚĆ

30% ODPŁATNOŚĆ DLA PACJENTA

Wierny towarzysz leczenia łuszczycy skóry gładkiej

Skrócona informacja o leku. Nazwa, moc i postać farmaceutyczna: Psotriol, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, maść. **Skład jakościowy i ilościowy:** Jeden gram maści zawiera 50 mikrogramów kalcypotriolu (w postaci kalcypotriolu jednowodnego) i 0,5 mg betametazonu (w postaci betametazonu dipropionianu). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: butylohydroksytoluen (E 321) 50 mikrogramów/g maści. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **Wskazania do stosowania:** Leczenie miejscowe stabilnej łuszczycy pospolitej (zwykłej) poddającej się leczeniu miejscowemu u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Psotriol maść należy stosować raz na dobę na zmienione chorobowo miejsce na skórze. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie. Znane są doświadczenia z wielokrotnym stosowaniem produktu leczniczego Psotriol do 52 tygodni. Jeżeli po 4 tygodniach zachodzi konieczność kontynuowania lub ponownego rozpoczęcia leczenia, leczenie powinno być kontynuowane po badaniu lekarskim i pod regularnym nadzorem lekarza. Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol, maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Populacje szczególne: *Zaburzenia czynności nerek i wątroby:* nie badano bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania maści Psotriol u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dzieci i młodzież: nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania maści Psotriol u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punkcie „Działania niepożądane" i punkcie 5.1 ChPL, ale nie zawierają one zaleceń dotyczących dawkowania. Sposób podawania: maść Psotriol należy nakładać na dotknięty chorobą obszar skóry. W celu uzyskania optymalnego działania, bezpośrednio po nałożeniu maści Psotriol nie zaleca się brania prysznica czy kąpieli. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Psotriol jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszczycową, łuszczycą złuszczającą i łuszczycą krostkową. Ze względu na zawartość kalcypotriolu, Psotriol jest przeciwwskazany u pacjentów ze znanymi zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Ze względu na zawartość kortykosteroidu, produkt leczniczy Psotriol jest przeciwwskazany w następujących stanach: zmiany skórne w przebiegu infekcji wirusowej (np. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zarażenie pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy zanikowe, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia i rany (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Wpływ na układ endokrynny: maść Psotriol zawiera silnie działający steroid z grupy III, w związku z czym należy unikać jej jednoczesnego stosowania z innymi steroidami. Podczas miejscowego leczenia kortykosteroidami, ze względu na wchłanianie ogólnoustrojowe, mogą również wystąpić działania niepożądane występujące podczas leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, jak zahamowanie czynności kory nadnerczy lub wpływ na wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Należy unikać stosowania produktu pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu na duże powierzchnie uszkodzonej skóry, błony śluzowe lub fałdy skórne, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt „Działania niepożądane"). W badaniu z udziałem pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą owłosionej skóry głowy jak i tułowia, zastosowanie dużych dawek produktu zawierającego kalcypotriol i betametazonu dipropionian w postaci żelu (stosowanych na skórze owłosionej głowy) w skojarzeniu z dużymi dawkami produktu zawierającego kalcypotriol i betametazonu dipropionian w postaci maści (stosowanymi na skórze tułowia), po 4 tygodniach leczenia u 5 z 32 pacjentów stwierdzono graniczne zmniejszenie odpowiedzi kortyzolu na hormon adrenokortykotropowy (ACTH) (patrz punkt 5.1 ChPL). Wpływ na metabolizm wapnia: ze względu na zawartość kalcypotriolu, po przekroczeniu maksymalnej dawki dobowej (15 g), może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia, stężenie wapnia we krwi powraca do wartości prawidłowych. Ryzyko hiperkalcemii jest minimalne, gdy przestrzegane są zalecenia dotyczące stosowania kalcypotriolu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na powierzchni skóry większej niż 30% powierzchni ciała (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania"). Miejscowe działania niepożądane: Psotriol zawiera silny kortykosteroid z grupy III, dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia tej samej powierzchni skóry z innymi steroidami. Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Nie należy stosować tego produktu leczniczego na te miejsca. Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo stosować produkt leczniczy w celu uniknięcia aplikacji produktu na twarz oraz przypadkowego dostania się produktu leczniczego do ust i oczu. Aby uniknąć przypadkowego przeniesienia produktu leczniczego do tych miejsc, po każdej aplikacji należy myć ręce. Jednocześnie występujące zakażenia skóry: w przypadku wtórnego nadkażenia zmian skórnych, należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Jednakże, w razie nasilenia zakażenia, leczenie kortykosteroidami należy przerwać (patrz punkt „Przeciwwskazania"). Przerwanie leczenia: w trakcie leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub efektu „z odbicia" po zaprzestaniu terapii. Dlatego wskazana jest opieka lekarska w okresie następującym po zakończeniu terapii. Długotrwałe stosowanie: podczas długotrwałego stosowania zwiększa się ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt „Działania niepożądane"). Niezbadane przypadki stosowania: brak doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Psotriol w leczeniu łuszczycy kropelkowatej. Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi i ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe: doświadczenia dotyczące stosowania tego produktu leczniczego na owłosionej skórze głowy są ograniczone. Istnieją doniesienia o zastosowaniu produktu zawierającego kalcypotriol i betametazonu dipropionian w postaci maści w leczeniu łuszczycy tułowia w skojarzeniu z produktem zawierającym kalcypotriol i betametazonu dipropionian w postaci żelu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Jednakże doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Psotriol w skojarzeniu z innymi produktami przeciwłuszczycowymi do stosowania miejscowego podawanymi na to samo miejsce, innymi przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym lub z fototerapią są ograniczone. W trakcie leczenia produktem leczniczym Psotriol lekarz powinien zalecić pacjentowi ograniczenie lub też unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Miejscowe stosowanie kalcypotriolu w połączeniu z promieniowaniem UV może mieć miejsce jedynie w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.3 ChPL). Zaburzenia widzenia: zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub inne rzadkie choroby takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. Central serous chorioretinopathy – CSCR), które były zgłaszane po podaniu ogólnoustrojowym oraz miejscowym kortykosteroidów. Działania niepożądane związane z substancjami pomocniczymi: Psotriol maść zawiera jako substancję pomocniczą butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych. **Działania niepożądane:** Ocena częstości występowania działań niepożądanych została przeprowadzona na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych w tym badań dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz ze zgłoszeń spontanicznych. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanym obserwowanymi podczas leczenia są różnego rodzaju reakcje skórne, takie jak świąd oraz łuszczenie się skóry. Raportowano występowanie łuszczycy krostkowej oraz hiperkalcemii. Działania niepożądane są wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane wymieniono rozpoczynając od najczęściej raportowanych. W obrębie każdej grupy o tej samej częstości występowania działania niepożądane wymieniono kolejno, według zmniejszającej się ciężkości objawów. Bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Niezbyt często: zakażenia skóry*, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych. Rzadko: czyrak. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Rzadko: nadwrażliwość. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Rzadko: hiperkalcemia. *Zaburzenia oka:* Częstość nieznana: niewyraźne widzenie (patrz także punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Często: złuszczanie się skóry, świąd. Niezbyt często: atrofia skóry, zaostrzenie łuszczycy, zapalenie skóry, rumień, wysypka**, plamica lub wybroczyny, uczucie pieczenia skóry, podrażnienie skóry. Rzadko: łuszczyca krostkowa, rozstępy skórne, reakcje nadwrażliwości na światło, trądzik, suchość skóry. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Niezbyt często: zmiany w pigmentacji skóry w miejscu aplikacji, ból w miejscu aplikacji***. Rzadko: efekt z odbicia. * Raportowano infekcje skórne w tym bakteryjne, grzybicze i wirusowe. **Raportowano rożnego typu wysypki takie jak: łuszcząca, grudkowa i krostkowa. ***Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji dotyczy także określenia ból w miejscu aplikacji. Dzieci i młodzież: w niekontrolowanym, otwartym badaniu 33 dzieci w wieku 12 do 17 lat z łuszczycą pospolitą było leczonych produktem zawierającym kalcypotriol i betametazonu dipropionian w postaci maści przez 4 tygodnie stosując maksymalnie 56 g produktu na tydzień. Nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych ani dolegliwości związanych z ogólnoustrojowym działaniem kortykosteroidów. Wielkość badania nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Psotriol maść u dzieci i młodzieży. Uważa się, że wymienione poniżej reakcje niepożądane są związane z grupą farmakologiczną, odpowiednio kalcypotriolu i betametazonu: Kalcypotriol: działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, uczucie pieczenia oraz kłucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, nasilenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i obrzęku twarzy. Działania ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym mogą pojawiać się bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Betametazon (w postaci betametazonu dipropionianu): po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje miejscowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, obejmujące zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, zapalenie skóry wokół ust, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe. W trakcie leczenia łuszczycy kortykosteroidami do stosowania miejscowego istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej. Reakcje ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, jednakże mogą mieć ciężki przebieg. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, odziaływanie na kontrolę metaboliczną cukrzycy i wzrost ciśnienia śródgałkowego, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Reakcje ogólnoustrojowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry), czy kiedy stosowany jest na duże powierzchnie skóry oraz długotrwale (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji i Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** SUN-FARM Sp. z o.o., ul. Dolna 21, 05-092 Łomianki. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Pozwolenie nr 25507 wydane przez Prezesa URPLWMiPB. **Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.** Pełna informacja o leku zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego (08.2019) dostępnej na stronie www.sunfarm.pl. Ceny według Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.09.2020: Psotriol maść 60 g: urzędowa cena detaliczna: 115,66 zł; odpłatność dla pacjenta: 34,70 zł.

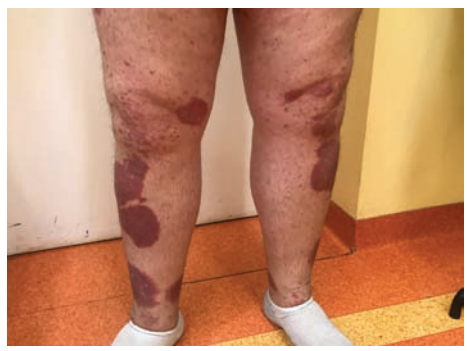
PSO.2020.08.02

SUN-FARM

Ryc. 1. Blaszki łuszczycowe.

Ryc. 2. Łuszczyca plackowata.

Ryc. 3. Blaszki łuszczycowe.



Ryc. 4. Łuszczyca plackowata skóry gładkiej.

ter choroby sprawia, że łuszczyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, zwłaszcza u młodych pacjentów z ciężką postacią choroby.

W zależności od ciężkości choroby łuszczycę dzielimy na łagodną, umiarkowaną i ciężką. Aby ocenić ciężkość łuszczycy plackowatej wskazane jest stosowanie co najmniej trzech wskaźników: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *Body Surface Area*) oraz DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego[9] rozpoznanie łuszczycy zwykłej o nasileniu łagodnym ustala się, gdy pacjent we wszystkich wyżej wymienionych wskaźnikach uzyskuje mniej niż 10 punktów. Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznajemy natomiast, jeśli przynajmniej jeden ze wskaźników: PASI, BSA lub DLQI wynosi co najmniej 10 punktów.

Preparaty miejscowe stosowane w łuszczycy

Łuszczyca pospolita o nasileniu łagodnym może być z powodzeniem leczona preparatami miejscowymi, natomiast w łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pacjent otrzymuje fototerapię lub leczenie ogólne, przy czym leczenie miejscowe ma nadal zastosowanie i znaczenie wspomagające[9]. Około 80% pacjentów z łuszczycą leczy się miejscowo[10]. Wyróżniamy siedem głównych rodzajów preparatów miejscowych stosowanych w łuszczycy: dziegcie (smołę węglową), dithranol (antralinę), analogi witaminy D, kortykosteroidy, keratolityki, inhibitory kalcyneuryny i retinoidy[7].

Smoła węglowa jest stosowana w leczeniu łuszczycy od ponad stu lat. Mechanizm działania dziegci pozostaje nieznany, wykazano jednak ich działanie antyproliferacyjne[11]. Do działań niepożądanych smoły węglowej należy słaba tolerancja u pacjentów z powodu jej zapachu i tendencji do tworzenia plam, podrażnienie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych i nadwrażliwość na światło oraz potencjalna rakotwórczość u ludzi, jak również w kilku modelach zwierzęcych[7,12,13].

Dithranol lub antralina to antracyklina stosowana w leczeniu łuszczycy od wielu lat. Inne zwyczajowe nazwy dithranolu to cignolina, antralina, antralin lub cigantral. Środek ten działa silnie drażniąco i keratolitycznie[14]. Częstość jego stosowania spadła ze względu na wprowadzenie bardziej akceptowalnych z kosmetycznego punktu widzenia preparatów[7,13]. Efekty uboczne, takie jak pieczenie i zaczerwienienie skóry oraz zabarwienie preparatu są uciążliwe dla pacjentów. Większość podrażnień pojawia się na początku terapii przy stosunkowo niskich stężeniach[15]. Zastosowanie krótszej terapii 10-20 minutowej o większym stężeniu dithranolu pozwala zmniejszyć działania niepożądane i uczynić aplikację leku na skórę bardziej akceptowalną przez pacjenta[14]. Pomimo efektów ubocznych dithranol ma dużą skuteczność i bezpieczny profil działania[16]. Wykazano, że wskaźnik odpowiedzi na dithranol waha się od 30% do 70%, ale nie jest zalecany jako terapia długoterminowa[17].

Kortykosteroidy to nadal najczęściej stosowane preparaty miejscowe w leczeniu łuszczycy. Znajdują zastosowanie we wszystkich stopniach ciężkości łuszczycy plackowatej w monoterapii lub jako uzupełnienie terapii ogólnoustrojowych. Kortykosteroidy, zgodnie z klasyfikacją europejską, są podzielone na cztery grupy w zależności od ich skuteczności: bardzo silne, silne, umiarkowanie silne i łagodne[11]. Najsilniejsze steroidy zakwalifikowano do grupy czwartej. Biorąc pod uwagę szeroki zakres stosowania kortykosteroidów, ich wpływ na metabolizm komórkowy jest wielokierunkowy. Działanie terapeutyczne glikokortykosteroidów w leczeniu łuszczycy wynika z ich działania wazokonstrykcyjnego, przeciwzapalnego i immunosupresyjnego. Ich skuteczność i skutki uboczne zależą od siły działania, nośnika, stosowania okluzji oraz przestrzegania zaleceń przez pacjenta[12]. Im wyższa siła, tym większa skuteczność, jednak celem zminimalizowania skutków ubocznych, zwykle po uzyskaniu poprawy stanu dermatologicznego, preparaty zmieniane są na steroidy o słabszym działaniu[7]. Do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu glikokortykosteroidami należą między innymi: nadciśnienie tętnicze, osteoporoza, zaćma, jaskra i cukrzyca.

Analogi witaminy D znajdują zastosowanie w leczeniu łuszczycy łagodnej do umiarkowanej. Globalna ocena skuteczności wykazała, że u 30-50% pacjentów leczonych tymi preparatami nastąpiła znaczna poprawa lub całkowite ustąpienie zmian po 4-6 tygodniach stosowania[12,18]. Obecnie analogami witaminy D dostępnymi w leczeniu łuszczycy są kalcytriol, takalcitol i kalcypotriol[11]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi analogów witaminy D są podrażnienie skóry i nadwrażliwość na światło[12,18].

Środki keratolityczne, takie jak kwas salicylowy, mocznik, glikol propylenowy i kwasy glikolowe stanowią kolejną ważną grupę w miejscowym leczeniu łuszczycy. Stosowane są zwykle na początku leczenia w celu usunięcia nawarstwień łuski, by w kolejnym etapie stosować leki o działaniu przeciwzapalnym i redukującym[7,9].

Inhibitory kalcyneuryny, takie jak takrolimus i pimekrolimus, są stosowane głównie do leczenia zmian w obrębie twarzy, z uwagi na ich dobre właściwości kosmetyczne i bezpieczeństwo terapii długoterminowej[9]. Kalcyneuryna jest fosfatazą białkową niezbędną do proliferacji limfocytów poprzez podwyższenie poziomu

aesthetica

IL-2[19]. Hamowanie kalcyneuryny powoduje więc immunosupresję. Najczęstsze działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny stanowią samoograniczający się świąd, uczucie pieczenia w miejscu podania i obecność produktów rozpadu w mleku karmiących pacjentek.

Miejscowe retinoidy takie jak tazaroten zostały wprowadzone do użytku po odkryciu działań niepożądanych doustnych retinoidów, takich jak teratogenność, podwyższenie poziomu lipidów i transaminaz w surowicy, toksyczność śluzówkowo-skórna, wypadanie włosów i zmiany w układzie szkieletowo-mięśniowym[20]. Po zastosowaniu 0,1% żelu z tazarotenem przez 12 tygodni około połowa pacjentów z łuszczycą miała 50% poprawę[12,18]. Retinoidy miejscowe działają najlepiej w połączeniu z analogami witaminy D lub miejscowymi sterydami. Działanie miejscowych retinoidów w terapii łuszczycy polega na zmniejszeniu stanu zapalnego i różnicowania keratynocytów[12]. Do najczęstszych działań niepożądanych tych preparatów należy miejscowe podrażnienie i fotonadwrażliwość.

Terapia miejscowa postrzegana jest przez pacjentów jako uciążliwa i czasochłonna, dlatego compliance, czyli stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich jest niski[21]. Około 40% pacjentów z łuszczycą nie stosuje leków zgodnie z zaleceniami, co negatywnie wpływa na skuteczność leczenia[22]. Używanie preparatów łączonych, które umożliwiają zmniejszenie częstości aplikacji leku w ciągu dnia przy zachowaniu jego skuteczności, może spowodować poprawę satysfakcji pacjenta z leczenia.

Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w leczeniu miejscowym łuszczycy zaleca glikokortykosteroidy w połączeniu z analogami witaminy D_3[9,10]. Dzięki połączeniu leków o różnych mechanizmach działania i profilach bezpieczeństwa rośnie skuteczność terapii oraz jej bezpieczeństwo. Przykładem takiego preparatu jest dwuskładnikowa maść zawierająca kalcypotriol i dipropionian betametazonu, która okazała się skuteczna i bezpieczna w leczeniu łuszczycy pospolitej. Preparat ten dzięki synergistycznemu działaniu obu substancji cechuje się szybkim początkiem działania i dużą skutecznością niezależnie od wyjściowego stanu dermatologicznego[23]. Dodatkową zaletą maści jest prosty schemat dawkowania (raz dziennie) oraz postać leku, która doskonale sprawdza się w leczeniu skóry gładkiej różnych okolic, w tym także dłoni i podeszew. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie. Betametazon ogranicza ryzyko podrażnień po kalcypotriolu, a kalcypotriol zmniejsza atrofogenne działanie sterydu[10,24]. Lokalizacja zmian chorobowych jest bardzo ważna w przypadku wyboru podłoża oraz siły działania preparatu i potencjalnych właściwości podrażniających leku. Preparaty w tłustych podłożach są skuteczniejsze i można je stosować w okluzji[25].

Zastosowanie leczenia przeciwłuszczycowego w fazie indukcji poprzez aplikację preparatu kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu umożliwia szybką remisję kliniczną. Po uzyskaniu poprawy, w tzw. fazie podtrzymującej, wskazana jest kontynuacja leczenia bez zmian: codziennie, co 2. dzień lub 2 razy w tygodniu[25].

Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone na terenie całej Polski, mające na celu ocenę jakości procesu terapeutycznego z wykorzystaniem preparatu kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w postaci żelu, pokazało, że leczenie tym środkiem powodowało istotne zmniejszenie nasilenia zmian łuszczycowych zarówno według lekarzy, jak i pacjentów[10]. Chorzy oceniali leczenie jako satysfakcjonujące. Stwierdzono poprawę jakości życia z uwagi na ustąpienie zmian skórnych, czego odwzorowaniem była redukcja średniej wartości wskaźnika DLQI

o 73% podczas trzeciej wizyty w porównaniu z wartością sprzed rozpoczęcia terapii.

Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu dostępne jest na polskim rynku farmaceutycznym w postaci maści, żelu i piany na skórę. Dorośli pacjenci z łuszczycą pospolitą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego mają możliwość uzyskania preparatu w postaci maści, żelu i piany na skórę wraz z refundacją. Preparat w postaci maści od 1.09.2020 r. stanowi nową refundowaną opcję terapeutyczną dostępną na polskim rynku farmaceutycznym. Niższe koszty leczenia ułatwiają dostęp do właściwych preparatów leczniczych, a tym samym zwiększają skuteczność terapii i zadowolenie pacjentów związane z poprawą jakości ich życia.

Pacjenci z łuszczycą poza stosowaniem leczniczych preparatów miejscowych nie mogą zapomnieć o emolientoterapii, która zapewni natłuszczenie suchej skóry chorych. Zawartość substancji dodatkowych, takich jak wazelina biała i parafina ciekła w preparatach kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu w postaci maści zapewnia istotne natłuszczenie chorej skóry, co daje większą pielęgnację i przyspiesza poprawę stanu dermatologicznego.

Wnioski

Leczenie łuszczycy pospolitej stanowi wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne dla lekarzy dermatologów. Opieka nad chorym na łuszczycę powinna być dostosowana do ciężkości choroby i dostępnych możliwości terapeutycznych. Leczeniem z wyboru w miejscowej terapii łuszczycy skóry gładkiej jest połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu. Terapia ta cechuje się wysoką skutecznością, poprawą jakości życia i dobrą tolerancją leczenia u pacjentów. Preferencje pacjentów dotyczące leczenia oraz ich zadowolenie z terapii mają istotne znaczenie dla przestrzegania zaleceń lekarskich, a tym samym niejednokrotnie skrócenia czasu leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Christophers E.: Psoriasis – Epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 314-320.
2. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M.: Global epidemiology of pso-riasis: A systematic review of incidence and prevalence. J Investig Dermatol 2013; 133: 377-385.
3. Gibbs S.: Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. Int J Dermatol 1996; 35: 633-639.
4. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W.: Psoriasis prevalence among adults in the united states. J Am Acad Dermatol 2014; 70: 512-516.
5. Rendon A., Schäkel K.: Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci 2019; 20(6): 1475.
6. Arnone M., Takahashi M.D.F., Carvalho A.V.E., Bernardo W.M., Bressan A.L., Ra-mos A.M.C. i wsp.: Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazil-ian Society of Dermatology. An Bras Dermatol 2019; 94: 76-107.
7. Ayala-Fontánez N., Soler D.C., McCormick T.S.: Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. Psoriasis (Auckl) 2016; 6: 7-32.
8. Michalek I.M., Loring B., John S.M.: A systemic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31: 205-212.
9. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A. i wsp.: Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1. Dermatol Rev 2020; 107: 92-108.
10. Reich A., Stępień K., Krasowska D., Osmola-Mańkowska A., Owczarek W., Szepietowski J.: Ocena zadowolenia, przestrzegania zaleceń lekarskich i jakości życia na podstawie obserwacyjnego, nieinterwencyjnego, wieloośrodkowego badania mającego na celu ocenę skuteczności procesu terapeutycznego z wykorzystaniem leku Daivobet® żel w leczeniu łuszczycy w ramach rutynowej praktyki lekarskiej. Dermatol Rev 2020; 107: 199-209.
11. Laws P.M., Young H.S.: Topical treatment of psoriasis. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(12): 1999-2009.
12. Menter A.: The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe pso-riasis. Cutis 2009; 84(4 Suppl): 14-24.
13. Mason A.R., Mason J., Cork M., Dooley G., Edwards G.: Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (2):CD005028.
14. Kuriata E.: Ordynacja leków recepturowych z dithranolem. Farmacja Współczesna 2014; 7: 1-7.
15. Kucharekova M., Lieffers L., van de Kerkhof P.C., van der Valk P.G.: Dithranol irri-tation in psoriasis treatment: a study of 68 inpatients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(2): 176-179.
16. Sminkels O.Q., Prins M., Veeniiuis R.T., De Boo T., Gerritsen M.J. i wsp.: Effective-ness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care in-struction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. Eur J Dermatol 2004; 14(3): 159-165.
17. Raboobee N., Aboobaker J., Jordaan H.F., Sinclair W., Smith J.M. i wsp.: Working Group of the Dermatological Society of South Africa. Guideline on the management of psoriasis in South Africa. S Afr Med J 2010; 100(4 Pt 2): 257-282.
18. Nast A., Kopp I.B., Augustin M., Banditt K.B., Boehncke W.H., Follmann M. i wsp.: S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4: S1-126.
19. Yamashita M., Katsumata M., Iwashima M., Kimura M., Shimizu C., Kamata T. i wsp.: T cell receptor-induced calcineurin activation regulates T helper type 2 cell de-velopment by modifying the interleukin 4 receptor signaling complex. J Exp Med 2000; 191(11): 1869-1879.
20. Federman D.G., Froelich C.W., Kirsner R.S.: Topical psoriasis therapy. Am Fam Phy-sician 1999; 59(4): 957-962.
21. Plost G.R., Stoff B.K.: Medication nonadherence in dermatology: divergent ethical implications for patient care. J Am Acad Dermatol 2017; 77: 787-789.
22. Belinchón I., Rivera R., Blanch C., Comellas M., Lizán L.: Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a sys-tematic review of the literature. Patient Prefer Adherence 2016, 10: 2357-2367.
23. van de Kerkhof P.C., Wasel N., Kragballe K., Cambazard F., Murray S.: A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. Dermatology 2005; 210: 294-299.
24. Norsgaard H., Kurdykowski S., Descargues P., Gonzalez T., Marstrand T., Dünstl G. i wsp.: Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. Arch Dermatol Res 2014; 306: 719-729.
25. Narbutt J., Lesiak A.: Jak zrozumieć łuszczycę – aspekty medyczne i medycyna uzu-pełniająca. Wyd. Medyczne, Poznań 2019.

aestetica

dr n. med. Agnieszka Surowiecka
Klinika Medical SPA by A. Surowiecka w Warszawie

Terapia teleangiektazji, zmian rumieniowych twarzy i przebarwień za pomocą lasera żółtego 577 nm: opis przypadków

Zmiany naczyniowe wrodzone i nabyte pod postacią poszerzenia drobnych naczyń skóry to powszechnie występujący problem. Na rynku dostępne są rozmaite lasery dedykowane likwidowaniu zmian naczyniowych. Chromoforem docelowym energii generowanej przez laser jest hemoglobina. Zielone (532 nm) oraz żółte (577 nm) światło jest bardzo silnie absorbowane przez oksyhemoglobinę i wykorzystywane do selektywnego leczenia czerwonych naczyń krwionośnych o średnicy do 1 mm.

Literatura dotycząca laseroterapii w terapii teleangiektazji oraz we wskazaniach poza rumieniowych jest ograniczona. Dostępnych jest zaledwie kilka prac oceniających terapię światłem żółtym. Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa lasera emitującego światło żółte (QuadroStarPRO YELLOW® Asclepion Laser Technologies, Niemcy) w terapii teleangiektazji na twarzy i ciele, zmian rumieniowych oraz przebarwień.

Chromoforem docelowym promieniowania o długości fali 542 nm do 577 nm jest oksyhemoglobina. Absorbcja promieniowania laserowego generuje energię termiczną prowadzącą do fotokoagulacji i mechanicznego uszkodzenia naczynia, a w konsekwencji zakrzepu i jego zamknięcia. Laser żółty emituje światło o długości fali 577. Taka długość światła minimalizuje działania niepożądane. Dostępne są doniesienia potwierdzające, że może być bezpiecznie stosowana również u pacjentów z ciemnym zabarwieniem skóry (Fitzpatrick >III). Światło żółte niesie ze sobą niskie ryzyko powstania przebarwień oraz blizn, a zabiegi z jego użyciem cechują się krótkim okresem rekonwalescencji[1]. Dolegliwości bólowe podczas zabiegu są umiarkowane. Niektórzy autorzy nie stosują znieczulenia, inni znieczulają obszary zabiegowe, a następnie stosują chłodzenie.

Teleangiektazje

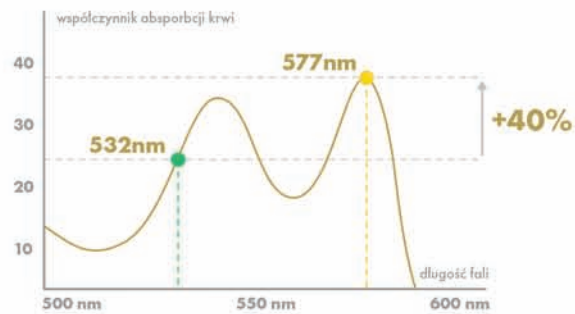
Teleangiektazje na twarzy są oznaką starzenia, podobnie jak zmarszczki czy plamy soczewicowate. Czynnikami ryzyka telean-

QuadroStar PRO Yellow

ZŁOTY STANDARD LECZENIA NACZYNIOWEGO

Quadrostar Pro Yellow - najnowocześniejszy laser w technologii HOPSL, gwarantujący doskonałą precyzję wiązki zabiegowej, skuteczność, jak również niezawodność i brak kosztów eksploatacyjnych, przeznaczony do zabiegów naczyniowych, na przebarwienia, a także fotoodmładzających.

- Długość fali 577nm lasera Quadrostar Pro Yellow, **posiada najwyższą wartość absorpcji we krwi**, dzięki czemu wykazuje najwyższą selektywność i bezpieczeństwo pracy
- **Idealny do leczenia wszelkich patologii naczyniowych** w obrębie twarzy
- Laser wyposażony jest w **dwa aplikatory - Punktowy i Skaner Zabiegowy**
- Skaner z funkcją chłodzenia skóry, pozwala na wykonywanie zabiegów **leczenia rumienia i trądziku różowatego bez efektów ubocznych i z krótszym okresem regeneracji**
- **Szeroki wachlarz wskazań zabiegowych m.in.** naczynka (powierzchniowe i rozszerzone), pajączki, cera naczynkowa, naczyniaki, pajączki, brodawki, trądzik różowaty, niewielkie hemangiomy, rumień, plamy soczewicowate, łagodne zmiany pigmentacyjne, naczyniaki typu plamy czerwonego wina, fotoodmładzanie



CE FDA Made in Germany

NOVA GROUP
ul. Puławska 538 | 02 884 Warszawa
tel. 22 646 33 00 | tel.kom. 602 335 444
www.novagroup.pl

giektazji są płeć żeńska, jasny fototyp, palenie tytoniu oraz częste oparzenia słoneczne[10]. Palenie wydaje się być najsilniejszym czynnikiem predysponującym do rozległych zmian[10]. Teleangiektazje mogą być również konsekwencją przewlekłej miejscowej steroidoterapii, hiperestrogenizmu, niewydolności wątroby, wrodzonych malformacji naczyniowych[11]. Teleangiektazje to naczynia o średnicy 0,1-3 mm, o różnym zabarwieniu (od czerwonego do fioletowego) i różnym układzie (często nazywane „pajączkami" lub „miotełkami")[12]. Do zmian naczyniowych należy zaliczyć również wrodzone malformacje, tak jak zmiana typu port wine czy naczyniaki.

Zgodnie z doniesieniem, terapia laserem żółtym była skuteczna już po 2 sesjach zarówno przy naczyniach małych $<100\mu m$, jak i większych $>300\mu m$[11]. Po zastosowaniu światła żółtego nie zanotowano poważnych skutków ubocznych[12]. Turkmen i wsp. do leczenia teleangiektazji stosował głowicę typu „pen", zaczynając od energii 18 J/cm^2, zwiększając o 2 J/cm^2 co sesję. Maksymalna dawka wynosiła 22 J/cm^2. Rezultaty oceniano po miesiącu. Kompletne wyleczenie (90-100% zaniku patologicznych naczyń) stwierdzono u 51,4% pacjentów po pierwszym zabiegu[13].

Badanie Mohammeda i wsp. nad zmianami naczyniowymi i skutecznością lasera żółtego (577 nm) wykazało 50% skuteczność już przy pierwszej sesji[14]. W leczeniu zmian typu port wine, Sarac i wsp. wykorzystali protokół od 3 do 10 sesji co 4 tygodnie. Początkowe energie przy użyciu głowicy typu „skaner" wynosiły 24 J/cm^2 i zwiększane średnio o 4 J/cm^2 na każdej sesji do maksymalnej dawki 44 J/cm^2. Rumień zabiegowy utrzymywał się do 24 godzin. Ponadto, nie jest wymagane dodatkowe chłodzenie skóry, co znacząco zmniejsza koszty zabiegu[15].

Zmiany rumieniowe

Zmiany rumieniowe związane z rozwojem trądziku różowatego objawiają się teleangiektazjami, rumieniem oraz grudkami[2]. Powszechnie stosowane metody leczenia, w tym doustne antybiotyki oraz maści, redukują zmiany zapalne, ale nie oddziałują na poszerzone patologicznie naczynia. Dlatego w wielu przypadkach konieczna jest terapia skojarzona. Laseroterapia stanowi dopełnienie kompleksowej terapii w trądziku różowatym, należy jednak pamiętać o potencjalnym działaniu fototoksycznym antybiotyków. Lasery emitujące krótsze fale skutecznie zamykają powierzchowne naczynia, a te o dłuższej fali – głębiej położone i większe naczynia[3]. Impulsowy laser barwnikowy (585-595 nm) [PDL, ang. *Pulsed dye laser*] jest bardzo skuteczny i nie pozostawia blizn, jednak okres rekonwalescencji pozabiegowej i wzmożonego zaczerwienienia trwa nawet do 10 dni[4]. Jest to związane z mikrokrwawieniem z małych naczyń[3]. Ponadto, pacjenci wymagają znieczulenia przed zabiegiem[4]. Lasery neodymowo-jagowe (1064 nm) [Nd:YAG, *neodymium-doped,yttrium-aluminium-garnet*] mają niższe powinowactwo do oksyhemoglobiny. Zabiegi są znacznie mniej bolesne niż przy zastosowaniu laserów PDL, jednak wykazują się niższą skutecznością.

Ponadto na rynku dostępnych jest wiele urządzeń, będących źródłem światła polichromatycznego (IPL, ang. Intense pulsed light), różniących się spektrum długości fali[5-7]. Pomimo niskiej selektywności i mniejszej skuteczności absorbcji promieniowania przez hemoglobinę niż w przypadku promieniowania laserowego, terapia IPL przynosi pacjentom korzyści, jak się wydaje, głównie ze względu na działanie remodelujące skórę właściwą i mechanizm przeciwzapalny. Pod wpływem światła pobudzone zostają fibroblasty do wydzielania kolagenu typu I i III, a ograniczeniu wytwarzanie metaloproteinaz i cytokin prozapalnych[8]. Podobny wpływ na skórę właściwą i proces zapalny posiadają fale radiowe[9].

Laser emitujący światło żółte (577 nm) jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zmian rumieniowych i teleangiektazji. Podrażnienie pozabiegowe i rumień utrzymują się średnio do 24 godzin. Zalecane są 3 sesje zabiegowe w odstępie 4 tygodni[1]. W rumieniu zlewnym Kapicioglu i wsp. wykorzystywał głowicę typu „skaner", rozpoczynając terapię od 22 J/cm^2, zwiększając dawkę o 2 J/cm^2 na każdej sesji. W kolejnych sesjach teleangiektazje były selektywnie zamykane głowicą typu „pen", rozpoczynając od dawki 16 J/cm^2. Poprawa i znaczna poprawa były obserwowane już po pierwszym zabiegu. Zadawalający efekt uzyskiwano po średnio 3 sesjach.

Przebarwienia

Przebarwienia to nabyte zmiany pigmentowe, które dotyczą w większej mierze kobiet niż mężczyzn. Jako czynniki ryzyka uznaje się ekspozycję na promieniowanie UV, zmiany hormonalne i predyspozycje genetyczne[16]. W badaniu histopatologicznym to obszary wzmożonej zawartości melaniny w skórze i naskórku. Pod wpływem pochłaniania promieniowania UV dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego i pobudzenia melanogenezy. Dodatkowo wydzielane są czynniki stymulujące neoangiogenezę, takie jak VEGF (ang. *unctional vascular endothelial growth factor*). Sprawia to, że zmiany barwnikowe to nie tylko nagromadzenie melaniny, ale również patologicznie poszerzonych naczyń[17]. Obserwacja ta sprawia, że laser naczyniowy jest jedną z alternatyw w terapii skojarzonej.

Podstawą leczenia zmian barwnikowych są środki depigmentujące[18]. Ponadto standardem jest terapia peelingami (np. kwas glikolowy, salicylowy, trichlorooctowy). Dostępnych jest coraz więcej doniesień o zastosowaniu laseroterapii i światła w leczeniu przebarwień. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z ciemniejszymi odcieniami skóry, zwłaszcza, stosując światło polichromatyczne.

IPL przeważnie stosowane jest w skojarzeniu z retinoidami czy steroidami. Pamiętać należy jednak o podwyższonym ryzyku oparzeń i odbarwień przy stosowaniu takiej terapii. Również laser neodymowo-jagowy stosowany jest w skojarzeniu z terapią miejscową. Opisywane były przypadki odbarwień i nasilenia zmian pigmentacyjnych. Laser PDL wskazany jest w zmianach barwnikowych z komponentami naczyniowymi[18].

W protokole zaproponowanym przez Mohameda, badaniu poddano pacjentów z przebarwieniami i kolorytem skóry III i IV wg Fitzpatrick'a – zastosowano głowicę typu „skaner", zaczynając od gęstości energii wynoszącej 14 J/cm^2, zwiększając o 2 J/cm^2 co sesję. Łącznie wykonywano 3 zabiegi co 4 miesiące. W badaniu jedną stronę leczono środkami depigmentacyjnymi (strona odniesienia), drugą skojarzono z laserem (strona badana). Pół roku po zakończeniu terapii po stronie badanej obserwowano znacząco niższy wskaźnik MASI (ang. *Melasma area and severity index*). Nie zaobserwowano działań niepożądanych[19].

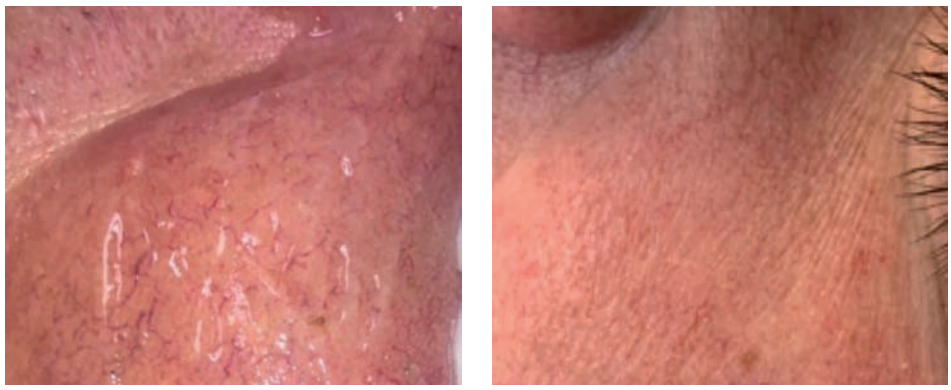
Dr n. med. Agnieszka Surowiecka

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.

Ryc. 1. Terapia teleangiektazji na nosie. Efekty bezpośrednio po zabiegu. Użyte parametry: Pen, gęstość energii 18 J/cm². Zabieg wykonała mgr Monika Wyszomierska.

