

Flebologia

Przezskórne metody leczenia żylaków kończyn dolnych:

bezpieczeństwo, skuteczność i wskazania

dr n. med. Andrzej Wojtak, prof. dr. hab. n. med. Tomasz Zubilewicz

5

Kompresjoterapia

dr n. med. Piotr Bera

40

Dermatologia

Leczenie grzybicy paznokci

dr n. med. Magdalena Jałowska

14

Pimafucort – wieloletnie doświadczenie kliniczne

w terapii szerokiego zakresu dermatoz

lek. Anna Gawdzik, prof. dr hab. n. med. Joanna Maj

22

Rola kwasu azelainowego w leczeniu skojarzonym trądziku pospolitego

lek. Igor A. Bednarski, dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

28

Preparaty złożone w miejscowym leczeniu trądziku zwyczajnego

dr n. med. Magdalena Jałowska

34

Terapia naprzemienna w leczeniu trądziku zwyczajnego –

klindamycyna i adapalen

lek. Zuzanna Łagun, lek. Piotr Sobolewski, dr hab. n. med. Irena Walecka

46

Pielęgnacja skóry skłonnej do zmian łuszczycowych i atopowych

dr n. med. mgr farm. Marta Palacz-Wróbel

58

Zastosowanie ciekłego azotu w stanach przednowotworowych

i łagodnych nowotworach skóry

lek. Małgorzata Maj, prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

68

Zastosowanie mupirocyny w terapii miejscowych zakażeń skóry

lek. Aleksandra Kosmala, dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska,

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski, prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

76

Medycyna estetyczna

Osocze bogatopłytkowe (PRP/ACP): Naturalna metoda odmładzania dłoni

dr n. med. Sabine Wied-Baumgartner

54

Doustna suplementacja kwasu hialuronowego – aktualny stan wiedzy

lek. Maciej Paruzel

62

Wybrane zabiegi medycyny estetycznej

w terapii łysienia typu androgenowego (doświadczenia własne)

lek. Jagoda Jaroszevska-Smołń

92

Nowości i wydarzenia

Adoderm Aesthetic Academy Workshop – polska premiera wypełniaczy HYABELL®

84

Szanowni Państwo,

gdy na rynku ukazuje się lipcowo/sierpniowe wydanie naszego dwumiesięcznika, głośno można powiedzieć, że rozpoczęło się lato. Na każdym kroku obserwujemy tętniące wyjątkową aurą życie, które niejedną osobę zachęca do podejmowania decyzji i realizacji planów – czy tych wypoczynkowych, czy też zawodowych. Zanim jednak przejdziemy myślami do sezonu urlopowego, bardzo zachęcam do lektury najnowszego numeru naszego dwumiesięcznika.

Wydanie, które trzymają Państwo w ręku, obfituje w artykuły z dziedziny dermatologii, w których to autorzy przedstawiają swoje doświadczenia w terapii szerokiego zakresu dermatoz. Poruszamy w nim kwestie pielęgnacji skóry skłonnej do zmian tłuszczowych i atopowych, terapii naprzemiennej w leczeniu trądziku zwyczajnego, jak i leczenia grzybicy paznokci. W numerze przeczytają Państwo również o zastosowaniu mupirocyny, erytromycyny, kwasu azelainowego oraz innych cennych substancji. Szczególnie polecam Państwa uwadze artykuł dotyczący zastosowania ciekłego azotu w stanach przednowotworowych i nowotworach skóry.

Zachęcam również do lektury działu „medycyna estetyczna”, w którym można znaleźć teksty dotyczące m. in. doustnej suplementacji kwasu hialuronowego oraz osocza bogatopłytkowego jako naturalnej metody odmładzania dłoni. Dział flebologiczny natomiast zawiera ciekawe artykuły na temat leczenia żyłaków kończyn dolnych. Pierwszy z nich traktuje o kompresjoterapii, gdzie autor podkreśla znaczenie stosowania oraz doboru odpowiednich materiałów uciskowych. Drugi tekst natomiast porusza kwestię bezpieczeństwa, powikłań i ważnych aspektów przeszskórnej metody leczenia żyłaków kończyn dolnych.

Okres wakacyjny to czas bardzo wymagający dla naszego organizmu. Wielu pacjentów zastanawia się jednak nad odpowiednią pielęgnacją dopiero po zakończeniu urlopu, by m. in. zniwelować skutki niekorzystnego wpływu słońca na skórę. Państwo, jako eksperci, doskonale wiedzą, jak istotna jest kwestia zmiany potrzeb pielęgnacyjnych skóry w zależności od pory roku. Liczę, że za Państwa radą i w oparciu o Państwa doświadczenie, pacjenci z pełną świadomością zadbają o swoje zdrowie.



Stanisław Wilczyński

redaktor naczelny

dr n. med. Andrzej Wojtak
prof. dr. hab. n. med. Tomasz Zubilewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SPSK I
Kierownik Katedry: prof. dr. hab. n. med. Tomasz Zubilewicz

Przezskórne metody leczenia żylaków kończyn dolnych: bezpieczeństwo, skuteczność i wskazania

Żylaki kończyn dolnych (ŻKD) stanowią zarówno problem zdrowotny, jak i społeczny. U podstaw przewlekłej choroby żyłnej leży nadciśnienie żyłne, występowanie ŻKD zwiększa się wraz z wiekiem. W leczeniu stosuje się różne formy leczenia operacyjnego, kompresjoterapię oraz farmakoterapię. Coraz powszechniejsze stają się małoinwazyjne, przezskórne metody leczenia żylaków, zarówno termiczne jak i nietermiczne.

Żylaki kończyn dolnych (ŻKD), czyli kręte poszerzenia żył powierzchownych, są jednym z klinicznych objawów przewlekłej choroby żyłnej (PChŻ), którym mogą towarzyszyć dolegliwości, tj.: uczucie ciężkości nóg, skurcze, obrzęki obwodowe, bóle, pieczenie, swędzenie i różnego rodzaju parestezie. Kolejne możliwe etapy nieleczonej lub niewłaściwie leczonej niewydolności żyłnej to: zmiany troficzne skóry kończyn dolnych, wyprysk, stwardnienie tłuszczowe i owrzodzenia^[1]. W 70% przypadków zmiany żylakowe dotyczą najdłuższej żyły powierzchownej u ludzi, czyli żyły odpiszczelowej^[2]. W 6-stopniowej klasyfikacji przewlekłej choroby żyłnej CEAP z 1994 roku w jej aspekcie klinicznym ŻKD zostały zakwalifikowane jako drugi stopień tej klasyfikacji.

Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie żylaków wymienia się teorie dotyczące niewydolności zastawek żylnych, rozwoju nadciśnienia żylnego oraz refluksu, a także zmian struktury ściany żyłnej^[1].

Początkowo żylaki są problemem bardziej estetycznym, z czasem mogą jednak prowadzić do poważnych powikłań. Do czynników ryzyka powstawania żylaków zalicza się przede wszystkim: wiek, płeć, pozycję stojącą lub siedzącą w pracy, nadwagę, brak aktywności fizycznej, wielorództwo oraz przebytą zakrzepicę żył. Żylaki występują u 25-36% populacji kobiet oraz 10-28% mężczyzn w krajach europejskich^[3].

Jedną z bardziej efektywnych form leczenia żylaków kończyn dolnych są wszelakiego rodzaju metody operacyjnego ich usuwania. W zasadzie tradycyjne operacje chirurgiczne żylaków nie są już wykonywane, przede wszystkim z uwagi na ich inwazyjność, możliwe powikłania, konieczność hospitalizacji i dłuższej rekonwalescencji oraz słaby pooperacyjny efekt estetyczny. Wszystko to przyczyniło się w znacznej mierze do rozwoju małoinwazyjnych metod operacyjnych, mających na celu zmniejszenie powikłań pooperacyjnych, poprawę efektów estetycznych oraz szybki powrót do pełni zdrowia,

nawet bez konieczności przebywania na zwolnieniu lekarskim.

Jedną z pierwszych metod przezskórnego leczenia wewnątrżylnego PChŻ była wprowadzona w 1998 roku metoda termiczna, wykorzystująca użycie aplikatora generującego fale radiowe (ang. *RadioFrequency Ablation* – RFA). Metoda ta polega na wykorzystaniu prądu o wysokiej częstotliwości radiowej, który działa bezpośrednio na ścianę naczynia poprzez elektrody znajdujące się na końcu cewnika. Najczęściej wykorzystywane systemy to: *Closure Fast* oraz *RFITT Celon*. W systemie *Closure Fast* na końcu cewnika generowana jest wysoka temperatura rzędu 85-120°C, która skutkuje denaturacją kolagenu oraz zniszczeniem śródbłonna, co dalej wiąże się z zamknięciem naczynia i jego włóknieniem^[2]. Różnicą podstawową od EVLT jest niższa temperatura generowana na końcu cewnika, obliteracja naczynia następująca bez udziału rozgrzanej krwi oraz związany z tym mniejszy ból^[4]. Skuteczność tej metody sięga nawet do 99,6%^[5]. W technice *RFITT Celon* (ang. *RadioFrequency Induced ThermoTherapy*) uzyskuje się efekt koagulacji niskotemperaturowej (około 80°C), wykorzystującej fale o wysokiej częstotliwości. Precyzyjnie określona dawka energii zmniejsza ryzyko uszkodzeń struktur znajdujących się w sąsiedztwie niewydolnych pni żylnych (nerwów skórnych, naczyń limfatycznych, gruczołów skórnych). Skuteczność tej metody jest jednak niższa, szacuje się ją na około 90%^[6].

Rok 1999 to moment wprowadzenia innej metody termicznej opierającej się na efekcie lasera – wewnątrznaczyniowej ablacji laserowej (ang. *EndoVenous Laser Treatment* – EVLT). Obecnie jest najczęściej używaną małoinwazyjną metodą leczenia żylaków kończyn dolnych na świecie^[7]. Efekt działania EVLT wiąże się z obliteracją żył osiowych układu powierzchownego przy pomocy energii generowanej przez światłowód lase-

rowy, który może doprowadzić do temperatury na końcu cewnika sięgającej nawet 1200°C. Zabieg ten wykonuje się po wcześniejszym miejscowym, tumescencyjnym znieczuleniu zmniejszającym znacznie absorpcję ciepła do struktur okołonaczyniowych. W trakcie ablacji laserowej energia cieplna przekazywana jest zarówno do krwi jak i ściany naczyń^[8]. Efektem stosowanej termablacji jest obkurczanie się włókien kolagenu prowadzące do zwężania się niewydolnej żyły. Różnice stosowanego sprzętu wiążą się ze stosowaniem różnej generacji endowskularnych laserów o różnej długości fali świetlnej: 810 nm, 980 nm, 1320 nm i 1460 nm. Laserem nowszej generacji jest urządzenie oparte na technologii fali o długości fali 1470 nm, której największym atutem jest brak nadmiernego wzrostu temperatury generowanej przez cewnik do ablacji oraz pełen automatyzm systemu, co pozwala dokładnie dawkować energię, szybkość wprowadzania i wycofywania włókna laserowego. Z kolei najnowszym osiągnięciem jest laser o długości fali świetlnej 1940 nm. Z punktu widzenia fizyki, im wyższy współczynnik absorpcji światła przez tkankę, tym większa jest ilość wytwarzanego ciepła i tym bardziej ograniczona strefa, w której wytwarzane jest to ciepło. Zaletą tego urządzenia jest to, iż działa na drugi co do wielkości pik absorpcji wody, teoretycznie zwiększając zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo procedury. W badaniu Viarengo et al. z 2017 roku z zastosowaniem lasera 1940 nm pierwotną ablację żyły osiągnięto w 100% przypadków^[9].

Powikłania po EVLT obejmujące uraz oparzeniowy skóry, stwardnienia w przebiegu żył, samoograniczające się zapalenie żył powierzchownych i pigmentację skóry, mieszczą się w zakresie od 0% do 15% przypadków^[10]. Poważne powikłania niezakrzepowe takie jak tętniakowate poszerzenie kikuta żyły odpiszczelowej, przetoka tętniczko-żylna i ostre zapalenie skóry są rzadko

zgłaszane^[11,12]. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich (ZZG) po EVLT wynosi od 0% do 7,7% w przypadku ablacji żyły odpiszczelowej wielkiej^[13] i od 0% do 5,7% w przypadku żyły odpiszczelowej małej^[14].

Zabiegi termicznej ablacji EVLT i RFA umożliwiają zamknięcie tylko głównych pni żył osiowych, co w większości przypadków wymaga uzupełniania o zabieg miniflebektomii lub skleroterapii. Rasmussen i wsp. porównali metody wewnątrżylne termiczne z tradycyjnymi metodami chirurgicznymi wykazując ich wysoką skuteczność i szybszy powrót do zdrowia, a także niewielką przewagę RFA, związaną z mniejszym bólem po tego rodzaju zabiegu^[15].

Do metod termicznych małoinwazyjnego leczenia żylaków obejmujących nie tylko pnie główne żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej, ale również bocznicę i żylaki nawrotowe, zalicza się termiczną metodę ablacji żylną z zastosowaniem pary wodnej o temperaturze 110-140°C (ang. *Steam Vein Sclerosis* – SVS), której efektem działania jest zamknięcie światła żyły i zwłóknienie naczynia.

Badanie kliniczne LAST analizujące skuteczność metod ablacji termicznych EVLT i SVS w leczeniu niewydolności tylko żyły odpiszczelowej, wykazało ich porównywalną skuteczność po 12 tygodniach i po roku od operacji (92% w przypadku SVS i 96% w przypadku EVLT). Pacjenci operowani metodą ablacji z wykorzystaniem pary wodnej szybciej wracali do pracy i odczuwali mniejszy ból pooperacyjny^[16].

Techniką łączącą działanie mechanicznego uszkodzenia śródbłonna z jednoczesną skleroterapią, czyli wstrzyknięciem do wnętrza niewydolnej żyły środka chemicznego wywołującego zwłóknienie i zarośnięcie światła naczynia, jest mechaniczno-chemiczna ablacja wewnątrżylna (MOCA)^[17]. Bardzo szybko obracająca się końcówka urządzenia ClariVein wywołuje reakcję polegającą na obliteracji naczynia krwionośnego

i zapewnia równomierny kontakt skleroizantu z wewnętrzną ścianą naczynia. Ramon i wsp. wykazali bardzo wysoką skuteczność ClariVein (96%) w 2-letnim okresie obserwacji^[18]. Inną zbliżoną metodą mechaniczno-chemicznej ablacji zapewniającą dobry efekt kosmetyczny i niski wskaźnik powikłań, jest nowa polska metoda z użyciem cewnika Flebo-griff, której skuteczność w obserwacji dwuletniej sięga 92%^[19].

Kolejną z nietermicznych metod leczenia żylaków kończyn dolnych jest system do chemicznej ablacji żył, opierający się na dożylnym podawaniu kleju cyjanoakrylowego, czego efektem jest reakcja zapalna i włóknienie żyły^[20]. W wielośrodkowym badaniu europejskim Proebstle i wsp. odnotowali 99,6% odsetek powodzeń^[21], zaś w randomizowanym badaniu porównującym dożylną podawanie kleju z ablacją wysokiej częstotliwości radiowej stwierdzono, że wskaźnik zamknięcia w pierwszej grupie wynosi 100%^[22]. Szybkie zamknięcie żyły polimerem i minimalny czas zabiegu zapobiegają ZZG i zatorowości płucnej (ZP). Bardzo szybkie tempo polimeryzacji powoduje szybkie zamknięcie połączenia odpiszczelowo-udowego, zaś zastosowanie odpowiedniego ucisku powyżej zmniejsza ryzyko przepływu materiału embolizacyjnego do układu żył głębokich. Co więcej, jako metoda nietermiczna nie generuje ona powikłań takich jak: oparzenia, hiperpigmentacja i parestezje. Fakt, że znieczulenie tumescencyjne nie jest wymagane, w dużej mierze skraca czas zabiegu i zwiększa komfort pacjenta po zabiegu^[21].

Jedną z najnowszych metod leczenia początkowych objawów niewydolności żylną, tj. żył siatkowatych, wenulektazji i teleangiektazji, jest metoda CLaCS będąca połączeniem kriolaseru i skleroterapii, z zastosowaniem urządzenia do wizualizacji takich naczyń, czyli *Vein Viewer*^[23].

Alternatywą termicznych ablacji głównych pni, czyli żyły odpiszczelowej i odstrzał-

kowej, jest zabieg echoskleroterapii – chemicznej ablacji polegający na wprowadzeniu pod kontrolą usg *doppler* do niewydolnych żył piany ze sklerozantu. Efektem tego zabiegu jest zamknięcie żyły. Skuteczność tych zabiegów nie jest jednakowoż wysoka. Wadą skleroterapii jest częstość nawrotów, ryzyko zakrzepicy żył głębokich, zakrzepowe zapalenie żył i związane z nimi przebarwienia. W literaturze wskaźnik sukcesu, zdefiniowany jako zamknięcie światła żyły odpiszczelowej, po 1 roku od skleroterapii, wynosi od 77,4% do 88%^[24].

Po każdej wewnątrzzylnej ablacji, zarówno termicznej, jak i chemicznej (nietermicznej), powstaje w świetle żył poablacyjna zakrzepica w układzie powierzchownym, która różni się od ZZG tym, że jest zjawiskiem zaplanowanym i polega na kontrolowanym uszkodzeniu żyły. Klasyfikacja wewnątrzzylnej zakrzepicy indukowanej ciepłem (ang. *Endothermal Heat Induced Thrombosis* – EHIT) obejmuje 4 stopnie:

1. zakrzepica żylna nie przechodząca do układu żył głębokich,
2. nieokluzyjna zakrzepica żylna, przechodząca do układu żył głębokich i obejmująca średnicę żył mniejszą lub równą 50%,
3. nieokluzyjna zakrzepica żylna, przechodząca do układu żył głębokich i obejmująca średnicę żył powyżej 50%,
4. okluzyjna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej^[25].

Postępowanie przy podejrzeniu EHIT, oparte na zasadzie zdrowego rozsądku oraz opiniach ekspertów, polega na używaniu profilaktycznych dawek HDCz u chorych z trombofilią lub owrzodzeniami oraz dawek terapeutycznych HDCz w bardziej zaawansowanych stadiach EHIT 2-4.

Głównym celem leczenia PChŻ jest redukcja lub zniesienie nadciśnienia żylnego leżącego u podstaw jej patofizjologii. Oprócz

różnych metod leczenia operacyjnego omówionych powyżej jako metody alternatywne lub uzupełniające, stosuje się również kompresjoterapię, czyli leczenie uciskowe^[26] oraz stosuje się leki flebotropowe, zwiększające tonus ściany żyłnej, normalizujące przepuszczalność kapilar włosowatych oraz hamujące uwalnianie mediatorów zapalnych. U osób z chorobą żylakową i obrzękami nietolerujących ucisku zaleca się układanie kończyn w pozycji uniesionej Trendelenburga. Zawężają się obecnie wskazania do stosowania leków wenoaktywnych, jednakże zaburzenia czynnościowe żył powierzchownych obejmujące obrzęki, bóle, skurcze, uczucie zmęczenia kończyn i ich napięcia, mogą być skutecznie leczone z ich zastosowaniem. Obecnie w terapii PChŻ podkreśla się znaczenie leczenia kompleksowego, które polega na równoczesnym lub zamiennym stosowaniu i uzupełnianiu się różnych metod: kompresjoterapii, małoinwazyjnych metod operacyjnych i farmakoterapii. Jedną z możliwości leczniczych stosowanych w bardziej zaawansowanych formach PChŻ może być stosowanie sulodeksydu, co potwierdza badanie SUAVIS jako uzupełnienie leczenia miejscowego w gojeniu owrzodzeń^[27]. Wielokierunkowe i wielopłaszczyznowe działanie sulodeksydu obejmuje stabilizację objętości glikokaliksu, redukcję uwalniania chemo-kin i interleukin oraz hamowanie reakcji zapalnej komórek śródbłonka. Sulodeksyd jako jedyny z leków wenoaktywnych ma udowodnione działanie przeciwzakrzepowe w badaniu SURVET z 2015 roku^[28]. Ta mieszanina glikozaminoglikanów wykazuje istotne właściwości przeciwzakrzepowe, oparte na hamowaniu aktywnego czynnika Xa, pobudzaniu procesów fibrynolizy oraz hamowaniu agregacji płytek krwi.

Badania Andreozziego z 2012 roku sugerują, że leczenie sulodeksydem poprawia strukturę ścian żylnych zwiększając tonus żyłny oraz zmniejszając ich rozszerzalność^[29].

Ofensywa różnych form minimalnie inwazyjnego leczenia żyłaków kończyn dolnych, wykorzystujących zwłaszcza różne formy ablacji termicznej, niesie ze sobą możliwość występowania powikłań, tj. dolegliwości bólowych, krwinków i przebarwień skóry, pieczenia, niedoczulicy lub przeczulicy, które z czasem stopniowo się zmniejszają^[4,7,30]. Najczęściej występującymi dolegliwościami są parestezje i dyzestezje. Parestezje to często uczucie mrowienia, zaś dyzestezje to nieprawidłowe odczucie manifestujące się jako drętwienie, mrowienie, uczucie przebiegania prądu lub zimna. W trakcie operacji wewnątrzżylnych uraz nerwów czuciowych może się zdarzyć po wprowadzeniu cewnika do ablacji, przy znieczuleniu lub po prostu od energii cieplnej. Metody termiczne generują wysoką energię, która może powodować oparzenia skóry, czemu można zapobiegać poprzez zmianę trybu lasera z emisji ciągłej na przerywaną, skrócenie czasu ekspozycji skóry na bezpośrednie ciepło oraz stosowane znieczulenie tumescencyjne zapewniające ochronę przed bólem i ochładzające struktury otaczające żyły osiowe. Badania wskazują, że znieczulenie tumescencyjne zmniejsza neurologiczne uszkodzenia termiczne, działając jako środek ochronny i chłodzący otaczające obszary^[7,30]. Wadą tych metod jest możliwość uszkodzenia struktur nerwowych leżących w bezpośrednim sąsiedztwie żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej. Szczególnie podatne są na uszkodzenie lub podrażnienie są włókna nerwu udowo-goleniowego, a zwłaszcza gałęzi skórnych przyśrodkowych goleni, do których może dojść także w trakcie uzupełniających powyższe leczenie zabiegów miniflebektomii. Z uwagi na bezpośrednie sąsiedztwo żyły odpiszczelowej i nerwu udowo-goleniowego, zabiegi ablacji termicznej w odcinku goleniowym obarczone są ryzykiem zaburzenia przewodnictwa czuciowego tego nerwu. Pacjenci po tych zabiegach jednocześnie oczekują bardzo szybkiej

poprawy i zapewnienia im kompleksowej opieki, co wynika prawdopodobnie z ambulatoryjnego i małoinwazyjnego charakteru tych zabiegów.

Jedną z form terapii tego typu dolegliwości może być stosowanie złożonych preparatów zawierających połączenie substancji, których działanie wywiera wpływ na regenerację struktur nerwowych. Zaliczyć do nich można: witaminy z grupy B, witaminę E, mikroelementy, kwas α -liponowy, γ -linolenowy oraz honokiol. Wskazaniem do stosowania witamin z grupy B jako leku pomocniczego w leczeniu schorzeń nerwów obwodowych różnego pochodzenia, są stany zapalne nerwów obwodowych, polineuropatia, nerwoból i różnego rodzaju stany pourazowe^[31]. Honokiol jest związkiem o działaniu plejotropowym, uzyskiwanym z wielu gatunków magnolii rozpowszechnionej głównie w krajach azjatyckich. Na szczególną uwagę zasługuje jego biologiczne działanie, a mianowicie: przeciwzapalne, antyoksydacyjne, anksjolityczne oraz przeciwbakteryjne i przeciwwgrzybicze. Podkreśla się również łatwość przechodzenia tego związku przez barierę krew-mózg, co wiąże się z jego pozytywnym wpływem na komórki nerwowe, czyli działaniem neuroprotektynowym^[32]. Mechanizm ten wiąże się prawdopodobnie z odbudowywaniem połączeń pomiędzy strukturami nerwowymi, co sugeruje jego aktywność neurotropową. Honokiol wywiera również działanie przeciwbólowe, co w części związane jest z hamowaniem procesów zapalnych poprzez zmniejszanie aktywności tlenu azotu^[33], cyklooksygenazy oraz czynnika NF- κ B^[34]. Wszystkie te cechy honokiolu dają podstawy do stosowania go w połączeniu z innymi substancjami w leczeniu u ludzi różnych stanów bólowych o podłożu zapalnym, nie wykazując przy tym działań niepożądanych^[35].

