



prof. dr hab. n. med.
Magdalena Czarnecka-Operacz^{1,2}
dr n. med. Anna Sadowska-Przytocka¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki Dermatologii:
prof. dr hab. Zygmunt Adamski
²Pracownia Diagnostyki Chorób Alergicznych
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med.
Magdalena Czarnecka-Operacz

Farmakoterapia miejscowa dermatoz przebiegających z hiperkeratozą i złuszczeniem naskórka

Hiperkeratoza to nadmiernie pogrubiała warstwa rogowa naskórka. Najczęstszą dermatozą, która związana jest ze zwiększoną proliferacją keratynocytów, a tym samym powstaniem hiperkeratozy, jest łuszczyca. Do innych chorób przewlekłych, w których może występować hiperkeratoza, zalicza się m.in.: przewlekły wyprysk, liszaj płaski, rybią łuskę, rogowiec dłoni i podeszew. Ograniczone zgrubienia naskórka stanowią swoistą ochronę przed powtarzającym się urazem. W ten sposób powstają płaskie zgrubienia (nagniotki) na dłoniach osób pracujących fizycznie lub na stopach w miejscach ucisku przy zniekształceniach w budowie stopy. Podobnie ograniczone nadmierne rogowacenie, ale z centralnym klinowatym korzeniem, nazywa się odciskami.

Hiperkeratoza jest również częstym problemem u osób z przewlekłą niewydolnością żył kończyn dolnych. Obserwuje się wówczas m.in. charakterystyczne brunatne tarczki zlokalizowane na skórze podudzi, co często przypomina skórę u osób niedbających o higienę. Sprawia to duży dyskomfort pacjentom, którzy starając się zniwelować objawy, korzystają niekiedy z kamieni pumeksowych lub tarek do pielęgnacji podeszew stóp. Może to powodować wystąpienie stanu zapalnego, nasilenie świądu oraz powstanie wtórnego nadkażenia drobnoustrojami chorobotwórczymi.

U każdego pacjenta z objawami hiperkeratozy należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, ponieważ w niektórych jednostkach chorobowych, takich jak np.

choroba Bowena czy rak podstawnokomórkowy, stan dermatologiczny może jedynie przypominać nadmierne rogowacenie, a schorzenia te wymagają niejednokrotnie interwencji chirurgicznej.

Największe znaczenie w leczeniu hiperkeratozy odgrywa odpowiednia, regularna pielęgnacja skóry, na którą składają się codzienne mycie, delikatne osuszanie oraz aplikacja preparatów o działaniu złuszczącym i nawilżającym. Uważa się, że regularna kąpiel skóry ze skłonnością do nadmiernego rogowacenia prowadzi do jej odpowiedniego nawilżenia i oczyszczenia z zalegających komórek warstwy rogowej. Dobrym rozwiązaniem jest dodawanie preparatów myjących bezpośrednio do wody. Zaleca się stosowanie substancji o pH 5,5 które nawilżają i natłuszczają skórę, pomagają dodatkowo kon-

trolować świąd i zmniejszają ryzyko powstania stanu zapalnego. Po kąpeli zaleca się delikatne osuszenie skóry i następnie zastosowanie preparatów nawilżających z dodatkiem substancji złączających, czyli emolientów. Dostępne są one jako maści, kremy, emulsje. Zdecydowanie wygodniejsze w użyciu są preparaty w postaci kremów i emulsji. Są one mniej tłuste i szybciej się wchłaniają. W lokalizacjach z dużą ilością mieszków włosowych zaleca się aplikację preparatów zgodnie z kierunkiem wzrostu włosów, co zmniejsza ryzyko ich zapalenia.

Dobór preparatów powinien być indywidualny w zależności od tolerancji skóry pacjenta, ponieważ nawet środki nawilżająco-natluszczające, zaliczane do dermokosmetyków, mogą powodować podrażnienia lub być przyczyną wystąpienia alergii kontaktowej (podłoża, środki przeciwbakteryjne, konserwujące itd.). W przypadku dobrej tolerancji warto stosować całą gamę kosmetyków pielęgnacyjnych jednej linii.