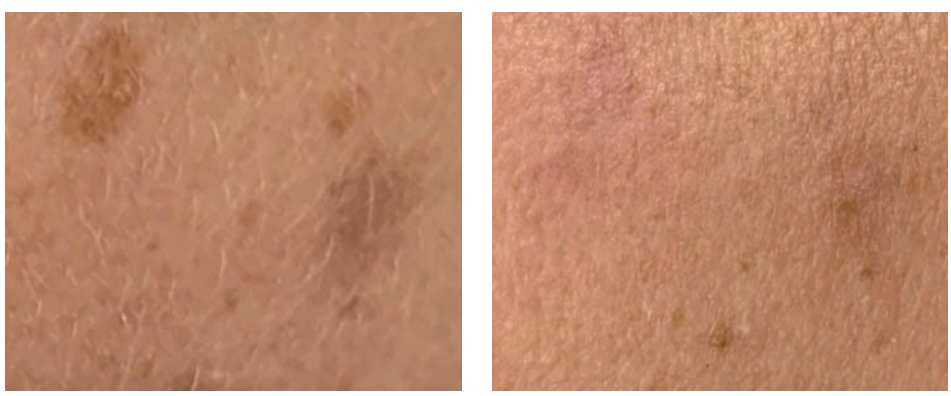
Ryc. 2. Terapia teleangiektazji na brodzie. Efekty bezpośrednio po zabiegu. Użyte parametry: Pen, gęstość energii 18 J/cm² i skaner, gęstość energii 28 J/cm². Zabieg wykonała mgr Monika Wyszomierska.

Ryc. 3. Terapia teleangiektazji i zmian rumieniowych. Efekty bezpośrednio po serii 3 zabiegów. Użyte parametry: Pen, gęstość energii 18-20 J/cm² i skaner, gęstość energii 28-32J/cm².



Ryc. 4. Terapia teleangiektazji i zmian rumieniowych na policzkach. Efekty miesiąc po 1 zabiegu. Użyte parametry: Pen 18, gęstość energii J/cm² i skaner, gęstość energii 28 J/cm². Zabieg wykonała mgr Monika Wyszomierska.

Ryc. 5. Terapia plam soczewicowatych na dłoniach. Efekty miesiąc po 1 zabiegu. Użyte parametry: Pen, gęstość energii 18 J/cm² i skaner, gęstość energii 28 J/cm². Zabieg wykonała mgr Monika Wyszomierska.



Ryc. 6. Terapia zmian barwnikowych na policzkach. Efekty miesiąc po 1 zabiegu. Użyte parametry: Pen, gęstość energii 18 J/cm² i skaner, gęstość energii 24 J/cm². Zabieg wykonała mgr Monika Wyszomierska.

aesthetica

Laser Quadrostar Pro Yellow

Laser Quadrostar Pro Yellow jest laserem wykorzystującym nowoczesną technologię HOPSL – *High Optically Pumped Semiconductor Laser* (co można przetłumaczyć jako Pompowany Optycznie Laser Półprzewodnikowy Wysokiej Mocy), dzięki czemu jego długość fali mogła zostać precyzyjnie dobrana do widma absorpcji w chromoforach skóry (przede wszystkim pik absorpcji dla hemoglobiny).

Tradycyjne lasery – gazowe (np. CO_2) czy na ciele stałym (Nd:YAG, KTP, Er:YAG) – mają swoje ograniczenia, tzn. ich długość fali jest ściśle związana z ośrodkiem laserującym. I tak, laser Nd:YAG będzie generował długość fali 1064 nm – wykorzystanie dodatkowo kryształu KTP umożliwia uzyskanie drugiej harmonicznej lasera Nd:YAG, czyli wiązkę 532 nm (tzw. laser zielony) a np. laser CO_2 generuje promieniowanie 10 600 nm. Dlatego też do konkretnych wskazań zabiegowych dobiera się laser najbliższy optymalnej długości fali. Technologia HOPSL pozwala odwrócić tą zależność, tzn. pozwala na wybór najlepszej długości fali do danego wskazania, a następnie takiego dostrojenia lasera, aby ją osiągnąć. Ośrodkiem laserującym jest dysk półprzewodnikowy pompowany diodowo. Detale konfiguracji dysku mogą zostać tak dobrane, aby generował on konkretną długość fali z dostępnego szerokiego spektrum. Co ważne, ta technologia oparta jest na geometrii emisji powierzchniowej, dzięki czemu generuje okrągłą wiązkę wysokiej jakości TEM00. Architektura takiego lasera zapewnia wydajne chłodzenie bez powstawania soczewki termicznej; jego użyteczna moc jest skalowalna w szerokim zakresie, pozwalając dostarczać minimalną skuteczną wartość energii, co zapewnia duży profil bezpieczeństwa zabiegu.

Piśmiennictwo:

1. Kapicioglu Y., Sarac G., Cenk H. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea, facial erythema, and facial telangiectasia with a 577-nm pro-yellow laser: a case series. Lasers Med Sci. 2019 Feb;34(1):93-98. doi: 10.1007/s10103-018-2606-6. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30097757.
2. Gallo R.L., Granstein R.D., Kang S., Mannis M., Steinhoff M., Tan J., Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018 Jan;78(1):148-155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29089180.
3. Micali G., Gerber P.A., Lacarrubba F., Schäfer G. Improving Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea with Laser and/or Topical Therapy Through Enhanced Discrimination of its Clinical Features. J Clin Aesthet Dermatol. 2016;9(7):30-39.
4. Tan S.T., Bialostocki A., Armstrong J.R. Pulsed dye laser therapy for rosacea, The British Association of Plastic Surgeons (2004) 57, 303-310.
5. Abokwidir M., Feldman S.R. Rosacea Management. Skin Appendage Disord. 2016;2(1-2):26-34. doi:10.1159/000446215.
6. Babilas P., Schreml S., Szeimies R.M., Landthaler M. Intense pulsed light (IPL): a review. Lasers Surg Med. 2010 Feb;42(2):93-104. doi: 10.1002/lsm.20877. PMID: 20166155.
7. Hofmann M.A., Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14 Suppl 6:38-43. doi: 10.1111/ddg.13144. PMID: 27869377.
8. Luo Y., Luan X.L., Zhang J.H., Wu L.X., Zhou N. Improved telangiectasia and reduced recurrence rate of rosacea after treatment with 540 nm-wavelength intense pulsed light: A prospective randomized controlled trial with a 2-year follow-up. Exp Ther Med. 2020;19(6):3543-3550. doi:10.3892/etm.2020.8617.
9. Kim S.J., Lee Y., Seo Y.J., Lee J.H., Im M. Comparative Efficacy of Radiofrequency and Pulsed Dye Laser in the Treatment of Rosacea. Dermatol Surg. 2017 Feb;43(2):204-209. doi: 10.1097/DSS.0000000000000968. PMID:27893539.
10. Mekić S., Hamer M.A., Wigmann C., Gunn D.A., Kayser M., Jacobs L.C., Schikowski T., Nijsten T., Pardo L.M. Epidemiology and determinants of facial telangiectasia: a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Apr;34(4):821-826. doi: 10.1111/jdv.15996. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31593313.
11. Hare McCoppin H.H., Goldberg D.J. Laser treatment of facial telangiectases: an update. Dermatol Surg. 2010 Aug;36(8):1221-30. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01613.x. PMID: 20666808.
12. Karppinen T., Kantola E., Karppinen A., Rantamäki A., Kautiainen H., Mordon S., Guina M. Treatment of telangiectasia on the cheeks with a compact yellow (585?nm) semiconductor laser and a green (532?nm) KTP laser: a randomized double-blinded split-face trial. Lasers Surg Med. 2019
13. Turkmen D., Altunisik N. & Sener S. The efficacy of a single-session pro-yellow laser in the treatment of facial telangiectasia. Lasers Med Sci (2020). https://doi.org/10.1007/s10103-020-03082-3
14. Mohamed E.M., Mohamed Tawfik K., Hassan Ahmad W. Successful treatment of facial vascular skin diseases with a 577-nm pro-yellow laser. J Cosmet Dermatol. 2019 Dec;18(6):1675-1679. doi: 10.1111/jocd.12963. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31033204.
15. Sarac G., Kapicioglu Y. Efficacy of 577-nm Pro-Yellow laser in port wine stain treatment. Dermatol Ther. 2019 Nov;32(6):e13078. doi: 10.1111/dth.13078. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31465145.
16. McKesey J., Tovar-Garza A. & Pandya A.G. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol 21, 173-225 (2020). https://doi.org/10.1007/s40257-019-00488-w.
17. Kim E.H., Kim Y.C., Lee E.S., Kang H.Y. The vascular characteristics of melasma. J Dermatol Sci. 2007 May;46(2):111-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.01.009. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17363223.
18. Rivas S., Pandya A.G. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol. 2013 Oct;14(5):359-76. doi: 10.1007/s40257-013-0038-4. PMID: 23881551.
19. Mohamed E.M., Younes A.H., Hussein G.M. Efficacy of 577 nm pro-yellow laser in the treatment of melasma: a prospective split-face study. J Cosmet Laser Ther. 2020 Feb 17;22(2):107-110. doi: 10.1080/14764172.2020.1744661. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32216566.

KONFERENCJA

SKÓRA DZIECKA

II Ogólnopolska Konferencja Skóra Dziecka

sesja I: 20.11.2020
sesja II: 21.11.2020
sesja III: 27.11.2020
sesja IV: 28.11.2020

Online

Kierownicy naukowi:

prof. dr hab. n. med. Jacek Wysocki
dr hab. n. med. Wojciech Baran, prof. nadzw.

www.konferencja-skoradziecka.pl

dr n. med. Julita Zaczyńska-Janeczko
Klinika JANECZKO w Krakowie

Wykorzystanie fali radiowej (RF) deponowanej igłami do regeneracji i odmładzania skóry

Fale radiowe o częstotliwości od 0,5 do 7 MHz są wykorzystywane w kosmetologii i medycynie estetycznej m.in. do odmładzania skóry twarzy i ciała, redukcji cellulitu, niwelowania blizn czy likwidacji nadpotliwości. Skoncentrowane fale radiowe (pole RF) wywołują w tkankach efekt termiczny – jony w elektrolitach wprowadzane są w drgania. Poruszające się cząsteczki trą o siebie i generują endogenne ciepło. Lokalne silne nagrzanie indukuje przebudowę kolagenu, a dalej ujędrnienie i regenerację skóry[2,4-6].

Urządzenia do zabiegów z użyciem fal radiowych są wyposażone w głowice monopolarne, bipolarne lub multipolarne. Wywołują one wzrost temperatur głębokich tkanek do 40-70°C. Aby uzyskać satysfakcjonujące efekty terapeutyczne bodziec termiczny musi zostać dostarczony do skóry właściwej. Jeszcze jakiś czas temu był to istotny problem, ponieważ podczas zabiegu dochodziło do silnego przegrzania, parzenia tkanek leżących płycej. Niezbyt skuteczne były systemy chłodzenia naskórka. Ponadto różnice w nawodnieniu tkanek i grubości skóry uniemożliwiały precyzyjne deponowanie energii. Rozwiązaniem okazały się urządzenia do mikronakłuwania skóry połączone z emisją fali radiowej. Są one wyposażone w głowice z mikroigłami, które występują w formie nieizolowanej (skóra nagrzewana jest na całej długości igły) i izolowanej (nagrzewa się tylko tkanka w okolicy ostrza igły) np. INFINI LUTRONIC[1,2,4-6,8].

Aparat LUTRONIC INFINI jest wyrobem medycznym ze znakiem CE i FDA wykorzystującym fale radiowe (RF) do nagrzewania głębszych warstw skóry. Aparat wyposażony jest w jedną głowicę zabiegową, na którą zakłada się jednorazową, sterylną nakładkę z 49 lub 16 igłami, którymi pracować można na głębokości od 0,5 do 3,5 mm. Urządzenie pozwala na dostosowanie dawki i mocy pola RF w zależności od wskazań i właściwości leczonej okolicy[1,9].

Aplikator zabiegowy z 16 igłami wykorzystywany jest do zabiegów na małych i wrażliwych obszarach skóry. Stosuje się go także do usuwania drobnych zmarszczek, niezwiązanych z mimiką. Duża końcówka MFR (49 igieł) używana jest do głębokiej przebudowy i regeneracji skóry.

LUTRONIC®

INFINI™

Ujędrnianie skóry w 3D

Urządzenie, które nie boi się słońca i lata !!!

Wskazania:

- likwidacja zmarszczek i blizn,
- usuwanie rozstępów,
- termolifting i ujędrnianie bez uszkodzeń naskórka.

Metoda:
Dzięki silikonowej izolacji złotych igieł pole RF działa tylko w obszarze włókien kolagenowych.

Falowy ruch igieł ułatwia bezbolesne wnikanie w skórę.

Certyfikat CE i FDA.

Efekty w ujedrnianiu skóry:

Przed Po

LASER PROJEKT 2000
ENERGIA DLA PIĘKNA

Laser Projekt 2000 Sp z o.o. Al. K.E.N. 18; 02-797 Warszawa; tel: 22 853 86 48; www.laserprojekt2000.eu

Ryc. 1. Okolice ust, kobieta 50+, RF INFINI stan po 4 zabiegach.

Ryc. 2. Szyja, kobieta 60+, miesiąc po jednym zabiegu RF INFINI.

Ryc. 3. „Chomiki", kobiet 50+, miesiąc po trzecim zabiegu RF INFINI.

RF INFINI osiąga przestrzenny efekt ujędrnienia skóry, dzięki wielokrotnemu działaniu na jej kolejnych warstwach. Mimo dużej mocy – 50 W, w zabiegach nie dochodzi do parzenia naskórka. Bardzo cienkie 200-mikronowe igły pokryte są warstwą złota i warstwą silikonu. Ułatwia to gładkie wprowadzanie igieł do skóry, a przede wszystkim wyklucza przepływ prądu z igły do skóry na całej jej długości. Taka konstrukcja igieł zabezpiecza naskórek przed oparzeniem[1,9].

Podczas zabiegu głowica dociskana jest do skóry, a następnie igły „wstrzeliwane" są w tkankę. Kiedy osiągają docelową głębokość, emitowany jest impuls fali elektormagentycznej, który bardzo silnie i krótko nagrzewa tkanki wokół ostrzy igieł. Dzięki izolacji, tylko wierzchołki igieł są aktywną częścią igły. Po emisji energii igły natychmiast się wycofują. Ciepło zostaje dostarczane do skóry właściwej i powstają punkty uszkodzeń termicznych otoczone przegrzaną, ale dalej czynną biologicznie tkanką. Dzięki temu skóra goi się bardzo szybko z małym ryzykiem powikłań. Pełen zabieg wymaga 2-3 przejść głowicą na różnych głębokościach i z różnymi poziomami energii. Igły przekłuwają naskórek, lecz nie uszkadzają go termicznie (efektem dodanym zabiegu jest mikronakłuwanie naskórka)[1].

Zabieg aparatem INFINI indukuje proces regeneracji skóry właściwej. Silne, punktowe przegrzanie wywołuje skrócenie włókien kolagenu, dzięki czemu natychmiast po zabiegu widoczne jest zwiększone napięcie skóry. Ciepło zwiększa także krążenie w leczonym obszarze, co przyspiesza metabolizm (lepsze odżywienie i dotlenienie tkanek). Stymulacja fibroblastów prowadzi do produkcji nowego kolagenu i zastąpienia starego. Aktywowane zostają białka HSP (ang. *Heat Shock Proteins*), które odpowiadają m.in. za stymulację przebudowy kolagenu. Wykazano, że po zabiegu polem radiowym deponowanym do skóry macierzą mikroigieł zwiększa się objętość warstwy siateczkowatej skóry; rośnie ilość kwasu hialuronowego. Efekt przebudowy skóry narasta przez kilka miesięcy po zabiegu. Efekt neokolagenezy i elastogenezy wywoływany przez zabieg jest jedną z metod walki ze zwiotczeniem skóry. Zabiegi z użyciem zogniskowanego pola RF przynoszą korzystniejsze rezultaty w tkankach nawodnionych, gdyż mają one lepsze przewodnictwo elektryczne i cieplne[1-7].

Czas trwania zabiegu na twarz z 3 przejściami to około 30 min. Przed zabiegiem konieczne jest znieczulenie obszaru zabiegu kremem EMLA. Podczas zabiegu może wystąpić krótkotrwałe, punktowe krwawienie, a po wykonaniu procedury skóra jest zaczerwieniona i lekko obrzęknięta. Zabieg można powtórzyć po 6-8 tygodniach. W badaniu przeprowadzonym na 499 pacjentach (w 5 różnych krajach) wykazano, że zastosowanie aparatu Infini do odmładzania skóry przyniosło efekty „bardzo dobre" oraz „doskonałe". Zauważono znaczną poprawę kondycji skóry, w tym działanie przeciwzmarszczkowe. Pozabiegowa opuchlizna utrzymywała się zazwyczaj od 12 do 48 godzin, a lekkie zaczerwienienie od 3 do 5 dni. Przez kilka tygodni na skórze mogą być widoczne mikroślady po wkłuciach igieł – jest to jednak efekt przejściowy[1,6].

Zabiegi odmładzające z zastosowaniem zogniskowanego pola RF i macierzy mikroigieł stosuje się do:

- spłycenia drobnych zmarszczek,
- poprawienia owalu twarzy, likwidacji obwisłych policzków,
- odbudowy jędrności i odmłodzenia skóry szyi,
- regeneracji suchej, fotouszkodzonej skóry,
- poprawy napięcia wiotkiej skóry ciała,
- likwidacji blizn,
- likwidacji rozstępów.

Wszechstronne i skuteczne działanie zogniskowanego pola RF wprowadzanego do skóry macierzą mikroigieł sprawia, iż jest to zabieg doceniany przez lekarzy, jak i lubiany przez pacjentów. Procedura przeprowadzona na odpowiednio dobranych parametrach pozwola na bezpieczne osiągnięcie celów zabiegowych.

Piśmiennictwo:

1. Calderhead R.G., Goo B.L., Lauro F., Gursoy D., Savant S., Wronski A. The clinical efficacy and safety of microneedling fractional radiofrequency in the treatment of facial wrinkles: A multicenter study with the INFINI system in 499 patients [WWW document] 2013.
2. Hruza G., Taub A.F., Collier S.L., Mulhollans S.R. Skin rejuvenation and wrinkle reduction using a fractional radiofrequency system. J Drugs Dermatol 2009;8:259-65.
3. Seung Jae L., Un-Cheol Y., Seong Ho W., Jae Hong S., Kee-Young R., Ee Seok L., Chun Pill Ch., Suk Bae S., Geun-Soo L., Tae-Heung K., Won-Serk K. Consensus Recommendations on the Use of a Fractional Radiofrequency Microneedle and Its Applications in Dermatologic Laser Surgery. Med Laser 2014, vol. 3(1): 5-10.
4. Zelickson B.D., et al. Histological and ultrastructural evaluation of the effects of a radiofrequency-based nonablative dermal remodeling device: A pilot study. Arch Dermatol 2004, vol. 140(2): 204-209.
5. Dierickx C.C. The role of deep heating for noninvasive skin rejuvenation. Laser Surg Med 2006, vol. 38(9): 799-807.
6. Lolis M.S., Goldberg D.J. Radiofrequency in cosmetic dermatology: a review. Dermatol Surg. 2012, vol. 38(11): 1765-1776.
7. Hantash B.M., Ubeid A.A., Chang H., Kafi R., Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neoelastogenesis and neocollagenesis. Lasers Surg Med.2009, vol. 41(1): 1-9.
8. Bloom J.D., Locketz G.D.Combining radiofrequency systems to treat the neck. Prime-journal.com, March/April 2018.

KLINIKA JANECZKO

XV Ogólnopolska Konferencja Edukacyjna

ANDRZEJKI DERMATOLOGICZNE 2020

27-28 listopada 2020 r.

Online

Kierownik naukowy:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

PROGRAM KONFERENCJI

PIĄTEK 27 listopada 2020 r.

Wykład inauguracyjny

- Łysienie androgenowe u kobiet

Sesja I **METODY DIAGNOSTYCZNE W DERMATOLOGII KLINICZNEJ**

- Dermoskopia nowotworów skóry (czerniak, raki skóry, chłoniaki)
- Diagnostyka kapilaroskopowa w chorobach skóry
- Przydatność trichoskopii w diagnostyce chorób owłosionej skóry głowy

Sesja II **PANEL DYSKUSYJNY**

- Diagnostyka AZS. Czy testy są nam przydatne?
  (udział dermatologa, alergologa i pediatry)

Sesja III **FARAMAKOTERAPIA CHORÓB SKÓRY**

- Rogowacenie słoneczne
- ŁZS – profilaktyka i leczenie
- Leczenie łysienia plackowatego
- Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów (reumatolog)

SOBOTA 28 listopada 2020 r.