W leczeniu zaburzeń struktur nerwowych znajdują również zastosowanie nie-

które niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT), które nie są wytwarzane w organizmie ludzkim: kwas linolowy (LA) oraz α -liponowy (ALA). Innym związkiem należącym do NNKT, będącym omega-6 wielonienasyconym kwasem tłuszczowym, jest kwas γ -linolenowy (GLA) który powstaje w wyniku działania Δ -6 desaturazy i jest pierwszym produktem w przemianie kwasu linolowego. Suplementacja GLA potwierdziła jego efektywność w grupie pacjentów z neuropatią cukrzycową. W badaniu klinicznym w porównaniu do placebo wykazano znaczącą poprawę siły mięśniowej, odruchów ścięgnistych, odczuwania zimna i ciepła czy czucie powierzchowne, w porównaniu z placebo^[36]. Ponadto podawanie GLA może normalizować poziom kwasów tłuszczowych i zmniejsza produkcję mediatorów zapalnych w aksonach z czym można spotkać się w procesach neurodegeneracyjnych. Poprzez konwersję do prostaglandyny E₁ (PGE₁), GLA ma działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, antyproliferacyjne oraz obniżające poziom lipidów oraz miorelaksacyjne. Połączenie suplementacji ALA i GLA okazało się skutecznym narzędziem w zmniejszaniu objawów zespołu cieśni nadgarstka^[37]. ALA znajduje zastosowanie w leczeniu wielu zaburzeń charakteryzujących się przewlekłym stresem oksydacyjnym^[38]. Wykazano, że zmniejsza on peroksydację lipidów nerwów obwodowych i centralnego układu nerwowego, normalizuje produkcję jądrowych czynników transkrypcyjnych, takich jak NF- κ B, wywołany akumulacją wolnych rodników oraz poprawia lokalny przepływ krwi. Ponadto ALA zwiększa absorpcję tlenu i poprawia metabolizm struktur nerwowych ogólnie oraz zwiększa prędkości przewodzenia bodźców nerwowych^[39].

W ciągu ostatnich 2 dekad sposób leczenia pacjentów z objawami PChŻ uległ ogromnemu postępowi w porównaniu z poprzednim stuleciem, tradycyjnie opartym na

zabiegach chirurgicznych. Techniki wewnętrzne, od początkowo skleroterapii pianowej, różnych metod ablacji termicznej i nietermicznej, cechuje bardzo szybki rozwój i tendencja do coraz to mniej inwazyjnych technologii zapewniających większe bezpieczeństwo pacjentów. Zaburzenia czucia o charakterze parestezji i dyzestezji mogą mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentów i stają się czasami problemem większej wagi niż możliwy nawrót żylaków po operacji wewnętrznej, co stwarza konieczność poszukiwań w tym celu skutecznych środków leczniczych.

Piśmiennictwo:

1. Perrin M et al. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41, 117e125.
2. García-Madrid C, Pastor Manrique JO, Gómez-Bla-sco F, Planell ES. Update on endovenous radio-fre-quency closure ablation of varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 281-291.
3. Grzela T., Jawień A.: Epidemiologia Przewlekłej Niewydolności Żylnej. *Przewodnik Lekarza*. 2004, 8, 29-32.
4. Shepherd AC, Gohel MS, Lim CS, et al. Pain follo-wing 980-nm endovenous laser ablation and seg-mental radiofrequency ablation for varicose veins: a prospective observational study. *Vasc Endovascular Surg* 2010; 44: 212-216.
5. Proebstle TM, Vago B, Alm J, et al. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endove-nous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg* 2008; 47: 151-156.
6. Camci M, Harnoss B, Akkersdijk G. Effectiveness and tolerability of bipolar radiofrequency-induced ther-motherapy for the treatment of incompetent saphe-nous veins. *Phlebologie* 2009; 38: 5-11.
7. van den Bos RR, de Maeseneer MMG. Endovenous thermal ablation for varicose veins: strengths and we-aknesses. *Phlebolympology* 2012; 19(4): 163-169.
8. Beale RJ, Mavor AI, Gough MJ. Minimally invasive treatment for varicose veins: A review of endove-nous laser treatment and radiofrequency ablation. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3(4): 188-197.
9. Viarengo LMA, Viarengo G, Martins AM, Mancini MW, Lopes LM. Medium and long-term outcomes of endovenous treatment of varicose veins with a 1940nm diode laser: critical analysis and technical considerations. *J Vasc Bras*. 16(1):23-30.
10. Eidson JL, Shepherd LG, Bush RL. Aneurysmal dilata-tion of the great saphenous vein stump after endove-nous laser ablation. *J Vasc Surg*, 48 (2008), 1037-1039.

11. Timperman PE. Arteriovenous fistula after endovenous laser treatment of the short saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol*, 15 (2004), 625-627.
12. Dunst KD, Huemer GM, Wayand W, Shamiyeh A. Diffuse phlegmonous phlebitis after endovenous laser treatment of the greater saphenous vein. *J Vasc Surg*, 43 (2006), 1056-1058.
13. Gibson KD, Ferris BL, Polissar N, Neradilek B, Pepper D. Endovenous laser treatment of the short saphenous vein: Efficacy and complications. *J Vasc Surg*, 45 (2007), 795-803.
14. Kontothanassis D, Di Mitri R, Ferrari RS, Zambrini, Camporese G, Gerard JL, Labropoulos N. Endovenous laser treatment of the small saphenous vein. *J Vasc Surg*, 49 (2009), 973-979.
15. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011; 98: 1079-1087.
16. van den Bos RR, Malskat WSJ, De Maeseneer MG, et al. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus steam ablation (LAST trial) for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2014; 101(9): 1077-83.
17. Bishawi M, Bernstein R, Boter M, et al. Mechanochemical ablation in patients with chronic venous disease: A prospective multicenter report. *Phlebology* 2013; 29(6): 397-400.
18. Ramon, R.J.P., van Eekeren, RR., Boersma, D., Hellewijn, S., Werson, D., de Vries, JP., & Reijnen, M. Mechanochemical endovenous ablation for the treatment of great saphenous vein insufficiency. *J Vasc Surg: Venous and Lymphatic Disorders*, Vol. 2 (3), pp. 282 - 288.
19. Zubilewicz T, Terlecki P, Terlecki K. et al. Application of endovenous mechanochemical ablation (MOCA) with FlebogrilTM to treat varicose veins of the lower extremities: a single center experience over 3 months of observation. *Acta Angiol*, 4, 137-142.
20. McHugh, S.M., Leahy, A.L. What next after thermal ablation for varicose veins: non-thermal ablation?. *Surgeon*. 2014;12:237-238.
21. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 3 (2015), 2-7.
22. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*, 61 (2015), 985-994.
23. Mujadzic M., Ritter EF, Given KS. A Novel Approach for the Treatment of Spider Veins. *Aesthet Surg J*. 2015; 35(7): NP221-NP229.
24. Gonzalez-Zeh R, Armisen R, Barahone S. Endovenous laser and echo-guided foam ablation in great saphenous vein reflux: one-year follow-up results. *J Vasc Surg*. 2008;48:940-6.
25. Pasariello F. Post Ablation Superficial Thrombus Extension (PASTE) as a consequence of endovenous ablation. An up-to-date review. *Reviews in Vascular Medicine* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvm.2014.01.003>.
26. Huang, T.W., Chen, S.L., Bai, C.H. et al. The optimal duration of compression therapy following varicose vein surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013; 45: 397-402.
27. Coccheri, S., Scondotto, G., Agnelli, G., Aloisi, D., Palazzini, E., Zamboni, V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers, Thrombosis and Haemostasis, 2002; 87: 947-952.
28. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132(20): 1891-1897.
29. Andreozzi, G.M. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012; 12: 73-81.
30. Pannier F, Rabe E, Rits J, et al. Endovenous laser ablation of great saphenous veins using a 1470 nm diode laser and the radial fibre – follow-up after six months. *Phlebology* 2011; 26: 35-9.
31. Bhavani J, Lian LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016, v.57(2).
32. Lin JW, Chen JT, Hong CY, Lin YL, Wang KT, Yao CJ et al. Honokiol traverses the blood-brain barrier and induces apoptosis of neuroblastoma cells via an intrinsic bax-mitochondrion- cytochrome c-caspase protease pathway. *Neuro Oncol* 14(3): 302-314.
33. Li CY, Chao LK, Wang SC, Chang HZ, Tsai ML, Fang SH et al. Honokiol inhibits LPS-induced maturation and inflammatory response of human monocyte-derived dendritic cells. *J Cell Physiol* 226(9): 2338-2349.
34. Murakami Y, Kawata A, Seki Y, Koh T, Yuhara K, Maruyama T et al. Comparative inhibitory effects of magnolol, honokiol, eugenol and bis-eugenol on cyclooxygenase-2 expression and nuclear factor-kappa B activation in RAW264.7 macrophage-like cells stimulated with fibroblasts of *Porphyromonas gingivalis*. *In vivo* 26(6): 941-950.
35. Kochanowski J. Honokiol – potencjalne możliwości zastosowania w chorobach układu nerwowego. *Neurol Prakt*, 2017, 6: 1-4.
36. Keen H, Payan J, Allawi J, et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993;16:8-15.
37. Fan YY, Chapkin RS. Importance of dietary gammalinolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr* 1998; 128: 1411-1414.
38. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hageb TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1135-1146.
39. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 173-189.



dr n. med. Magdalena Jałowska

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

Leczenie grzybicy paznokci

Infekcje wywołane przez grzyby chorobotwórcze nadal stanowią poważny problem epidemiologiczny, terapeutyczny i społeczny. Zakażenia grzybicze skóry oraz jej przydatków należą do jednych z częstszych chorób infekcyjnych skóry. Mechanizm zakażenia ma charakter złożony. Istotna jest liczba komórek grzyba oraz jego wirulencja. Grzybice wywoływane są przez trzy grupy grzybów: dermatofity, grzyby drożdżopodobne oraz pleśniowe.

Etiopatogeneza grzybicy

Grzybice właściwe to zakażenia wywołane przez dermatofity. Wyróżnia się trzy rodzaje dermatofitów: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*. Ze względu na źródło pochodzenia dermatofity dzielimy na grzyby antropofilne, zoofilne oraz geofilne. Grzybice zoofilne u zwierząt przebiegają łagodnie, natomiast u ludzi wywołują zakażenia z nasilonym odczynem zapalnym, o przebiegu ostrym i głębokiej lokalizacji. Grzyby antropofilne częściej powodują grzybice powierzchowne, z mniejszą komponentą zapalną. Natomiast gatunki geofilne mają niewielkie znaczenie patogeniczne, występują głównie w glebie lub na warzywach. Uwzględniając lokalizację zmian chorobowych wyróżniamy następujące postaci kliniczne dermatofitoz: grzybicę skóry owłosionej głowy, grzybicę brody, grzybicę skóry gładkiej, grzybicę rąk, grzybicę stóp, grzybicę pachwin oraz grzybicę paznokci.

Grzybice wywołane przez grzyby drożdżopodobne nazywamy drożdżycami.

Wśród grzybów drożdżopodobnych największe znaczenie odgrywa *Candida albicans* oraz wywołująca łupież pstry i łojotokowe zapalenie skóry *Malassezia furfur*. Wiele gatunków *Candida* to saprofity skóry i błon śluzowych, które w sytuacjach obniżonej odporności wywołują zakażenia. Zwiększona wilgotność skóry, nadmierna potliwość, maceracja naskórka i miejscowe uszkodzenie skóry predysponują do rozwoju zakażeń drożdżakami. Na rozwój grzybicy wpływ mają też czynniki ogólnoustrojowe: przewlekła glikokortykosteroidoterapia, leczenie lekami immunosupresyjnymi, cytostatykami, przewlekła antybiotykoterapia, choroby współistniejące takie jak: AIDS, cukrzyca, zespół Cushinga, nadpotliwość, otyłość, niedoczynność tarczycy. Zakażenie drożdżakami może mieć charakter zawodowy, związany z pracą wymagającą częstego moczenia rąk, pracą w wilgotnym środowisku (wet work), niekiedy z obecnością czynników ułatwiających rozwój drożdżaków (duża zawartość cukru) lub w kontakcie z materiałem zakaźnym^[1]. Ple-

śnie (*Aspergillus niger*, *Scopularopsis brevicularis*, *Piedraia hortae*) w naszej strefie klimatycznej odgrywają jedynie marginalną rolę w patogenezie grzybic. Grzyby pleśniowe wywołują schorzenia zwane pleśnicami, głównie u osób z obniżoną odpornością, u ludzi starszych, z cukrzycą, z zaburzeniami krążenia oraz chorobą żyłkową podudzi.

Grzybica paznokci *Onychomycosis*

Większość grzybiczych zakażeń paznokci rozpoczyna się jako grzybica stóp, zmiany nieleczone powodują rozprzestrzenianie się choroby na paznokcie. Rzadko obserwuje się proces zlokalizowany w obrębie paznokci rąk bez zajęcia palców stóp. Grzybica jest jedną z najczęstszych chorób paznokci^[2]. Niektórzy badacze uważają, że stanowi prawie 50% wszystkich zmian chorobowych dotyczących płytki paznokciowej^[3,4,5]. Gupta i wsp.^[6] na podstawie dużego badania wykazali, że grzybica paznokci występowała u 6,5% badanych. Grzybica paznokci występuje u 10% ogólnej populacji, u 20% osób powyżej 60. roku życia i u 50% osób w wieku powyżej 70 lat^[7]. Najczęściej zajmuje paznokcie stóp, co jest związane z ich wolniejszym wzrostem^[5,7]. Do czynników ryzyka tego zakażenia zalicza się: płeć męską, starszy wiek, zaburzenia układu immunologicznego, częste urazy paznokci, choroby naczyń obwodowych, uprawianie sportu oraz cukrzycę^[5,8]. W ponad 99% wywołana jest przez dermatofity^[9]. Najczęstszą przyczyną choroby jest *T. rubrum*, ale zakażenie mogą też wywoływać grzyby drożdżakopodobne *Candida* oraz grzyby pleśniowe. W badaniu Szepietowskiego i wsp.^[2] 81,9% przypadków grzybicy paznokci wywołanych było przez dermatofity (52,4% przez *Trichophyton rubrum* i 24,5% *Trichophyton mentagrophytes*), 6,1% przez drożdżaki, i 3,8% pleśnie. Współistnienie grzybicy paznokci i grzybicy stóp autorzy stwierdzili u 33,8% przypadków. Najczęstszą formą grzybicy der-

matofitowej paznokci jest dystalna i boczna podpaznokciowa grzybica paznokci DLSO (*distal and lateral subungual onychomycosis*). Grzyby zajmują płytkę paznokciową od końca dystalnego lub bocznego i rosną w kierunku proksymalnym. Dają zazwyczaj brudnożółte zabarwienie paznokcia. Początkowo proces chorobowy może obejmować jedną płytkę paznokciową, ale z upływem czasu obserwuje się tendencję do uogólniania grzybicy. Poza DLSO wyróżniamy jeszcze powierzchowną grzybicę paznokci SO (*superficial onychomycosis*), proksymalną podpaznokciową grzybicę paznokci PSO, grzybicę paznokci dystroficzną.

Leczenie grzybicy paznokci

Leczenie miejscowe grzybicy paznokci jest wystarczające w przypadku łagodnej infekcji i zajęcia niewielkiej powierzchni płytki paznokciowej. Grzybica paznokci dotycząca co najmniej kilku palców wymagają włączenia leków doustnych. Obecnie dostępna jest duża liczba preparatów przeciwgrzybiczych do stosowania zewnętrznego. O wyborze leku zewnętrznego decyduje przede wszystkim nasilenie stanu zapalnego oraz morfologia zmian paznokciowych. W leczeniu miejscowym grzybicy paznokci zastosowanie znalazła 5-procentowa amorolfina, 8-procentowy cyklopiroks, w formie lakierów do paznokci, 1-procentowy bifonazol w 40-procentowym kremie mocznikowym oraz płyn zawierający chloromidazol z kwasem salicylowym.

Amorfolina wykazuje działanie grzybobójcze i grzybostatyczne. Hamuje syntezę steroli w ścianie komórkowej grzybów poprzez blokowanie 7,8-izomerazy oraz 14-reduktazy. Wskutek takiego działania w komórkach grzybów zmniejsza się zawartość ergosterolu i równocześnie gromadzą się nietypowe sferyczne sterole. Działa na różne rodzaje grzybów: drożdżaki, dermatofity, pleśnie i inne grzyby chorobotwórcze (*Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Coccidioides*, *Histoplasma*,

Sporothrix). Działa na bakterie *Actinomyces*. Stosowana miejscowo na płytkę paznokciową w postaci lakieru raz w tygodniu przenika do żyłka paznokcia. Wchłanianie ogólnoustrojowe jest bardzo małe i nawet długotrwale stosowanie leku w tej postaci nie prowadzi do kumulowania się amorolfiny w organizmie^[10].

Cyklopiroks jest lekiem stosowanym wyłącznie miejscowo. Mechanizm działania polega na hamowaniu transportu leucyny do wnętrza komórki. Tworzy chelaty z jonami żelaza i glinu, powodując unieczynnienie enzymów zależnych od tych metali, głównie cytochromów, katalaz, i peroksydaz, co w następstwie utrudnia transport jonów przez błony cytoplazmatyczne drobnoustrojów oraz dezorganizuje ich struktury wewnątrzkomórkowe^[11]. Cyklopiroks hamuje kaskadę kwasu arachidonowego, w tym syntezę leukotrienu B₄ oraz prostaglandyny E₂ w granulocytach wielojądrzastych, wykazując działanie przeciwzapalne. Dodatkowo powoduje uszkodzenie błony komórkowej i utratę jonów potasu z wnętrza komórki. Badania doświadczalne wykazały, że cyklopiroks siłą działania przeciwzapalnego nie tylko przewyższa pozostałe leki przeciwgrzybicze, ale również hydrokortyzon, będący najsłabszym miejscowo działającym kortykosteroidem^[11]. Działa na grzyby rodzaju: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Sporothrix*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Philophora*, *Malassezia* i inne, a także bakterie Gram-dodatnie (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), Gram-ujemne (*Escherichia spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.*), *Mycoplasma* i inne^[10]. W leczeniu grzybicy paznokci stosowana jest forma lakieru, który łatwo penetruje płytkę i umożliwia przenikanie substancji czynnej.

Bifonazol i 40% mocznik (preparat w kremie) stosuje się 7-14 dni lub do czasu ablacji płytki paznokciowej, leczenie zwykle kontynuuje się kremem z bifonazolem przez

4-6 tygodni aż do całkowitego odrostu płytki paznokciowej^[12].

Chlormidazol jest skuteczny wobec wielu gatunków dermatofitów, drożdżaków oraz innych grzybów chorobotwórczych. Chlormidazol jest substancją szczególnie skuteczną w przypadku grzybów z rodzaju *Epidermophyton*, *Trichophyton* *Microsporum*, ale również w przypadku zakażeń wywołanych przez rodzaj *Aspergillus* *Candida* oraz *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans* i *Torulopsis glabrata*. Chlormidazol wykazuje również działanie przeciwbakteryjne – działa bakteriostatycznie na bakterie Gram-dodatnie, m. in. *Streptococcus pyogenes* oraz *Bacillus subtilis*^[13]. Działanie chlormidazolu prowadzi do zahamowania syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Błona komórkowa ulega uszkodzeniu, czego konsekwencją jest śmierć komórki grzyba. Zawarty w preparacie kwas salicylowy wykazuje działanie bakteriostatyczne, grzybobójcze i keratolityczne, nasilając działanie chlormidazolu^[14]. Zmieniony chorobowo obszar należy pędzlować płynem 2-3 razy na dobę. Preparat możemy nanosić na paznokcie, ale także na okolice przypaznokciowe oraz grzybicę stóp z nadmiernym rogowaceniem. Znalazł zastosowanie zarówno w leczeniu grzybicy, jak i zakażeń bakteryjnych paznokci. Leczenie miejscowe jest często bardzo dobrym uzupełnieniem terapii ogólnej, w szczególności w przypadkach nasilonej onycholizy, kiedy penetracja leków stosowanych ogólnie jest słabsza.

Obecnie w terapii ogólnej grzybicy paznokci zastosowanie znalazł itraconazol, fluconazol oraz terbinafina^[15]. Wybierając terapię ogólną należy uwzględnić patogen wywołujący zakażenie, ogólny stan zdrowia pacjenta oraz przyjmowane przez niego leki z powodu współistniejących chorób.

Związkiem stosowanym w leczeniu grzybicy paznokci jest itraconazol. Należy do azoli, grupy syntetycznych leków przeciwgrzybiczych, stosowanych od końca lat 60.

ubiegłego wieku. Zakres działania tych leków jest bardzo szeroki i obejmuje większość grzybów patogennych u ludzi. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu enzymu 14- α -desmetylasy sterolu, co doprowadza do zmniejszenia ilości ergosterolu w błonie komórkowej grzyba, dzięki czemu dochodzi do akumulacji jego prekursorów. Efektem tej przemiany jest zmiana funkcji i struktury błony komórkowej grzyba. Miejsce działania azoli to białko hemu cytochromu P-450. Są to leki bezpieczne i skuteczne, jednak częste ich stosowanie doprowadziło do pojawienia się szczepów opornych. Itrakonazol swoiście hamuje układ cytochromu CYP3A4, przez co może powodować zwiększenie stężenia w osoczu innych leków. Istnieje cała lista preparatów, których przyjmowanie jest niedozwolone w terapii łącznej z itrakonazolem. Przeciwwskazaniem do zastosowania leku jest zastoinowa niewydolność serca z klinicznymi cechami dysfunkcji komorowej aktualnie występująca lub w wywiadzie. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z czynną chorobą wątroby, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych oraz u chorych narażonych uprzednio na działanie leków hepatotoksycznych. Ostrożnie należy stosować lek u chorych z niewydolnością nerek, w tym przypadku konieczne może być zmniejszenie zalecanej dawki. Itrakonazol wykazuje szersze niż terbinafina spektrum działania obejmującego zarówno dermatofity, grzyby drożdżopodobne i grzyby pleśniowe^[9]. Poziom terapeutyczny itrakonazolu w płytce paznokciowej utrzymuje się nawet do 9 miesięcy od zakończenia terapii. Stwarza to możliwość zastosowania leku w terapii pulsowej. Lek podaje się w dawce 400 mg/dz. (200 mg 2 razy dziennie) przez 7 dni (puls). W przypadku grzybicy paznokci rąk stosuje się 2 pulsy, grzybicy paznokci stóp trzy pulsy. U osób starszych i palących tytoń terapię można zwiększyć o dodatkowy puls. Odstęp między poszczególnymi pulsami wynosi trzy tygodnie^[18].

W leczeniu grzybicy paznokci możemy zastosować fukonazol. Należy on do azoli „starszej generacji”, jest aktywny wobec dermatofitów oraz wobec drożdżaków z rodzaju *Candida* (z wyjątkiem *C. krusei* i *C. glabrata*), *Cryptococcus* oraz w stosunku do *Malassezia*. Flukonazol stosujemy w dawce 150–450 mg raz w tygodniu przez 6–12 miesięcy^[11,18]. Gupta i wp.^[20] w przypadku grzybicy paznokci zalecają stosowanie flukonazolu w dawce 150 mg na tydzień przez 6 miesięcy i dłużej.

Terbinafina jest skuteczna wobec wielu gatunków dermatofitów, w znacznie mniejszym stopniu wobec pleśni, drożdżaków i niektórych innych grzybów chorobotwórczych. Wykazuje działanie grzybobójcze przez co jest skuteczna w leczeniu przewlekłych zakażeń dermatofitowych. Działanie terbinafiny, prowadzi do zahamowania syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Błona komórkowa ulega uszkodzeniu, czego konsekwencją jest śmierć komórek grzyba. Terbinafina działa przez hamowanie epoksydazy skwalenu w ścianie komórek grzybów. Po podaniu miejscowym na skórę terbinafina osiąga duże stężenie w warstwie rogowej naskórka.^[16] Zaletą terbinafiny jest niski potencjał wchodzenia w interakcję z innymi lekami^[16]. Zwykle podawana jest w dawce 250 mg/dz. przez 6 tyg. w przypadku zajęcia paznokci rąk i 12 tyg. w przypadku grzybicy paznokci stóp^[16,17,18]. Lek ten jest dobrze tolerowany. Najczęstsze objawy uboczne występują ze strony układu pokarmowego i dotyczą 10% pacjentów^[9]. Terbinafinę możemy stosować u dzieci już od 2. roku życia w dawce 62,5 mg/dobę przy masie ciała do 20 kg i 125 mg/dobę przy masie ciała 20–40 kg. Okres leczenia jest taki sam jak u dorosłych^[19].

Leczenie ogólne jest najskuteczniejszym sposobem leczenia grzybicy paznokci. Badania pogładowe wykazały 76% skuteczności w leczeniu grzybicy paznokci w przypadku zastoso-

wania terbinafiny, 63% skuteczności itrakonazolu stosowanego w terapii pulsowej i 59% w przypadku terapii ciągłej oraz 48% skuteczności w przypadku flukonazolu^[7]. Leczenie miejscowe grzybicy paznokci było zdecydowanie mniej skuteczne. Jeżeli grzybica paznokci spowodowana jest przez dermatofity największą efektywność w terapii wykazuje terbinafina^[15].

U chorych z rozległą grzybicą paznokci, u osób w starszym wieku oraz w przypadku niepowodzeń wcześniej prowadzonej terapii lekami doustnymi, korzystne jest zalecenie terapii skojarzonej^[18]. Najczęściej łączymy doustne leki przeciwgrzybicze z preparatami aplikowanymi miejscowo na płytkę paznokciową. Ponieważ 99% grzybicy paznokci wywołanej jest przez dermatofity, najbardziej zasadne wydaje się zastosowanie itrakonazolu lub terbinafiny doustnie w połączeniu z lekiem miejscowym. W przypadku znacznej hyperkeratozy paznokci stosujemy miejscowo preparaty przeciwgrzybicze z kwasem salicylowym lub dużym stężeniem mocznika. Rozmięczają one keratynę zakażonego paznokcia, ułatwiając usunięcie zmienionych chorobowo warstw.