Wśród wspomnianych preparatów szczególne znaczenie posiadają te, które w swoim składzie zawierają mocznik utrzymujący odpowiednie nawilżenie warstwy rogowej naskórka (jest naturalnym składnikiem warstwy rogowej). Jest to jedna z najstarszych substancji nawilżających. W zależności od stężenia wykazuje właściwości nawilżające (do 10%) lub złączające (powyżej 10%). Mocznik nie ma właściwości toksycznych i może być stosowany u niemowląt.

Inną substancją o działaniu złączającym jest kwas salicylowy. Jest to jeden z najskuteczniejszych środków keratolitycznych. Jego główne działanie polega na rozpuszczaniu międzykomórkowej substancji cementującej. Doprowadza to do rozluźnienia przylegania komórek warstwy rogowej i złączania kolejnych warstw korneocytów. Dodatkowo obniża pH naskórka, powoduje obrzęk keratynocytów oraz ich zmiękczenie. Wpływa to na poprawę nawilżenia skóry. Kwas salicylowy wykorzystywany jest w pielęgnacji i leczeniu zmian łuszczykowych, szczególnie przy rozpoczęciu terapii. Usunięcie łusek jest warunkiem skutecznej penetracji leków zewnętrznych do kolejnych warstw naskórka,

gdzie toczy się proces chorobowy. Najczęściej stosuje się kwas salicylowy w stężeniach od 2 do 10% w postaci kremu lub maści na skórę gładką i oliwy na owłosioną skórę głowy. Dostępnych jest wiele preparatów zawierających ten związek, często w połączeniu z mocznikiem, siarką lub mentolem. Nie należy stosować preparatów kwasu salicylowego u dzieci oraz u osób z niewydolnością wątroby lub nerek (z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych).

Gdy leczenie pielęgnacyjne okazuje się niewystarczające, należy rozważyć włączenie leków miejscowych.

Dziegcie należą do najstarszych leków miejscowych wykorzystywanych w terapii łuszczycy. Przede wszystkim hamują one procesy oddychania komórkowego, dzięki czemu normalizują podziały mitotyczne w naskórku, zmniejszając nawarstwianie się komórek warstwy rogowej. Niestety, mimo wysokiej skuteczności, dziegcie są trudno dostępne z powodu wprowadzonego w wielu krajach zakazu ich produkcji.

Kolejnym stosowanym od dawna lekiem w terapii miejscowej głównie u osób z łuszczyką jest cygnolina. Jest pochodną występującej w naturze chryzarobiny pozyskiwanej z kory południowoamerykańskiego drzewa *Andira araroba*. Mechanizm działania cygnoliny jest wielokierunkowy i nie jest w pełni poznany. Wykazuje zdolność zapobiegania reakcjom immunologicznym zależnym od aktywacji limfocytów T oraz normalizuje podziały mitotyczne w naskórku. Cygnolina kumuluje się w mitochondriach keratynocytów, rozprasza ich potencjał błonowy i indukuje apoptozę w procesie zależnym od oddychania komórkowego, dzięki czemu ma właściwości redukujące.

Właściwości regulujące wzrost i różnicowanie komórek skóry mają pochodne witaminy D₃. Aktualnie w dermatologii wykorzystywane są dwa syntetyczne analogi witaminy D: kalcypotriol i takalcytol. Obu przedstawionych leków nie należy łączyć z preparatami zawierającymi w swoim składzie kwas salicylowy. Zarówno kalcypotriol, jak i takalcytol ulegają bowiem rozkładowi w kwaśnym środowisku.

Korzystne działanie w łuszczycy ma również syntetyczna acetylowana pochodna witaminy A – tazaroten. Jego działanie opiera się na hamowaniu nadmiernej proliferacji keratynocytów, normalizacji ich nieprawidłowego różnicowania oraz zmniejszaniu ekspresji czynników prozapalnych na keratynocytach. Poza tym hamuje procesy rogowacenia i rozluźnia połączenia pomiędzy komórkami warstwy rogowej.