Sesja IV **TRĄDZIK**

- Trądzik noworodkowy, niemowlęcy i dziecięcy – diagnostyka i leczenie
- Trądzik późny – nowe możliwości leczenia
- Kosmetyki – pielęgnacja skóry trądzikowej

Sesja V **SESJA INTERDYSCYPLINARNA**

- Najczęstsze zmiany skórne u chorych na cukrzycę
- COVID a leki biologiczne
- Zaburzenia osobowości a skóra
- Dylematy terapeutyczne w najczęstszych chorobach włosów u dzieci

Sesja VI **SESJA PRZYPADKÓW**

Każdy uczestnik otrzyma punkty edukacyjne.

ORGANIZATOR

WYDAWNICTWO CZELEJ

www.andrzejkidermatologiczne.pl

dr n. med. Magdalena Jałowska[1]
lek. Aleksandra Kosmala[2]

[1]Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski
[2]Zakład Dermatologii i Wenerologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

Wykorzystanie ichtiolu jasnego w dermatologii

Ichtiol znany jest w dermatologii od 1886 roku. Jako pierwszy stosowanie ichtiolu zaproponował niemiecki lekarz dermatolog Paul Gerson Unna. Wykorzystanie roztworu ichtiolu w leczeniu róży – choroby zapalnej skóry i tkanki podskórnej wywoływanej przez paciorkowce grupy A – *Streptococcus pyogenes* – opisał już w 1917 roku Milliken.

Naturalny ichtiol jest produktem destylacji łupków bitumicznych i sulfonowania destylatu[1]. Otrzymany destylat w postaci oleju poddaje się następnie procesom oczyszczania, w wyniku których otrzymuje się dwie frakcje. Z frakcji wysokiego i średniego punktu wrzenia pozyskuje się ichtiol ciemny, natomiast z frakcji niskiego punktu wrzenia powstaje ichtiol jasny. Zarówno ichtiol ciemny, jak i jasny składają się z siarki (10%), siarczanów amonowych (5-7%), zasad azotowych oraz wodorowęglanów.

Obecnie w recepturze wykorzystuje się ichtiol syntetyczny, który powstaje poprzez sulfonowanie oleju lub jest mieszaniną tiokwasów. Synonimy ichtiolu to ichtammol, amonowy sulfobituminian, ichtyoleum, litol, bituminol czy isarol[1]. Do przemywania wykwitów skórnych stosujemy najczęściej 1-5% roztwór, a na zmiany skórne ichtiol w postaci 10-15% maści. W praktyce spotyka się maksymalne stężenia do 30% wykorzystywane w leczeniu czyraków z dużym obrzękiem tkanek. W receptariuszach można się natknąć także na 1-5% roztwory wodne ichtiolu do irygacji w ginekologii lub 5-20% roztwory glicerolowe do pędzlowania jamy ustnej[1]. Obecnie firmy farmaceutyczne dodają ichtiol do różnych produktów: kremów, maści, szamponów, emulsji do mycia twarzy i ciała, żeli pod prysznic, pianek do mycia.

Ichtiol rzadko wywołuje podrażnienia, jest bogaty w siarkę, rozpuszcza się w wodzie[1]. Jego wadą jest jednak intensywna barwa i silny zapach przypominający asfalt. Dla pacjentów źle tolerujących te cechy alternatywą są produkowane przemysłowo produkty gotowe na bazie ichtiolu białego[1].

Ichtiol w obu frakcjach wykazuje działanie: przeciwzapalne, ściągające, przeciwło-

Pierwsze na polskim rynku preparaty zawierające

ICHTIOL JASNY

- niezwykle skuteczny już w niskich stężeniach
- pozbawiony przykrego zapachu
- nie brudzi

DOSTĘPNE TYLKO W APTEKACH

OPRACOWANE WE WSPÓŁPRACY Z DERMATOLOGAMI

Mediket Ictamo
Szampon dla podrażnionej i tłustej skóry głowy
ichtiol jasny, pirytionian cynku

Mediket Ictafoam
Pianka do mycia ciała, skóry głowy i twarzy
ichtiol jasny, dermosoft decalact

Mediket Versi
Żel do mycia ciała i głowy
pirokton olaminy (octopirox), ichtiol jasny

Vitella Ictamo
Krem gojący dla skóry z problemami
tlenek cynku, ichtiol jasny

Vitella Versi
Żel do przebarwień w następstwie łupieżu pstrego
pirokton olaminy (octopirox), ichtiol jasny

Vitella Ictogel
Żel do mycia twarzy dla cery trądzikowej
ichtiol jasny, pirokton olaminy (octopirox)

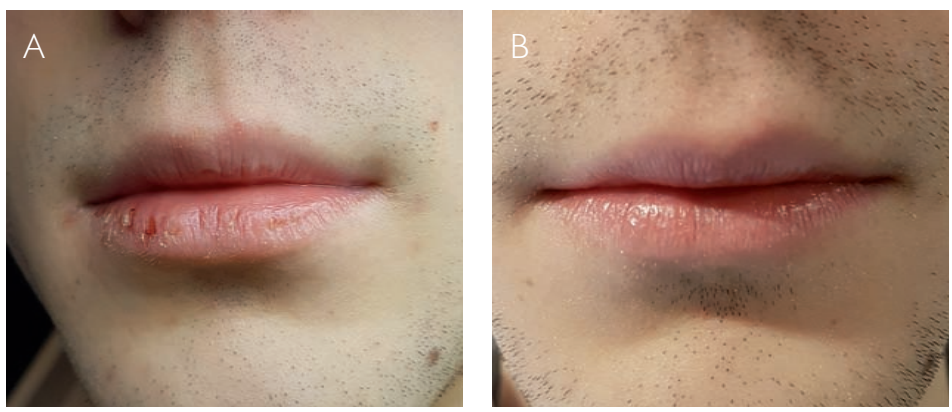
benemedo

Producent: BENEMEDO GmbH Szwajcaria

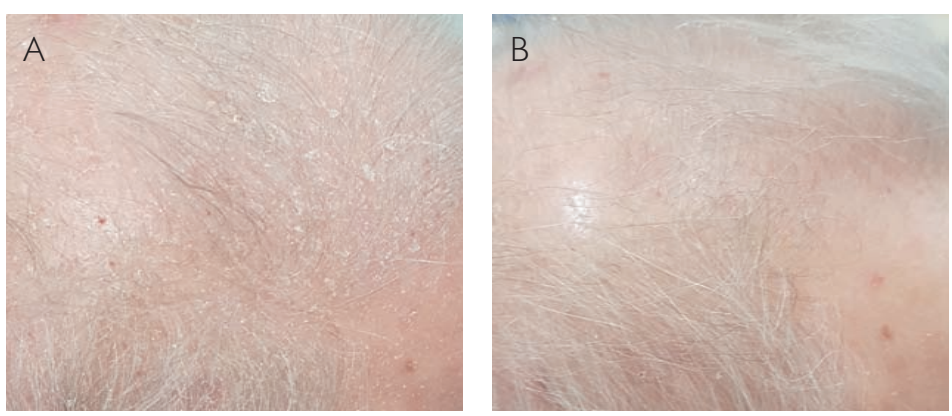
www.benemedo.com

SWISS MADE

Ryc. 1. Rumień i złuszczanie drobnopłatkowe na skórze powiek przed leczeniem (A) oraz stan po 2 dniach od zastosowania preparatu z ichtiolem jasnym i tlenkiem cynku (B).



Ryc. 2. Podrażniona, sucha i pękająca skóra czerwieni wargowej przed leczeniem (A) oraz stan po 2 dniach od zastosowania preparatu z ichtiolem jasnym i tlenkiem cynku (B).



Ryc. 3. Łojotokowe zapalenie skóry przed leczeniem (A) oraz po 4 dniach od zastosowaniu preparatu myjącego w piance z dodatkiem ichtiolu.

jotokowe, przeciwbakteryjne (wobec bakterii Gram-dodatnich). Ichtiol jasny ma porównywalne działanie przeciwzapalne do kremu z 0,5% hydrokortyzonem[2]. W badaniu Warnecke i Wendt oceniano działanie przeciwrumieniowe kremu z 0,5% hydrokortyzonem w porównaniu do 4% kremu z ichtiolem[3]. Rumień był wywołany ekspozycją na promieniowanie UVB. Oba preparaty wykazały podobną skuteczność. Ichtiol jasny ogranicza występowanie rumienia po ekspozycji na promieniowanie UVB, prawdopodobnie na skutek hamowania stresu oksydacyjnego[4,5]. Ichtiol wywołuje skurcz naczyń, zmniejszając przekrwienie[6]. W badaniach in vitro stwierdzono wpływ ichtiolu jasnego na przemiany kwasu arachidonowego w leukocytach (zahamowanie uwalniania chemotaktycznych metabolitów) oraz jego udział w hamowaniu mediowanej chemotaktycznie migracji neutrofilów[4,5]. Wykazano wpływ ichtiolu na ekspresję czynników wzrostowych keratynocytów, co ma wpływ na szybsze gojenie się ran. W badaniu eksperymentalnym na modelu alergicznego kontaktowanego zapalenia skóry wykazano pozytywny wpływ ichtiolu na redukcję zmian rumieniowo-obrzękowych[4]. Wykazano działanie przeciwbakteryjne głównie wobec bakterii G-dodatnich takich jak: *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*[4,7]. Nie stwierdzono natomiast wpływu na bakterie Gram ujemne takie jak: *Proteus mirabilis* oraz *Pseudomonas aeruginosa*[4].

Krem z ichtiolem jasnym i tlenkiem cynku ma działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz reguluje wydzielanie sebum. Tlenek cynku łagodzi stany zapalne i podrażnienia skóry. Produkt znalazł zastosowanie w przypadku trądziku różowatego, zapalenia okołoustnego, łojotoku. Preparat można stosować nawet na bardzo delikatne i wrażliwe okolice, takie jak skóra powiek. Na rycinie 1 przedstawiono pacjentkę, u której pojawiły się zmiany wypryskowate na powiekach, rumień i złuszczanie drobnopłatkowe z towarzyszącym świądem skóry. Dolegliwości ustąpiły całkowicie po 2 dniach stosowania preparatu.

Podsumowanie

Ichtiol jasny ze względu na swoje właściwości znalazł zastosowanie w leczeniu wielu jednostek dermatologicznych: łojotokowego zapalenia skóry, trądziku pospolitego i trądziku różowatego, łuszczycy, łupieżu pstrego, atopowego zapalenia skóry i innych.

Piśmiennictwo:

1. Stawarczyk M. Ichtiol jako problematyczny składnik leku recepturowego. Aptekarz Polski 2014,100:10-23.
2. Maćkowiak A., Narbutt J., Lesiak A. Oktopirox i ichtiol w terapii miejscowej łupieżu pstrego. Aesthetica.
3. Warnecke, J., Wendt A. Anti-inflammatory action of pale sulfonated shale oil (ICHTHYOL pale) in UVB erythema test. Inflamm. res. 1998:47, 75-78.
4. Redakcja receptura.pl; https://receptura.pl/ichtiol-otrzymywanie-i-dzialanie/ stan na dzień 09.03.2020.
5. Bartkiewicz P , Adamski Z. Miejsce ichtiolu jasnego w dermatologii. Aesthetica2018, 1: 8-11.
6. Gołucki Z., Łańcucki J. Farmakoterapia chorób skóry leki zewnętrzne, Państwowy zakład wydawnictw lekarskich, Warszawa 1984.
7. B. L. Shrestha, I. Shrestha, R. C. M. Amatya et al. Effective Treatment of Acute Otitis Externa: a Comparison of Steroid Antibiotic Versus 10% Ichthammol Glycerine Pack. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2010; 62: 350-353.

aesthetica

stud. Julia Sworowska
dr n. med. Magdalena Jałowska

[1]Studenckie Koło Naukowe Dermatologii Estetycznej przy Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[2]Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Preparaty pochodzenia roślinnego w terapii łysienia

Wypadanie włosów to powszechny problem, stanowiący częstą przyczynę wizyt u dermatologa. Pomimo iż nie stanowi zagrożenia dla życia pacjenta często wiążę się z dyskomfortem psychicznym i stresem. Istnieje szereg metod leczenia łysienia, jednak dobór najbardziej odpowiedniego i skutecznego może stanowić duże wyzwanie.

Włosy ulegają ciągłej wymianie. Wyróżniamy następujące fazy cyklu rozwojowego włosów: anagen, katagen i telogen. W fazie anagenu dochodzi do wzrostu włosa, katagen to faza przejściowa, natomiast telogen to faza spoczynkowa, podczas której następuje zahamowanie wzrostu i wypadanie włosa. Włosy na głowie człowieka znajdują się w różnych fazach cyklu. Anagen trwa od 2 do 5 lat, a faza spoczynku kilka tygodni. Zaburzenia tego cyklu mogą stanowić przyczynę łysienia, jak w przypadku łysienia telogenowego[1].

Typy łysienia

Najbardziej istotnym podziałem łysienia jest podział na łysienie bliznowaciejące i niebliznowaciejące. Wyróżniamy wiele typów łysienia niebliznowaciejącego, najczęstsze z nich to łysienie telogenowe, łysienie androgenowe oraz plackowate[2].

Surowce roślinne mają głównie zastosowanie w terapii wspomagającej leczenie łysienia niebliznowaciejącego, czyli takiego, w którym możliwy jest odrost włosów, a mieszki włosowe nie są zniszczone. Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że surowce roślinne najczęściej stosowane były u pacjentów z łysieniem telogenowym, androgenowym, jak i łysieniem plackowatym.

Łysienie androgenowe (*androgenetic alopecia*) to zależna od androgenów postępująca utrata włosów typu niebliznowaciejącego. Dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet wszystkich ras. Mechanizm powstawania łysienia związany jest z przemianą testosteronu (pod wpływem enzymu 5α-reduktazy) w dihydrotestosteron, który, oddziałując na receptory androgenowe mieszka włosowego prowadzi do jego stopniowej involucji. Mieszki włosowe ulegają stopniowej miniaturyzacji, produkowany włos staje się coraz cieńszy i krótszy. Rolę czynników genetycznych w łysieniu androgenowym potwierdzono w wielu badaniach naukowych. W leczeniu miejscowym najszersze zastosowanie znalazł minoksydyl dostępny w dwóch stężeniach:

Fagron neogen™

z opatentowaną formułą TrichoTech™

Fagron neogen™

Już po pierwszym użyciu neogen™

- Włosy błyszczące, wygładzone, wzmocnione.
- Widoczna naprawa włókien włosów - również końcówek!

Po sześciokrotnym użyciu neogen™

- Odbudowa struktury włókna włosa

Zmiana obrazu pod mikroskopem, po sześciokrotnym zastosowaniu NeoOil™, NeoWash™ i NeoCond™

Przy regularnym stosowaniu neogen™

- Wzmocnienie cebulek włosów i przedłużenie żywotności włosa.
- Przyspieszenie wzrostu nowych włosów.
- Poprawa kondycji skóry głowy
  - przywrócenie równowagi hydrolipidowej,
  - regulacja wydzielania sebum.

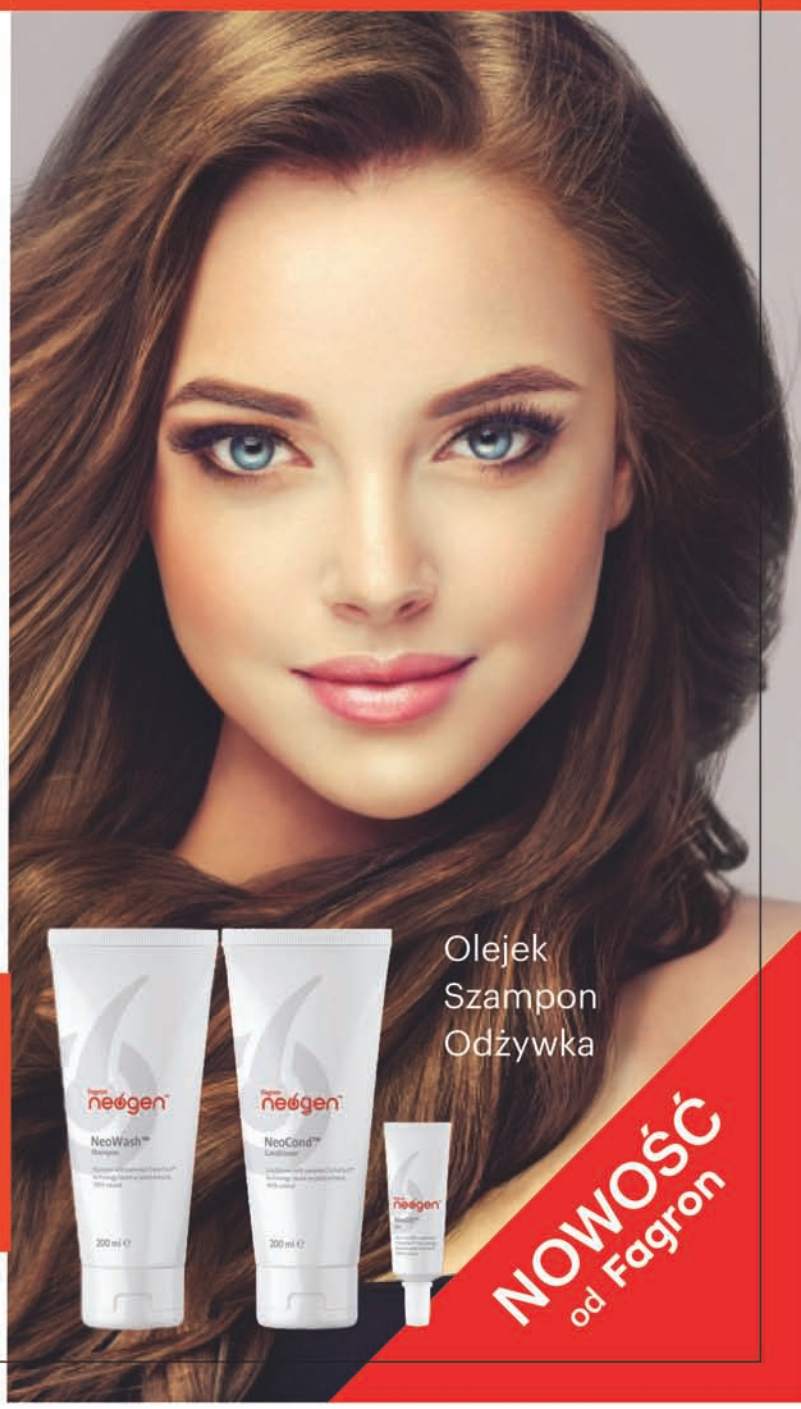
NeoOil - olejek do stosowania 1-2 razy w tygodniu PRZED myciem głowy *(pozostawić na 10 minut, potem umyć głowę szamponem NeoWash).*

NeoWash - szampon do mycia włosów i skóry głowy, zawiera łagodne surfaktanty.

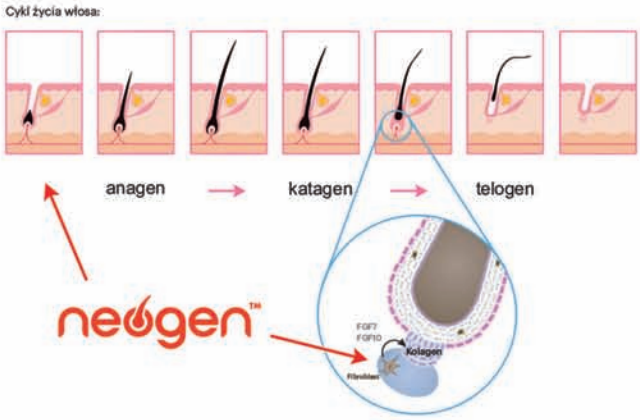
NeoCond - odżywka do stosowania po myciu głowy *(pozostawić na 2-3 minuty, spłukać).*

Dystrybutor:
Fagron sp. z o.o.
ul. Pasternik 26, 31-354 Kraków fagron.pl

Fagron personalising medicine



Cykl życia włosa:



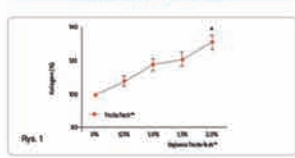
W fazie katagenu i telogenu połączenie pomiędzy brodawką skórną i mieszkiem włosowym utworzone przez sieć fibroblastów zostaje zniszczone, co prowadzi do wypadnięcia włosa[3].