W niektórych przypadkach grzybicy paznokci dodatkowe, mechaniczne-chirurgiczne usuwanie paznokci może być przydatne w nasilonej onycholizie, bocznej (lateralnej) postaci grzybicy paznokci, pogrubienia paznokcia powyżej 4 mm oraz silnych dolegliwościach bólowych. Po usunięciu płytki paznokciowej podajemy codziennie doustnie itrakonazol lub terbinafinę przez miesiąc po zabiegu, ale również stosujemy leczenie miejscowe do czasu całkowitego odrośnięcia płytek paznokciowych.

Podsumowanie

Zwykle grzybica paznokci poprzedzona jest grzybicą stóp, dlatego niezwykle istotne jest szybkie i skuteczne leczenie zakażeń grzybiczych skóry. Istotny jest również umiędzynarodowiony dobór właściwego leku przeciwgrzybi-

czego, z uwzględnieniem zakresu działania, działań niepożądanych, toksyczności i interakcji z innymi lekami. Większość grzybic paznokci spowodowanych jest dermatofitami, a wysoką skuteczność w tym przypadku wykazuje itrakonazol lub terbinafina. Bardzo ważne jest postępowanie profilaktyczne zapobiegające nawrotom i rozwojowi zakażeń grzybiczych skóry.

Piśmiennictwo:

1. Marek K., Choroby zawodowe, PZWL Warszawa 2003, s. 525-526.
2. Szepietowski JC I, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E; Onychomycosis Epidemiology Study Group. Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients. *Arch Dermatol.* 2006 Oct;142(10):1279-84.
3. Effendy I., Lecha M., Feuilhade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R.: European Onychomycosis Observatory.: Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005, 19: 8-12.
4. Faergemann J., Baran R.: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003, 149: 1-4.
5. Baran W., Batorycka A., Baran E.: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu grzybicy paznokci. *Post. Dermatol. Alergol.* 2006, 23(3): 105-110.
6. Gupta A.K., Jain H.C., Linde C.W. i wsp.: Prevalance and epidemiology of onychomycosis In patients visiting physicians' office: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43, 244-248.
7. Westerberg DP I, Voyack MJ I Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2013 Dec 1;88(11):762-70.
8. Baran R., Kaoukhov A.: Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005, 19: 21-29.
9. Braun-Falco: Dermatologia. T. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011: 444-448.
10. Baza leków Medycyny Praktycznej http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4607 (stan na dzień 2.3.2018).
11. Rup E., Jagielski T. I, Macura A. 2, Bielecki J., Charakterystyka grzybów z rodzaju *Malassezia*. II. Aspekty kliniczne. *Post. Mikrobiol.*, 2013, 52, 3, 307-314.
12. Adamski Z., Deja M., Leczenie grzybic skóry. Zakażenia 2007. I.
13. https://www.pfm.pl/index_lekow/leki/leki-przeciwgrzybicze/polfungicid/D01/2310 (stan na dzień 2.3.2018).
14. <https://bazalekow.mp.pl/leki/41623,Polfungicid-plyn-do-stosowania-na-skore-1> (stan na dzień 2.2.2018).
15. de Sá DC I, Lamas AP, Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(1):17-36.
16. Darks MJ I, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):39-65.
17. Kaszuba A.: Leczenie chorób skóry. Elsevier Urban&Partner Wrocław 2009.
18. Maleszka R, Adamski Z, Szepietowski J, Baran E. Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2015, 102, 305-315.
19. Darks MJ I, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):39-65.
20. Gupta AK I, Drummond-Main C, Paquet M. Evidence-based optimal fluconazole dosing regimen for onychomycosis treatment. *J Dermatolog Treat.* 2013 Feb;24(1):75-80. doi: 10.3109/09546634.2012.703308. Epub 2012 Jul.



lek. Anna Gawdzik
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek
Szepietowski

Pimafucort – wieloletnie doświadczenie kliniczne w terapii szerokiego zakresu dermatoz

Zakażenia skóry są częstą przyczyną wizyt u dermatologów i lekarzy medycyny rodzinnej^[1]. Ze względu na etiologię, zakaźne choroby skóry dzielimy na bakteryjne, grzybicze, wirusowe oraz zakażenia mieszane. Te ostatnie stanowią często wyzwanie terapeutyczne i są wskazaniem do stosowania preparatów złożonych.

Do czynników sprzyjających zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym zaliczamy: współistniejące zaburzenia metaboliczne, młody bądź podeszły wiek, stany immunosupresji wrodzone lub nabyte, w tym jatrogenne, związane m. in. ze steroidoterapią lub stosowaniem leków cytostatycznych i immunomodulujących^[1,2].

Leki te znalazły zastosowanie również w terapii chorób skóry o etiologii zapalnej lub alergicznej. Czynnikiem predysponującym do zakażeń są także zmiany skórne oraz zaburzenia bariery naskórkowej w przebiegu dermatoz^[2]. Świąd, który jest częstym objawem subiektywnym towarzyszącym chorobom skóry, jest kolejnym, niezależnym czynnikiem ryzyka wtórnej infekcji^[3]. Skuteczna terapia polega na jednoczesnym zwalczaniu stanu zapalnego, świądu i współistniejącego nadkażenia.

Pimafucort jest lekiem złożonym, w którego skład wchodzi: hydrokortyzon, neomycyna oraz natamycyna. Szerokie spektrum działania zapewnia wysoką skuteczność w przypadku zakażeń mieszanych, a także w terapii pierwotnie zapalnych dermatoz, powikłanych wtórną infekcją bakteryjną i/lub grzybiczą^[3]. Lek znajduje zastosowanie również na etapie leczenia empirycznego, gdy nie mamy pewności co do etiologii zmian skórnych. W przypadkach błędnego zastosowania każdego z tych składników w monoterapii często można spodziewać się zaostrzenia procesu chorobowego lub przewlekłego i nietypowego przebiegu infekcji miejscowych (*tinea incognita*, *impetigo incognito*)^[3], natomiast połączenie wyżej wymienionych substancji leczniczych może mieć korzystne działanie miejscowe.

Miejscowe glikokortykosteroidy w monoterapii pierwotnie zapalnych dermatoz są

stosowane z powodzeniem od 1952 r.^[4] Hydrokortyzon, wchodzący w skład preparatu *Pimafucort*, należy do grupy I według europejskiej klasyfikacji kortykosteroidów stosowanych miejscowo. Wykazuje słabe działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe oraz łagodzi obrzęk poprzez zmniejszenie przepuszczalności naczyń. Spośród dostępnych preparatów złożonych *Pimafucort* zawiera najslabszy glikokortykosteroid, co ma znaczenie w przypadku występowania zmian skórnych u dzieci, zlokalizowanych w zgięciach i fałdach skóry oraz w okolicach anogenitalnych^[3]. Do powikłań terapii należy zaliczyć zwiększenie podatności na infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze poprzez osłabienie funkcji ochronnych bariery naskórkowej^[2]. Ryzyko wystąpienia powyższych zaburzeń jest tym większe, im silniej działający preparat oraz im dłuższy czas terapii^[3]. W wielu dermatozach nie warto stosować mocniejszych sterydów ze względu na możliwość powikłań. Znaczenie ma również wiek pacjenta – zarówno w młodym jak i podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych^[2,3]. Efekt przeciwzapalny, przy jednoczesnym ograniczeniu współistniejącego wtórnego nadkażenia bakteryjnego, możemy uzyskać stosując preparat wzbogacony o antybiotyki.

Neomycyna należy do grupy aminoglikozydów. Wywiera działanie bakteriobójcze poprzez hamowanie syntezy białek bakteryjnych. Znalazła zastosowanie w leczeniu miejscowym wykazując aktywność przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, zwłaszcza *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. i *Proteus* sp., prątkom gruźlicy oraz *Staphylococcus* sp. Można ją stosować także w monoterapii. W minimalnym stopniu przenika do organizmu przez skórę nieuszkodzoną, natomiast stosowanie leku doustnie może wiązać się z ryzykiem powikłań ogólnoustrojowych, takich jak ototoksyczność czy nefrotoksyczność^[4]. Ponadto, należy przestrzegać schematu dawko-

wania, aby nie dopuścić do powstania szczepów opornych. Neomycyna stosowana w monoterapii może zwiększyć podatność na infekcje grzybicze poprzez osłabienie naturalnych mechanizmów obronnych, między innymi z powodu zaburzeń w składzie mikrobiomu skóry oraz poprzez miejscowy wzrost pH^[6,7]. Dodatek natamycyny, substancji należącej do antybiotyków przeciwgrzybiczych z grupy polienów, poszerza spektrum działania preparatu *Pimafucort* o grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* oraz niektóre pleśnie (*Aspergillus* sp., *Cephalosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*), grzyby dimorficzne, a także na pierwotniaki, m. in. *Trichomonas vaginalis*. Spośród wszystkich antybiotyków polienowych natamycyna posiada najszerszy zakres działania miejscowego., wykazuje również szersze spektrum niż przedstawiciel leków azolowych, klotrimazol, którego działanie ogranicza się do grzybów drożdżopodobnych i dermatofitów^[3]. Ponadto nie powoduje narastania oporności w przeciwieństwie do neomycyny^[8]. Natamycyna wytwarzana jest przez *Streptomyces natalensis*. Wykazuje działanie grzybobójcze poprzez integrację ze sterolami ściany komórkowej grzyba i zmianę jej przepuszczalności. Po podaniu doustnym prawie nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Zastosowana miejscowo na skórę lub błony śluzowe również nie ulega wchłonięciu.

Połączenie wyżej wymienionych substancji w preparacie złożonym (*Pimafucort*) jest znane od ponad 40 lat^[7]. Lek występuje w dwóch formach: krem jest odpowiedni w przypadku stanów ostrych i podostrych, a także zmian w obrębie skóry owłosionej i fałdów skórnych, natomiast maść jest preferowana w przypadku zmian z towarzyszącym wysuszeniem, złuszczeniem lub pękaniem skóry^[9]. Stosowany 2–4 razy na dobę, maksymalnie przez 14 dni wykazuje dobry profil bezpieczeństwa^[3,7].

Wtórne zakażenia skóry są częstym powikłaniem i elementem patogenezy zaostrzeń

atopowego zapalenia skóry. Zwiększona podatność na infekcje u tych pacjentów wynika z pierwotnego defektu bariery naskórkowej związanego z genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem składu naturalnego czynnika nawilżającego (NMF), defektem receptorów, komórek bądź substancji biorących udział w mechanizmach wrodzonej odporności^[2]. Powyższe czynniki sprzyjają kolonizacji drobnoustrojami pełniącymi rolę superantygenów. Do najczęściej wymienianych zaliczamy toksyny gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) oraz grzyby m. in. *Trichophyton rubrum*, *Malassezia* sp. i *Candida* sp. Za ich pośrednictwem dochodzi do alergizacji i nasilenia stanu zapalnego co wywołuje dalsze uszkodzenie bariery naskórkowej w mechanizmie błędnego koła. Dużą rolę odgrywa również świąd i odruch drapania^[3]. Złożona patogenezą zaostreżeń AZS będąca najczęściej wypadkową współistniejącego stanu zapalnego i wtórnej infekcji bakteryjnej, grzybiczej lub mieszanej, często wymusza na lekarzu konieczność uzupełnienia terapii podstawowej miejscowym glikokortykosteroidem o lek przeciwbakteryjny i/lub przeciwgrzybiczy. Połączenie hydrokortyzonu, neomycyny i natamycyny jest dobrym wyborem, szczególnie w przypadku wtórnej infekcji grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju *Candida*^[2,3]. W przypadku stosowania leku *Pimafucort* należy mieć na uwadze możliwość występowania alergii kontaktowej na kortykosteroidy grupy A, do których należy hydrokortyzon. Substancją wykorzystywaną w diagnostyce nadwrażliwości jest 21-piwalan tiksokortolu. Według różnych autorów alergia występuje u 0,2-4,5% populacji europejskiej^[10]. Substancją uczulającą jest również siarczan neomycyny. Alergia na siarczan neomycyny dotyczy 1% populacji europejskiej^[11]. Wykrycie nadwrażliwości na powyższe substancje jest możliwe przy pomocy naskórkowych testów płatkowych.

Pimafucort znajduje zastosowanie w zakażeniach mieszanych w monoterapii lub jako

uzupełnienie leczenia ogólnego. Ze względu na aktywność natamycyny głównie przeciwko grzybom drożdżopodobnym z rodzaju *Candida* lek można stosować w drożdżycy wyprzeczniowej fałdów skórnych przebiegającej ze znacznym stanem zapalnym^[3,12,13]. Choroba najczęściej dotyczy skóry w okolicy podpiersiowej, pachwinowej, szpary międzypaśladkowej oraz w przestrzeniach międzypalcowych stóp^[6]. Lek może okazać się pomocny również w przypadku drożdżakowego zapalenia mieszków włosowych, które wymaga różnicowania z ropnym gronkowcowym zapaleniem mieszków^[12] oraz w drożdżycy wałków paznokciowych, która może współistnieć z zakażeniem bakteryjnym^[3,12,13]. Ponadto znajduje zastosowanie w drożdżakowym zapaleniu żołądki i napletka, a także w drożdżycy sromu i pochwy^[12]. Kandydoza jest najczęstszą przyczyną zapaleń skóry i błon śluzowych okolicy narządów płciowych^[13]. Może rozwinąć się na podłożu zmian w przebiegu liszaja twardzinyowego, pemfigoidu pęcherzowego lub zespołu Behçeta sprawiając często trudności diagnostyczne^[12]. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić infekcje bakteryjne oraz zakażenie rzęsistkiem pochwowym^[12]. Szerokie spektrum działania *Pimafucortu* pozwala na zastosowanie leku również w tych schorzeniach.

Kolejnym wskazaniem do stosowania *Pimafucortu* jest pieluszkowe zapalenie skóry będące przyczyną ok. 20% wizyt w poradniach dermatologicznych dzieci poniżej pierwszego roku życia. Szczyt zachorowań przypada najczęściej między 9. a 12. miesiącem życia, a w pierwszych czterech tygodniach życia dziecka dotyczy nawet 25% noworodków^[14,15]. Obraz kliniczny obejmuje zmiany rumieniowo-złuszczające w okolicy pieluszkowej. W przypadku pieluszkowego zapalenia skóry o łagodnym przebiegu często wystarczające jest postępowanie niefarmakologiczne polegające na zapewnieniu kontaktu z powietrzem, pielęgnacji z zastosowaniem emolientów oraz odpowiednio częstej zmia-

nie pieluszek^[14,15]. W postaci o ciężkim przebiegu dodatkowo stwierdza się obecność grudek, krost i nadżerek na podłożu rumieniowym, zmiany często są bolesne, swędzące, powodują znaczny dyskomfort. Sprzyja im przebyta antybiotykoterapia, biegunka, zaburzenia funkcji bariery naskórkowej, pierwotne bądź nabyte na skutek nieprawidłowej pielęgnacji. Podłożem choroby często jest alergiczne kontaktowe zapalenie skóry wywołane kosmetykami co uzasadnia konieczność terapii miejscowymi glikokortykosteroidami. Uszkodzenie bariery naskórkowej sprzyja wtórnej infekcji grzybami drożdżakopodobnymi z rodzaju *Candida*, co wskazuje na przydatność w terapii miejscowych preparatów przeciwgrzybiczych^[3,16]. Możliwe jest również zliszczanie zmian często wymagające dołączenia antybiotyku miejscowego.

Preparatem, którego zakres terapeutyczny obejmuje wszystkie powyższe czynniki jest *Pimafucort*. Jego stosowanie powinno być ściśle ograniczone do przypadków o ciężkim przebiegu, ze współistniejącym zakażeniem. Opisywano przypadki jatrogennego zespołu Cushinga u dzieci po zastosowaniu glikokortykosteroidu miejscowego, jednak przyczyną był silnie działający steroid^[5]. Do 12. r.ż. powinno się unikać podawania silnych kortykosteroidów^[3]. Hydrokortyzon zawarty w leku *Pimafucort*, według opinii ekspertów, można stosować bezpiecznie u dzieci^[3].

Preparat znalazł zastosowanie nie tylko w dermatologii. W literaturze istnieją doniesienia o przydatności preparatu *Pimafucort* w stomatologii w leczeniu aft, szczególnie w przypadkach nawracających, rozległych i trudno gojących się^[17, 18].

Podsumowanie

Szerokie spektrum działania oraz bezpieczeństwo terapii lekiem *Pimafucort*, potwierdzone wieloletnim doświadczeniem, warunkują możliwość zastosowania leku w wielu

dermatozach. Do głównych wskazań zaliczamy zakażenia skóry o etiologii mieszanej oraz wtórne infekcje skóry zmienionej w przebiegu chorób alergicznych bądź zapalnych, odpowiadających na leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami. Zastosowanie preparatu złożonego jest szczególnie przydatne u pacjentów, u których obraz kliniczny nie jest jednoznaczny i jako przyczynę zmian skórnych podejrzewamy etiologię wieloczynnikową.

Piśmiennictwo:

1. Ramakrishnan K., Salinas R.C., Agudelo Higuera N.I. Skin and soft tissue infections. American Family Physician, 2015; 92 (6): 474-483.
2. Nowicki R. Leczenie infekcji skóry w atopowym zapaleniu skóry. Forum Medycyny Rodzinnej, 2010; 5: 323-329.
3. Szepietowski J., Kaszuba A., Placek W., Gliński W. Praktyczne implikacje dotyczące stosowania miejscowych preparatów złożonych zawierających kortykosteroid w leczeniu chorób powikłanych zakażeniem bakteryjnym i/lub grzybiczym – opinia ekspercka. Dermatol. Klin., 2009; 11: 109-112.
4. Braun-Falco O., Plewig F., Wolf H.H., Burgdorf W.H.C. Dermagologia. T.I. Czelej, Lublin 2017.
5. Yalçın Tüzün Y., Wolf R., Bağlam S., Engin B. Diaper (napkin) dermatitis: A fold (intertriginous) dermatosis Clinics in Dermatology 2015; 33: 477-482.
6. Metin A., Dilek N., Demirseven D.D. Fungal infections of the folds (intertriginous areas) Clinics in Dermatology 2015; 33: 437-447.
7. Baran E., Baran W. Pimafucort. Nowe spojrzenie na dobrze znany lek. Mikologia Lekarska, 2011; 18: 100-101.
8. Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. J Appl Microbiol. 2014; 117(3): 611-617.
9. Charakterystyka produktu leczniczego preparatu Pimafucort.
10. Lutz M.E., R.A. el-Azhary, Gibson L.E. et al. Contact hypersensitivity to tixocortol pivalate. Journal of the American Academy of Dermatology, 1998; 38: 691-695.
11. Menezes de Pádua C.A., Schnuch A. et al. Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. Pharmacoevidemiology & Drug Safety, 2005; 14 (10): 725-733.
12. Kaszuba A., Maj J. Praktyka Dermatologiczna. Termedia, Poznań, 2016.
13. Maleszka R., Adamski Z., Szepietowski J., Baran E. Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegląd dermatologiczny, 2015; 102: 305-315.
14. Cohen B. Differential diagnosis of diaper dermatitis. Clinical Pediatrics, 2017; 56: 165-225.
15. Klunk C, Domingues E, Wiss K, An update on diaper dermatitis. Clinics in Dermatology (2014) 32, 477-487.
16. Adamska K., Adamski W., Wachal M. Jak leczyć zakażenia grzybicze u chorych na atopowe zapalenie skóry? Dermatologia po dyplomie, 2015; 3.
17. Tyszkiewicz I, Kozłowski Z. Współczesne poglądy na temat leczenia aft nawracających – przegląd piśmiennictwa. Dental Forum, 2015; 1: 83-88.
18. Górka R., Grzymała-Siedlecka M.: Pimafucort in the treatment of recurrent aphthae. Czas Stomatol., 1980, 33, 369-371.



lek. Igor A. Bednarski¹

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak^{1,2}

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt^{1,2}

¹Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Rola kwasu azelainowego w leczeniu skojarzonym trądziku pospolitego

Trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris* – AV) jest jedną z najczęściej występujących chorób w codziennej praktyce dermatologicznej, która mimo swojej powszechności bywa dużym wyzwaniem klinicznym. Ze względu na fakt, że trądzik jest chorobą przewlekłą i może utrzymywać się przez lata, paradygmatem terapeutycznym jest stosowanie bezpiecznego i skutecznego długotrwałego leczenia.

Biorąc pod uwagę coraz częstsze występowanie bakterii opornych na antybiotyki oraz wagę konsekwencji tegoż trendu, preferowaną formą terapii miejscowej trądziku jest kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania. Istnieje wiele różnych opcji leczenia miejscowego, które można stosować w zależności od ciężkości choroby i odpowiedzi terapeutycznej pacjentów. Chociaż antybiotyki odgrywają istotną rolę w leczeniu trądziku, nie powinny być stosowane w monoterapii, a długie cykle stosowania antybiotyków są odradzane^[1].

Brak wprowadzania do obrotu nowych antybiotyków i ich powszechne nadużywanie przez lekarzy wszystkich specjalności, prowadzące w rezultacie do rozwoju bakterii opornych na antybiotyki powoduje, że mamy do czynienia z zagrożeniem na poziomie globalnym. Niedawne dane opublikowane przez *Centre of Diseases Control* wskazują, że tylko w samych Stanach Zjednoczonych około 23000 zgonów jest wynikiem infekcji wielolekoopornymi szczepami bakterii. Trend ten przybiera na sile, o czym świadczyć może powstawanie

oporności na antybiotyki tzw. ostatniej szansy, m.in. kolistynę^[2].

W świetle powyższych danych, pozycja lekarzy dermatologów wydaje się być szczególnie. Według danych amerykańskich dermatologów stanowiąc zaledwie 1% całej populacji lekarzy, odpowiadają za wystawianie ok. 4,9% wszystkich recept na antybiotyki, z czego większość stanowią te stosowane w leczeniu trądziku pospolitego. Dlatego też coraz częściej podkreśla się wagę leczenia trądziku opartą o terapie skojarzone, sugerując także odchodzenie od monoterapii antybiotykowych^[3].

Trądzik jest chorobą o etiologii wieloczynnikowej, na której obraz kliniczny składa się powstawanie zarówno wykwitów niezapalnych (otwartych i zamkniętych zaskórników, mikrozaskórników i czopów w mieszkach włosowych) i zapalnych (grudek, krost, ropni i stwardniałych guzków). W jego etiopatogenezie wyróżnia się kilka procesów, m.in. kolonizację skóry bakteriami *Propionibacterium acnes*, nasiloną odpowiedź zapalną, nadmierne wydzielanie sebum i nieprawidłowe rogowacenie. Proces zapalny jest szczególnie ważny w przypadku zespołów chorobowych, z ciężkim ogólnoustrojowym stanem zapalnym współistniejącym z opornym na leczenie trądzikiem, m.in. rzadkiego genetycznego zespołu PAPA (piodermii zgorzelinowej, jałowego zapalenia stawów, trądziku) czy też zespołu SAPHO (zapalenie błony maziowej stawów, trądzik, krostkowica dłoni i podeszew, hyperostoz i zapalenie kości)^[1].

Jak wykazują najnowsze badania, trądzik może być z powodzeniem leczony przy użyciu podejścia wielolekowego, z naciskiem na jego mechanizmy patogenetyczne. Chociaż trądzik nie jest spowodowany nadmierną kolonizacją przez *Propionibacterium acnes*, antybiotyki od dawna odgrywały główną rolę w terapii trądziku i często były stosowane w monoterapii. Do najczę-

stszych antybiotyków ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu trądziku należą tetracykliny (tetracyklina, doksycyklina, minocyklina, lomecyklina) i makrolidy (erytromycyna), rzadziej linkozamidy (klindamycyna). Uważa się, że działanie terapeutyczne antybiotyków podawanych układowo wynika przede wszystkim z ich właściwości przeciwwzapalnych, co w szczególności dotyczy tetracyklin. Spośród miejscowych antybiotyków zastosowanie znajdują klindamycyna i erytromycyna^[4].

Ogólnoustrojowe i miejscowe nadużywanie antybiotyków w leczeniu trądziku doprowadziło do zmiany wzorców oporności *Propionibacterium acnes*. Podczas gdy w latach 70. ok. 20% szczepów *Propionibacterium acnes* wykazywało oporność na antybiotyki, obecnie mówi się, że jest to około 2/3 szczepów. Biorąc pod uwagę ryzyko związane z używaniem antybiotyków, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu tej klasy leków podczas leczenia trądziku i w miarę możliwości rozważyć ich wykorzystanie w terapii skojarzonej. Jednym z lepszych i mającym uzasadnienie kliniczne leków, które mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym, również wspólnie z antybiotykami jest kwas azelainowy. Kwas azelainowy, będący produktem ubocznym metabolizmu grzybni *Malassezia*, po raz pierwszy zwrócił uwagę dermatologów jako czynnik hipopigmentacyjny, co zainspirowało naukowców do badań nad jego zastosowaniem w leczeniu przebarwień. Mechanizm działania kwasu azelainowego obejmuje zmniejszenie namnażania *Propionibacterium acnes*, normalizację rogowacenia i bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie wytwarzania rodników ponadtlenkowych przez neutrofile, co sprawia, że jest dobrym wyborem w przypadku leczenia trądziku pospolitego.