Tak jak wszystkie retinoidy, również ten został zakwalifikowany przez FDA Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration / FDA) do kategorii X, czyli leków o udowodnionym szkodliwym działaniu na płód. Ich stosowanie jest bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub tych, które mogą i chcą zajść w ciążę. Jest on także przeciwwskazany u matek karmiących piersią, ponieważ przenika do mleka.

W chorobach przebiegających z nadmiernym rogowaceniem często obserwuje się wystąpienie stanu zapalnego, stąd też zachodzi konieczność dołączenia leków o działaniu przeciwzapalnym, takich jak miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) oraz miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimusu lub pimekrolimusu).

Glikokortykosteroidy to leki o działaniu immunosupresyjnym. Zmniejszają reakcję zapalną i obkurczają naczynia krwionośne. W terapii łuszczycy, oprócz działania przeciwzapalnego, wykorzystuje się również komponentę antyproliferacyjną. Leki z tej grupy dobrze sprawdzają się w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi substancjami zewnętrznymi, z naswietlaniami UV czy preparatami stosowanymi ogólnoustrojowo.

W chwili obecnej na rynku farmaceutycznym dostępnych jest bardzo wiele mGKS, które różnią się między sobą siłą działania. Twarz, okolice moczowo-płciowe oraz fałdy skórne to miejsca, które wykazują największy stopień wchłaniania mGKS, dlatego trzeba zachować szczególną ostrożność i stosować możliwie najslabsze steroidy przez możliwie najkrótszy czas. U dzieci zaleca się stosowanie słabych steroidów i aplikację na ograniczone powierzchnie.

Należy pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych po stosowaniu mGKS, do

których należą: zanik, hipo- i hiperpigmentacja, teleangiektazje i nadmierne owłosienie. Ogólnoustrojowe działania niepożądane mogą wystąpić po stosowaniu preparatów glikokortykosteroidowych na duże powierzchnie skóry.

By uzyskać lepszą skuteczność mGKS, często wykorzystuje się połączenie tej grupy leków z innymi substancjami, takimi jak kwas salicylowy. Powszechnie stosowanym lekiem, zwłaszcza w terapii łuszczycy, jest preparat zawierający połączenie betametazonu z kwasem salicylowym. Skuteczność preparatu łączonego zawierającego dipropionian betametazonu i kwas salicylowy została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Na ich podstawie można stwierdzić, że jest ona istotnie wyższa niż skuteczność mGKS o podobnej sile działania w postaci preparatów prostych. Preparat złożony zawierający dipropionian betametazonu i kwas salicylowy wykazuje szybki początek działania. Po jego zastosowaniu poprawę stanu dermatologicznego obserwuje się istotnie szybciej niż w przypadku stosowania samego mGKS lub też preparatu z pochodną witaminy D₃. Preparaty złożone są z reguły dobrze tolerowane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje miejscowe o charakterze podrażnienia.

Podsumowując, leczenie miejscowe oraz prawidłowa pielęgnacja skóry mają szczególne znaczenie w schorzeniach dermatologicznych. Choroby przebiegające z hiperkeratozą z reguły mają charakter przewlekły, dlatego konieczne jest dokładne przedstawienie pacjentowi istoty choroby. Tylko regularna pielęgnacja i umiejętne stosowanie zaleconych preparatów pozwalają na zmniejszenie dolegliwości, a niejednokrotnie prowadzą do całkowitej remisji objawów.

Piśmiennictwo:

1. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego Jacek Szepietowski, Zygmunt Adamski, Grażyna Chodorowska, Wiesław Gliński, Andrzej Kaszuba, Waldemar Placek, Lidia Rudnicka, Adam Reich Przegł Dermatol 2012, 99, 83–96.
2. Br J Nurs. 2017 Apr 27;26(8):468-470. The management and treatment of hyperkeratosis. Elwell R.