Zawarta w kosmetykach Neogen™ **formuła** TrichoTech™ wywiera wpływ na proliferację fibroblastów biorących udział w odtwarzaniu połączenia brodawki skórnej z mieszkiem włosowym, dzięki czemu opóźnia wypadanie włosów[2,3].

Fitokompleks TrichoTech™ zwiększa syntezę kolagenu nawet o 25-30%, co przyspiesza pojawianie się nowych włosów, znacznie wpływa na jakość włosów i kondycję skóry głowy.

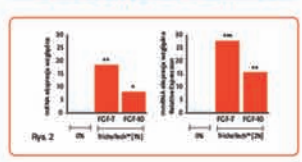
Fagroncare.pl

Wzrost produkcji kolagenu o 25-30%[1]



Całkowita zawartość kolagenu w fibroblastach mierzona na podstawie zawartości czerwieni Syriusza po 24 godzinach ekspozycji na różne stężenia TrichoTech™. (*) P<0,05.

Zwiększenie ekspresji genów (mRNA) czynników wzrostu[1]



Względne poziomy ekspresji mRNA dla FGF-7 i FGF-10 w fibroblastach ludzkich oznaczane za pomocą ilościowej metody RT-PCR. (*) P<0,05, (**) P<0,01 i (***) P<0,0001.

Fibroblasty obecne w brodawce skórnej mieszka włosowego są silnie zaangażowane w regulację wzrostu włosów. Badanie linii komórkowej ludzkich fibroblastów przeprowadzone przez Research and Development Center of the Institute of Osmology and Essential Oils] (IOOE) wykazało, że TrichoTech™ indukował proliferację fibroblastów, prawdopodobnie dzięki zwiększeniu poziomu ekspresji szlaku sygnalizacyjnego kinazy MAP, przyczyniając się do wzrostu populacji komórek na etapie S-G2-M cyklu komórkowego i zwiększenia produkcji kolagenu o ok. 25-30 % (Rys. 1). Ponadto stwierdzono poprawę migracji komórek i podwyższenie poziomu mRNA genów FGF-7 i FGF-10[2]. (Rys. 2)
Ostatnie publikacje naukowe mówią, że TrichoTech™ posiada zdolność modulowania ekspresji genów, które odgrywają aktywną rolę w okresie pre-anagenu w ramach cyklu rozwojowego włosa[2,3].

Piśmiennictwo:

1. Clarke S. Chapter 7 - Composition of essential oils and other materials. Essential Chemistry for Aromatherapy (Second Edition). Churchill Livingstone, 2008,123-229. ISBN 9780443104039. doi: 10.1016/B978-0-443-10403-9.00007-8.
2. Amaral F. et al. In Vitro Effects of the Phytocomplex TrichoTech™ on Human Fibroblasts: Proliferative Potential and Effects on Gene Expression of FGF-7 and FGF-10. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. 2017 Mar; 7: 1-13. doi: 10.4236/jcdsa.2017.71001.
3. Bernard B. The human hair follicle, a bistable organ?. Exp Dermatol. 2012 Jun;21(6):401-3. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01457.x.
4. Duarte M. et al. Essential Oils in Food Processing: Chemistry, Safety and Applications, First Edition. 2018, John Wiley & Sons Ltd.

2% i 5%. W leczeniu ogólnym wykorzystuje się też finasteryd, który hamuje enzym 5α-reduktazę, dzięki czemu nie dochodzi do powstawania dihydrotestosteronu[3].

Łysienie plackowate (*alopecia areata*) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się przejściową utratą włosów bez blizn i zachowaniem mieszka włosowego. Wypadanie włosów może przybierać różne formy, od utraty miejscowej do rozproszonej lub całkowitej utraty włosów. Najczęstszym typem jest łysienie plackowate ogniskowe zlokalizowane na owłosionej skórze głowy. Łysienie plackowate dotyka prawie 2% populacji ogólnej[4]. Najczęściej choroba dotyczy osób młodych przed 25 rokiem życia. Rozważa się tło autoimmunologiczne zależne od limfocytów T. Po ustąpieniu stanu zapalnego mieszki włosowe ponownie podejmują czynność, w związku z czym choroba ma charakter odwracalny[5]. Łysienie plackowate w wielu przypadkach ustępuje samoistnie, w pozostałych leczenie jest zazwyczaj skuteczne. Niestety w przypadku *alopecia totalis* (całkowita utrata włosów) jedynie u ok. 10 proc. pacjentów udaje nam się uzyskać odrost włosów.

Łysienie telogenowe (*telogen effluvium*) to jedna z najczęstszych przyczyn rozproszonego wypadania włosów. Pojawia się zazwyczaj 3 miesiące po wystąpieniu czynnika wyzwalającego i utrzymuje około 6 miesięcy, po czym samoistnie ustępuje. Utrata włosów nie przekracza 50%. W patogenezie tego typu łysienia wskazywanych jest wiele potencjalnych czynników wyzwalających. Ustalenie etiologii wymaga zebrania dokładnego wywiadu i wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych w celu wykluczenia zaburzeń endokrynologicznych, żywieniowych i autoimmunologicznych. Różne zaburzenia metaboliczne, takie jak niedożywienie, czynniki stresujące, przyjmowane leki, zabiegi operacyjne, choroby infekcyjne przebiegające z wysoką temperaturą mogą wpływać na cykl rozwojowy włosów i powodować, że zwiększona liczba mieszków włosowych wejdzie w fazę telogenu jednocześnie[6].

Metody leczenia łysienia

Leczenie łysienia różni się w zależności od występującego typu. Lekarz powinien rozpocząć ocenę od bardzo szczegółowego wywiadu i badania przedmiotowego pacjenta (w tym badania trichoskopowego). Istotne jest ustalenie czy łysienie jest bliznowaciejące (trwałe) czy niebliznowaciejące (odwracalne). Łysienie bliznowaciejące jest rzadkie i ma różną etiologię, w tym autoimmunologiczną.

W przypadku łysienia androgenowego leczenie zależy od preferencji pacjenta, możliwe jest stosowanie preparatów miejscowych lub leczenie systemowe. W leczeniu miejscowym stosowany jest minoksydyl (2% lub 5% roztwór) przez czas nieokreślony, ponieważ po zaprzestaniu leczenia dochodzi do ponownego wypadania włosów. Finasteryd jest zalecany u mężczyzn, u których leczenie miejscowe nie przyniosło efektów, jednakże niesie za sobą ryzyko obniżenia libido, zaburzeń erekcji oraz ginekomastii.

Leczenie dorosłych z łysieniem plackowatym obejmującym mniej niż 50% skóry głowy owłosionej polega na wstrzyknięciu do zmian chorobowych acetonidu triamcynolonu śródskórnie (maksymalnie 3 ml na sesję). Zabieg można powtarzać co sześć do ośmiu tygodni aż do ustąpienia objawów łysienia plackowatego lub maksymalnie przez sześć miesięcy. Miejscowe działania niepożądane obejmują przemijające atrofie skóry i teleangiektazje.

Łysienie telogenowe jest zwykle samoograniczające się i ustępuje w ciągu dwóch do sześciu miesięcy. Leczenie polega na wyeliminowaniu przyczyny (np. stresu), czy odstawieniu leku potencjalnie wywołującego łysienie[7].

Surowce roślinne jako terapia wspomagająca leczenie nadmiernej utraty włosów

Istnieje wiele przyczyn wypadania włosów, a ich mechanizm nadal nie jest w pełni wyjaśniony. W leczeniu łysienia stosowane są zarówno preparaty syntetyczne, jak i naturalne, które zyskują popularność głównie ze względu na mniejszą ilość skutków ubocznych. Rośliny były stosowane do wspomagania wzrostu włosów od czasów starożytnych. Istnieje wiele roślin używanych w różnych częściach świata do pielęgnacji włosów i mających działanie pobudzające wzrost włosów, a także wiele produktów ziołowych uznawanych za stymulujące wzrost włosów. Jednym z przykładów jest *Emblica officinalis Linn* (agrest indyjski), czyli drzewo liściaste stosowane w medycynie tradycyjnej do wspomagania wzrostu włosów[8]. Z badania przeprowadzonego w 2011 roku wynika, że ekstrakt z tej rośliny stymuluje proliferację komórek brodawek włosów w sposób zależny od stężenia, jednocześnie ma minimalny wpływ na keratynocyty. Wyniki te sugerują, że ekstrakt może sprzyjać wzrostowi włosów przez wydłużanie fazy anagenu poprzez działanie proliferacyjne na komórki brodawki skórnej mieszka włosowego[9].

Innym przykładem rośliny mającej wpływ na porost włosów jest kozieradka – *Trigonella foenum graecum Linn*. Jest to aromatyczne zioło zawierające głównie flawonoidy, kwercetynę, luteolinę, saponiny, diosgeninę, tigogeninę, gitogeninę, trygonelinę. Liście są przydatne przy oparzeniach oraz w profilaktyce wypadania włosów[10].

W badaniu z 2010 roku oceniano działanie pobudzające 3 roślin: *Semecarpus anacardium, Trigonella foenumgraecum i Trigonella corniculata* na wzrost włosów. Sporządzono eter naftowy i ekstrakty etanolowe ze wszystkich roślin. Aktywność preparatów na porost włosów badano przez porównanie z 2% roztworem minoksydylu (standard) u szczurów albinosów przez 30 dni. Stwierdzono, że *T. foenumgraecum* wykazuje najsilniejsze działanie pobudzające wzrost włosów. Preparat zawierający ekstrakt z eteru naftowego *T. foenumgraecum* wykazywał minimalny czas do zapoczątkowania (5 dni) oraz do zakończenia wzrostu włosów (18 dni) na odsłoniętych powierzchniach, a także najsilniejsze w porównaniu do innych preparatów właściwości wydłużające fazę anagenu włosów. W badaniu stwierdzono, że nawet krótkotrwałe leczenie badanymi preparatami ziołowymi skutecznie wspomaga wzrost włosów[11].

Ketemia róża chińska (*Hibiscus rosa sinensis L.*) to krzew, którego liście i kwiaty sprzyjają porostowi włosów. W badaniu przeprowadzonym w 2003 roku wykazano, że ekstrakt z liści *Hibiscus rosa sinensis* zwiększa długość włosa oraz stosunek długości fazy anagenu do telogenu w mieszkach włosowych u myszy. Dodatkowo z badania wynika, że ekstrakt z liści ma silniejsze działanie w porównianiu z wyciągiem z kwiatów[12].

Rozmaryn lekarski (*Rosmarinus officinalis Linn.*) będący pospolitym krzewem uprawianym w wielu częściach świata ma korzystne właściwości zdrowotne, w tym pobudzające wzrost włosów[8]. Rozmaryn został wykorzystany w badaniu na temat wpływu aromaterapii na leczenie łysienia plackowatego. Wzięło w nim udział 86 pacjentów, u których stosowano mieszaninę olejków eterycznych otrzymanych z: *Thymus vulgaris L.* (Tymianek właściwy), *Lavendula angustifolia Mill.* (Lawenda wąskolistna), *Rosmarinus officinalis L.* (Rozmaryn lekarski), *Cedrus atlantica* (Cedr atlaski) rozcieńczonych w olejku nośnikowym składającym się z oleju z pestek winogron i oleju jojoba. Mieszanina ta była codziennie wmasowywana w skórę głowy pacjentów. Natomiast grupa kontrolna stosowała wyłącznie olejek nośnikowy. Wśród pacjentów z grupy badawczej zaobserwowano poprawę u 44%, natomiast

aesthetica

w grupie kontrolnej u zaledwie 15%. Z przeprowadzonego badania wynika, że aromaterapia jest bezpieczną i efektywną metodą leczenia łysienia plackowatego[13].

Boehmeria nipononivea to roślina stosowana jako lek na gorączkę i infekcje cewki moczowej. Specyficzny wyciąg z liści tej rośliny wykazuje bardzo skuteczne działanie hamujące na 5α-reduktazę, co może wynikać z obecności kilku specyficznych kwasów tłuszczowych. Powinowactwo do receptora i działanie najbardziej skutecznej dawki preparatu porównano z działaniem finasterydu. *Boehmeria nipononivea* wykazała znaczący wpływ hamujący na receptor 5α-reduktazę, jednak mniejszy niż efekt wykazywany przez finasteryd[8,14].

W pracy opublikowanej w 2009 roku opisano działanie preparatu ziołowego zawierającego *Tridax procumbens* (Linn.), *Hibiscus rosa sinensis* (Linn.), *Trigonella foenum graecum* (Linn.) I *E. officinalis* (Linn.). Wykonano preparaty zawierające wymienione wyżej rośliny w różnych proporcjach. Porównano ich działanie pod kątem aktywności inicjującej wzrost włosów i pobudzającej ich wzrost. Preparat zawierający równe stężenia wszystkich ziół wykazał znaczne skrócenie czasu inicjacji wzrostu włosów. Został również zbadany pod kątem występowania działań niepożądanych i nie zanotowano jakichkolwiek działań drażniących. Miejscowe stosowanie preparatu znacznie chroniło przed łysieniem wywołanym cyklofosfamidem w porównaniu z grupą kontrolną. Zatem wyniki potwierdzają tradycyjnie uznawane zdolności roślin do pobudzania wzrostu włosów[15].

Obecnie w leczeniu łysienia androgenowego jedynymi zarejestrowanymi lekami są minoksydyl i finasteryd. Leczenie łysienia androgenowego różni się od terapii łysienia plackowatego (leki immunosupresyjne, drażniące), jak i terapii łysienia telogenowego (leczenie głównie ukierunkowane na poszukiwaniu przyczyny + leczenie wspomagające). W pracy opublikowanej w 2018 roku badano działanie mieszaniny ziołowej, biorąc pod uwagę rolę czynników zapalnych w patogenezie wyżej wymienionych trzech typów łysienia niebliznowaciejącego. Mieszanina do stosowania miejscowego składała się z 6 różnych ekstraktów ziołowych (ekstrakt z korzenia *Urtica Dioica*, ekstrakt z liści *Urtica Urens*, ekstrakt z liści *Equisetum Arvense*, ekstrakt z części nadziemnych *Achillea Millefolium*, ekstrakt z kwiatu *Matricaria Chamomilla* i ekstrakt z owoców *Ceratonia Siliqua*) o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwutleniających. Komórki HaCaT (spontanicznie transformowane in vitro keratynocyty z histologicznie prawidłowej skóry) leczono mieszaniną ekstraktów ziołowych. Roztwór ten spowodował statystycznie istotne zmniejszenie ekspresji genu IL-1α, czyli kluczowego mediatora wypadania włosów. Z przeprowadzonego badania wywnioskowano, że stosowana mieszanina może być środkiem pomocniczym w terapii tych trzech niebliznowaciejących postaci łysienia[16].

W 2018 roku opublikowano pracę, w której przedstawiono skuteczność działania szamponu ziołowego u 120 pacjentów cierpiących na łysienie androgenowe i łysienie telogenowe. Szampon ten zawierał mieszaninę ekstraktów ziołowych: ekstrakt z liści *Urtica urens*, ekstrakt z korzenia *Urtica dioica*, ekstrakt z kwiatów *Matricaria chamomilla*, ekstrakt z części nadziemnej *Achillea millefolium*, ekstrakt z owoców *Ceratonia sili-qua*, ekstrakt z liści *Equisetum arvense*. Na podstawie wyników badania stwierdzono, że preparaty ziołowe są bardziej skuteczne w zapobieganiu i zmniejszaniu wypadania włosów niż placebo (szampon bez ekstraktów ziołowych). Stosunek fazy anagenu do telogenu uległ istotnej poprawie w badanej grupie (wydłużenie fazy anagenu). Wyniki wskazują na to, że właściwości antyandrogenne, przeciwzapalne, przeciwutleniające, angiogenne i stymulujące włosy pomagają zapobiegać wypadaniu włosów i zmniejszają ich wypadanie[17].

W 2016 roku opublikowano pracę, w której badano właściwości promujące wzrost włosów za pomocą olejku lawendowego u myszy. Zwierzęta podzielono na grupy i wykorzystano następujące substancje: sól fizjologiczną (N), olej jojoba (VC), 3% inoksydyl (PC), 3% olejek lawendowy (E1) i 5% olejek lawendowy (E2), które nakładano na plecy myszy raz dziennie 5 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Grupy PC, E1 i E2 wykazywały znacznie zwiększoną liczbę mieszków włosowych, większą głębokość mieszka włosowego i pogrubioną warstwę skórną, a także znacznie zmniejszoną liczbę komórek tucznych w porównaniu z grupą N. Wyniki te wskazują, że olejek lawendowy ma wyraźny wpływ na wzrost włosów[18].

Surowce naturalne są również wykorzystywane w celu nawilżenia i wzmocnienia struktury włosa. Często stosowany jest m.in. olejek arganowy, olejek z awokado, olejek jojoba. Działanie tych substancji nie zostało jednak potwierdzone w badaniach naukowych.

TrichoSol™ to hydrofilowy roztwór zawierający sole mineralne pochodzenia roślinnego. Nie zawiera alkoholu ani glikolu propylenowego. Pucci i wsp. wykorzystali ten roztwór roślinny do leczenia łysienia telogenowego oraz jako podłoże do minoksidilu, który również zastosowano w leczeniu łysienia telogenowego[19]. W obu grupach pacjentów zaobserwowano po 90. dniach leczenia zwiększenie odsetka włosów anagenowych w porównaniu do grupy nieleczonej. Autorzy stwierdzili, że nośnik Trichosol™ działa synergistycznie z minoksydylem (3%) poprzez aktywację szlaków proliferacji takich jak ERK oraz zwiększa poziom mRNA FGF-7 i FGF-10 tak, jak to sugerował w swoich badaniach Amaral[20]. Fibroblasty znajdujące się w brodawkach skórnych mieszków włosowych są zaangażowane w regulację wzrostu włosów. Amaral wykazał wpływ stymulujący Trichotech™ na hodowanie fibroblastów. Wyraźny wzrost komórek zaobserwowano po ekspozycji na Trichotech™ w stężeniach 0,5%-2,0%. Trichotech™ indukował proliferację fibroblastów poprzez aktywację szlaków sygnałowych ERK. Ponadto wykazano, że poziomy mRNA FGF-7 i FGF-10 są zwiększone w porównaniu z nietraktowanymi kontrolami. Autorzy stwierdzili, że dalsze badania dotyczące Trichotech™ mogą być pomocne w opracowaniu nowych bioaktywnych fitokompleksów do użytku dermatologicznego i trychologicznego. W skład preparatów tworzących tzw. formułę Tricho-Tech wchodzą: *Rosmarinus officinalis* (Rozmaryn lekarski), *Juniperus communis* (Jałowiec pospolity), *Ecalyptus globulus* (Eukaliptus), *Juniperus virgianiana* (Jałowiec wirginijski), *Lavandula angustifolia* (Lawenda wąskolistna), *Amyris balsamifera* (Sandałowiec) oraz *Melaleuca alternifolia* (Melaleuka skrętnolistna, drzewo herbaciane). Rośliny te pochodzą z ekologicznych plantacji w Brazylii, uprawiane są bez użycia pestycydów. Formuła Trichotech stosowana jest w szamponie i odżywce do włosów.

Podsumowanie

Wypadanie włosów staje się coraz częstszą przyczyną zgłaszania się pacjentów do dermatologa. Problem ten ma duży wpływ na samoocenę, samopoczucie i jakość życia pacjenta. W doborze odpowiedniego leczenia ważne jest prawidłowe rozpoznanie typu łysienia występującego u pacjenta. Obecnie dostępnych jest wiele leków, jak i preparatów roślinnych, dlatego ważne jest aby pacjent stosował te, które przyniosą jak najlepsze efekty i jednocześnie jak najmniejsze działania niepożądane.