Dotychczasowe badania wykazały, że 20% kwas azelainowy w kremie jest sku-

teczny w redukcji wykwitów zapalnych i niezapalnych w trądziku, a jego działanie jest porównywalne do innych miejscowych sposobów terapii – 0,05% tretynoiny w kremie, 10% nadtlenku benzoilu w żelu i 2% erytromycyny w maści. W badaniu z udziałem 289 pacjentów z trądzikiem zaskórnikowym kwas azelainowy okazał się tak samo skuteczny jak tretynoina w 0,05% kremie w zmniejszaniu liczby zaskórników^[5]. Podobne wyniki odnotowano w badaniu na 306 pacjentach z trądzikiem grudkowo-krostkowym porównującym skuteczność kwasu azelainowego i erytromycyny^[6] – w tym wypadku istotną poprawę kliniczną zaobserwowano u 72% pacjentów leczonych kwasem azelainowym, a tylko u 67% pacjentów leczonych erytromycyną. Oprócz swojej skuteczności, kwas azelainowy ma wysoki profil bezpieczeństwa i cechuje się niewielką ilością działań niepożądanych, przebiegających najczęściej pod postacią rumienia oraz łuszczenia się skóry^[6].

Chociaż kwas azelainowy jest skuteczny w monoterapii, wielu dermatologów preferuje łączenie go z innymi substancjami. W 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność monoterapii kwasem azelainowym przeciwko połączeniom kwasu azelainowego z 4% nadtlenkiem benzoilu, 1% klindamycyną w żelu, 0,025% tretynoiną w kremie i 3% erytromycyną/5% nadtlenkiem benzoilu w żelu wykazano, że stosowanie którejkolwiek z tych terapii związane jest z istotną poprawą stanu skóry, jednak skuteczność monoterapii kwasem azelainowym jest mniejsza, niż w przypadku stosowania terapii skojarzonych^[7]. Połączeniem najbardziej skutecznym, redukującym nasilenie zmian zapalnych (grudek, krost) już w 4. tygodniu terapii okazało się wykorzystanie kwasu azelainowego razem z erytromycyną i nadtlenkiem benzoilu. W 12 tygodniu ba-

dania klindamycyna i erytromycyna/nadtlenek benzoilu wykazywały podobną skuteczność. Chociaż pozostałe metody leczenia również redukowały nasilenie zmian skórnych, różnice między nimi okazały się nieistotne statystycznie. W przypadku redukcji nasilenia zmian niezapalnych (zaskórniki), największą skutecznością charakteryzowało się połączenie kwasu azelainowego z samym nadtlenkiem benzoilu^[7]. W innym badaniu na 58 pacjentach porównano skuteczność dwóch terapii skojarzonych – AZA z 4% nadtlenkiem benzoilu oraz AZA z 3% erytromycyną/5% nadtlenkiem benzoilu. Połączenie AZA z nadtlenkiem benzoilu okazało się być wysoce skuteczne w redukcji zarówno zmian zapalnych, jak i niezapalnych. Dodatkowo ten sposób terapii związany był z mniejszą ilością działań niepożądanych (świądu, pieczenia, suchości skóry)^[8]. Chociaż terapia skojarzona trądziku najczęściej stosowana jest miejscowo, istnieje także możliwość miejscowego zastosowania AZA z doustnie podawaną minocykliną, która chociaż mniej skuteczna niż doustna izotretynoina, jest lepiej tolerowana przez pacjentów. W badaniu przeprowadzonym przez Gollnicka i wsp. wykazano, że ten sposób leczenia jest szczególnie wskazany w terapii trądziku pospolitego o dużym nasileniu u osób niemogących przyjmować izotretynoiny, w szczególności kobiet w wieku rozrodczym^[9].

Podsumowując, kojarzenie leków działających na różne mechanizmy uczestniczące w powstawaniu trądziku pospolitego wydaje się być jedną z najlepszych metod leczenia miejscowego. Kwas azelainowy, stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, ma kilka zalet, do których należą: brak powstawania oporności bakterii, skuteczność w leczeniu wykwitów zapalnych i niezapalnych i niewielka ilość działań niepożądanych, co potwierdzają badania kliniczne i doświadczenie lekarskie.

Piśmiennictwo:

1. C.C. Zouboulis, Acne as a chronic systemic disease, Clin. Dermatol. 32 (2014) 389-396. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.11.005.
2. A.J. Cooper, V.R. Harris, Modern management of acne, Med. J. Aust. 206 (2017) 41-45. doi:10.5694/mja16.00516.
3. M.T. Leccia, N. Auffret, F. Poli, J.-P. Claudel, S. Corvec, B. Dreno, Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance, J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 29 (2015) 1485-1492. doi:10.1111/jdv.12989.
4. M. Toyoda, M. Morohashi, An Overview of Topical Antibiotics for Acne Treatment, Dermatology. 196 (1998) 130-134. doi:10.1159/000017846.
5. A. Katsambas, K. Graupe, J. Stratigos, Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin., Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh). 143 (1989) 35-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2528257> (accessed June 14, 2018).
6. K. Graupe, W.J. Cunliffe, H.P. Gollnick, R.P. Zaumseil, Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports., Cutis. 57 (1996) 20-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8654128> (accessed June 14, 2018).
7. B. Solomon, R. Feinstein, Azelaic acid 20% cream monotherapy compared to azelaic acid 20% cream combination therapy in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris., in: 56th Annu. Meet. Am. Acad. Dermatology, 1998.
8. D. Shrager, G. Webster, Azelaic acid 20% cream combined with benzoyl peroxide 4% gel compared to Benzamycin gel in the treatment of acne vulgaris., in: 57th Annu. Meet. Am. Acad. Dermatology, 1999.
9. H.P. Gollnick, K. Graupe, R.P. Zaumseil, Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne., Eur. J. Dermatol. 11 (n.d.) 538-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701404> (accessed June 14, 2018).



**ZDROWIE I PIĘKNO SKÓRY
W RĘKACH PROFESJONALISTÓW**



- DIAGNOSTYKA, PROFILAKTYKA
I LECZENIE CHOROBY SKÓRY
- DERMATOCHIRURGIA
- DERMATOLOGIA ESTETYCZNA

www.dermoklinika.pl / Łódź, ul. Kościuszki 93 / tel.: 42 230 96 57; 692 065 698 / fax: 42 636 06 61



dr n. med. Magdalena Jałowska

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

Preparaty złożone w miejscowym leczeniu trądziku zwyczajnego

Trądzik jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry o etiologii wieloczynnikowej. Występuje u 80-100% osób pomiędzy 11. a 30. rokiem życia i w 85% przypadków ma przebieg łagodny. Wykwity skórne w 95% zlokalizowane są na twarzy i górnych okolicach tułowia. Etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa i zaliczamy do niej: nadprodukcję łoju oraz zmiany w składzie sebum, zaburzenia rogowacenia ujść jednostek włosowo-łojowych, kolonizację gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acne* oraz rozwój stanu zapalnego.

Na rozwój trądziku wpływają złożone mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Obecnie rozwój zmian zapalnych przypisuje się między innymi udziałowi limfocytów T CD4+ i makrofagów oraz prozapalnym cytokinom (III i II 6), które mają zdolność stymulacji proliferacji keratynocytów i działania prokomedogennego^[1]. W procesie powstawania stanu zapalnego podstawową rolę odgrywa interakcja między jednostką włosowo-łojową a zasiedlającymi ją mikroorganizmami, w tym *P. acnes* oraz sebocyty i produkowany przez nie łoż^[1]. Trądzik jest powszechną chorobą wieku młodzieńczego, ale coraz częściej występuje też w wieku dorosłym. Głównym celem terapii trądziku jest złagodzenie objawów skórnych lub ich usunięcie oraz zapobieganie ich następstwom – bli-

znowaceni i przebarwieniom pozapalnym. Terapia miejscowa jest podstawowym postępowaniem w przypadku zmian trądzikowych i zwykle jest skuteczna u około 60% pacjentów, natomiast w umiarkowanych i ciężkich postaciach trądziku zalecane jest dołączenie leczenia ogólnego. W leczeniu miejscowym zwalczane jest nadmierne rogowacenie ujść jednostek włosowo-łojowych, hamowane namnażanie *P. acne* oraz łojetok.

W leczeniu miejscowym trądziku wykazuje się retinoidy, antybiotyki miejscowe, nadtlenek benzoilu oraz kwas azaleinowy.

Miejscowe retinoidy

W terapii miejscowej stosujemy retinoidy I i III generacji – tretinoinę, tazaroten i adapalen^[2]. Związki te normalizują keratyni-

zację oraz zapobiegają powstawaniu mikrozaskórników^[3]. Wykazują również bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez supresję receptora TLR oraz hamowanie produkcji interleukin i chemotaksji neutrofilów. Najczęściej są stosowane raz dziennie (na noc), na całym obszarze skóry zajętej przez trądzik. Początkowo mogą powodować zaostrzenie stanu dermatologicznego, zwykle jednak pod koniec 2 miesiąca terapii obserwujemy istotną poprawę stanu klinicznego oraz ustąpienie podrażnień.

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu jest lipofilnym lekiem do stosowania zewnętrznego. Wykazuje zarówno właściwości przeciwbakteryjne, jak i komedo- i keratolityczne. Cechuje go brak powstawania lekooporności pomimo długotrwałej terapii. W Polsce dostępny jest w stężeniach od 4-10% w postaci kremów, żeli oraz roztworów do stosowania 1-2 razy dziennie. Lek jest zalecany w monoterapii w przypadku łagodnych i umiarkowanych zmian trądzikowych^[4]. Znalazł też szerokie zastosowanie w leczeniu skojarzonym np. z antybiotykami miejscowymi. Udowodniono, że jego działanie w redukcji wykwitów trądzikowych możemy obserwować wcześniej niż to ma miejsce w przypadku zastosowania tretinoiny^[5].

Kwas azelainowy

Wykazuje działanie przeciwzapalne, keratolityczne oraz zmniejsza łojotok. Ma właściwości antybakteryjne zarówno w odniesieniu do *P. acne*, jak i *Staphylococcus epidermidis*^[6]. Hamuje melanogenezę i zmniejsza prawdopodobieństwo powstania przebarwień pozapalnych. Zalecany jest w monoterapii zarówno zmian zapalnych, jak i niezapalnych w łagodnych i umiarkowanych odmianach trądziku. Występuje

w stężeniach 15-20% w postaci kremów i żeli. Stosowany jest najczęściej 2 razy na dobę w okresie do 6 miesięcy. Może być stosowany u kobiet w ciąży i nie ma właściwości fototoksycznych.

Antybiotykoterapia miejscowa

Antybiotyki miejscowe powodują szybkie ustępowanie grudek, krost oraz stanu zapalnego. Znalazły one zastosowanie w leczeniu łagodnych postaci trądziku grudkowo-krostkowego. Rekomendowanymi antybiotykami do stosowania zewnętrznego, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, są: klindamycyna, erytromycyna oraz cykliczny węglan erytromycyny. Antybiotyki te są bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów^[7]. Dostępne są preparaty klindamycyny w postaci płynu (1%), emulsji i żelu, erytromycyny w roztworze (2-4%) i maści oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci żelu (2,5%), płynu i maści (1%). Preparaty miejscowe klindamycyny i erytromycyny mogą być bezpiecznie stosowane w ciąży^[6]. Klindamycyna to antybiotyk z grupy linkozamidów, półsyntetyczna pochodna naturalnego antybiotyku – linkomycyny stosowana miejscowo działa przeciwbakteryjnie, redukuje liczbę *P. acnes*, ogranicza stan zapalny przez hamowanie chemotaksji granulocytów wielojądrzastych, zmniejsza liczbę powierzchniowych wolnych kwasów tłuszczowych oraz wykazuje słabe działanie komedolityczne. Kuracja klindamycyną rzadko powoduje działania niepożądane, reakcje alergiczne i fototoksyczne. Erytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, wykazujących działanie bakteriostatyczne wskutek wiązania się z podjednostką 50 S rybosomu. Działa na niektóre bakterie gram-ujemne i gram-dodatnie, w tym *P. acnes*. Stosowana miejscowo praktycznie nie przenika do krwi. Bardzo rzadko powoduje działania uboczne w postaci

nadwrażliwości, pieczenia, zaczerwienienia i wysuszenia naskórka. Jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Antybiotyki miejscowe nie powinny być powszechnie stosowane w monoterapii trądziku ze względu na narastającą lekooporność. W przypadku antybiotyków miejscowych wykorzystywanych w leczeniu trądziku, możemy zastosować kilka rodzajów terapii, dostosowując je do potrzeb oraz możliwości aplikowania preparatów przez danego pacjenta. W terapii naprzemiennej podczas przewlekłego leczenia antybiotykiem robimy 5-7 dni przerwy, w czasie których pacjent leczony jest nadtlenkiem benzoilu.

Miejscowe leczenie skojarzone

Terapia skojarzona redukuje ryzyko rozwinięcia się antybiotykooporności oraz prowadzi do eradykacji uodpornionych szczepów *P. acnes*.

Można aplikować różne preparaty w różnych porach dnia, w połączeniach: antybiotyk i nadtlenek benzoilu lub antybiotyk miejscowy i retinoid. Bardzo wygodne dla pacjenta jest stosowanie preparatów łączonych. W Polsce dostępne są preparaty zawierające połączenie tretinoiny 0,025% i erytromycyny 4%, izotretinoiny 0,05% i erytromycyny 2%, erytromycyny 4% i octanu cynku 1,2%, klindamycyny 1% i nadtlenku benzoilu 5%, oraz klindamycyny 1% i tretinoiny 0,025%^[1]. Dzięki takiemu połączeniu istnieje możliwość indywidualizacji leczenia trądziku, czyli doboru odpowiedniej dla pacjenta dawki obu leków. Synergistyczne działanie preparatów łączonych zwiększa skuteczność terapii, pozwala na lepszą współpracę z pacjentem a tym samym istotnie wpływa na osiągnięcie lepszych wyników leczenia w krótszym czasie. Szczególnym preparatem łączonym jest erytromycyna 4% i octan cynku 1,2% stosowanym w profilaktyce lekooporności^[1].

Lek należy nakładać na skórę całej twarzy lub inne zmienione miejsca (nie tylko samą zmianę chorobową) dwa razy na dobę. W badaniach preparat ten okazał się bardziej skuteczny niż erytromycyna czy miejscowo aplikowana klindamycyna^[1,8,9], a także oddziaływał na *P. acnes* odporne na erytromycynę^[10]. Langner i wsp.^[11] w swoim badaniu wykazali taką samą skuteczność połączenia erytromycyny z cynkiem, jak klindamycyny z nadtlenkiem benzoilu. Natomiast w przypadku połączenia erytromycyny z cynkiem pierwsze efekty leczenia trądziku były widoczne zdecydowanie szybciej^[11]. Preparaty cynku stosowane miejscowo w połączeniu z antybiotykami działają przeciwpalnie i redukują liczbę bakterii *P. acnes* poprzez hamowanie lipazy i zmniejszanie liczby wolnych kwasów tłuszczowych^[12,13]. Dodatkowo cynk zmniejsza produkcję sebum poprzez działanie antyandrogenowe^[13,14]. Udo wodniono, że cynk blokuje aktywność 5- α -reduktazy^[15,16] oraz hamuje ekspresję TLR-2 na keratynocytach i produkcję IL-6^[14]. Cynk jest pierwiastkiem śladowym, który odgrywa bardzo ważną rolę w metabolizmie komórkowym i stabilizacji błon komórkowych. Jest składnikiem wielu układów enzymatycznych, w których albo jest koenzymem, albo stanowi integralną część samego enzymu. Ponadto warunkuje prawidłową czynność układu odpornościowego. Miejscowo cynk jest stosowany w dermatologii na trudno gojące się rany, przewlekłe stany zapalne skóry, wykwity skórne z nadkażeniem bakteryjnym oraz w przypadku świađu. Preparaty z cynkiem ponadto zapobiegają przebarwieniom pozapalnym skóry, rozjaśniają skórę oraz wyrównują jej kolor.

Podsumowanie

Leczenie trądziku wymaga starannej selekcji leków przeciwtrądzikowych zgodnie ze stanem klinicznym, uwzględnieniem indywi-

dualnych potrzeb pacjenta oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Miejscowe leczenie skojarzone zwiększa skuteczność terapii, skraca czas leczenia oraz zmniejsza zarówno częstość występowania działań niepożądanych jak i ryzyko wystąpienia lekooporności. Leczenie miejscowe może być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z lekami ogólnymi.

Písmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł. Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012, 99:649-673.
2. Simonart T. Immunotherapy for acne vulgaris: current status and future directions. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Dec;14(6):429-35.
3. Cynthia E. Irby, Brad A. Yentzer, Steven R. Feldman A.. Review of Adapalene in the Treatment of Acne Vulgaris *Journal of Adolescent Health* 43 (2008) 421– 424.
4. Tangheiti EA, Popp KF. A current review of topical benzoyl peroxide: new perspectives on formulation and utilization. *Dermatol Clin* 2009; 27:17.
5. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):557-64.
6. Horev L. How to Treat Acne in Pregnant Women *Curr Derm Rep* 2014;3:135-140.
7. Strauss S.J., Chair, P. Krowchuk, Leyden J., Lucky A., Shalita A., Siegfried E., Thiabotot M., Voorhees A., Beutner K., Sieck C. Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4): 651-663.
8. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Boule K.: A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol* 1989, 121, 497-502.
9. Schachner L., Pestana A., Kittles C.: A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 489-495.
10. Bojar R.A., Eady E.A., Jones C.E., Cunliffe W.J., Holland K.T.: Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994, 130, 329- 336.
11. Langner, A., Sheehan-Dare, R., & Layton, A. A randomized, singleblind comparison of topical clindamycin benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2007; 21, 311–319.
12. Bae YS, Hill ND, Bibi Y, Dreier J, Cohen AD. Innovative uses for zinc in dermatology. *Dermatologic Clinics*. 2010;28(3):587–597.
13. Mrinal Gupta, Vikram K. Mahajan,* Karaninder S. Mehta, and Pushpinder S. Chauhan Zinc Therapy in Dermatology: A Review *Dermatol Res Pract*. 2014; 2014: 709152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120804/> stan na dzień 20.6.2018.
14. Jessica Cervantes, Ariel E. Eber, Marina Perper, Vanessa M. Nascimento, Keyvan Nouri, Jonette E. Keri The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatology Therapy*. 2018; 31:e12576.
15. Om, A. S. and K. W. Chung. Dietary zinc deficiency alters 5 alpha-reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. *J Nutr*. 1996;126(4): 842-8.
16. Stamatiadis, D., M. C. Bulteau-Portois, et al. Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol*. 1988;119(5): 627-32.

dr n. med. Piotr Bera

Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Angiologii Samodzielnego
Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej MSWiA
im. prof. Ludwika Bierkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Kompresjoterapia

Stosowanie materiałów uciskowych stanowi ugruntowaną i znaną od dawna metodę profilaktyki i leczenia chorób układu żylnego oraz limfatycznego kończyn dolnych i górnych. Metody uciskowego leczenia chorób żył kończyn dolnych były zalecane już w starożytności przez Hipokratesa, Celsusa czy hinduskiego chirurga Sursutę, w oparciu o obserwację korzyści wynikających z jej stosowania, na długo przed możliwością poznania patomechanizmów, na które kompresja ma wpływ.

Obecnie kompresjoterapia stanowi podstawową metodę postępowania w łagodzeniu objawów i leczeniu przewlekłej niewydolności żylnych oraz owrzodzeń żylnych kończyn dolnych. Jest niezwykle istotnym elementem terapii zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, której celem jest uniknięcie objawów zespołu pozakrzepowego, a w sytuacji jego wystąpienia pozwala zredukować jego następstwa. Stosowanie kompresji w połączeniu z odpowiednim postępowaniem fizjoterapeutycznym jest dotychczas najskuteczniejszą metodą redukcji objawów obrzęku limfatycznego kończyn. Ze względu na korzystny wpływ na fizjologię krążenia w mięśniach kończyny dolnej obciążonych wysiłkiem, szczególnie łydki, coraz częściej materiały uciskowe stosowane są przez sportowców podczas biegów na długich dystansach.

W warunkach fizjologicznych odpływ krwi żylnych z kończyn dolnych następuje dzięki pracy mięśni podudzi wewnątrz przedziałów powięziowych (pompa mię-

śniowa) oraz uniemożliwianiu cofania się krwi w naczyniach żylnych dzięki obecności sprawnych zastawek żylnych. W mniejszym stopniu za odpływ krwi żylnych z kończyn dolnych odpowiadają wahania ciśnień wewnątrz klatki piersiowej i jamy brzusznej podczas oddechów. Sprawność pompy mięśniowej wraz z systemem zastawek jest duża. Pozwala na obniżenie ciśnienia żylnego z około 100 mmHg podczas spoczynku (braku skurczu mięśni podudzia) do około 20 mmHg podczas chodzenia. Mimo braku jednoznacznych dowodów, wyjaśniających mechanizm powstawania obrzęku oraz powikłań występujących w przebiegu przewlekłej niewydolności żylnych (PNŻ) i zespołu pozakrzepowego, znane są czynniki, które niezaprzeczalnie leżą u podstaw tej patologii. W sytuacji upośledzenia działania pompy mięśniowej np. na skutek urazu stawu skokowego, zapalenia stawu, zaników mięśniowych lub uszkodzenia funkcji zasta-

wek żylnych (co ma miejsce w przewlekłej niewydolności żylniej i w zespole pozakrzepowym), dochodzi do istotnego zaburzenia odpływu krwi żylniej z kończyn dolnych. W takich sytuacjach krew przepływa w naczyniach żylnych również w kierunku dystalnym, powodując wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych. To zbyt wysokie ciśnienie nie obniża się podczas pracy mięśni, a wzrost ciśnienia w naczyniach włosowatych przyczynia się, zgodnie z prawem Starlinga, do zwiększenia filtracji wody przez ścianę naczyń. Z kolei ciśnienie onkotyczne osocza panujące wewnątrz naczyń, za które odpowiedzialne są białka osoczowe, wynosi około 30 mmHg. Ciśnienie to wraz ze sprawnie działającym układem chłonnym odpowiadają za resorpcję płynu obrzękowego, powstającego w pozycji stojącej lub siedzącej, przy niepracujących mięśniach. Mechanizm ten zawodzi w sytuacji PNŻ czy uszkodzeniu pompy mięśniowej. Badania w mikroskopie elektronowym pokazały również powiększenie przestrzeni między komórkami śródbłonna naczyń włosowatych w przebiegu PNŻ. Wykazano zwiększenie przesączania białek osocza do przestrzeni pozanaczyniowej, co zwiększając ciśnienie onkotyczne pociąga za sobą zwiększenie filtracji płynu (wody) do tej przestrzeni. Zaburzony przepływ krwi w mikrokrażeniu sprzyja również adhezji i aktywacji leukocytów (teoria pułapki leukocytarnej), co zapoczątkowuje uwalnianie cytokin charakterystycznych dla stanu zapalnego: interleukiny 1 czy czynnika martwicy nowotworów. Te zmiany mogą być odpowiedzialne za dobrze udokumentowane zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej, występującej w przebiegu PNŻ. Obrzęk obserwowany w kończynach może mieć również przyczynę w niewydolnym układzie limfatycznym. Funkcją tego układu jest odbiór

płynu śródtkankowego i odprowadzenie z powrotem do układu naczyniowego. Zaburzenia odpływu chłonki mogą mieć charakter pierwotny, kiedy patologia dotyczy samego układu chłonnego lub wtórny, jak ma to miejsce w PNŻ, kiedy przeciążony układ chłonny staje się niewydolny, a proces wraz z upływem czasu stopniowo utrwała się, prowadząc w końcu do autonomizacji patologii układu chłonnego.

Mimo kilkusetletniej tradycji w stosowaniu kompresjoterapii, nadal trwają badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmów korzystnych efektów tej terapii. Celem terapii uciskowej jest obniżenie nieprawidłowo wysokiego ciśnienia w układzie żylnym. Za efekt ten odpowiada zmniejszenie średnicy uciśniętego naczynia żylnego, głównie układu powierzchownego i jak pokazuje część badań, możliwa redukcja reflusu po zbliżeniu nie w pełni uszkodzonych zastawek. Przyspieszenie przepływu krwi powoduje szybsze opróżnianie naczyń żylnych, ułatwiając z kolei napływ od strony tętniczej. Zewnętrzny ucisk stanowi również dodatkową podporę dla kurczących się mięśni, co poprawia wydajność pompy mięśniowej poprzez zwiększenie ciśnienia w przedziałach wewnątrz powięziowych. Wpływ kompresji na układ chłonny powoduje zwiększenie odpływu chłonnego, poprzez poprawę motoryki naczyń chłonnych w przestrzeni nadpowięziowej. Odpływ chłonny z przestrzeni nadpowięziowej może z czasem ograniczyć się na skutek zmniejszenia objętości powstającego przesięku, co jest również efektem ciśnienia działającego z zewnątrz na tkanki. Efekt kompresji obserwuje się również na poziomie mikrokrażenia i komórkowym. Udowodniono wzrost i przyspieszenie przepływu w mikrokrażeniu skóry. Te zmiany mogą tłumaczyć zmniejszenie niekorzystnej interakcji

leukocytów ze śródbłonkiem naczyń dzięki wzrostowi sił ścinających. W efekcie dochodzi do spadku produkcji cytokin prozapalnych i pobudzenia procesów fibrynolitycznych. Efekt ten można obserwować w postaci spadku nasilenia bólu czy postępu gojenia owrzodzenia podudzia.