Z przeprowadzonych badań wynika, że leczenie farmakologiczne jest skuteczniejsze w terapii łysienia, dlatego preparaty z surowców roślinnych są zalecane jako leczenie wspomagające. U pacjentów z istotnymi przeciwwskazaniami do farmakoterapii lub

aesthetica

w przypadku wystąpienia skutków ubocznych mogą być stosowane w monoterapii i przynieść satysfakcjonujące rezultaty.

Piśmiennictwo:

1. Oakley A., Telogen effluvium. dermnetnz.org, 2019 Nov.
2. Vano-Galvan S., Sacenda-Corralo D., Blume-Paytavi U.: Frequency of the Types of Alopecia at Twenty-Two Specialist Hair Clinics: A Multicenter Study, Skin Appendage Disord. 2019 Aug; 5(5): 309-315.
3. Maciejewska J., Łysienie androgenowe typu męskiego., mp.pl, 2017.
4. Pratt C.H., King L.E. Jr, Messenger A.G., Christiano A.M., Sundberg J.P. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 16;3:17011.
5. Maciejewska J., Łysienie plackowate, mp.pl, 2017.
6. Malkud S., Telogen Effluvium: A Review, J Clin Diagn Res., 2015 Sep; 9(9): WE01-WE03.
7. Phillips T.G., Slomiany W.P., Allison R. Hair Loss: Common Causes and Treatment. Am Fam Physician. 2017 Sep 15;96(6):371-378.
8. Patel S., Sharma V., Chauhan N.S., Thakur M., Dixit V.K.: Hair Growth: Focus on Herbal Therapeutic Agent. Curr Drug Discov Tech- nol 2015; 12(1): 21-42.
9. Luanpitpong S., Nimmannit U., Pongrakhananon V., et al. Emblica (Phyllanthus emblica Linn.) fruit extract promotes proliferation in dermal papilla cell of human hair follicle. Res J Med Plant 2011; 5: 95-100.
10. Prajapati, Purohit and Sharma, "A Handbook of Medicinal Plants- A Complete Source Book", Published by Agrobios (India) 2003:52.
11. Semalty M., Semalty A., Joshi G.P., Rawat M.S.M. In vivo Hair Growth Activity of Herbal Formulations. Int J Pharmacol 2010; 6: 53-7.
12. Adhirajan N., Kumar T.R., Shanmugasundaram N., Mary B. In vivo and in vitro evaluation of hair growth potential of Hibiscus rosa-sinensis Linn. J Ethnopharmacol 2003; 88: 235-9.
13. Hay I.C., Jamieson M., Ormerod A.D. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. Arch Dermatol 1998; 134: 1349-52.
14. Randall V.A., Ebling F.J.G. Seasonal changes in human hair growth. Brit J Dermatol 1991; 124: 146-51.
15. Sabarwal N., Varghese D., Barik R., Khandelwal A., Jain A., Jain S. Development and evaluation of polyherbal formulations for hair growth activity. PharmacogNet 2009; 1: 165-70.
16. Pekmezci E., Dundar C., Turkoglu M. Proprietary Herbal Extract Downregulates the Gene Expression of IL-1α in HaCaT Cells: Possible Implications Against Nonscarring Alopecia. Med Arch. 2018;72(2):136-140.
17. Pekmezci E., Dündar C., Türkoglu M. A proprietary herbal extract against hair loss in androgenetic alopecia and telogen effluvium: a placebo-controlled, single-blind, clinical-instrumental study. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018 Jun;27(2):51-57.
18. Lee B.H., Lee J.S., Kim Y.C. Hair Growth-Promoting Effects of Lavender Oil in C57BL/6 Mice. Toxicol Res. 2016 Apr;32(2):103-8.
19. Pucci A.V., Oliveira A., Amaral F., Oliveira C.R. Effects of Trichosol on increasing the anagen phase of the capillary cycle of volunteere J Cosmo Trichol 2019, 5
20. Amaral F., Jardim M., de Souza A.V.M., Michelin L.F.G, dos Santos B.A.R., etal. (2017) In Vitro Effects of the Phytocomplex TrichoTech™ on HumanFibroblasts: proliferative Potential and Effects on Gene Expression of FGF-7 and FGF-10. J Cosmo, Derma Sci and App 7: 1-13.

PHARMINDEX Trener Recept

Trenuj wystawianie e-recepty >>

Dla Rezydenta i dla Specjalisty

wszystko o e-recepcie w jednym miejscu

Praktycznie o e-recepcie:

- ✓ **Aktualne przepisy** dotyczące wystawiania e-recepty!
- ✓ Symulacja wystawiania e-recepty w **rzeczywistym programie gabinetowym**!
- ✓ E-recepta - **studium przypadków** - najczęściej popełniane błędy!

od PHARMINDEX® | LIDER WIEDZY O LEKACH

Pharmindex Poland Sp. z o.o., ul. Kłobucka 23, 02-699 Warszawa.
Niniejsza oferta nie stanowi oferty w rozumieniu przepisów Kodeksu Cywilnego oraz innych właściwych przepisów prawnych. Szczegóły opisywanych rozwiązań dostępne są w siedzibie firmy oraz na www.pharmindex.pl

lek. Aleksander Stawowski

Instytut Medycyny Estetycznej i Dermatologii Dr Stawowska w Białymstoku

Szybka i skuteczna rekonwalescencja po zabiegach medycyny estetycznej z wykorzystaniem opatrunków hydrożelowych

W latach 60. XX wieku Winter opublikował pracę, w której wykazał, że wilgotne środowisko opatrunku aktywnego dwukrotnie przyspiesza proces gojenia w porównaniu z tradycyjnym opatrunkiem wysuszającym powierzchnię, który powoduje tworzenie się strupa i rozrywanie włókien kolagenu w ranie. Wilgotne środowisko wspomaga migrację komórek i tym samym szybszą epitelizację[1].

Turner sformułował cechy, jakie powinien spełniać idealny opatrunek. Powinien on:

- utrzymywać wysoką wilgotność pomiędzy opatrunkiem a raną,
- usuwać nadmiar wysięku i toksycznych cząstek,
- nie przylegać do rany,
- być nieprzepuszczalny dla bakterii,
- pozwalać na prawidłową wymianę gazową,
- utrzymywać odpowiednią temperaturę bliską temperaturze ciała,
- być nietoksycznym i niealergizującym,
- być łatwym do wymiany i nie uszkadzać nowo powstałych tkanek.

W użyciu zwraca się również uwagę na takie cechy, jak możliwość wyboru postaci i wielkości opatrunku, jego odporności na tarcie i uszkodzenia, zdolność do utrzymywania się na ranie, łatwość założenia i usunięcia oraz cenę[1,6-8].

Opatrunki hydrożelowe to sterylne, przezierne płaty o grubości około 3 mm, stanowiące połączenie naturalnych i syntetycznych polimerów. Polimery tworzą trójwymiarową sieć, a woda jest głównym składnikiem stanowiącym ponad 90% objętości. Trójwymiarowa struktura hydrożelu wspomaga tworzenie bariery ochronnej przed zakażeniem oraz zatrzymuje bakterie pochodzące z rany we wnętrzu makrocząsteczki. Opatrunek umożliwia pochłonięcie wysięku wraz z zanieczyszczeniami, dzięki czemu rana jest ciągle oczyszczana. Ponadto stanowi warstwę przepuszczalną dla tlenu, co ułatwia

HydroAid®

AESTHETIC HYDROGEL PAD

STERYLNY OPATRUNEK HYDROŻELOWY

DO ZASTOSOWAŃ
W MEDYCYNIE ESTETYCZNEJ
I CHIRURGII PLASTYCZNEJ

HydroAid® :

- ✓ Jest plastyczny, elastyczny i dobrze dopasowuje się do kształtów ciała.
- ✓ Koi podrażniony naskórek oraz zapewnia jego odpowiednie nawilżenie.
- ✓ Chłodzi rumień czy obrzęk, oraz przynosi pacjentowi ulgę.
- ✓ Jest sterylny, więc można stosować go na uszkodzony naskórek, czy oparzenia.
- ✓ Doskonale chłodzi tkankę po zabiegach medycyny estetycznej takich jak nakłuwania, dermabrazje, peelingi czy zabiegi frakcyjne laserami.
- ✓ W zabiegach nieablacyjnych, poprzez opatrunek hydrożelowy można prowadzić naświetlania laserami o długości fal 400-1100 nm lub lampami IPL.
- ✓ Opatrunek absorbuje ciepło wiązki, dzięki czemu chroni naskórek i zmniejsza bolesność zabiegu.
- ✓ Dostępna jest sterylna maseczka na oczy poprawiająca komfort pacjenta po zabiegach blefaroplastyki.

Innowacyjna metoda produkcji opatrunków hydrożelowych została nagrodzona na wielu międzynarodowych wystawach.

BRUSSELS EUREKA

IENA

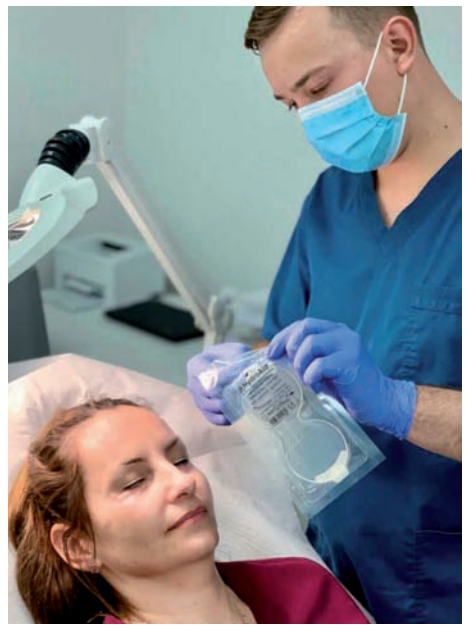
GENIUS'06 BUDAPEST

Dostępny w **aptekach** lub na **www.kikgel.com.pl**

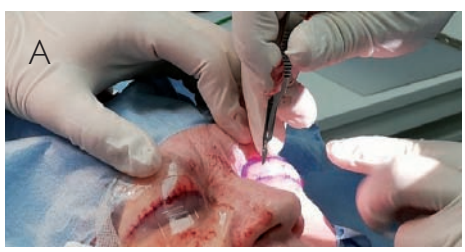
biuro@kikgel.com.pl tel.: 44 719 23 40

Producent:
Kikgel

Ryc. 1. Chłodzenie skóry powiek opatrunkami hydrożelowymi w trakcie laseroterapii laserem frakcyjnym CO_2.



Ryc. 2. Zastosowanie opatrunków hydrożelowych po mezoterapii okolicy powieki dolnej.



Ryc. 3. Zabieg blefaroplastyki powiek górnych z użyciem opatrunków hydrożelowych (A) oraz bezpośrednio po zabiegu (B).

regenerację i chroni przed rozwojem groźnych beztlenowców.

Ta wiedza pozwoliła na rozwój i produkcję różnego rodzaju nowoczesnych, biologicznych, półsyntetycznych i syntetycznych materiałów opatrunkowych, które służą do leczenia ran – opatrunki I, II oraz III generacji[2-5,9].

Opatrunki hydrożelowe stosowane są w celach leczniczych od ponad 20 lat w dermatologii, chirurgii, medycynie estetycznej, jak również przy zaopatrywaniu urazów, otarć, stłuczeń. W ostatnich latach coraz większe uznanie uzyskują w medycynie estetycznej, po zabiegach z naruszeniem ciągłości tkanek, tj.: mezoterapii, peelingach, laseroterapii oraz drobnych zabiegach chirurgicznych.

Do trzeciej najnowocześniejszej generacji materiałów opatrunkowych zalicza się opatrunki hydrożelowe, wśród których największe uznanie zyskał Hydro Aid, będący

innowacyjną wodną kompozycją naturalnych i syntetycznych polimerów (povidonu, glikolu polietylenowego i agaru). Dzięki sieci przestrzennej 3 polimerów, opatrunek chłodzi skórę jednocześnie ją chroniąc i łagodząc skutki urazów powstałych po leczeniu. Dodatkowo zawarte w opatrunku substancje przyspieszają proces gojenia się ran. Powodują odpowiednią wytrzymałość mechaniczną oraz zwiększają hydrofilowość, a także wpływają na wzrost fibroblastów, co jest kluczowe w procesie gojenia się rany.

Kaya, Turani, Akyüz (2005) udowodnili, że opatrunki hydrożelowe ułatwiają gojenie, sprzyjając szybszej epitelializacji odleżyn w porównaniu z zachowawczym leczeniem ran (gaza nasączona jodem)[10].

Porównanie opatrunków hydrożelowych z opatrunkami hydrokoloidowymi w leczeniu odleżyn wykazuje, iż opatrunki hydrożelowe mają przewagę leczniczą nad opatrunkami hydrokoloidowymi. Ponadto klinicyści ocenili, że opatrunki hydrożelowe są łatwiejsze w użyciu i mają doskonałe właściwości zarządzania płynami oraz integralność produktu przy minimalnym zakłócaniu gojenia się ran. Darkovich, Brown-Etris, Spencer (1990)[11].

Badania Leila Sadati i in. (2019) sugerują, że zastosowanie opatrunku hydrożelowego po operacji przetoki nosowej znacząco zmniejsza ból w porównaniu z zastosowaniem gazy nasączonej solanką oraz zapewnia pacjentowi maksimum komfortu i bezpieczeństwa[12].

Alternatywą dla opatrunków hydrożelowych mogą być kremy regeneracyjne, które jednak nie dadzą nam efektu chłodzenia i nie są sterylne.

W gabinetach medycyny estetycznej często stosowaną metodą chłodzenia skóry jest użycie cold paców. Ta metoda jest jednak dość niepraktyczna ze względu na konieczność zawinięcia ich w dodatkową warstwę ochronną i ryzyko odmrożenia tkanek.

Zastosowanie w laseroterapii

Opatrunki hydrożelowe doskonale sprawdzają się w terapii laserowej szczególnie bardzo wrażliwych miejsc, czyli na skórze powiek. Pozwalają one na właściwe chłodzenie tkanki po zabiegu i odpowiednie nawilżenie warstwy naskórka. Bardzo istotna jest również funkcja ochronna hydrożeli, które tworzą nieprzepuszczalną warstwę zabezpieczającą i barierę, przez którą nie przedostaje się zanieczyszczenie z zewnątrz. Opatrunki posiadają dużą pojemność cieplną, co przekłada się na skuteczne chłodzenie tkanki poddanej zabiegowi, a to powoduje redukcję bólu do minimum, a także przyśpiesza gojenie naskórka, oparzeń, bądź innych powstałych w wyniku leczenia urazów skóry. Użycie opatrunków hydrożelowych znacznie wpływa na zwiększenie komfortu pacjenta i dobre samopoczucie po zabiegu, a tym samym na zadowolenie z przeprowadzonej procedury.

Zastosowanie w plastyce powiek

Opatrunek hydrożelowy doskonale sprawdza się w zabiegach plastyki powiek z użyciem zarówno skalpela, jak i lasera. Spełnia funkcję chłodzącą, kojącą, zapewnia zabiegowi sterylne środowisko. Opatrunki dzięki swoim właściwościom absorpcyjnym wchłaniają krew, co jest pożądaną cechą po założeniu szwów chirurgicznych na ranę. Zimny opatrunek hydrożelowy zmniejsza ryzyko powstawania krwiaków po zabiegu, a tym samym skraca okres rekonwalescencji. Zaletą jest również przezierność hydrożelu, która pozwala obserwować miejsca poddane zabiegowi bez konieczności zdejmowania opatrunku. Dodatkowo do antyseptyki miejsca po zabiegu plastyki powiek można użyć produktu Microdacyn. Antyseptyk ze względu na swoje wyjątkowe bezpieczeństwo może być zastosowany w tak delikatnej i wrażli-

aestetica

wej okolicy jaką jest błona gałki ocznej[13]. Microdacyn zawiera w swoim składzie podchloryn sodu i kwas podchlorawy w stężeniach po 0,004%. Warto nadmienić iż tylko takie stężenia są rekomendowane w aktualnym konsensusie dotyczącym antyseptyków z 2018 r.[14]. Preparat Microdacyn oraz Microdacyn Hydrogel są szeroko stosowane w zabiegach medycyny estetycznej.

Zastosowanie w mezoterapii

Opatrunek hydrożelowy po zabiegu mezoterapii pozwala na sterylne schłodzenie tkanki poddanej zabiegowi oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych i tym samym zapewnia zwiększenie komfortu i zadowolenia pacjenta. Zastosowanie opatrunków hydrożelowych przyspiesza proces gojenia i zmniejsza pozabiegowy dyskomfort.

Najbardziej oczekiwaną przez pacjenta cechą hydrożeli jest łagodzenie dolegliwości bólowych po zabiegu, skrócenie okresu rekonwalescencji oraz przyśpieszenie procesu gojenia. Dodatkową zaletą tych opatrunków jest ich łatwość w stosowaniu i aplikacji, dzięki czemu hydrożele mogą być używane w warunkach domowych. Główną pozytywną cechą dla osób wykonujących zabieg jest to, że opatrunki hydrożelowe są sterylne i pozwalają zabezpieczyć obszar poddany zabiegowi przed niepożądanymi czynnikami z zewnątrz, takimi jak bakterie czy inne zanieczyszczenia.

Piśmiennictwo:

1. Petkow L., Górkiewicz-Petkow A., Przegląd Flebologiczny, 2002, 10 (4), 101-105.
2. Slaughter B.V., Khurshid S.S., Fisher O.Z., Khademhosseinia., Peppasn., advanced Materials, 2009, 21, 3307-3329.
3. Amin S., Rajabnezhad S., Kohli K., Scientific Research and Essay, 2009, 3, 1175-1183.
4. Rosiak J.M., Janik I., Kadłubowski S., Kozicki M., Kujawa P., Stacsica P., Radiation formation of hydrogels for biomedical application in Radiation syn-thesis and modification of polymers for biomedical applications 2002, Iaea, Vienna.
5. Hoffmana.s., advanced drug delivery reviews, 2002, 43, 3-12.
6. Pluta J., Karolewicz B., Hydrożele: właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. II. Możliwości zastosowania hydrożeli jako nośników substancji leczniczych, Zakład Farmacji Aptecznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, 2004, 304, 1-41.
7. Rosiak J.M., Ulański P., Pajewski L., Yoshiif., Makuuch i K., Radiation Physics and Chemistry, 1995, 46, 161-168.
8. Hubbell J.A., Journal of Controlled Release, 1996, 39, 305-313.
9. Mrozowski T., Farmakoekonomika szpitalna, 2008, 5, 6-9.
10. Kaya, Turani, Akyüz, Skuteczność opatrunku hydrożelowego w porównaniu ze standardowym leczeniem odleżyn, 2005.
11. Leila Sadati i in., Porównanie trzech metod opatrunku w chirurgii zatoki włosowej, 2019.
12. Darkovich, Brown-Etris , Spencer, Opatrunek hydrożelowy Biofilm: ocena kliniczna w leczeniu odleżyn, 1990.
13. Na podstawie informacji dostępnych na stronie: www.microdacyn.pl.
14. Consensus on Wound Antisepsis: update 2018.