Materiały uciskowe

W stosowaniu kompresjoterapii mamy do dyspozycji dwie grupy produktów: opaski elastyczne oraz pończochy. Opaski elastyczne dzieli się ze względu na stopień rozciągliwości na:

- mało rozciągliwe – wydłużają się o 40 do 70% pod wpływem rozciągania,
- średnio rozciągliwe – wydłużenie o 90 do 120%,
- opaski o dużym stopniu rozciągliwości – wydłużenie o ponad 120% wyjściowej długości.

Podział ten jest istotny ze względu na efekt hemodynamiczny wywoływany w naczyniach żylnych kończyny przez poszczególne grupy opasek. Opaski o niskim stopniu rozciągliwości nie wywołują dużego ciśnienia na struktury nadpowięziowe, w tym żyły układu powierzchownego, które mogą się wypełniać dość swobodnie w sytuacji spoczynku. Podczas pracy mięśni kończyny dochodzi do ich skrócenia i zwiększenia obwodu, to z kolei napotyka na opór mało rozciągliwej opaski, w efekcie powodując znaczny wzrost ciśnienia wewnątrzpowięziowego, stanowiącego siłę napędową odpływu krwi z układu głębokiego. Ten rodzaj opasek wskazany jest w redukcji obrzęku, czy leczeniu następstw zespołu pozakrzepowego u pacjentów mających możliwość ruchu. Opaski o dużym stopniu rozciągliwości wywołują stały, nieduży wzrost ciśnienia w przedziałach nadpowięziowych. Efekt

ten jest niezależny od pracy mięśni kończyny. Opaski te pozwalają zmniejszyć spoczynkowe nadciśnienie żyłne.

Drugą grupę produktów stanowią pończochy uciskowe. Główną zaletą pończoch jest, po ich odpowiednim doborze, gotowość do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Efekt kompresji, uzyskiwany dzięki pończochom, lokalizuje się pomiędzy kompresją materiałami o dużej i małej rozciągliwości. W Europie funkcjonuje kilka podziałów materiałów uciskowych na klasy, ze względu na ciśnienie, jakie wywiera pończocha na poziomie tuż nad kostkami stawu skokowego. W Polsce najczęściej stosowana jest skala funkcjonująca również w krajach niemieckojęzycznych. Obejmuje ona 4 klasy kompresji, z czego stopień IV, największy ucisk, stosuje się w najbardziej zaawansowanych postaciach obrzęku limfatycznego:

- klasa I 18,4 mmHg – 21 mmHg;
- klasa II 25,1 mmHg – 32 mmHg;
- klasa III 36 mmHg – 46 mmHg;
- klasa IV > 59 mmHg.

W przedstawioną powyżej klasyfikację doskonale wpisują się materiały uciskowe z linii Avicenum firmy Aries, które dzięki dużemu zakresowi rozmiarów pozwalają na dokładne dopasowanie pończochy, rajstopy czy podkolanówki w odpowiedniej klasie ucisku każdemu pacjentowi.

Wskazania i przeciwwskazania

Wskazaniem do stosowania kompresjoterapii objęte są działania profilaktyczne, jak również leczenie chorób z zakresu układu żylnego i chłonnego, czego odzwierciedleniem jest obecność tego rodzaju terapii w zaleceniach wielu towarzystw w randze klasy A i B. Stosowanie terapii uciskowej zaleca się:

- w zapobieganiu żylaków pierwotnych,

eliminacji objawów „przeciążonego” układu żylnego, w którym nie obserwuje się jeszcze zmian morfologicznych. Dotyczy to sytuacji sprzyjających zastojowi żylnemu – długie unieruchomienie w samolocie, samochodzie, długie pozostawanie w pozycji stojącej (kompresja klasy I, Avicenum I 40);

- w ciąży, jako profilaktykę przewlekłej niewydolności żylniej oraz redukcji obrzęków kończyn dolnych (kompresja klasy II i III, Avicenum 360 i Avicenum 520);
- w profilaktyce przeciwzakrzepowej pacjentów, zarówno poddawanych operacjom, jak również leczonych zachowawczo (kompresja klasy I i II, Avicenum I 40 i Avicenum 360);
- po zabiegach chirurgicznych na układzie żylnym, zarówno klasycznych, jak i wewnątrznaczyniowych, małoinwazyjnych (kompresja klasy II, Avicenum 360);
- w przewlekłej niewydolności żylniej we wszystkich stopniach zaawansowania choroby C0 do C6 (kompresja klasy I do III, Avicenum I 40, 360, 520);
- w leczeniu obrzęków różnego pochodzenia: limfatycznych, pourazowych, pooperacyjnych, najczęściej łącznie z zabiegami fizykoterapeutycznymi (kompresja klasy II, III i IV, Avicenum 360, Avicenum 520);
- w przebiegu zapalenia żył powierzchownych (kompresja klasy II, Avicenum 360);
- w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (brak zgody co do zaleceń, proponowane jest stosowanie opasek o małej rozciągliwości u osób chodzących, a po uzyskaniu poprawy kompresja klasy II lub III, Avicenum 360, 520);
- w zapobieganiu wystąpienia i leczeniu objawów zespołu pozakrzepowego (kompresja klasy II do IV, Avicenum 360, Avicenum 520);
- w leczeniu owrzodzeń żylnych (w przy-

padku osób aktywnych zalecane jest stosowanie opasek o małej rozciągliwości, po wyleczeniu kompresja klasy II, III, Avicenum 360, Avicenum 520).

Stosowanie materiałów uciskowych jest przeciwwskazane:

- w zaawansowanej miażdżycy naczyń kończyn dolnych, określonej wartością wskaźnika kostka łącznie 0,6 i mniejsze. W przypadku wskaźnika o wyższych wartościach niż 0,6 można rozważyć kompresję I stopnia;
- w zdekompensowanej niewydolności serca. Zwiększony powrót żylny wynikający z działania kompresyjnego mógłby doprowadzić do ostrej niewydolności serca;
- w ostrej fazie zakrzepicy układu głębokiego ze względu na zwiększenie prędkości przepływu istnieje potencjalne ryzyko oderwania się skrzepliny;
- w sytuacji ostrego zapalenia skóry i tkanki podskórnej. Istnieje ryzyko znacznej podatności na uszkodzenie naskórka i skóry podczas kompresji;
- w przebiegu zaburzeń czucia, do których dochodzi w przebiegu neuropatii obwodowej. Możliwe jest zastosowanie terapii uciskowej o najmniejszym stopniu ucisku z zastrzeżeniem ścisłej kontroli stanu naskórka i skóry;
- w przypadku brak akceptacji ucisku przez pacjenta lub niezdolność do założenia pończochy wyklucza możliwość stosowania tej terapii.

Dobór odpowiedniego produktu uciskowego

W celu doboru najlepszego wyrobu uciskowego należy wykonać pomiar kończyny. Najważniejszym pod względem efektywności ucisku jest pomiar obwodu podudzia tuż nad kostkami stawu skokowe-

go. Pozostałe pomiary mają na celu jak najlepsze dopasowanie pończochy do kończyny. Pomiaru należy dokonać na kończynie, która pozbawiona jest obrzęku lub obrzęk jest możliwie najmniejszy. Ma to miejsce po odpoczynku nocnym lub po odpowiednim przygotowaniu pacjenta, któremu poleca się leżenie z wyżej ułożonymi kończynami. Oczywiście jest również dopasowanie produktu do długości kończyny. Również w tym przypadku produkty z linii Avicenum oferują komfort wyboru w zakresie trzech długości pończoch lub rajstop. Po ustaleniu klasy ucisku, bardzo dużym ułatwieniem przy wyborze pończochy są gotowe tabele rozmiarów zawierające

pomocne schematy. Poniżej znajduje się tabela opisująca produkty uciskowe z linii Avicenum firmy Aries (Ryc. 1).

Podsumowanie

Najlepiej dobrane pod względem klasy ucisku i rozmiaru materiały uciskowe nie działają, jeżeli nie są noszone. Z tego powodu najważniejsze jest wytłumaczenie celowości kompresjoterapii oraz uzyskanie pełnej akceptacji ze strony pacjenta. Właściwy dobór materiałów uciskowych oraz ich systematyczne stosowanie znacznie zwiększa szanse osiągnięcia zamierzonego efektu terapeutycznego.



Avicenum 140

☐ 1. klasa kompresji 18-21 mmHg

PODKOLANÓWKI ☐

RAJSTOPY ☐

POŃCZOCHY ☐

Avicenum 140 www.avicenum.eu

Rozmiar		Obwód w punktach						
nowy	stary	b	d	f	g	h	t	
S	1	20-24	34-37	46-50	50-55	110	80	
M	2	24-27	37-40	50-54	55-60	120	90	
L	3	27-30	40-44	54-58	60-66	130	100	

Długość		
nowy	normal	long
stary	K krótka	D długa
Podkolanówki A-D	do 37	od 37
Pończochy Rajstopy A-G	do 70	od 70

UWAGI:

www.avicenum.eu

Avicenum 360 / 520

☐ 2 klasa kompresji (360) 23-32 mmHg ☐ 3 klasa kompresji (520) 34-46 mmHg

PODKOLANÓWKI czubek zamknięty ☐ czubek otwarty ☐

POŃCZOCHY czubek zamknięty ☐ czubek otwarty ☐

RAJSTOPY ☐

FINE ☐

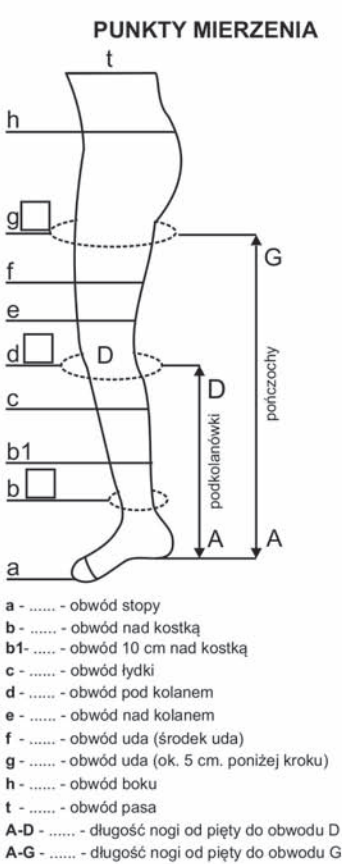
MONOPOŃCZOCHA ☐

PRAWA ☐ LEWA ☐

Avicenum 360 / 520

ROZMIAR		Obwód nogi w punkcie:									
nowy	stary	a	b	b1	c	d	e	f	g	h	t
S-	1-	19 - 25	20 - 23	25 - 30	32 - 38	31 - 37	33 - 39	37 - 42	42 - 52	100	70
S	1	19 - 25	20 - 23	25 - 30	32 - 38	31 - 37	33 - 39	41 - 49	47 - 57	110	80
S+	1+	19 - 25	20 - 23	25 - 30	32 - 38	31 - 37	33 - 39	49 - 57	57 - 67	110	80
M-	2-	22 - 28	23 - 26	28 - 33	35 - 41	34 - 40	36 - 42	40 - 48	47 - 57	110	80
M	2	22 - 28	23 - 26	28 - 33	35 - 41	34 - 40	36 - 42	45 - 53	52 - 62	120	90
M+	2+	22 - 28	23 - 26	28 - 33	35 - 41	34 - 40	36 - 42	53 - 61	62 - 72	120	90
L-	3-	25 - 31	26 - 29	31 - 36	38 - 44	37 - 43	39 - 45	45 - 53	52 - 62	120	90
L	3	25 - 31	26 - 29	31 - 36	38 - 44	37 - 43	39 - 45	49 - 57	57 - 67	120	90
L+	3+	25 - 31	26 - 29	31 - 36	38 - 44	37 - 43	39 - 45	57 - 65	67 - 77	130	100
XL-	4-	28 - 34	29 - 32	34 - 39	41 - 47	40 - 46	42 - 48	49 - 57	57 - 67	120	90
XL	4	28 - 34	29 - 32	34 - 39	41 - 47	40 - 46	42 - 48	53 - 61	62 - 72	130	100
XL+	4+	28 - 34	29 - 32	34 - 39	41 - 47	40 - 46	42 - 48	61 - 69	72 - 82	130	100
XXL	5	31 - 37	32 - 35	37 - 42	44 - 50	43 - 49	45 - 51	57 - 65	67 - 77	130	100

Długość			
nowy	short	normal	long
stary	UK ultra krótka	K krótka	D długa
Podkolanówki A-D		34-38	38-43
Pończochy Rajstopy A-G	56-62	62-71	71-82



Ryc. 1. Produkty uciskowe z linii Avicenum firmy Aries.

lek. Zuzanna Łagun
lek. Piotr Sobolewski
dr hab. n. med. Irena Walecka

Klinika Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Irena Walecka

Terapia naprzemienna w leczeniu trądziku zwyczajnego – klindamycyna i adapalen

Trądzik pospolity jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób skóry w praktyce dermatologicznej. Zazwyczaj pojawia się między 11. a 30. rokiem życia (z najwyższym stopniem zachorowalności pomiędzy 14-17 r.ż. u płci żeńskiej oraz 16-19 r.ż. u płci męskiej), a według najnowszych danych w pewnym momencie życia dotyczy nawet 100% populacji.

Trądzik jest zapalną, wieloczynnikową chorobą skóry, w której proces chorobowy toczy się w obrębie jednostek włosowo-łojowych, a zmiany skórne mogą występować zarówno na twarzy, plecach, ramionach, jak i w obrębie górnej części klatki piersiowej. Trądzik często traktowany jest jako problem kosmetyczny, lecz zmiany o dużym nasileniu niejednokrotnie bywają przyczyną problemów psychospołecznych.

Patofizjologia

Trądzik powstaje w wyniku współdziałania wielu czynników. W literaturze podkreśla się szczególną rolę nadmiernej proliferacji keratynocytów w obrębie mieszków włosowego, zależnej od androgenów nadprodukcji sebum, kolonizacji *Propionibacterium acnes* oraz toczącego się stanu zapalnego.

Sebum jest wydzieliną gruczołów łojowych skóry. Składa się z mieszaniny lipidów nabłonkowych, które tworzą warstwę ochronną skóry, jednocześnie ją nawilżając. Jest elementem budowy naskórka, który zmienia pH środowiska na kwaśne i tym samym chroni skórę przed drobnoustrojami takimi jak bakterie czy grzyby. Nadprodukcja sebum oraz zablokowanie ujść gruczołów łojowych stwarza dogodne warunki do kolonizacji bakterii, szczególnie dla *Propionibacterium acnes*, a często również *Staphylococcus epidermidis* oraz drożdżaków *Malassezia furfur*. Nadmiar sebum może być wynikiem nadmiernej aktywności androgenów stymulujących jego produkcję lub zwiększonej wrażliwości gruczołów łojowych na prawidłowy poziom tych hormonów.

Propionibacterium acnes występuje fizjologicznie w skórze zdrowej. Według naj-

nowszych danych, nie sama obecność czy ilość bakterii na skórze determinuje powstawanie zmian skórnych, lecz powodem jest brak równowagi mikrobiomu skóry. Do rozwoju zmian trądzikowych dochodzi w wyniku nadprodukcji sebum, nieprawidłowej keratynizacji naskórka oraz zaczopowania gruczołów łojowych.

Zmiany skórne

W obrazie klinicznym trądziku najczęściej obserwuje się zmiany zapalne – grudki, krosty oraz guzki. Zmiany położone głębiej przybierają najczęściej charakter zapalnych grudek, guzków oraz cyst, które mogą tworzyć między sobą przetoki. Takie zmiany wiążą się również z ryzykiem powstania blizn potrądzikowych. Najczęściej zajęta jest skóra okolicy twarzy, pleców oraz klatki piersiowej.

Nasilenie zmian skórnych określić możemy jako lekkie (forma dominująca), średnie lub ciężkie – zgodnie z klasyfikacją zmian trądzikowych wg Amerykańskiej Akademii Dermatologii (ang. *American Academy of Dermatology* – AAD) z 2016 r.

Trądzik a wiek

Problemy z trądzikiem mogą rozpocząć się przed okresem dojrzewania. Z tego powodu stworzono klasyfikację pediatryczną, która wyróżnia trądzik noworodkowy, niemowlęcy, dziecięcy oraz nastoletni (Eichenfield et al., 2013).

W przypadku występowania zmian trądzikowych u noworodków, występują one najczęściej pod postacią zaskórników, grudek, krostek, co jest spowodowane stymulacją gruczołów łojowych przez androgeny matki. Trądzik niemowlęcy i dziecięcy jest prawdopodobnie związany z przejściowym zwiększeniem sekrecji androgenów gonadowych i nadnerczowych, co występuje ok. 2 r.ż.

(objawy ustępują do 3 r.ż.). Jeśli zmiany nie ustępują w tym czasie, konieczna jest diagnostyka endokrynologiczna.

Dzieci, u których stwierdzono trądzik, najczęściej mają także inne objawy nadmiaru androgenów takie jak: nadmierna potliwość, nieprzyjemny zapach potu, powiększone narządy płciowe czy przyspieszony wzrost. Diagnostyka różnicowa (obejmująca dzieci poniżej 7 r.ż.) obejmuje wykluczenie przedwczesnego pokwitania, guzów produkujących androgeny, zespół Cushinga czy wrodzony przerost nadnerczy.

Występowanie trądziku przed okresem dojrzewania może także wskazywać na możliwość wystąpienia w przyszłości zespołu metabolicznego, zespołu policystycznych jajników czy ciężkiego przebiegu choroby w wieku dorosłym.

Wśród dzieci i młodzieży bardzo często występuje tzw. trądzik mechaniczny. Jest on spowodowany czynnikami mechanicznymi takimi jak: tarcie, nacisk, ciepło czy stres, w wyniku których powstają wykwity grudkowo-krostkowe imitujące trądzik pospolity. Zmiany pojawiają się zazwyczaj w obrębie skóry czoła, policzków, linii żuchwy oraz szyi. W terapii trądziku mechanicznego stosuje się takie same preparaty jak w przypadku trądziku zwyczajnego.

Obecnie trądzik zwyczajny jest coraz częściej spotykany w populacji osób dorosłych, szczególnie u kobiet. Zmiany skórne zazwyczaj występują w dolnej części twarzy. Są to głównie mieszane wykwity grudkowo-krostkowe o lekkim bądź średnim stopniu nasilenia. Spotyka się także pacjentów z nasilonym łojotokiem oraz zmianami o charakterze niezapalnym w obrębie całej skóry twarzy lub wręcz przeciwnie – z dużą ilością krost, guzków i podskórnych cyst zlokalizowanych w dolnej części twarzy, linii żuchwy oraz szyi.

Występowanie trądziku w wieku dorosłym oprócz ogólnie poznanej patogenezы

może być dodatkowo spowodowane stylem życia (palenie papierosów, złe nawyki żywieniowe, zmiany hormonalne).

Leczenie

Leczenie trądziku powinno rozpocząć się w momencie pojawienia się pierwszych zmian, co zapobiega ewentualnym powikłaniom (bardzo nasilone zmiany, bliznowacenie czy zaburzenia emocjonalne). Jakość życia pacjentów chorych na trądzik jest znacznie obniżona (wg Shafia. N.). Pacjenci mają także problem z samooceną, co jest zależne od wieku pacjenta, nasilenia zmian skórnych, obecności blizn czy przebarwień pozapalnych.

Terapia trądziku jest dobierana w zależności od rodzaju zmian skórnych, wieku pacjenta oraz ewentualnych przeciwwskazań. Proces leczenia obejmuje nie tylko środki farmakologiczne, ale również zdrowy tryb życia (odpowiednia dieta, ilość snu, aktywność fizyczna, eliminacja sytuacji stresowych). Należy w przystępny sposób wytłumaczyć pacjentowi, na czym będzie polegało leczenie, przedstawić działania niepożądane proponowanych preparatów, planowany efekt oraz szacowany czas terapii.

W leczeniu najczęściej wykorzystuje się miejscowe oraz doustne preparaty zawierające antybiotyki, retinoidy, doustne preparaty antyandrogenowe oraz miejscowe preparaty zawierające nadtlenek benzoilu. Terapię miejscową można stosować osobno lub w połączeniu z leczeniem ogólnym.

W przypadku trądziku o małym i średnim stopniu nasilenia (głównie zaskórniki, grudki, pojedyncze zmiany zapalne) zaleca się stosowanie miejscowych preparatów zawierających nadtlenek benzoilu, retinoidy (adapalen, izotretynoina, tretynoina, tazaroten) czy antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny).

Terapia miejscowa klindamycyną i adapalenenem

Szczególne miejsce w terapii trądziku zaskórnikowego i grudkowego znalazły preparaty kwasu retinowego, których działanie skierowane jest przeciwko nieprawidłowemu rogowaceniu mieszkowemu, co w efekcie hamuje złuszczenie komórek nabłonka i zapobiega tworzeniu się tzw. mikrozaskórników. Retinoidy działają silnie drażniąco. Efektem ich stosowania jest wysuszenie skóry, złuszczenie naskórka, powstawanie rumienia oraz uczucie pieczenia skóry. Posiadają one kilka mechanizmów działania: antykomedogenne, przeciwzapalne (nowa generacja), przeciwłojotokowe, keratolityczne oraz pobudzające angiogenezę i syntezę kolagenu.

Do nowej generacji retinoidów zalicza się adapalen. Jest to trzecia generacja retinoidów szeroko stosowana z uwagi na szybki



Ryc. 1. Pacjentka 18-letnia ze zmianami grudkowo-krostkowymi w obrębie skóry czoła, nosa, policzków oraz brody. Zastosowano terapię skojarzoną preparatem adapalenu oraz klindamycyny z bardzo dobrym efektem.

początek działania oraz mniejsze objawy niepożądane niż starsze preparaty (np. tretynoina) – szczególnie występowania podrażnień po zastosowaniu leku. Działa on przeciwzapalnie, polecany jest zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym. Liczne badania pokazały, iż adapalen wykazuje się dużym profilem bezpieczeństwa w połączeniu z innymi preparatami miejscowymi oraz bardzo dobrą tolerancją leczenia.

Posiada selektywne powinowactwo do specyficznych receptorów (RAR- β oraz RAR- α) przez co normalizuje różnicowanie komórek naskórka zmniejszając ilość mikro-zaskórników, działa przeciwzapalnie oraz rzadko powoduje podrażnienia.

W połączeniu z nadtlenkiem benzoilu nie wykazuje wyższości w działaniu nad samym nadtlenkiem benzoilu, a w połączeniu z klindamycyną jest bardziej efektywny niż stosowany w monoterapii.

Preparaty miejscowe zawierające antybiotyki działają antybakteryjnie oraz przeciwza-

palnie. Są dobrze tolerowane i z reguły nie wywołują podrażnień, reakcji fototoksycznych i fotoalergiczných. Zaleca się stosowanie produktów zawierających erytromycynę, cykliczny węglan erytromycyny oraz klindamycynę. Nie jest jednak wskazane stosowanie ich w monoterapii, gdyż zwiększa to możliwość wystąpienia lekooporności. Według najnowszych doniesień lekooporność dotyczy głównie erytromycyny (oporność na gronkowce oraz *P. acnes*), wzrastając sukcesywnie na przestrzeni lat.

Klindamycyna jest linkozamidem, działa bakteriobójczo i bakteriostatycznie. Jej spektrum działania obejmuje aerobowe bakterie Gram-dodatnie jak i anaerobowe bakterie Gram-ujemne oraz Gram-dodatnie. Wykazuje szczególnie skuteczne działanie przeciwko *P. acnes*. Hamuje syntezę białek bakterii poprzez ingerencję w translokację rybosomalną.

Warstwa rogowa skóry stanowi barierę szczególnie dla miejscowych antybiotyków, w tym dla klindamycyny, gdyż gruczoły łojowe produkując sebum, tworzą lipidowe środowisko utrudniające penetrację antybiotyków w głąb mieszków włosowych.

Jak dowodzą badania, adapalen poprzez swoje lipofilne właściwości penetruje do ujść mieszków włosowych oraz jednostek włosowo-łojowych.

Zastosowanie adapalenu przed aplikacją klindamycyny lub w połączeniu z nią przyspiesza ewakuację sebum i pozwala na lepszą penetrację klindamycyny do głębszych warstw skóry.

Ponieważ adapalen bardzo szybko rozprzestrzenia się w górnej części ujść mieszków włosowych, zaleca się aby nałożyć go na 5 min przed zastosowaniem klindamycyny.

Połączenie miejscowej klindamycyny z adapalenen wykazuje odmienne ale jednocześnie uzupełniające się i potęgujące działanie, przez co jest dobrym wyborem w terapii trądziku o małym i średnim stopniu nasileniu,



Ryc. 2. Pacjentka lat 19. widoczne zmiany zaskórnikowe oraz grudkowe. Uzyskano poprawę po zastosowaniu preparatu adapalenu.

a skuteczność takiego połączenia oceniana jest bardzo wysoko i dobrze tolerowana.