Advantan®

0,1% aceponian metyloprednizolonu

Nazwa produktu leczniczego: Advantan®, 1 mg/g, emulsja na skórę, Advantan®, 1 mg/g, krem, Advantan®, 1 mg/g, maść. **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 g emulsji produktu zawiera 1 mg (0,1%) metyloprednizolonuaceponianu (*Methylprednisoloniaceponas*). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol cetostearylowy, butylohydroksytoluen (w przypadku kremu). Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego. **Postać farmaceutyczna:** emulsja na skórę (biała do żółtawej, nieprzezroczysta); krem (olej w emulsji wodnej, biały do żółtawego nieprzezroczysty krem); maść (biała do żółtawej przezroczysta maść) **Wskazania do stosowania:** Wyprysk (atopowe zapalenie skóry, neurodermit), kontaktowe zapalenie skóry, wyprysk potnicowy, wyprysk niealergiczny, wyprysk u dzieci. **Dawkowanie i sposób podawania:** Do stosowania miejscowego na skórę. Produkt leczniczy Advantan nanosi się cienką warstwą raz na dobę na chorobowo zmienioną skórę w zależności od jej stanu. Produktu leczniczego Advantan nie należy stosować u dorosłych dłużej niż przez 12 tygodni. *Dzieci (powyżej 2 lat) i młodzież:* Bezpieczeństwo stosowania metyloprednizolonuaceponianu u dzieci poniżej 4 miesiąca życia nie zostało ustalone. Nie ma konieczności innego dawkowania produktu Advantan u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych ponieważ, tak jak u osób dorosłych, dawkowanie zależy od wielkości zmiany. Okres stosowania produktu u dzieci nie może przekraczać 4 tygodni. U dzieci produkt leczniczy należy stosować ostrożnie i nie należy stosować opatrunku okluzyjnego. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie należy stosować produktu leczniczego w przypadku: zakażenia skóry wywołanego przez bakterie (np. zmiany kiłowe, gruźlicze) lub zakażeń grzybiczych, zmian związanych z chorobami wirusowymi (np. ospa wietrzna, półpasiec), trądziku różowatego, trądziku, okołowargowego zapalenia skóry, owrzodzeń, miejscowych odczynów po szczepieniu, zanikowych chorób skóry (atrofii). Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Kortykosteroidy należy stosować w najmniejszej możliwej dawce, szczególnie u dzieci, i tylko tak długo, jak to konieczne do osiągnięcia i utrzymania zamierzonego efektu terapeutycznego. W przypadku nadkażeń bakteryjnych i (lub) grzybiczych należy zastosować leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze. Miejscowe zastosowanie kortykosteroidów może nasilać miejscowe zakażenia skórne. Jeżeli podczas stosowania produktu leczniczego Advantan krem dojdzie do nadmiernego wysuszenia skóry, wskazane jest zastosowanie produktu Advantan o większej zawartości tłuszczu, jak Advantan emulsja lub Advantan maść. Należy unikać kontaktu produktu z oczami, otwartymi ranami i błonami śluzowymi. Nie stwierdzono zaburzenia funkcji kory nadnerczy u dzieci, u których stosowano produkt Advantan maść bez opatrunku okluzyjnego na dużej powierzchni skóry (40% – 90%). Po zastosowaniu produktu Advantan w postaci emulsji na 60% powierzchni skóry pod opatrunkiem okluzyjnym przez 22 godziny, stwierdzono u dorosłych zdrowych ochotników obniżenie poziomu kortyzolu w osoczu i wpływ na rytm dobowy. Stosowanie kortykosteroidów działających miejscowo na dużą powierzchnię ciała, lub długotrwałe stosowanie, szczególnie pod opatrunkiem okluzyjnym, znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia ogólnych działań niepożądanych. Należy unikać stosowania produktu leczniczego pod opatrunkiem okluzyjnym, chyba że jest to wskazane. Rolę opatrunku okluzyjnego mogą spełniać pieluszki, a warunki podobne jak po zastosowaniu opatrunków okluzyjnych występują również w okolicach wyprzeniowych ciała (pachy, pachwiny, fałdy skórne, skóra między palcami). Podczas stosowania produktu leczniczego na dużą powierzchnię ciała, czas leczenia powinien być jak najkrótszy, gdyż nie można całkowicie wykluczyć możliwości wchłonięcia kortykosteroidu przez skórę i wystąpienia objawów ogólnoustrojowych. Podobnie jak w przypadku stosowania innych kortykosteroidów, niewłaściwe zastosowanie produktu leczniczego może maskować objawy kliniczne choroby. Niektóre substancje pomocnicze leku Advantan krem (tłuszcz stały), Advantan emulsja (parafina ciekła, wazelina biała, wosk biały), Advantan maść (parafina ciekła, wazelina biała, olej rycynowy uwodorniony, wosk mikrokrystaliczny) mogą zmniejszać skuteczność produktów lateksowych, takich jak prezerwatywy i diafragmy (krążki dopochwowe). Lek Advantan krem zawiera 1,0 g alkoholu benzylowego na 100 g. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne i (lub) łagodne miejscowe podrażnienie. *Zaburzenia widzenia* mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejsco-wego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. Central Serous Chorioretinopathy, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów. Podobnie jak podczas stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym, również podczas stosowania kortykosteroidów działających miejscowo istnieje ryzyko rozwoju jaskry (np. w przypadku stosowania dużych dawek czy stosowania produktu na duże powierzchnie skóry lub długotrwale, jak również po nałożeniu produktu pod opatrunkiem okluzyjnym lub na skórę wokół oczu). Ze względu na zawartość alkoholu cetostearylowego i butylohydroksytoluenu, produkt Advantan krem może powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry). Butylohydroksytoluen może również powodować podrażnienie oczu i błon śluzowych. *Dzieci i młodzież:* Produktu Advantan nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym. Rolę opatrunku okluzyjnego mogą spełniać pieluszki. **Działania niepożądane:** Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie badań klinicznych były pieczenie i/lub świąd w miejscu podania. W tabeli poniżej przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10000), częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Zaburzenia układu immunologicznego: niezbyt często: reakcje nadwrażliwości na lek; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często: pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania, niebyt często: rumień w miejscu podania, pęcherzyki w miejscu podania, suchość skóry w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, wyprysk i grudki w miejscu podania, zapalenie mieszków włosowych w miejscu podania, rzadko: zapalenie tkanki łącznej (*cellulitis*) w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, częstość nieznana: nadmierne owłosienie; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko: pęknięcia skóry, trądzik, ropne zapalenie skóry,rozszerzenia powierzchownych naczyń krwionośnych (teleangiektazja), ścieńczenie skóry (atrofia), częstość nieznana: rozstępy skórne, zapalenie skóry wokół ust, odbarwienie skóry, reakcje nadwrażliwości skóry; Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: grzybicze zapalenie skóry; Zaburzenia oka: Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4. ChPL) Podczas miejscowego stosowania produktów zawierających kortykosteroidy, na skutek wchłaniania, mogą wystąpić objawy ogólnoustrojowe. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dania. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Advantan emulsja na skórę R/7180, Advantan krem R/7179, Advantan maść R/7181. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. W celu uzyskanie bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce: LEO Pharma Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel: 22 244-18-40. Data zatwierdzenia ulotki: Sierpień 2019.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na życzenie.

LEO® EUROPE + ADVANTAN® 102/grudzień 2019 © Wszystkie wykorzystane znaki towarowe należą do LEO® Pharma A/S

lek. Anna Maćkowska[1]
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt[1,2]
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak[1,2]

[1]Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi
[2]Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Jak leczyć trądzik u dzieci?

Trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) należy do częstych chorób dermatologicznych spotykanych u nastolatków. Nieco inna manifestacja kliniczna choroby występuje u dzieci w młodszych grupach wiekowych (noworodki, niemowlęta, małe dzieci). Choć u większości pacjentów wykwity występują jedynie czasowo, to u części z nich zmiany skórne utrzymują się także powyżej 18 roku życia. Patogeneza trądziku jest złożona, ale głównymi jej filarami są nadprodukcja łoju w odpowiedzi na zwiększone stężenie androgenów, zakażenie mieszków włosowych bakterią *Propionibacterium acnes* oraz wzmożona odpowiedź immunologiczna i zapalna.

Nie bez znaczenia są także predyspozycje genetyczne, a szczególnie występowanie ciężkiego trądziku u matki. Manifestacja kliniczna charakteryzuje się występowaniem zaskórników otwartych i/lub zamkniętych, grudek oraz krost. Badając dziecko należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych, szczególnie u pacjentów po okresie niemowlęcym, a przed okresem dojrzewania (1-7 lat). Trzeba dokonać oceny pod względ-

dem przyśpieszonego rozwoju płciowego, cech maskulinizacji, a także ocenić rozwój dziecka za pomocą siatek centylowych. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości powinno się zalecić konsultację endokrynologa dziecięcego i wykonanie specjalistycznych badań i testów hormonalnych[1,2].

Leczenie miejscowe

W większości (w ponad 60%) przypadków wystarczające okazuje się być leczenie miejscowe, które powinno być wdrażane już na etapie zgłoszenia się dziecka do lekarza rodzinnego/pediatry. Dobór odpowiedniego preparatu należy dostosować do obrazu klinicznego oraz indywidualnych potrzeb małego pacjenta. W zależności od zmian skórnych, które przeważają u dziecka, powinniśmy zastosować różne rodzaje preparatów[1].

- Zaskórniki – preferowana jest miejscowa terapia nadtlenkiem benzoilu/kwasem azaleinowym,
- Grudki – miejscowe retinoidy (adapalen, tretinoina, izotretinoina),
- Krosty – miejscowe antybiotyki (erytromycyna, klindamycyna),
- Guzki, torbiele – retinoidy, antybiotyki, leczenie skojarzone.

Preparaty do stosowania miejscowego powinny być nanoszone na zmienione chorobowo okolice skóry, a nie tylko punktowo, aby zapobiegać i leczyć zmiany jeszcze wtedy, kiedy nie możemy ich dostrzec gołym okiem. W tabeli 1. przedstawiono mechanizmy działania określonych grup leków.

Do miejscowych retinoidów wykorzystywanych w leczeniu trądziku należą adapalen, tretinoina oraz izotretinoina. Retinoidy wykazują działanie przeciwzaskórnikowe, przeciwłojotokowe, przeciwzapalne oraz sebostatyczne. Niewątpliwym minusem terapii retinoidami jest ich drażniące działanie na skórę, które zazwyczaj ustępuje po 2-3 miesiącach terapii. Z tego względu leki te należy wprowadzać stopniowo, początkowo raz na 3-4 dni i systematycznie zwiększać częstotliwość używania. W lżejszych postaciach trądziku retinoidy można stosować w monoterapii, ale znajdują także zastosowanie jako uzupełnienie terapii nadtlenkiem benzoilu lub antybiotykiem. Ogromnym udogodnieniem dla pacjentów jest występo-

Tab. 1. Mechanizmy działania określonych grup leków.

Działanie	Retinoidy	Nadtlenek benzoilu	Antybiotyki miejscowe	Kwas azaleinowy
przeciwbakteryjne		✓	✓	✓
keratolityczne oraz przeciwzaskórnikowe	✓	✓		✓
przeciwzapalne	✓	✓	✓	✓
sebostatyczne	✓	✓		✓

aestetica

wanie na rynku gotowych preparatów złożonych.

Do antybiotyków miejscowych, które znalazły zastosowanie w terapii trądziku należy erytromycyna (w stężeniu 2-4%) oraz klindamycyna (w stężeniu 1%). Antybiotyki hamują rozwój *P. acnes* w obrębie skóry, niwelują stan zapalny i ograniczają powstawanie zmian trądzikowych. Stosunkowo rzadko obserwuje się występowanie objawów niepożądanych, takich jak podrażnienie czy nadmierne złuszczanie. W celu ograniczenia narastania antybiotykooporności należy stosować je jako element terapii skojarzonej, z nadtlenkiem benzoilu, retinoidem lub kwasem azaleinowym. W badaniu Ko H.C. i wsp. udowodniono, że w przypadku występowania zmian o charakterze niezapalnym zastosowanie klindamycyny z nadtlenkiem benzoilu jest skuteczniejsze od używania adapalenu z nadtlenkiem benzoilu[3].

Nadtlenek benzoilu (BPO) należy do jednych z łatwiej dostępnych leków w terapii trądziku. W Polsce zarejestrowany jest powyżej 12 roku życia i dostępny jest pod różnymi postaciami (żel, krem, płyn) w stężeniach od 4 do 10%, także jako preparaty bez recepty. BPO wykazuje działanie antyseptyczne, przeciwłojotokowe, a także keratolityczne. Nadtlenek benzoilu może być stosowny samodzielnie, ale stanowi także doskonałe uzupełnienie terapii antybiotykiem lub retinoidem. BPO przez swoje lipofilne właściwości przenika do głębszych warstw skóry, ograniczając poprzez inne mechanizmy niż antybiotyki wzrost bakterii *P. acnes* oraz zmniejszając jej oporność.

Kwas azaleinowy obejmuje swym działaniem wszystkie aspekty patogenetyczne trądziku – przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, keratolityczne oraz sebostatyczne. Dodatkowym atutem tego leku jest jego hamujące działanie na syntezę melaniny, co wykorzystuje się w terapii oraz zapobieganiu przebarwieniom potrądzikowym. Dodatkowo, ze względu na to, iż podobnie jak nadtlenek benzoilu nie powoduje powstawania antybiotykooporności może być stosowany w monoterapii. Chociaż działanie wydaje się słabsze od retinoidów, to do niewątpliwych zalet kwasu azaleinowego należy jego dobra tolerancja.

Według zaleceń AAP (*American Academy of Pediatrics*) w przypadku łagodnego trądziku u dzieci należy zastosować monoterapię pod postacią nadtlenku benzoilu czy miejscowego retinoidu lub terapię skojarzoną: miejscowy retinoid + nadtlenek benzoilu/miejscowy antybiotyk + nadtlenek benzoilu.

Ogólne zasady leczenia

Ogromnym problemem związanym z leczeniem u dzieci jest właściwie brak rejestracji któregokolwiek z leków u dzieci przed okresem dojrzewania. W Polsce preparaty adapalenu + nadtlenku benzoilu zarejestrowane są powyżej 9 roku życia, sam adapalen powyżej 12 roku życia, kwas azaleinowy, nadtlenek benzoilu powyżej 12 roku życia, a miejscowa izotretinoina nie jest zarejestrowana do stosowania u dzieci. Preparaty te

są jednak stosowane „off label" po poinformowaniu rodziców o braku odpowiednich badań, możliwych działaniach niepożądanych i wyrażeniu przez nich pisemnej zgody.

W monoterapii, w łagodnych przypadkach możemy zastosować nadtlenek benzoilu, retinoidy czy kwas azaleinowy. Ze względu na narastającą antybiotykooporność nie należy używać miejscowych antybiotyków w monoterapii.

Leczenie skojarzone pod postacią antybiotyku + nadtlenku benzoilu, retinoidu + nadtlenku benzoilu zwiększa skuteczność terapii poprzez zapobieganie antybiotykooporności, zwiększenie penetracji leku oraz spadek działania drażniącego. W zależności od preferencji pacjenta terapię skojarzoną można stosować w różnych schematach:

- naprzemiennie,
- różne preparaty o różnych porach dnia,
- preparaty łączone.

Burkhart i wsp. w swoim badaniu postulują, iż połączenie BPO z antybiotykiem wykazuje zwiększoną skuteczność niż zastosowanie tych preparatów osobno. Może to wynikać z szerszego działania przeciwdrobnoustrojowego, a także zwiększonej aktywności w tworzeniu wolnych rodników tlenowych[4]. W analizie McKeage i Keating dotyczącej badań z użyciem nadtlenku benzoilu w stężeniu 5% oraz klindamycyny 1% stwierdzono, że preparat skojarzony wpływa na zwiększoną redukcję zmian zapalnych i niezapalanych niż poszczególne składowe. Wśród zalet takiego połączenia wymieniali szybkość działania (efekty już po 2 tygodniach stosowania leków), dobrą tolerancję oraz brak występowania lekooporności[5].

Ze względu na specyficzną grupę wiekową duże wyzwanie w terapii stanowi odpowiednia edukacja pacjenta oraz rodziców. Pacjenci powinni być dokładnie poinformowani o spodziewanych efektach i czasie leczenia, a także możliwych działaniach niepożądanych. Trzeba dokładnie wytłumaczyć, iż zastosowana terapia nie gwarantuje pozbycia się zmian trądzików na stałe i pouczyć, jak ważna jest systematyczność i współpraca z lekarzem oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia podtrzymującego. Należy szczegółowo objaśnić chorym zastosowanie leków, a w terapii, ze względu na mniejsze ryzyko niestosowania się do zaleceń preferować preparaty złożone. Kolejnym aspektem na jaki należy zwrócić uwagę jest odpowiednia pielęgnacja, w tym przede wszystkim odpowiednie nawilżenie skóry trądzikowej.

Podsumowanie

Leczenie trądziku u dzieci stanowi wyzwanie – od prawidłowej oceny w kontekście ewentualnych endokrynnych zaburzeń do utrudnionej współpracy z młodymi pacjentami. Leczenie miejscowe jest bezpieczne i skuteczne w większości przypadków. Wobec powyższych doniesień można stwierdzić, iż jednym z najbardziej skutecznych postępowań jest zastosowanie preparatów skojarzonych zawierających BPO z antybiotykiem lub retinoidem.

aesthetica

Piśmiennictwo:

1. J. Szepietowski et al., "Trądzik zwyczajny: Patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego," Przegl. Dermatol., vol. 99, no. 6, pp. 649-673, 2012.

2. L. F. Eichenfield et al., "Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne," Pediatrics, vol. 131, no. SUPPL. 3. pp. S163-86, 01-May-2013.

3. H. C. Ko, M. Song, S. H. Seo, C. K. Oh, K. S. Kwon, and M. B. Kim, "Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: Efficacy and tolerability," J. Eur. Acad. Dermatology Venereol., vol. 23, no. 3, pp. 245-250, Mar. 2009.

4. C. G. Burkhart, C. N. Burkhart, and N. Isham, "Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species," Br. J. Dermatol., vol. 154, no. 2, pp. 341-344, Feb. 2006.

5. K. McKeage and G. M. Keating, "Clindamycin/Benzoyl Peroxide Gel (BenzaClin): a review of its use in the management of acne.," Am. J. Clin. Dermatol., vol. 9, no. 3, pp. 193-204, 2008.

SANDOZ A Novartis Division

i wiesz więcej!

Klikasz, czytasz i wiesz więcej

Więcej informacji o lekach biologicznych biorównoważnych na stronie:
www.sandoz-med.pl/leki-biologiczne-biorownowazne

www.sandoz-med.pl

IMMUNO/054/10-2020

ŚWIAT I FARMACJI MEDYCYNY

Miesięcznik medyczny dla lekarzy i farmaceutów

bez względu

na porę roku

40-013 Katowice, ul. Staromiejska 2 lok. 13
MARKETING: tel. 32 253 02 88, e-mail: marketing@smif.com.pl
PRENUMERATA: tel. 32 201 60 16, e-mail: prenumerata@smif.com.pl
www.smif.com.pl

Konkurs na Perły Dermatologii Estetycznej 2020 Rozstrzygnięty!

W siedzibie Stowarzyszenia Lekarzy Dermatologów Estetycznych 12 października odbyła się konferencja prasowa. Ogłoszono wyniki głosowania lekarzy na Perły Dermatologii Estetycznej 2020 – najbardziej skutecznych i bezpiecznych produktów wykorzystywanych w estetyce lekarskiej.

Podczas konferencji odbyły się również wykłady prezentujące obecny stan regulacji prawnych związany z wykonywaniem zabiegów medycyny estetycznej przez osoby nieposiadające kwalifikacji medycznych i związanego z tym niebezpieczeństwa powikłań, na jakie codziennie narażani są polscy pacjenci. Swoje wystąpienia zaprezentowali: Dr Andrzej Cisło „Jasne reguły działania rynków medycznych", Walery Arnaudow „Otoczenie prawne stosowania wyrobów medycznych w medycynie Estetycznej" oraz Dr n. med. Ewa Kaniowska „Potrzeba regulacji prawnych w dziedzinie medycyny estetycznej – działania podyktowane bezpieczeństwem pacjentów".

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 dotyczące wyrobów medycznych jako próba normalizacji sytuacji medycyny estetycznej w Polsce

Medycyna estetyczna szczególnie cierpi na deficyt regulacji prawnych, w tym tak kluczowych jak dedykowane przepisy prawa mówiące kto może wykonywać zabiegi z zakresu medycyny estetycznej. Może to wynikać między innymi z trudności w wyznaczeniu wyraźnej granicy pomiędzy świadczeniami leczniczymi i usługami kosmetycznymi. Powoduje to, że wiele osób o niedostatecznych kwalifikacjach zajmuje się inwazyjnymi zabiegami medycyny estetycznej m.in. takimi jak stosowanie toksyny botulinowej czy wypełniaczy.