Wyniki przeprowadzonych badań dowiodły, że dodatek adapalenu w stężeniu 0,1% w formie żelu skutkuje szybkim, klinicznie widocznym wzmocnieniem działania 1% klindamycyny stosowanej w monoterapii. Znacząco zmniejsza zarówno liczbę zmian zapalnych jak i niezapalnych.

Aby zmniejszyć ryzyko rozwoju lekooporności nie należy stosować antybiotyków miejscowych w monoterapii, rekomendowane jest stosowanie terapii skojarzonej.

Terapia skojarzona polega na komplementarnym oraz synergistycznym działaniu leków z różnych grup i o różnym punkcie uchwytu. Działając wspólnie na kilka elementów patogenezы trądziku, zwiększają one skuteczność terapii, skracają jej czas i zmniejszają ryzyko występowania działań niepożądanych.

Terapia łączona może być prowadzona w różnych formach:

1. terapia naprzemienna lekami z poszczególnych grup np. miejscowym antybiotykiem z kilkudniową przerwą na terapię nadtlenkiem benzoilu (lub stosowanie ich jednocześnie), co zmniejsza ryzyko rozwoju antybiotykooporności oraz eliminuje oporne szczepy bakterii na dany antybiotyk (zamiast nadtlenku benzoilu można zastosować retinoid);
2. stosowanie różnych preparatów o różnych porach dnia - tutaj zaleca się terapię klindamycyną (na dzień) i adapalenem (na noc), co indywidualizuje leczenie poprzez stopniowe zwiększanie tolerancji na retinoidy;
3. stosowanie preparatów łączonych, które aplikuje się raz na dobę. Tego rodzaju preparaty są wygodne w stosowaniu, jednak zawierają już określone stężenia danych substancji (np. erytromycyna 4% i izotretynoina 0,05%), co może wiązać się z nietolerancją takiego połączenia przez pacjenta, szczególnie na początku leczenia. Pre-

paraty jednoskładnikowe stosowane naprzemiennie ułatwiają prowadzenie terapii poprzez możliwość dostosowania poszczególnych stężeń substancji lub częstotści aplikacji do każdego pacjenta, co pozwala na indywidualizację leczenia

Wśród dzieci dozwolone jest stosowanie mieszanej terapii 2,5% preparatu nadtlenku benzoilu z 0,1% adapalenem w żelu (< 9 r.ż.) oraz 0,05% tretinoiny w żelu (> 10 r.ż.). Inne retinoidy dopuszczone są dopiero powyżej 12 r.ż. - są one bardzo skuteczne oraz zazwyczaj dobrze tolerowane.

Alternatywne leczenie trądziku – peelingi oraz środki keratolityczne

W trądziku o średniej ciężkości (obecność grudek i krostek) poza miejscowymi preparatami łączonymi stosuje się doustną antybiotykoterapię w połączeniu z miejscowym preparatem zawierającym retinoid/nadtlenek benzoilu. Jako alternatywę zastosować również można doustną izotretinoinę oraz leczenie antyandrogenowe u kobiet.

Ciężka postać trądziku (grudki, krostki, cysty, zmiany ropowicze) najczęściej wymaga połączenia doustnej antybiotykoterapii i leczenia miejscowego i/lub preparatu doustnego zawierającego izotretinoinę. Przeciwwskazane jest stosowanie preparatów z grupy tetracyklin razem z izotretinoiną z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego.

Ze względu na spektrum działania, pokrywające wszystkie elementy uczestniczące w etiopatogenezie trądziku, izotretynoina nie wymaga łączenia z lekami miejscowymi. Nie poprawia to wyników leczenia, a może nasilać miejscowe działania niepożądane.

Najczęściej stosowanymi antybiotykami doustnymi są erytromycyna, klindamycyna, doksycyklina, limecyklina oraz azytromycyna.

Przy stosowaniu antybiotyków doustnych należy pamiętać, iż preparaty z grupy tetracyklin dozwolone są od 12 r.ż. (w niektórych publikacjach od 8 r.ż.), kiedy zakończył się już rozwój zębów (w tym przypadku można zastosować np. erytromycynę).

Preparat izotretinoiny również może być stosowany u osób powyżej 12 r.ż. Należy szczególnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych oraz stężenie lipidów w surowicy. Zgłaszano wahania nastroju, depresję i myśli samobójcze, jednak nie ma dowodów na to, że ich przyczyną jest izotretinoina. Odsetek występowania depresji waha się od 1% do 11%, ale podobne wyniki uzyskano w grupach kontrolnych przyjmujących doustne antybiotyki.

Również glikokortykosteroidy znalazły swoje miejsce w terapii trądziku jako lek adjuwantowy. Podawane ogólnie hamują wydzielanie androgenów, dlatego czasami stosuje się je krótko w przypadku bardzo ciężkich zmian (np. w trądziku piorunującym).

Ważne jest jednak aby pamiętać, iż zarówno miejscowe jak i ogólne preparaty GKS mogą być przyczyną pojawienia się trądziku oraz jego zaostrzenia.

Podsumowanie

Trądzik jest jednym z najczęściej występujących schorzeń skóry na świecie, rozpoczyna się zazwyczaj w wieku pokwitania i dotyczy w pewnym momencie życia nawet 100% populacji.

W dużej mierze leczenie trądziku opiera się na terapii miejscowej, gdyż najczęściej mamy do czynienia z postacią łagodną lub o średnim stopniu nasilenia. Miejscowe retinoidy oddziałując na keratynocyty zapobiegają nadmiernemu rogowaceniu, zaczopowaniu ujęć mieszków włosowych oraz hamują działanie cytokin zapalnych.

Do najnowszej grupy retinoidów należy adapalen, który cechuje się większym bezpieczeństwem stosowania niż starsze prepa-

raty jak izotretinoina. Dowiedziono również, że połączenie adapalenu z klindamycyną jest skuteczniejsze i bezpieczniejsze w stosowaniu niż każdego z tych preparatów w monoterapii. Szybka odpowiedź na leczenie uzyskana dzięki terapii łączonej przyczynia się także do krótszego czasu stosowania antybiotykoterapii, przez co zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności.

W cięższych postaciach trądziku stosuje się doustną antybiotykoterapię w połączeniu z leczeniem miejscowym obejmującym m.in. nadtlenek benzoilu lub/i terapię izotretinoiną w postaci doustnej.

Piśmiennictwo:

1. S. Weidinger, N. Novak. "Atopic dermatitis" Lancet. 2016 Mar 12; 387(10023): 1109-22.
2. Wójtowicz A. "Atopowe zapalenie skóry – rola leczenia poprawiającego barierę naskórkową" *Pediatrica po dyplomie*. 2012 Czerwiec Tom 16 Nr 3: 55-60.
3. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug; 129(8):1892-1908.
4. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006 Sep; 43(3):159-69.
5. Kowalewski C. Znaczenie bariery naskórkowej w chorobach alergicznych. *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 342-343.
6. Kurowski m., Kowalski M. L. Filagryna i jej rola w patomechanizmie chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15(2):95-100.
7. Samochocki Z. Wpływ zaburzeń bariery naskórkowej na rozwój i przebieg Atopowego zapalenia skóry. *Alergia*. 2010;4:19-24.
8. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14(5):433.
9. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016;91(4):472-478.
10. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. 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. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2015;32(4):239-249.

dr n. med. Sabine Wied-Baumgartner

Meso-Praxis w Linz

Osocze bogatopłytkowe (PRP/ACP): Naturalna metoda odmładzania dłoni

W medycynie estetycznej coraz częściej stosuje się osocze bogatopłytkowe (ang. *plate rich plasma* – PRP), a skuteczność tej autologicznej metody regeneracji w najróżniejszych wskazaniach została potwierdzona w wielu badaniach^[1-8]. Jej popularność wynika przede wszystkim z naturalnych efektów i niewielkiej inwazyjności (nie jest konieczna rekonwalescencja).

PRP z powodzeniem jest stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z mezoterapią w celu ogólnego odmłodzenia skóry, leczenia rozstępów i łysienia oraz jako terapia wspomagająca podczas przeszczepu włosów^[1-3]. Ponadto PRP znajduje także zastosowanie jako terapia wspomagająca po zabiegach laserowych w celu skrócenia czasu rekonwalescencji i spotęgowania pożądaných efektów^[4-6].

Poza medycyną estetyczną, dermatologią i trychologią, PRP stosuje się z powodzeniem w celu przyspieszenia gojenia się ran po zabiegach chirurgicznych (estetycznych), w leczeniu ran przewlekłych i ortopedii oraz w chirurgii szczękowej^[7-13]. PRP zawiera wiele czynników wzrostu, które biorą udział w procesach takich jak angiogeneza, chemotaksja, proliferacja i różnicowanie komórek (Tab. I).

Na rynku dostępnych jest wiele systemów PRP, umożliwiających wytwarzanie osocza bogatopłytkowego w miejscu opieki nad pacjentem w bardzo krótkim czasie. Ogólnie rzecz biorąc, wyróżnia się PRP bogate w leukocyty oraz PRP z niewielką liczbą białych krwinek. Zgodnie z dostępną literaturą, stężenie trombocytów do potęgi drugiej wydaje się być idealne, aby pobudzić syntezę kwasu hialuronowego^[14].

Biorąc pod uwagę fakt, że leukocyty i granulocyty obojętnochłonne mogą wywoływać negatywne skutki w związku z uwalnianiem proteaz^[15-16], a obecność cytokin prozapalnych w erytrocytach może prowadzić do powstawania wolnych rodników, które mogą uszkodzić poddawaną zabiegowi tkankę^[17], zaleca się stosowanie PRP z niewielką liczbą leukocytów i erytrocytów.

Podczas przygotowania PRP należy korzystać z systemu zamkniętego, aby uniknąć ryzyka zanieczyszczenia lub zakażenia. Jednoczesne podanie znieczulenia miejscowego zmniejsza zdolność trombocytów do agregacji^[18], co z kolei prowadzi do ograniczenia proliferacji komórek i mniejszej skuteczności zabiegu. Zaleca się stosowanie systemu bez konieczności dodawania antykoagulantów, które często powodują uczucie pieczenia podczas wstrzykiwania z powodu ich kwasowego pH.

Leo et al. przedstawili różne możliwości zastosowania PRP w dermatologii estetycznej^[1]. Z kolei Diaz-Ley i wsp. wykazali znaczny wzrost grubości naskórka i warstwy brodawkowej, a także zmniejszenie uszkodzeń słonecznych u pacjentów z klinicznymi i histologicznymi objawami starzenia się skóry po trzech zabiegach z zastosowaniem PRP (podanie śródskórne)^[19]. Jeżeli chodzi o odmładzanie dłoni, Ono opubli-

Tab. 1. Czynniki wzrostu.

Czynnik wzrostu	Nazwa	Miejsce powstawania	Działanie
PDGF	Płytkowe czynniki wzrostu	Aktywowane trombocyty	Mitogeny dla mezenchymalnych komórek macierzystych; wspomagają powstawanie macierzy pozakomórkowej
TGF: alfa, beta	Transformujące czynniki wzrostu	Aktywowane trombocyty	Prolifерacja i różnicowanie różnych typów komórek. Pobudzanie syntezy kolagenu.
IGF: I i II	Insulinopodobne czynniki wzrostu	Aktywowane trombocyty	Pobudzanie proliferacji i różnicowania osteoblastów
EGF	Epidermalny czynnik wzrostu	Aktywowane trombocyty	Kostymulacja angiogenezy
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego	Leukocyty, komórki śródbłonna	Stymulacja angiogenezy

kował badanie dotyczące śródskórnego podania czynników wzrostu^[20]. Poniżej omówiono dokładniej zastosowanie PRP do odmładzania dłoni z uwzględnieniem dostępnej literatury.

Materiał i metody

U czterech pacjentek przeprowadzono zabieg odmładzania dłoni za pomocą PRP. Przed pierwszym zabiegiem wykonano fotografie stanu początkowego i oceniono stan skóry w sposób ilościowy i jakościowy pod względem znamion barwnikowych za pomocą skali Glogau^[21]. Zebrano także szczegółowy wywiad. Pacjentki poinformowano w szczególności o tym, że leczenie PRP jest autologiczną terapią regeneracyjną, której efekty pojawiają się w sposób ciągły w okresie kilku tygodni i miesięcy. Wykonano dwa kolejne zabiegi z użyciem PRP w odstępie

jednego tygodnia (co jest także standardowym postępowaniem w innych wskazaniach), aby zwiększyć pożądane efekty^[11].

W tym miejscu należy wspomnieć, że wciąż nie opracowano jasnych zaleceń oraz standardowego protokołu leczenia. Tygodniowy odstęp został zastosowany w protokole Smitha, który dotychczas jest jedynym uznanym przez FDA opublikowanym badaniem poziomu I nad PRP^[11], chociaż należy pamiętać, że dotyczyło ortopedii, a nie medycyny estetycznej. Aust, który uzyskał doskonałe rezultaty odmłodzenia skóry pod oczami w badaniu nad PRP, stosuje także protokół obejmujący wiele wstrzyknięć, ale wykonywanych w odstępie jednego miesiąca^[22]. W prezentowanych badaniach PRP jest przygotowywane kilka minut przed podaniem.

Procedura przygotowania materiału obejmowała pobranie 15 ml krwi pacjentki do podwójnej strzykawki Arthrex ACP® (Ryc. 1). Następnie strzykawkę umieszczono w wirówce w pozycji poziomej i wirowano przez 5 minut przy 350 G. Do wewnętrznej strzykawki pobrano osocze bogatopłytkowe (ok. 5-6 ml), znajdujące się w górnej trzeciej części strzykawki po odwirowaniu. Wewnętrzna strzykawka została odkręcona i zdezynfekowana chusteczką. Następnie ok. 2 ml PRP wstrzyknięto śródskórnym w grzbiet dłoni pacjentki za pomocą igieł do mezoterapii o wielko-



Ryc. 1. Podwójna strzykawka Arthrex ACP®.

ści 0,3 x 4 mm przy użyciu metody *nappage*. Miejsca wstrzyknięć schładzano przez około 5 minut, a skórę nawilżono balsamem z witaminą K. Pacjentki poproszono o zgłoszenie się na wizytę kontrolną po 6 miesiącach.

Wyniki

Wyniki przedstawiono na Rycinach 2-5.

Dyskusja i wnioski

Opisane wyżej przypadki potwierdzają korzystne wyniki uzyskane przez Ono w zakresie

odmładzania dłoni. PRP nie tylko znacznie poprawia stan skóry dłoni, ale także wydaje się zmniejszać widoczność plam wątrobowych, szczególnie tych o mniejszych rozmiarach. Odmładzanie skóry przy użyciu PRP jest łatwą, bezpieczną, skuteczną i minimalnie inwazyjną metodą. Niemniej jednak należy przeprowadzić dalsze badania oceniające optymalne protokoły leczenia.

Piśmiennictwo u autora

Artykuł został opublikowany w *ÄSTHETISCHE DERMATOLOGIE* I, 2017.



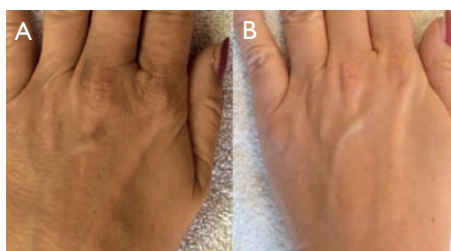
Ryc. 2. Pacjentka I., 58 lat; właścicielka restauracji; dłonie zniszczone podczas prac w kuchni (gorąca woda, zmywanie, itp.). Przed: Niewielkie znamiona barwnikowe: 3, średnie znamiona barwnikowe: 1; typ skóry wg skali Glogau: 3 (A). Po: Niewielkie znamiona barwnikowe: 0, średnie znamiona barwnikowe: 0, duże znamiona barwnikowe: 1; typ skóry wg skali Glogau: 2-3 (B).



Ryc. 3. Pacjentka D., 54 lata; masażystka; znaczna aktywność manualna, skóra dłoni uszkodzona podczas jazdy na rowerze, wysoka ekspozycja na światło słoneczne. Przed: Niewielkie znamiona barwnikowe: 7, średnie znamiona barwnikowe: 1, duże znamiona barwnikowe: 2; typ skóry wg skali Glogau: 3-4 (A). Po: Niewielkie znamiona barwnikowe: 1, średnie znamiona barwnikowe: 1, duże znamiona barwnikowe: 3; typ skóry wg skali Glogau: 2-3 (B).



Ryc. 4. Pacjentka S., 53 lata; anestezjolog, prawie codzienny kontakt ze środkami dezynfekcyjnymi i rękawiczkami. Przed: Niewielkie znamiona barwnikowe: 7, średnie znamiona barwnikowe: 7, duże znamiona barwnikowe: 5; typ skóry wg skali Glogau: 2-3 (A). Po: Niewielkie znamiona barwnikowe: 3, średnie znamiona barwnikowe: 3, duże znamiona barwnikowe: 2; typ skóry wg skali Glogau: 1-2 (B).



Ryc. 5. Pacjentka U., 59 lat; emerytowana nauczycielka; zawsze dbająca o dłonie. Przed (po lewej): Niewielkie znamiona barwnikowe: 6, średnie znamiona barwnikowe: 1, duże znamiona barwnikowe: 2; typ skóry wg skali Glogau: 2 (A). Po: Niewielkie znamiona barwnikowe: 1, średnie znamiona barwnikowe: 2, duże znamiona barwnikowe: 0; typ skóry wg skali Glogau: 1 (B).

dr n. med. mgr farm. Marta Palacz-Wróbel

Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach

Pielęgnacja skóry skłonnej do zmian łuszczycowych i atopowych

Łuszczyca (łac. *Psoriasis vulgaris*) jest chorobą przewlekłą o charakterze nawrotowym, o wciąż niewyjaśnionej etiologii. Szacuje się, że dotyczy może nawet 5% społeczeństwa (kobiet i mężczyzn). Znaczącą rolę w powstawaniu łuszczycy odgrywają czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe^[1].

Łuszczycę dzieli się na dwa typy. Pierwszy, uwarunkowany genetycznie, dotyczy pacjentów, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły przed 40. rokiem życia. Drugi typ łuszczycy nie ma podłoża genetycznego i znacznie łatwiej reaguje na leczenie. Literatura opisuje współistnienie łuszczycy z innymi jednostkami chorobowymi, takimi jak: zespół jelita drażliwego, choroby układu krwionośnego, krwiotwórczego oraz z przewlekłym stresem i alkoholizmem. Pierwsze objawy łuszczycy mogą być poprzedzone infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi^[1,2].

W przebiegu łuszczycy zaobserwować można zmiany zachodzące w obrębie naskórka i skóry właściwej.

W naskórku następuje wzmożona proliferacja keratynocytów, ich nieprawidłowe różnicowanie oraz pobudzenie wszelkich czynników stanu zapalnego. Proces keratynizacji w łuszczycy ulega znacznemu skróceniu z 28 dni do 3-4 dni^[1,2,3].

Występuje migracja neutrofilów i limfocytów w kierunku naskórka oraz wzmożona produkcja cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1, IL-8. Naskórek staje się pogrubiony, a warstwa ziarnista zanika, co

określone jest jako parakeratocyczna warstwa rogowa. Leukocyty ulegają agregacji w górnej części naskórka i tworzą tzw. mikroropnie Munro^[1,2,3].

W skórze następuje pobudzenie limfocytów Th1, nadmierna produkcja cytokin oraz pobudzenie komórek śródbłonna naczyniowego do migracji. Obserwuje się nacieki zapalne z limfocytów i monocytów, naczynia ulegają poszerzeniu w brodawkach skórnych.

Tradycyjna farmakoterapia łuszczycy obejmuje dwa etapy. Pierwszy, trwający do 3 dni, polega na usunięciu nadmiernej łuski preparatami działającymi miejscowo, zawierającymi kwas salicylowy w stężeniach 5-10% i/lub mocznik. W drugim etapie leczenia stosowane są leki hamujące nadmierną proliferację keratynocytów oraz stan zapalny. W tym etapie zewnętrznie stosuje się dziegcie, ditranol, witaminę D3, tazaroten oraz glikokortykosteroidy^[1,2,3,4].

W przypadku zajęcia przez łuszczycę powierzchni ciała powyżej 25% oraz oporności na leczenie miejscowe wskazane jest zastosowanie farmakoterapii ogólnej w postaci metotreksatu, cyklosporyny A, antybiotyków, NLPZ-ów, leków biologicznych, balneoterapii lub fotochemoterapii^[1].

Struktura zdrowego naskórka stanowi naturalną barierę ochronną przed niekorzystnymi czynnikami zewnętrznymi oraz zabezpiecza przed utratą korzystnych substancji z wewnątrz. Tak ściste przyleganie komórek naskórka często utrudnia penetrację substancji leczniczych w głębsze warstwy skóry. Aby zapewnić efektywność preparatów leczniczych, istotne jest podanie związku aktywnego we właściwej postaci, która penetruje w głąb skóry i prowadzi do zadanego efektu terapeutycznego, eliminując działania niepożądane do minimum. Rozwiązaniem tego problemu może być technologia liposomowa^[5].

Liposomy to kuliste lub owalne pęcherzyki wodno-lipidowe o wymiarach od 0,01 do 1,0 μm . Rdzeń liposomu otoczony jest płaszczem fosfolipidowym, którego amfifilowy charakter pozwala na tworzenie koloidalnego rozproszenia w środowisku wodnym^[7].

Technologia liposomowa jest z powodzeniem stosowana w farmakologii różnych schorzeń. Podawane są w ten sposób zarówno preparaty doustne, jak i parenteralne. Liposomy stały się nośnikami m.in. przeciwciał, antygenów czy cytostatyków. Zaletą technologii jest możliwość prowadzenia terapii w sposób kontrolowany i ukierunkowany^[7,8].

W kosmetologii liposomy przenoszą witaminy, białka oraz składniki nawilżające. Opracowanie metody zamykania substancji, często hydrofilowych i wrażliwych, pozwoliło na szybkie ich przenikanie do wnętrza komórek oraz – poprzez łączenie się z błonami biologicznymi – odbudowywanie naturalnej bariery ochronnej naskórka. Z uwagi na wymienione zalety technologia liposomowa jest bardzo dobrym rozwiązaniem w leczeniu zmian łuszczycowych oraz atopii^[8,9,10].

Obiecująca okazała się terapia przy życiu witaminy B12. Witamina B12 należy do grupy związków zawierających w swoim składzie układ korynowy, zbudowany z czterech zredukowanych pierścieni pirolowych z umie-

szczonym centralnie atomem kobaltu. W środowisku naturalnym występuje w postaci deoksyadenozylkobalaminy i metylokobalaminy, niestabilnych w obecności światła^[6].

Witamina B12 jest niezbędna w metabolizmie DNA. Jest kofaktorem enzymów syntazy metioninowej i mutazy metylomalonylo-CoA. Jej niedobór zwiększa więc możliwość uszkodzenia DNA^[11,12].

Jest witaminą niezbędną do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych, jednak jej synteza możliwa jest jedynie w komórkach bakteryjnych. Odpowiada między innymi za funkcjonowanie układu nerwowego oraz układu krwiotwórczego. Jej niedobór może prowadzić do wzrostu stężenia homocysteiny, co z kolei może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia udaru i zawału. Witamina B12 reguluje syntezę DNA, kwasów tłuszczowych i stoi na straży prawidłowych przemian energetycznych komórek^[11,12].

Niedobór witaminy B12 może manifestować się zaburzeniami pigmentacji skóry, trądzikiem różowatym lub pospolitym, zmianami w obrębie struktury włosów i paznokci oraz zmianami w obrębie śluzówki jamy ustnej. W badaniach prowadzonych w Indiach na 63 ochotnikach, którzy mieli zaburzenia pracy układu nerwowego spowodowane niedoborem witaminy B12, aż 41% miało zmiany w obrębie skóry i mięśni, 31% cierpiało na hiperpigmentację, 9% miało zmiany w obrębie struktury włosów, 8% miało zapalenie jamy ustnej, a 3% cierpiało na bielactwo. Ostatnie badania wskazują na możliwość zastosowania tej witaminy w leczeniu zmian łuszczycowych i skóry atopowej^[11,12].

Wadą witaminy B12 jest brak stabilności w obecności światła i słaba przenikalność do głębszych warstw naskórka z powodu wysokiej masy cząsteczkowej oraz silnych właściwości hydrofilowych^[12].

Zamknięcie witaminy B12 w liposomach znacznie poprawia jej penetrację w głębsze warstwy skóry, efektywność leczniczą i sta-

bilność. Liposomy z łatwością penetrują barierę błon biologicznych, uzupełniają niedobór lipidów skóry bez pozostawiania nieprzyjemnego efektu natłuszczenia^[11,12,13].

W przypadku atopowego zapalenia skóry mamy do czynienia ze wzrostem poziomu eozynofili we krwi. Niedobór witaminy B12 może prowadzić do podobnych zmian, stąd wysunięto hipotezę o korelacji pomiędzy poziomem witaminy B12 a wystąpieniem zmian skórnych o charakterze atopowym i łuszczycowym^[11,12,13].

Liczne wyniki badań potwierdzają skuteczność leczniczą witaminy B12 w postaci liposomów w terapii atopowego zapalenia skóry. Mechanizm działania polega najprawdopodobniej na hamowaniu produkcji cytokin prozapalnych (m.in. TNF- α) i tlenku azotu.

W badaniu przeprowadzonym przez Suk Hyun Jung i wsp. aplikowano liposomalną witaminą B12 w postaci żelu u myszy, u których indukowano atopowe zapalenie skóry. Wielkość uzyskanych liposomów mieściła się w granicach $106,4 \pm 2,2$ nm. Wyniki badań potwierdzają leczniczy wpływ witaminy na zmiany atopowe. Zmniejszeniu uległy zmiany atopowe oraz poziom IgE w surowicy^[6].

Stucker S. i wsp. prowadzili badania na 49 pacjentach z atopowym zapaleniem skóry. Aplikowali im 0,07% krem z cyjanokobalaminą przez 8 tygodni. Taki krem był dobrze tolerowany i skuteczny w porównaniu z placebo^[13].

W kolejnych badaniach *in vitro* witamina B12 hamowała produkcję cytokin prozapalnych przez limfocyty T, co może wyjaśniać lecznicze działanie kremu w badaniach Struckera S. i wsp.^[14].

Mechanizm działania witaminy B12 w leczeniu łuszczycy jest wielokierunkowy. Hamuje produkcję cytokin na etapie syntezy DNA, wyciszając stan zapalny. Wpływa też na poziom immunoglobulin we krwi, zmniejszając poziom IgE. Redukuje poziom eozynofili, często podwyższony w chorobach alergicz-

nych, atopowym zapaleniu skóry i łuszczycy.

Z uwagi na powyższe właściwości witaminy B12 w formie liposomalnej zastosowanie jej w leczeniu zmian łuszczycowych i atopowych jest obiecujące. Przenikalność witaminy w formie liposomów do głębszych warstw skóry jest efektywna i skuteczna, co potwierdzają wyniki badań.

Piśmiennictwo:

1. Romańska-Gocka K: Farmakoterapia łuszczycy. Terapia i leki. 2009. 65. 9.
2. Olejniczak-Staruch I i wsp. Wpływ terapii biologicznej na stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą zwyczajną, Forum Dermatologicum 2016;2(2):81-84.
3. Stawczyk M i wsp. Znaczenie diety w łuszczycy – przewlekłej układowej chorobie zapalnej. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011, tom 2, nr 3, 205–212.
4. Khalid U i wsp. Nationwide Study on the Risk of Abdominal Aortic Aneurysms in Patients With Psoriasis.Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016 May; 36 (5): 1043-8.
5. Kacalak –Rzepka A i wsp. Skóra jako problem dermatologiczny i kosmetyczny. Annales academiae medicae stetinensis roczniki pomorskiej akademii medycznej w szczecinie 2008, 54, 3, 54–57.
6. Suk Hyun Jung i wsp. Topical application of liposomal cobalamin hydrogel for atopic dermatitis therapy. Pharmazie 66: 430–435 (2011).
7. Dua J.S.; Rana A.C.; Bhandari A.K. Liposome: methods of preparations and applications. Inter J of Pharm Stud and Research 2012, Aprile-June 14-20.
8. Scholtz JC. Liposomes as drug delivery system. 2010
9. Akbarzadeh A. i wsp. Liposome: classification, preparation and applications. Nanoscale Res Lett. 2013;8 (1):102.
10. Jone A. Liposomes: A short Review. J. Pharm. Sci.&Res. 2013,5(9), 181-183.
11. Kośmider A. Czarczyk K. Witamina B12-budowa, biosynteza, funkcje i metody oznaczania. Żywność. Nauka. Technologia. Jakość. 2010,5(72), 17-32.
12. Brescoll J. Daveluy S. A Review of Vitamin B12 in Dermatology. Am J Clin Dermatol (2015) 16:27–33.
13. Aaron S. i wsp. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. Neurol India. 2005;53(1):55–8.
14. Stucker M, Pieck C, Stoerb C, Niedner R, Hartung J, Altmeyer P. Topical vitamin B12—a new therapeutic approach in atopic dermatitis—evaluation of efficacy and tolerability in a randomized placebo-controlled multicentre clinical trial. Br J Dermatol. 2004;150:977–83.
15. Yamashiki M, Nishimura A, Kosaka Y. Effects of methylcobalamin (vitamin B12) on in vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. J Clin Lab Immunol. 1992;37(4):173–82.

lek. Maciej Paruzel^{1,2}

¹Centrum Medyczne Parmed w Trzebnicy

²Szpital im. Św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy

Doustna suplementacja kwasu hialuronowego – aktualny stan wiedzy

Doustna podaż kwasu hialuronowego (ang. *Hyaluronic Acid* – HA) jako nowe rozwiązanie w poprawie nawilżenia skóry twarzy i reszty ciała, jak również wspomagania leczenia w przypadku trądziku, atopowego zapalenia skóry, niedoczynności tarczycy i innych schorzeń doprowadzających do nadmiernego odwodnienia skóry, jest szansą na zniesienie nieprzyjemnych objawów w grupach pacjentów dotkniętych problemem.

Z uwagi na dostępne aktualne opracowania naukowe dokumentujące metabolizm kwasu hialuronowego podawanego pacjentom drogą doustną, jak również skuteczność w zakresie istotnego statystycznie wzrostu nawilżenia skóry w obrębie twarzy, jak i reszty ciała, warto pochylić się nad tym zagadnieniem. Ta forma podaży HA u wielu pacjentów staje się szansą na poprawę komfortu życia poprzez zniesienie uciążliwych dolegliwości wynikających z wysuszenia skóry. Korzyść z doustnej podaży kwasu hialuronowego obserwuje się u pacjentów, którzy zmagają się z oznakami wysuszenia skóry związanymi m. in. z wiekiem czy zmianami hormonalnymi.

Mówiąc o pacjentach z suchą skórą, należy pochylić się nad przyczyną problemu. Skóra składa się w 60–72% z wody, kolagen w skórze stanowi 27–39%, elastyna – 0,2–0,6%, a glikozaminoglikany (w tym kwas hialuronowy) – 0,03–0,3%^[1]. Zaburzenia gospodarki wodnej są ważnym aspektem wpływającym na subiektywne i obiektywne parametry skóry^[6]. Skóra zawiera około 50% całkowitej zawartości kwasu hialuronowego

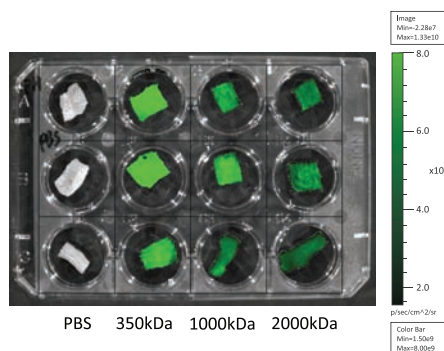
w organizmie. Wraz z wiekiem, zmianami hormonalnymi, nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe, schorzeniami takimi jak m.in. atopowe zapalenie skóry, niedoczynność tarczycy, dochodzi do zmian zawartości poszczególnych składników skóry, zaburzenia ich właściwych proporcji, co wpływa w sposób istotny na utratę funkcji poszczególnych komponentów^[14].

Pomimo stosunkowo prostej struktury, kwas hialuronowy pozostaje w sprzeczności ze złożonością swoich fizykochemicznych właściwości i biologicznych funkcji, które uzależnione są od wielkości molekuł oraz interakcji z hialadherynami^[22]. Hialuronian jest polianionem kwasu hialuronowego. To niesiarczanowy, niepodlegający epimeryzacji, nierozgałęziony, ujemnie naładowany glikozoaminoglikan (GAG). Składa się on z powtarzających się disacharydowych jednostek zawierających kwas D-glukuronowy i N-acetylo-D-glukoaminę. W tkankach jest syntetyzowany jako liniowy polimer. Nie podlega w organizmie żadnym modyfikacjom. Jedynymi zmiennymi w odniesieniu do ustrojowego kwasu hialuronowego są: wiel-

kość cząsteczki determinowana długością łańcucha (masa molekularna), stężenie i miejsce występowania^[18,19]. Szybkość degradacji kwasu hialuronowego jest duża i zależy od rodzaju tkanek. Okres półtrwania we krwi wynosi 2-5 minut, w skórze 12 godzin. Każdego dnia jedna trzecia hialuronianu w ustroju jest usuwana i zastępowana nowo zsyntetyzowanymi cząsteczkami^[2]. Większość HA ulega biodegradacji *in situ*. Często jest to poprzedzone pozakomórkową degradacją z udziałem hialuronidaz bądź aktywnych form tlenu. Eliminacja z komórek następuje pod wpływem hialuronidazy oraz egzoglikozydaz^[22].

Kwas hialuronowy syntetyzowany jest w skórze przez fibroblasty i keratynocyty. Jest on istotnym składnikiem macierzy pozakomórkowej^[13]. W przypadku tkanek skóry, macierz pozakomórkowa odgrywa istotną rolę sygnałową, między innymi w procesie naprawy uszkodzeń tkankowych. Poszczególne składniki macierzy wywierają różny wpływ na

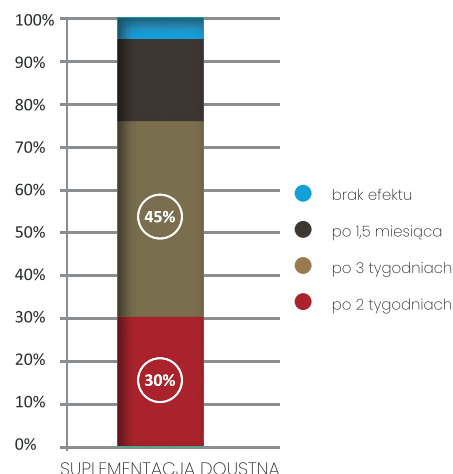
proliferyzację fibroblastów, migrację komórkową, produkcję kolagenu oraz różnicowanie komórkowe^[20,22]. Kwas hialuronowy odgrywa kluczową rolę w skórze właściwej, stanowiącej 15% masy ciała, jako mukopolisacharyd stanowiący główny budulec macierzy. Jest to składnik decydujący m. in. o uwodnieniu skóry poprzez swoje silne właściwości higroskopijne^[15]. Badania kliniczne potwierdzają odmienną aktywność biologiczną kwasu hialuronowego w różnych tkankach ustroju^[22]. W badaniu doświadczalnym na fragmencie uszkodzonej ludzkiej tkanki wykazano zróżnicowaną odpowiedź tkanki na egzogeny kwas hialuronowy o różnej masie cząsteczkowej (Ryc. 1). Badanie wskazuje odmienną szybkość migracji różnej wielkości molekuł kwasu hialuronowego na poziom uszkodzonej tkanki (na przykładzie śluzówki jelita). Drobne molekuły wykazują działanie przeciwzapalne i tym samym odgrywają istotną rolę sygnałową w procesie zapalnym, odbudowując strukturę ECM (*Extracellular Matrix*).



Ryc. 1. Odpowiedź tkanki na egzogeny kwas hialuronowy o różnej masie cząsteczkowej.

Wysokocząsteczkowy kwas hialuronowy, dzięki silnym właściwościom higroskopijnym uwalnia skórę, ponadto stymuluje proliferację fibroblastów, odpowiadając za syntezę kolagenu i elastyny, podczas gdy drobnocząsteczkowy HA pełni istotną funkcję sygnałową^[4]. Obie formy HA pobudzają fibroblasty do wzrostu produkcji endogenego kwasu hialuronowego^[16]. Biorąc pod uwagę, że kwas hialuronowy uczestniczy w kontrolowaniu uwodnienia skóry w różnych okresach ontogenezy^[3], jak i w stanach patologicznych, jest on kluczowym składnikiem skóry^[22]. Związek ten w skórze determinuje sprężystość, wilgotność, pożądaną strukturę, zapewniając także transport jonów i składników odżywczych. Badania kliniczne wskazują na istotną statystycznie skuteczność doustnej podaży kwasu hialuronowego celem poprawy nawilżenia skóry (Ryc. 2), napięcia, jak i redukcji zmarszczek łagodnych do umiarkowanych^[13]. W wielu badaniach spełniających kryteria EBM (*Evidence Based Medicine*) wykazano wpływ doustnej podaży kwasu hialuronowego w dawkach dziennych 100-240 mg na istotny statystycznie wzrost nawilżenia skóry zarówno twarzy, jak i reszty ciała^[2,13,18].

W 6-tygodniowym badaniu efekt terapeutyczny w zakresie wzrostu nawilżenia skóry w ocenie pacjentek był widoczny po 2-



Ryc. 2. Czas od włączenia terapii kwasem hialuronowym, w dziennej dawce 100 mg, po którym uczestnicy zauważyli pierwsze efekty.

4 tygodniach od momentu rozpoczęcia suplementacji dawką 100 mg dziennie^[23].

Po sześciu tygodniach doustnej suplementacji kwasem hialuronowym (ocena dokonana przez lekarza podczas wizyty kontrolnej), zaobserwowano istotny wzrost nawilżenia skóry na poziomie 7,24 w pomiarze korneometrem. Wzrost nawilżenia wystąpił u 80% populacji.

Z badań klinicznych wynika, iż nie istnieją enzymy, które mogą depolimeryzować HA do poziomu dwucukrów^[1, 2, 5, 11]; z tego względu jest on metabolizowany w inny sposób niż np. skrobia. Z kolei zaobserwowano, że znakowany radioaktywnie kwas hialuronowy jest wykrywany w skórze – niezależnie od tego, czy został on częściowo zdepolimeryzowany w jelitach, czy pozostał niezmieniony^[1]. Szeroko udokumentowano obecność kwasu hialuronowego w tkankach po podaniu doustnym^[1, 2, 7, 10].

Badania kliniczne wskazują, że doustna suplementacja kwasem hialuronowym jest bezpieczna. Wysoki profil bezpieczeństwa jest niezależny od masy cząsteczkowej kwasu hialuronowego. Metabolizm i eliminacja z organizmu zapewniają brak nadmiernej akumulacji, nawet przy dawce 360 mg/dzień. Aż 90% doustne-

go kwasu hialuronowego jest zaabsorbowane przez organizm^[3,11]. W badaniach klinicznych udokumentowano (m.in. *caco-2-cell*, z poziomem kwasu hialuronowego we krwi oraz ze znakowanym radioaktywnie doustnym kwasem hialuronowym), że doustnie podawany kwas hialuronowy wywiera istotny wpływ na parametry skóry, takie jak: poziom nawilżenia i napięcie. Wynika to z faktu, że przedostaje się do skóry w postaci niezmienionej, jak i częściowo zdepolimeryzowanej^[15].

Transport HA do skóry z wiązany jest z udziałem krwi i układu limfatycznego. Kwas hialuronowy podawany doustnie nawilża skórę poprzez uruchomienie mechanizmu transportu tkankowego, dzięki któremu jest on przenoszony niezależnie od masy cząsteczkowej do miejsc deficytu. Po przedostaniu się do skóry jego działanie jest dwukierunkowe: nawilża skórę dzięki właściwościom higroskopijnym oraz resyntezuje endogenne kwas hialuronowy poprzez aktywację fibroblastów.

Kwas hialuronowy jest dystrybuowany do skóry, niezależnie od tego, czy został częściowo rozłożony na polisacharydy, tetracharydy i disacharydy, czy pozostał w formie niezmienionej. Badania wykazują, że częściowo zdepolimeryzowany kwas hialuronowy jest wchłaniany w jelitach^[2], a jego postać niezmieniona jest absorbowana w układzie limfatycznym. Absorpcja kwasu hialuronowego w jelitach jest uzależniona od jego masy molekularnej – im mniejsze są cząsteczki, tym bardziej zwiększa się absorpcja na poziomie jelit; cząsteczki o masie molekularnej większej niż 1×10^5 są rzadko wchłaniane w jelitach^[3]. Dużą rolę we wchłanianiu kwasu hialuronowego z podaży doustnej w jelitach odgrywają *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Podaż doustna kwasu hialuronowego i jego przetransportowanie do skóry powoduje wzrost aktywności fibroblastów, które są pobudzane do produkcji endogennego kwasu hialuronowego, kolagenu i elastyny. Tym sa-

my HA przywraca i pomaga w utrzymaniu właściwości podporowych i elastycznych skóry, uruchamia procesy niezbędne do prawidłowego funkcjonowania tkanek.

Japońscy naukowcy zajęli się wpływem doustnej podaży kwasu hialuronowego na zniesienie dolegliwości bólowych stawów. Kwas hialuronowy podany doustnie uruchamia kaskadę sygnałową – receptory TLR-4 znajdujące się w epitelium na poziomie jelita^[21]. Następuje wzrost produkcji IL-10, silnej cytokiny przeciwzapalnej, a chorzy ze zmianami zwyrodnieniowymi odczuwają zniesienie dolegliwości bólowych^[3, 7, 9, 11].

Piśmiennictwo:

1. Oe M et.al. Dietary hyaluronic acid migrates into the skin of rats. ScientificWorldJournal. 2014;2014:378024.
2. Biosci Biotechnol Biochem. 2008 Apr;72(4):1111-4. Low-molecular-weight hyaluronan permeates through human intestinal Caco-2 cell monolayers via the paracellular pathway.
3. Chinatsu Kawada et al. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. Nutr J. 2014; 13: 70.
4. Pengfei Lu et al. Extracellular Matrix Degradation and Remodeling in Development and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Dec; 3(12): a005058.
5. Mariko Oe, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. Nutr J. 2016; 15: 11.
6. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. J Intern Med. 1997;242:27-33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
7. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. Arthritis Rheum. 1967;10:357-76. doi: 10.1002/art.1780100407.
8. Seror J, Merkhery Y, Kampf N, Collinson L, Day AJ, Maroudas A, et al. Articular cartilage proteoglycans as boundary lubricants: structure and frictional interaction of surface-attached hyaluronan and hyaluronan--aggrecan complexes. Bio-

- macromolecules. 2011;12:3432–43. doi: 10.1021/bm2004912.
9. Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y, Coutts RD, Amiel D. Histomorphometric and biochemical effect of various hyaluronans on early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:1813–9.
 10. Seino S, Takashita F, Asari A, Masuda Y, Kunou M, Ochiya T. No Influence of exogenous hyaluronan on the behavior of human cancer cells or endothelial cell capillary formation. *J Food Sci.* 2014;79:1469–75. doi: 10.1111/1750-3841.12500.
 11. Toshiyuki Tashiro et al. Oral Administration of Polymer Hyaluronic Acid Alleviates Symptoms of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study over a 12-Month Period. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 167928.
 12. Sasaki K. et al. Quantitative measurement of serum hyaluronic acid molecular weight in rheumatoid arthritis patients and the role of hyaluronidase. *Int J Rheum Dis.* 2011 Oct;14(4):313-9.
 13. Mariko Oe et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017; 10: 267–273.
 14. Kawada C, Kimura M, Masuda Y, Nomura Y. Oral administration of hyaluronan prevents skin dryness and epidermal thickening in ultraviolet irradiated hairless mice. *J Photochem Photobiol B.* 2015;153:215–221.
 15. Sato T, Sakamoto W, Odanaka W, Yoshida K, Urushibata O. Clinical effects of hyaluronic acid diet for dry and rough skin. *Aesthe Derma.* 2002;12:109–120.
 16. Sato T, Yoshida T, Kanemitsu T, Yoshida K, Hasegawa M, Urushibata O. Clinical effects of hyaluronic acid diet for moisture content of dry skin. *Aesthe Derma.* 2007;17:33–39.
 17. Longas MO, Russell CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydr Res.* 1987;159(1):127–136.
 18. Watanabe M, Matsui K, Kondo S. Effects of low molecular weight hyaluronic acid by oral intake to beautify skin - placebo-controlled double-blind comparative study. *Jpn Pharmacol Ther.* 2015;43:57–64.
 19. Cyphert JM, Trempus CS, Garantzotis S. Size matters: molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *Int J Cell Biol.* 2015;2015:563818.
 20. Greco RM, Iocono JA, Ehrlich HP. Hyaluronic acid stimulates human fibroblast proliferation within a collagen matrix. *J Cell Physiol.* 1998;177(3):465–473.
 21. Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:167928.
 22. Olczyk P. I inni. Hialuronian- struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2008; 62: 651- 659.
 23. Wilk-Jędrusik M. Kwas hialuronowy w dermatologii estetycznej i kosmetologii: intradermoterapia, suplementacja doustna i aplikacja zewnętrzna. *Rozprawa doktorska* 2016.

Dr Maciej Paruzel

Specjalista chirurg, specjalista kosmetologii i medycyny estetycznej,
specjalista hirudologii i hirudoterapii, Prezes Polskiego Towarzystwa
Hirudologicznego, Ekspert Międzynarodowej Komisji ICCHP.

<https://www.parmed.eu/index.php/dyplomy-i-certyfikaty>



lek. Małgorzata Maj
prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Zastosowanie ciekłego azotu w stanach przednowotworowych i łagodnych nowotworach skóry

Krioterapia (grec. kry'os – lód, zimno) jest metodą terapeutyczną związaną z zastosowaniem niskiej temperatury, która nie powoduje destrukcji tkanek. Termin „krioterapia” wprowadził w 1902 r. niemiecki dermatolog Juliusberg. Natomiast kriochirurgia jest bezkrwawą metodą leczniczą polegającą na miejscowym, kontrolowanym niszczeniu tkanek poprzez ich zamrożenie.

Niska temperatura powoduje zablokowanie drobnych naczyń tętniczych i żylnych, umożliwiając oddzielenie tkanki wymrażanej od tkanki zdrowej praktycznie bez krwawienia. Rozwój nowoczesnej kriochirurgii rozpoczął się w roku 1961, gdy amerykańscy chirurdzy Cooper i Lee zastosowali ciekły azot w talamotomi^[1]. Kriochirurgia jest jedną z najczęściej stosowanych form leczenia chorób skóry i zaleca się jej stosowanie w co najmniej kilkudziesięciu wskazaniach (Tab. 1).

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu źródeł niskiej temperatury w medycynie w postaci zimnych okładów zmniejszających stan zapalny pochodzą ze starożytnego Egiptu, 2500 lat p.n.e. Również Hipokrates stwierdził, że niska temperatura powoduje zmniejszenie obrzęku i bólu. Z kolei podwaliny pod współczesną kriochirurgię dał Arnett w 1855 r. Czynnikiem kriogenicznymi były skroplone gazy, takie jak: tlen, wodór, po-

wietrze, azot, CO₂ i hel. Jednym z pierwszych dermatologów, którzy zastosowali niską temperaturę w leczeniu gruźlicy skóry był Gerhardt w 1885 r.^[2]

Obecnie w kriochirurgii znajdują zastosowanie różne źródła niskiej temperatury (Tab. 2). Ze względu na właściwości fizykochemiczne, brak toksyczności i niepalność cieczy kriogenicznych, mogą być one bezpiecznie wykorzystywane w urządzeniach medycznych. W końcu krioaplikatora skroplony gaz odparowuje pobierając ciepło z otoczenia, co powoduje oziębienie jego powierzchni.

Aparatura kriochirurgiczna

W lecnictwie znajdują zastosowanie zarówno aparaty stacjonarne, jak i przenośne. Wyróżniamy krioaplikatory otwarte (natryskowe) i zamknięte (kontaktowe).

Metody kriochirurgiczne

Metodami wykorzystywanymi w kriochirurgii chorób skóry są: zamrożenie przy pomocy wacików zanurzanych w ciekłym azocie (ang. *deep steak*), metoda natryskowa i zamrażanie krioaplikatorami zamkniętymi. W metodzie natryskowej ciekły azot jest наносzony na skórę z odległości około 1 cm. Powierzchnię skóry pokrywa się nim równomiernie, wykonując ruchy spiralne, obrotowe lub przypominające kształt siatki. Metoda natryskowa (ang. *spot freeze*) polega na zamrażaniu skóry natryskowo bez przesuwania wylotu krioaplikatora i dotyczy zmian skórnych o średnicy nie przekraczającej 2 cm, tak aby osiągnąć temperaturę -40°C na głębokości 5 mm po 30-sekundowej aplikacji skroplonego gazu. Szybsze i głębsze zamrożenie uzyskujemy metodą zamrażania krioaplikatorami zamkniętymi (ang. *closed spray*), w której nakładamy komorę na końcówkę natryskową, aby wytworzyć za-

mkniętą komorę. Metodą pośrednią między *spot freeze* a *closed spray* jest metoda *open spray*, w której, aby ograniczyć pole mrożenia końcówką natryskową, nakładamy na nią osłony w kształcie walców lub stożków. Kriochirurgia końcówkami zamkniętymi, zwykle kształtu okrągłego, wymaga dłuższego czasu aplikacji niż w metodzie natryskowej. Ważne jest także, aby końcówka przylegała prostopadle do mrożonej powierzchni i pokrywała całą zmianę skórą. W przypadku, gdy poddawana kriochirurgii zmiana ma dużą powierzchnię, można wykonać zabieg metodą nakładających się pól.

Przeciwwskazania do kriochirurgii^[2]

Przeciwwskazania do kriochirurgii obejmują: krieglobulinemię, krio-fibrynogenernię, chorobę zimnych aglutynin, pokrzywkę z zimna, chorobę i objaw Raynauda, agammaglobulinemię, szpiczaka mnogiego. Ze względu na lokalizację zalecane jest unikanie wykonywania

Tab. 1. Wskazania do kriochirurgii^[2].