Podczas spotkania środowisk lekarskich i prawniczych w siedzibie Naczelnej Rady Lekarskiej w Warszawie, w dniu 25.06.br. powstała definicja pojęcia „medycyna estetyczna" brzmiąca: „Medycyna estetyczna jest zespołem świadczeń zdrowotnych, wiążących się z ingerencją w tkanki ludzkie, wykonywanych przez lekarzy i lekarzy dentystów, służącym przywracaniu lub poprawie fizycznego, psychicznego i społecznego samopoczucia pacjenta, poprzez poprawę jego wyglądu lub jego akceptacji."

Definicja ta, mimo że jest krokiem w dobrym kierunku, nie rozwiązuje jednak zasadniczego sporu w środowisku osób zajmujących się medycyną estetyczną, kosmetologią i kosmetyką, co do określenia możliwości wykonywania poszczególnych zabiegów i procedur przez określone grupy zawodowe. Jedną z prób rozwiązania tego problemu miało być rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE)

2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017, które definiuje, kto (w zakresie jakich kompetencji) może korzystać z konkretnych wyrobów medycznych. Wynika to z faktu, że wykonywanie zabiegów z zakresu medycyny estetycznej wiąże się ze stosowaniem wyrobów medycznych. Do wyrobów medycznych stosowanych w medycynie estetycznej należy zaliczyć m.in.: wypełniacze, nici liftingujące, osocze bogatopłytkowe czy urządzenia oddziaływujące energią prądu elektrycznego oraz fal elektromagnetycznych lub mechanicznych o gęstościach mocy przekraczających wartość 1000 mW/cm^2 w punkcie najsilniejszego oddziaływania na tkankę. W związku z powyższym, po wejściu w życie w/w rozporządzenia, jeśli np. w instrukcji lasera do usuwania owłosienia pojawiłby się zapis, że może z niego korzystać tylko lekarz lub lekarz dentysta to zastosowanie go przez osoby nieuprawnione powodowałoby sankcje administracyjne i/lub karne.

Niemniej, z uwagi na liczne kontrowersje, mnóstwo poprawek i ciągły brak jakiegokolwiek rozwiązania kompromisowego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przesunął obowiązywanie dyrektywy 2017/745 na termin do dnia 26 maja 2021 r., więc jeszcze przez ponad rok sytuacja w medycynie estetycznej pozostanie nieunormowana i nierozwiązana.

Perły dermatologii estetycznej 2020

Na konferencji w Warszawie ogłoszone zostały wyniki głosowania lekarzy na Perły Dermatologii Estetycznej 2020. W tym roku do biura Stowarzyszenia przez głosowanie on-line spłynęło 1205 zgłoszeń lekarzy. Przedstawiamy 20 Pereł, które spełniają wysokie wymagania lekarzy, a tym samym są gwarancją komfortu i bezpieczeństwa pacjentów.

W kategorii najlepszy peeling zwyciężyły produkty **Noon Aesthetics** firmy Aesthetic Concept. W ofercie producenta znajdziemy 6 różnych peelingów. Umożliwiają one wykonywanie zabiegów z wysoko skoncentrowanymi substancjami u pacjentów z trądzikiem różowatym, pospolitym, AZS, ŁZS, skórą alergiczną – każdą jednostką chorobową wiążącą się ze szczególną wrażliwością, ale nie tylko.

STYLAGE® HydroMAX (Laboratoires Vivacy Polska) to zwycięzca w kategorii mezoterapia okolic twarzy, szyi, dekoltu. To żel zawierający usieciowany kwas hialuronowy w połączeniu ze sterylną, całkowicie biodegradowalną i nietoksyczną substancją nawilżającą – sorbitolem. Produkt jest przeznaczony do terapii silnie odwodnionej lub wiotkiej skóry, dzięki synergicznemu działaniu tych dwóch substancji.

Z kolei w kategorii mezoterapia okolic oka zwyciężył **RRS® HA EYES**, resorbowalny koktajl zawierający nieusieciowany kwas

hialuronowy oraz roztwór biorewitalizujący. Zabieg z użyciem RRS® HA EYES pozwala korygować cienie pod oczami, poprawia krążenie limfatyczne, redukując obrzęki, wygładza kontur oka, poprawia napięcie skóry oraz pozwala usunąć drobne zmarszczki.

Perła dermatologii estetycznej 2020 w kategorii mezoterapia skóry owłosionej przypadła produktowi o nazwie **DR. CYJ Hair Filler** firmy AntiAging Institute. To wyjątkowy preparat, skutecznie hamujący wypadanie włosów i przyspieszający ich odrost. Wysoka skuteczność zabiegu wiąże się z zastosowaniem innowacyjnych rozwiązań: rewolucyjnej, skoncentrowanej formuły 7 peptydów i kwasu hialuronowego, jak również opatentowanej technologii przedłużonego uwalniania i wnikania substancji aktywnych – „Sustained Release Technology".

Kolejne odznaczenie w kategorii: wypełniacze, odbudowa objętości, otrzymał produkt **STYLAGE® XXL** (Laboratoires Vivacy Polska). To francuski preparat na bazie kwasu hialuronowego, opracowany przez naukowców z Laboratoires VIVACY, z wykorzystaniem unikalnej technologii IPN-Like, polegającej na wzajemnym przenikaniu się dwóch odrębnych, monofazowych sieci kwasu hialuronowego. Technologia ta pozwala uzyskać odpowiednią wiskoelastyczność preparatu, wpływa na równomierność iniekcji i idealne rozmieszczenie produktu w tkankach.

Najlepszym wypełniaczem konturowanym w roku 2020 okazał się **Restylane Lyft** (Galderma Polska). Produkt o najwyższej sprężystości na rynku medycyny estetycznej i najmniejszej podatności na odkształcenia charakteryzuje się obecnością wiązań mechanicznych i małą liczbą wiązań chemicznych oraz obecnością kontrolowanej, jednorodnej wielkości cząsteczek.

Natomiast wypełniaczem okolic ust 2020 został **STYLAGE® M** (Laboratoires Vivacy Polska). Unikalne właściwości reologiczne zostały osiągnięte dzięki zastosowaniu opatentowanej przez VIVACY technologii IPN-Like. Mannitol zawarty w produkcie dodatkowo zabezpiecza kwas hialuronowy przed zbyt szybką degradacją w skórze zaraz po iniekcji preparatu.

Zwycięzcą w kategorii nici zostały **nici Aptos z linii Excellence Method HA** firmy Aesthetic Concept. Są to nici III generacji – do jednoczesnego liftingu i odmłodzenia, unoszą tkanki i naprowadzają je na pierwotne położenie, a tym samym odbudowują naturalne proporcje i krągłości, bez sztucznego dokładania objętości, przywracają prawidłowe napięcie skóry, likwidują fałdy i zmarszczki, poprawiają naturalną gęstość i jędrność skóry, nawilżają.

W kategorii biostymulacja tkankowa wygrał produkt **Neauvia Stimulate** (Neauvia). To doskonały wybór dla pacjentów cierpiących na brak gęstości i objętości tkanki. Jego unikatowość polega na podwójnym działaniu wypełnienia i biostymulacji.

Zabiegiem roku 2020 został **NLift** firmy Neauvia. Wykorzystuje urządzenie Zaffiro, wypełniacze Neauvia, profesjonalną pielęgnację kosmeceutykami Neauvia oraz suplementy. Obejmuje środkową część twarzy i składa się z dwóch sesji, które skutecznie wspomagają naturalne procesy regeneracji skóry, wzrost ilości fibroblastów, biorewitalizację skóry i jej nawilżenie.

Następnie nagrodzono urządzenia wykorzystywane w zabiegach medycyny estetycznej. I tak w kategorii: zabiegi liftingujące, zwyciężyło urządzenie **Liftera Advance** (Nova Group). To rewolucyjne urządzenie w dziedzinie liftingu twarzy i ciała, wykorzystujące najnowocześniejszą technologię HIFU, skoncentrowane ultradźwięki wysokiej częstotliwości z szybkością 10 Hz, które nie uszkadzają warstwy powierzchniowej skóry. Jest to również pierwszy zabieg wykorzystujący oryginalną Technologię Dyfuzji Termalnej (TDT™), czyli technologię przeciwstarzeniową, która przyspiesza przebudowę kolagenu poprzez silne, równomierne podgrzewanie włókien kolagenowych w warstwie skóry właściwej.

W kategorii modelowanie ciała statuetka powędrowała do firmy ITP. s.a. za urządzenie **Cooltech/Cocoon Medical**. Cooltech to platforma przeznaczona do redukcji tkanki tłuszczowej z różnych obszarów ciała poprzez kontrolowane schładzanie zwane kriolipolizą. CoolTech w bezpiecznym procesie doprowadza do apoptozy (likwidacji komórek tłuszczowych), dzięki czemu jest skutecznym narzędziem w zabiegach wyszczuplających i modelujących.

Najlepszym urządzeniem służącym regeneracji skóry okazało się **Harmony XL PRO/ALMA**. To multiaplikacyjna platforma laserowa najnowszej generacji. Obsługuje różne typy laserów i innych źródeł światła. Techniki łączone zdecydowanie zwiększają skuteczność zabiegów. To użytkownik komponuje urządzenie dostosowane do potrzeb swoich pacjentów i charakteru swojej działalności, wybierając spośród ponad 30 głowic.

Lampa LED LPL firmy Esthetic Medical Innovation otrzymała Perłę w kategorii technologie w leczeniu skóry. Wyjątkowo szerokie zastosowanie lampy jest możliwe, dzięki emisji fal o trzech różnych długościach i kolorach – niebieskiej, czerwonej i podczerwonej – w ramach jednego urządzenia. Poszczególne fale można ze sobą łączyć i mieszać w zależności od tego, jakie efekty terapeutyczne chcemy osiągnąć.

W kategorii epilacja zwyciężyło urządzenie **Soprano Titanium/ALMA** (ITP. s.a.). To przełomowa platforma do depilacji, która łączy w sobie maksymalną funkcjonalność z komfortem zabiegu. Nowa głowica Quattro 3D posiada dużą powierzchnię spotu zabiegowego wynoszącą aż 4 cm^2. Zabiegi są przez to bardzo szybkie, ponieważ możemy pracować na obszarze nawet do 600 cm^2. Dzięki aż trzem długościom fal (Alexandryt 755 nm, Speed 810 nm oraz ND:YAG 1064 nm) podczas zabiegu uszkadzane są struktury włosa na różnych głębokościach, a sama epilacja jest bardzo precyzyjna i doskonale sprawdzi się na fototypach skóry I-VI oraz skórze opalonej.

Najbardziej innowacyjnym urządzeniem roku 2020 okazało się **THUNDER/QUANTA SYSTEM** (ITP. s.a.). Wykorzystuje aż dwie długości fali: aleksandrytową (755) oraz neodymowoyagową (1064 nm). Jest to nowy, złoty standard wśród zabiegów; pozwala na wykorzystanie obydwu fal oddzielnie, razem lub stosowanie ich jedna po drugiej.

Kolejne dwie kategorie dotyczyły dermokosmetyków. Pierwsza to kosmetyki stosowane do skóry tłustej i łojotokowej, gdzie laureatem okazał się koncentrat przeciw niedoskonałościom **Eau Thermale Avene Cleanance Comedomed** (Pierre Fabre Dermo – Cosmétique Polska Sp z o.o.). Pomaga zmniejszać ryzyko powstawania krost i zaskórników oraz ogranicza ponowne pojawianie się zmian trądzikowych.

estetica

Natomiast jako dermokosmetyki najskuteczniej redukujące zmarszczki zwyciężyły **skoncentrowane witaminy w ampułkach [ABC]** firmy SVR Polska. Ampułka [A] zawiera witaminę A (retinol) w stężeniu 0,3% w tym: 0,1% to czysty retinol, a 0,2% w formie kapsułkowanej, czyli zamkniętej w liposomach. Ampułka [B3] zawiera 5% niacynamid w swojej najczystszej postaci połączony z trzema wielkościami kwasu hialuronowego. Ampułka [C] zawiera doskonale tolerowaną postać stabilizowanej, aktywnej witaminy C w bardzo wysokim 20% stężeniu.

Wśród produktów do pielęgnacji włosów Perłę Dematologii Estetycznej 2020 otrzymał produkt **REVITALASH® HAIR COLLECTION** (PLAZANET). W skład linii wchodzi szampon o leczniczym i oczyszczającym działaniu na włosy i skórę głowy oraz odżywka pogrubiająca do spłukiwania, która doskonale nawilża i wygładza włókno włosa, wzmacnia naskórek oraz pogrubia łodygę włosa. Linia REVITALASH® HAIR COLLECTION doskonale pobudza krążenie i ukrwienie skóry głowy, odżywia i rewitalizuje mieszki włosowe oraz całe włosy. Pomaga wzmacniać słabe włosy nawet przed i po przeszczepie.

Nowością roku 2020 obwołano dermokosmetyki **Noon Aesthetics** (Aesthetic Concept). Noon Aesthetics to izraelska marka debiutująca w Polsce, oferująca profesjonalne kosmetyki do gabinetów medycyny estetycznej. Jej produkty bazują na alfa i beta-hydroksykwasach o wysokich stężeniach i pH poniżej 1, zawierających unikalną, opatentowaną technologię DermShield™, która zapobiega typowym dla kwasów skutkom ubocznym, takim jak podrażnienie, pieczenie, zaczerwienienie i nieprzyjemne odczucia. Ten zestaw właściwości otwiera nowe możliwości leczenia pacjentów z bardzo wrażliwą skórą.

Gratulujemy laureatom i organizatorom!

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, prof. SUM
Zastępca redaktora naczelnego:
dr n. med. Monika Machoy
Redaktorzy: dr n. med. Agata Lebiedowska, 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

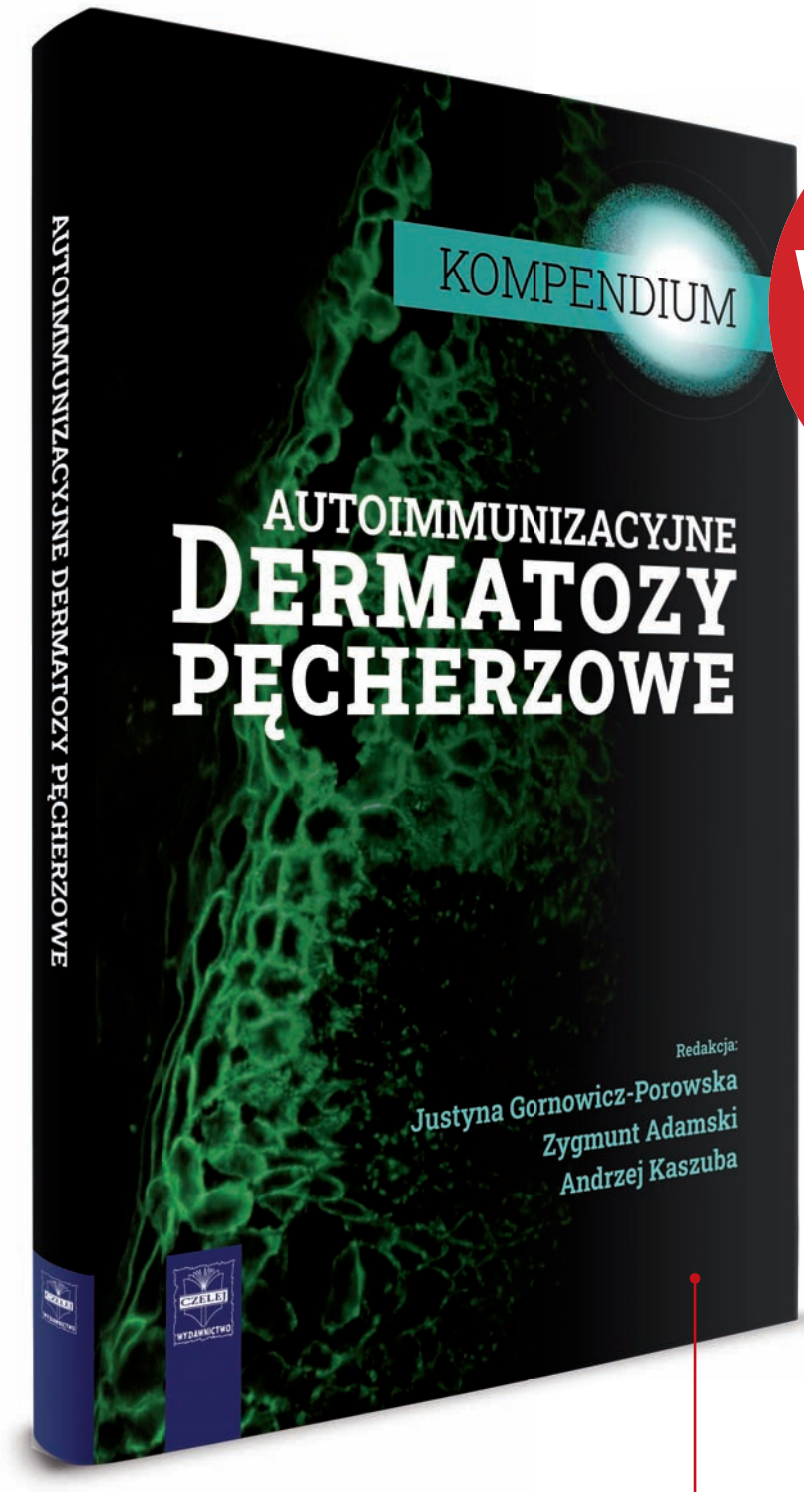
Sekretarz redakcji:
Julia Linnert
tel. 32 201 60 17
julia.linnert@lion-art.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:
Sławomir Jędrysiak, Eugeniusz Kotalczyk, Konrad Święciński
e-mail: dtp@lion-art.com.pl

Współpraca:
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski,
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak,
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt,
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba,
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska,
dr n. med. Iwona Chlebicka,
dr n. med. Magdalena Jałowska,
dr n. med. Anna Stańkowska,
dr n. med. Agnieszka Surowiecka,
dr n. med. Julita Zaczyńska-Janeczko,
lek. Aleksandra Kosmala,
lek. Anna Maćkowska,
lek. Justyna Sowińska,
lek. Aleksander Stawowski,
stud. Julia Sworowska

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.



NOWOŚĆ

Format: B5, oprawa twarda

Cena: 68 zł

Cena dla prenumeratorów:

57,80 zł

Autorzy „Autoimmunizacyjnych dermatoz pęcherzowych – kompendium" w sposób przejrzysty i dokładny prezentują klasyfikację, rys historyczny, patogenezę, epidemiologię, diagnostykę oraz leczenie omawianej grupy chorób w oparciu o najnowsze piśmiennictwo naukowe, głównie z ostatnich dziesięciu lat.

Publikacja będzie pomocna w zrozumieniu patogenezy chorób pęcherzowych, ułatwi wybór postępowania diagnostycznego i pomoże w odpowiedniej interpretacji wyników badań, niezbędnej przy ustaleniu właściwego rozpoznania, a także w prowadzeniu leczenia i jego monitorowaniu zgodnie z nowoczesnymi standardami.

CZELEJ WYDAWNICTWO

WWW.CZELEJ.COM.PL

PASIONACI ŁUSZCZYCY

KAMPANIA EDUKACYJNA nt. **SYSTEMOWEGO LECZENIA ŁUSZCZYCY**

W ramach kampanii możliwe będzie utrwalenie wiedzy na temat:

- prawidłowego obliczania nasilenia łuszczycy m.in. w skali PASI
- prowadzenia pacjenta w ramach leczenia systemowego
- podejścia ekspertów do prowadzenia różnych przypadków klinicznych

Więcej informacji nt. kampanii znajduje się na stronie:
www.sandoz-med.pl/dermatologia/luszczyca

SANDOZ A Novartis Division

i wiesz więcej!

IMMUNO/006/03-2020