Choroby wirusowe skóry: • brodawki wirusowe, • kłykciny kończyste, • mięczak zakaźny.	blizna przerosta (łac. <i>cicatrix hypertrophica</i>)	stany przednowotworowe: • rogowacenie słoneczne (łac. <i>actinic keratosis</i>), • leukoplakia (łac. <i>leucoplakia</i>), • róg skóry (łac. <i>cornu cutaneum</i>), • rogowiak kolczystokomórkowy (łac. <i>keratoacanthoma</i>), • acanthoma clarocellulare.
naczyniak płaski (łac. <i>haemangioma planum</i>)	bliznowiec (łac. <i>keloid</i>)	nowotwory skóry: • rak podstawnokomórkowy (łac. <i>carcinoma basocellulare</i>, BCC), • rak kolczystokomórkowy (łac. <i>carcinoma spinocellulare</i>, SCC), • choroba Bowena (łac. <i>morbus Bowen</i>), • erythroplasia Queyrat (łac. <i>epithelioma adenoides cysticum</i>), • mięsak Kaposiego (łac. <i>morbus Kaposi</i>).
naczyniak jamisty (łac. <i>haemangioma cavernosum</i>)	ziarniniak obrączkowaty (łac. <i>granuloma annulare</i>)	łagodne rozrosty skóry: • limfocytoma (łac. <i>lymphocytoma</i>), • włókniak (łac. <i>fibroma</i>), • cysta śluzowa (łac. <i>cystis mucoïdalis</i>), • przerost gruczołów łojowych (łac. <i>hyperplasia sebacea</i>), • ziarniak twarzy (łac. <i>granuloma faciale</i>).
naczyniak gwiaździsty (łac. <i>angioma stellatum</i>)	znamię naskórkowym (łac. <i>naevus epidermalis</i>)	kępki żółte powiek (łac. <i>xanthelasma</i>)
ziarniniak naczyńowy (łac. <i>granuloma teleangiectodes</i>)	świerzbiczka guzkowa (łac. <i>prurigo nodularis Hyde</i>)	obumieranie tłuszczowate skóry (łac. <i>necrobiosis lipoidica</i>)
brodawka łojotokowa (łac. <i>verruca seborrhoica</i>)	świerzbiczka ograniczona (łac. <i>prurigo circumscripta, neurodermitis</i>)	• leishmanioza skórna (łac. <i>leishmaniosis cutus</i>) • larwa wędrująca (łac. <i>larva migrans</i>) • włókniak twardy (łac. <i>dermatofibroma</i>)

zabiegów kriochirurgicznych: na podudziach (przedłużone gojenie), skrzydełkach nosa i na granicy czerwieni wargowej (ryzyko bliznowacenia), w przewodzie słuchowym (ryzyko porażenia n. VII). W przypadku nowotworów skóry przeciwwskazaniami do zastosowania leczenia kriochirurgicznego są:

- w raku podstawnokomórkowym - niewyraźne granice zmiany nowotworowej, guzy o średnicy powyżej 2 cm, nawroty po poprzednich metodach leczenia, lokalizacja w fałdzie nosowowargowym i skrawku małżowiny usznej,

okolicy zausznej (ryzyko wznowy), naciekające chrząstkę lub kość, postać twardzinopodobna;

- w raku kolczystokomórkowym - niewyraźne granice zmiany nowotworowej, guzy o średnicy powyżej 1 cm (wg kryteriów podanych przez Johnsona i wsp.).

Wpływ niskiej temperatury na komórki i tkanki

W wyniku działania niskiej temperatury, pod wpływem zabiegu kriochirurgicznego

Tab. 2. Źródła niskiej temperatury^[4].

Źródło niskiej temperatury	Temperatura wrzenia w °C (przy ciśnieniu 760 mm Hg – 101,3hPa)
Chlorek dimetylu	- 24
Chlorodifluorometan	- 40,8
Propan	- 42
Dwutlenek węgla (zestalony)	- 78,9
Podtlenek azotu	- 88,7
Ciekły azot	- 195,8

dochodzi do krystalizacji wody, a zjawiska, które później występują są bezpośrednim lub pośrednim tego skutkiem. Stopień destrukcji tkanki zależy od czasu mrożenia, szybkości spadku temperatury w tkance, składu komórkowego tkanki, jej struktury, osmolarności, unaczynienia i przewodnictwa cieplnego. Zmiana gradientów stężeń pomiędzy wnętrzem komórki a środowiskiem zewnątrzkomórkowym powoduje odwodnienie komórki, co z kolei skutkuje wzrostem stężenia elektrolitów i obniżeniem temperatury zamrażania, tzw. zjawiskiem przechłodzenia komórki. Krystalizacja wody w komórce występuje przy temperaturze -22 °C, a w tkance nowotworowej dopiero przy -35°C. Ważna jest również faza rozmrażania, która działa na komórki i tkanki równie destrukcyjnie, jak sam proces zamrażania, a im jej czas jest dłuższy, tym większy jest stopień uszkodzenia tkanki. Innym czynnikiem mającym wpływ na rozległość martwicy jest okres maksymalnego obniżenia temperatury tkanki oraz powtórzenie cyklu szybkiego zamrożenia (wówczas kryształy lodu powstają wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo, co zwiększa destrukcję) i wolnego rozmrażania. Od lat 70. XX wieku badany jest wpływ układu immunologicznego na efekt zabiegu kriochirurgicznego w leczeniu no-

wotworów skóry, tzw. kriostymulacja. Istnieje co najmniej kilka teorii związanych z tym wpływem. Jedna z nich postuluje udział cytokin prozapalnych mogących stwarzać korzystne środowisko dla rozwoju dojrzałych komórek efektorowych oraz wzrostu ekspresji MHC i ICAM na komórkach nowotworowych. Kolejna teoria mówi o zwiększonej ekspresji MHC II oraz zwiększeniu funkcji limfocytów pomocniczych CD4+ i APC (ang. *antigen presenting cells*)^[4, 5].

Zasady kriochirurgii stanów przednowotworowych i nowotworów skóry

Warunkiem skutecznej terapii jest postawienie prawidłowego rozpoznania klinicznego oraz wykonanie biopsji diagnostycznej potwierdzającej wstępną diagnozę. Najważniejszymi zasadami w leczeniu kriochirurgicznym nowotworów skóry jest szybkie zamrożenie, powolne rozmrożenie i powtórzenie tego cyklu. Spośród wszystkich czynników kriogenicznych, tylko ciekły azot pozwala na osiągnięcie odpowiednio niskiej temperatury pozwalającej na zniszczenie tkanki nowotworowej. Ważne jest, aby martwica objęła taką objętość tkanki, jaka odpowiadałaby usuniętej chirurgicznie, czyli z marginesem zdrowej tkanki. Jeśli poniżej zmiany skórnej o charakterze *carcinoma basocellulare*, poddawanej zabiegowi, występuje dobrze rozwinięta tkanka tłuszczowa, to krionekroza może być płytsza, jeśli natomiast jest słabo rozwinięta (małżowiny uszne, czoło) – głębsza. W przypadku raka kolczystokomórkowego kriochirurgia powinna obejmować również tkankę podskórną ze względu na ryzyko jej naciekania przez komórki tego nowotworu. Metoda kriochirurgii wybierana jest w zależności od rozpoznania klinicznego i histopatologicznego (typ nowotworu np. rak podstawnoko-

mórkowy guzkowy itd.), lokalizacji nowotworu i jego odgraniczenia od otoczenia. W BCC i SCC kriochirurgia ciekłym azotem może być wykonana metodą natryskową lub kontaktową z krioaplikatorami o średnicy równej lub większej od średnicy nowotworu. Zabieg należy wykonać 2-3-krotnie podczas jednej sesji terapeutycznej z marginesem zdrowej skóry około 0,5-1 cm. Czas mrożenia przy zastosowaniu krioaplikatorów zamkniętych powinien wynosić od 40 do 60 s, w zależności od lokalizacji nowotworu i stopnia nacieku^[6].

W chorobie Bowena leczeniem z wyboru jest zabieg kriochirurgiczny metodą natryskową, jedno mrożenie trwające ok. 30 s, a przy średnicy poniżej 1 cm metodą kontaktową 60 s.

W erytroplazji Queyrata zastosowanie znajduje kriochirurgia natryskowa (20-45 s) z marginesem ok. 2-3 mm zdrowej tkanki lub kriochirurgia kontaktowa (30 s)^[7]. W chorobie Kaposiego do zmian plamistych i plamisto-grudkowych zlokalizowanych na twarzy, małżowinach usznych, rękach i przedramionach, stosowany jest ciekły azot aplikowany metodą natryskową (1 cykl 15-30 s lub 2 cykle po 30 s)^[2].

W przypadku zmian przednowotworowych zasady kriochirurgiczne są następujące:

- rogowacenie słoneczne – zalecana jest metoda natryskowa, 1 cykl (5-30 s);
- leukoplakia błon śluzowych I-III° wg skali Thomy – zabieg przeprowadzamy w znieczuleniu miejscowym np. lignokainą metodą natryskową lub aplikatorem zamkniętym (45-60 s)^[8];
- róg skórny – po mechanicznym usunięciu części hiperkeratotycznej wykonujemy zabieg kriochirurgiczny aplikatorem kontaktowym (45-90 s);
- rogowiak kolczystokomórkowy – dwukrotne zamrażanie natryskowe (30-60 s) lub kontaktowe (45-90 s).

Działania niepożądane

Objawy uboczne po zastosowaniu kriochirurgii zależą głównie od głębokości mrożenia, lokalizacji i wielkości zmiany skórnej poddanej zabiegowi. Uwzględniając powyższe przyczyny możemy wyróżnić:

- działania niepożądane bezpośrednie: ból, obrzęk, krwawienie, nadmierny odczyn pęcherzowy, gorączka, zakażenie, insuflacja gazu do tkanki, omdlenie;
- działania niepożądane wczesne: przebarwienia, prosaki, blizny przerostowe;
- działania niepożądane późne: uszkodzenie nerwów, ziarniniak naczyniowy i przerost rzekomonowotworowy;
- działania niepożądane trwałe: odbarwienia, ectropion, ubytek chrząstki, blizny zanikowe i ogniska łysienia^[2].

Wnioski

Zabiegi kriochirurgiczne są bezpieczne, skuteczne, stosunkowo niedrogie, rzadko związane z wystąpieniem działań niepożądanych, można je wykonywać ambulatoryjnie, a także nie wymagają zwykle znieczulenia i personelu pomocniczego. Zapewniają szybkie gojenie, dobre efekty kosmetyczne oraz możliwość zastosowania w trudnodostępnych lokalizacjach. Pomimo możliwości wystąpienia powikłań, są to jedne z najczęściej wykonywanych procedur zabiegowych we współczesnej dermatologii.

Piśmiennictwo:

1. Mohamed S., Awad I. The story behind cryosurgery. Journal of Surgical Dermatology, 01 May 2017, Vol.2(3), pp.161-163.

2. Wiącek S. i wsp.: Wykorzystanie technik kriochirurgicznych w dermatologii w świetle własnych doświadczeń. *Nowa Klin.* 1999, 6: 1178-1184.
3. Zouboulis, C.C. Cryosurgery in dermatology / Kryochirurgie in der Dermatologie. *Der Hautarzt*, 2015, Vol.66(11), p.834(15).
4. Wiącek S. i wsp.: Wykorzystanie technik kriochirurgicznych w dermatologii w świetle własnych doświadczeń. *Nowa Klin.* 1999, 6: 1178-1184.
5. M. Kaźmierowski. „Kriochirurgia w chorobach skóry”. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1997.
6. Kujan O., Azzeghaiby S., Tarakji B. i wsp. Cryosurgery of the oral and peri-oral region: a literature review of the mechanism tissue response and clinical applications. *J Investig Clin Dent* (2013), 4, 71-77.
7. Lauren E., Wiznia M.D., Daniel G. i wsp. Treatment of Basal Cell Carcinoma in the Elderly: What Non-dermatologists Need to Know. *American Journal of Medicine*, The, 2016-07-01, Volume 129, Issue 7, Pages 655-660.
8. Arlette J. P. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *British Journal of Dermatology*, November 2003, Vol.149, pp.43-47.
9. Ashok B., Shivani J., Shipra G. Cryosurgery in the treatment of oro-facial lesions. *Indian Journal of Dental Research*, 2012, Vol.23(2), p.297-297.



lek. Aleksandra Kosmala¹

dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska²

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski²

prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba¹

¹Zakład Dermatologii i Wenerologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu:

prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

²Katedra i Klinika Dermatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki:

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Zastosowanie mupirocyny w terapii miejscowych zakażeń skóry

W skład flory stałej skóry wchodzi wiele różnych gatunków bakterii. Na ogół są to bakterie tlenowe bądź bakterie mikroaerofilne, czyli tolerujące nieco obniżone stężenie tlenu. Flora stała skóry tworzy system ekologiczny, zabezpieczający przed drobnoustrojami patogennymi.

Największą rolę przypisuje się *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, maczugowcom oraz *Malassezia spp.*, które wytwarzając lipazy i esterazy, obniżają pH skóry i stwarzają niekorzystne warunki wzrostu dla patogenów. Czynniki zewnętrzne, jak np. częste mycie alkalicznymi mydłami, mogą zmieniać pH skóry w kierunku zasadowym, co umożliwia zasiedlanie skóry przez bakterie patogenne. Dodatkowo mikrourazy oraz uszkodzenia bariery naskórka sprzyjają wnikaniu patogenów w głąb skóry i rozwojowi infekcji. Obecnie jednym z największych problemów w leczeniu infekcji bakteryjnych jest wzrost oporności bakterii na antybiotyki. Opisywana jest oporność na tetracykliny, erytromycynę, ale także penicylinę czy metycylinę. Dlatego tak istotne

jest stosowanie antybiotykoterapii tylko w konkretnie określonych wskazaniach i przez odpowiednio krótki czas^[1,2].

Miejscowe zakażenia bakteryjne możemy podzielić na pierwotne zmiany ropne oraz zmiany wtórne, kiedy to skóra zostaje wtórnie zainfekowana – niemal zawsze przez mieszaninę gronkowców i paciorkowców. Mówimy wtedy o zliszajcowaceniu (łac. *impetigisatio*) zmian w przebiegu chorób takich jak: atopowe zapalenie skóry, infekcje wirusowe: opryszczka czy półpaśnik, owrzodzenia, guzy z rozpadem, zmiany pourazowe czy pooparzeniowe^[3]. Do najczęściej występujących pierwotnych zakażeń skóry i tkanek miękkich należą: liszajec zakaźny, niesztowica czy bakteryjne zapalenie mieszków włosowych^[4]. Pierwotne

stany zapalne wywołane infekcją bakteryjną oraz wtórnie nadkażone wykwity o odmiennej etiologii wymagają włączenia antybiotykoterapii. Powierzchnowe zakażenia o ograniczonym zasięgu dobrze reagują na leczenie miejscowe. Włączenie odpowiedniego leku wraz ze znajomością patogenów najczęściej wywołujących stany zapalne skóry znamienne skraca czas trwania leczenia, a co istotniejsze – zmniejsza ryzyko rozwoju miejscowej lekooporności czy wystąpienia reakcji niepożądanych w postaci alergicznego kontaktowego zapalenia skóry^[5].

Dobór odpowiedniego leczenia jest zależny od czynników takich jak: prawdopodobieństwo infekcji *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes* w populacji, z której pochodzi pacjent, częstotliwości występowania szczepów uszkodzających nerki, ciężkości infekcji i współwystępowania przewlekłych chorób skóry. Wyłączne stosowanie środków odkażających jest zdecydowanie mniej skuteczne niż antybiotykoterapia. Wśród najważniejszych antybiotyków stosowanych miejscowo wyróżniamy kwas fusydowy, retapamulinę i mupirocynę^[3]. Z tych trzech antybiotyków w codziennej praktyce lekarskiej z pewnością przoduje mupirocyna.

Mupirocyna, czyli kwas pseudomonowy A – produkt fermentacji *Pseudomonas fluorescens*, jest antybiotykiem do stosowania miejscowego o działaniu bakteriobójczym na większość bakterii wywołujących zakażenia skóry. Działa szczególnie silnie na *Staphylococcus aureus* (w tym większość szczepów opornych na metycylinę – MRSA – ang. *methicillin resistant Staphylococcus aureus*) i pozostałe gronkowce, ponadto na *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*. Opisywano jej efektywność w leczeniu *Candida albicans* oraz *Trichophyton mentagrophytes* u świnek morskich^[6]. Wykazuje natomiast słabe działanie na nie-

które pałeczki *Enterobacteriaceae*, a jest zupełnie nieskuteczna wobec bakterii beztlepowych i chlamydii. Jej działanie polega na wybiórczym i odwracalnym hamowaniu procesu syntezy białek bakteryjnych przez hamowanie syntazy izoleucynowej t-RNA^[5,7]. Mupirocyna słabo przenika przez skórę nieuszkodzoną, nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi antybiotykami, a także nie zaburza fizjologicznej równowagi flory bakteryjnej skóry. Antybiotyk ten jest szybko metabolizowany do nieaktywnego metabolitu, który w 90% jest wydalany z moczem. Mupirocyna zaliczana jest do kategorii B – w razie potrzeby można lek zastosować u kobiet ciężarnych. Jest lekiem przeznaczonym zarówno dla dorosłych, jak i dzieci, począwszy od okresu noworodkowego. Preparat stosuje się na zmienioną chorobowo skórę 2-3 razy dziennie przez okres do 10 dni. W razie potrzeby można zastosować opatrunek okluzyjny. Zalecane jest nakładanie leku za pomocą kawałka czystej waty lub gazika^[5-8].

Do podstawowych wskazań stosowania mupirocyny w postaci kremu bądź maści na skórę zaliczamy leczenie takich pierwotnych zakażeń, jak:

- liszajec zakaźny (ostra choroba bakteryjna skóry powodowana najczęściej przez *Streptococcus pyogenes* lub *Staphylococcus aureus* bądź o etiologii mieszanej),
- zakażenia mieszków włosowych (wywoływane przez *Staphylococcus aureus*),
- czyraczność (mnogie, nawracające czyraki),
- leczenie wtórnych zakażeń w przebiegu dermatoz (Ryc. 1 i 2),
- profilaktyka zakażeń zmian pourazowych takich jak: niewielkie rany szarpawne, rany szyte czy otarcia naskórka^[2,7].

Mupirocyna, jak każdy preparat leczniczy, nie jest pozbawiona działań niepożądanych. Do najczęściej występujących objawów ubocznych terapii mupirociną zaliczamy: pieczenie, świąd czy rumień w miejscu aplikacji leku – takie skórne reakcje nadwrażliwości zdarzają się jednak rzadko^[7]. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry występujące po miejscowych antybiotykach opisywano najczęściej po neomycynie (10% pacjentów, u których wykonano testy płatkowe w latach 2005 – 2006) i bacytracynie (9,2% pacjentów z tej grupy)^[9].

Mupirocyna w medycynie

Integralną częścią każdej procedury inwazyjnej jest prawidłowe gojenie. Właściwa opieka nad ranami może mieć istotny wpływ na osiągnięcie oczekiwanego oraz kosmetycznie akceptowalnego wyniku. Obecnie większość zaleceń dotyczących leczenia ran po drobnych zabiegach obejmuje: oczyszczenie rany, stosowanie miejscowej maści antybiotykowej oraz pokrycie zmiany opatrunkiem. Wśród kilku antybiotyków miejscowych stosowanych w lecze-

niu ran, wymienić należy przede wszystkim mupirocynę^[8].

W późnych latach 80. i 90. XX wieku mupirocyna okazała się bardziej skuteczna w leczeniu liszajca zakaźnego i nosicielstwa gronkowca złocistego w jamie nosowej, niż polimyksyna B czy neomycyna^[8]. W porównaniu z innymi miejscowymi lekami przeciwgronkowcowymi mupirocynę wyróżnia powolny rozwój lekooporności i znacznie niższy odsetek odczynów kontaktowych^[5].

MRSA (szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę) są istotną przyczyną infekcji związanych zarówno z opieką zdrowotną, jak i w większych skupiskach ludzi. Zgodnie z wytycznymi amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (ang. *The Infectious Diseases Society of America*) w leczeniu metycylinoopornych zakażeń *S. aureus* u dzieci z drobnymi infekcjami skórnymi, takimi jak liszajec czy wtórnie nadkażonymi zmianami, jak wyprysk, owrzodzenia czy rany szarpane, można z powodzeniem zastosować 2% mupirocynę w preparacie miejscowym. W przypadku noworodków z krostkowicą o charakterze ograniczonym, doświadczenie kliniczne sugeruje wysoką



Ryc. 1, 2. Impetiginizacja – wtórne zliszajowacenie zmian – widoczne charakterystyczne, żółto-miodowe, miękkie strupy.

skuteczność miejscowej mupirocyny. W przypadkach bardziej zaawansowanych zmian zalecane jest jednak włączenie antybiotykoterapii pozajelitowej^[10].

Przegląd Cochrane wykazał, że mupirocyna była związana ze zmniejszeniem zakażeń szpitalnych gronkowcem złocistym (głównie MSSA – ang. *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*, czyli *S. aureus* wrażliwy na metycylinę), szczególnie wśród pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub dializom. Mupirocyna znalazła zastosowanie w leczeniu nosicielstwa gronkowca w jamie nosowej, który bytuje w nozdrzach przednich u 25 – 30% osób z populacji ogólnej^[11].

Kolejne badania dowodzą, że mupirocyna w kremie jest równie skuteczna jak doustna cefaleksyna w leczeniu wtórnie nadkażonych ran powierzchownych, a ze względu na lepszą tolerancję jest lekiem z wyboru w zapobieganiu oraz leczeniu zakażeń *S. aureus* oraz *S. pyogenes*. Wśród 706 pacjentów z wtórnie zakażonymi drobnymi ranami, takimi jak małe rany szarpane, otarcia czy zszyte rany, sukces kliniczny wynosił 95,1% w przypadku zastosowania mupirocyny oraz 95,3% przy zastosowaniu cefaleksyny, natomiast sukces bakteriologiczny – 96,9% dla mupirocyny i 98,9% dla cefaleksyny^[12,13].

Ze względu na wysoką skuteczność mupirocyna jest coraz szerzej stosowana. W badaniach przeprowadzonych w Korei^[14] wykazano, iż roczne zużycie mupirocyny wzrosło z 3529 tubelek w 2003 r. do 6475 tubelek w roku 2013. W sierpniu 2012 r. 598 pacjentom przepisano 817 opakowań preparatu, z nich 84,9% zostało przepisanych w warunkach ambulatoryjnych, a 77,6% – pacjentom dermatologicznym.

Kolejne doniesienia zalecają stosowanie mupirocyny w zapobieganiu zakażeniom miejscowym u pacjentów poddawanych

operacjom kardiochirurgicznym oraz ortopedycznym, a także stosowanie antybiotyku u dorosłych poddawanych intensywnej hemodializie domowej. Wykazano także, iż mupirocyna w dawce 3x/dobę jest bardziej skuteczna, niż mupirocyna stosowana raz dziennie^[15].

Mupirocyna znajduje także zastosowanie w stanach po zabiegach z zakresu dermatologii estetycznej i dermatochirurgii. Opisywano jej skuteczność w profilaktyce wtórnych zakażeń po zabiegach wykorzystujących wypełniacze, po zabiegach laseroterapii, a także po chirurgicznym leczeniu rhinophyma. Dowiedziono ponadto, że stosowanie 2% mupirocyny donosowo przed interwencją chirurgiczną u nosicieli *S. aureus* znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażenia szpitalnego^[5].

Podsumowanie

Miejscowe antybiotyki znajdują szerokie zastosowanie w lecznictwie dermatologicznym. Do najczęstszych wskazań zaliczamy: leczenie trądziku, liszajca zakaźnego i zmian wtórnie zliszajcowaciałych, leczenie i zapobieganie wtórnym infekcjom ran, a także nosicielstwo *S. aureus* w jamie nosowej^[6]. Jednym z szeroko rozpowszechnionych leków miejscowych w dermatologii jest mupirocyna. Stanowi ona lek z wyboru w leczeniu liszajca zakaźnego. Potwierdzeniem zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania mupirocyny jest umieszczenie jej na Liście Leków Podstawowych WHO (ang. *WHO Model List of Essential Medicines*)^[9]. Pamiętając o możliwych działaniach niepożądanych, przestrzegając bezwzględnie dawkowanie i czas trwania kuracji, lek ten można bezpiecznie i z dobrym efektem stosować zarówno w dermatologii, jak i w dziedzinach pokrewnych.

Piśmiennictwo:

1. Schaller M.: Bakterie. Wstęp. [w:] Braun-Falco. Dermatologia, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolff, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 113 - 116.
2. Błaszczuk-Kostanecka M.: Choroby bakteryjne skóry [w:] Dermatologia w praktyce, M. Błaszczuk – Kostanecka, H. Wolska (red.). Wyd. PZWL, Warszawa 2009: 15 - 25.
3. Abeck D.: Choroby wywołane przez gronkowce i paciorkowce. [w:] Braun-Falco. Dermatologia, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolff, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 117 - 143.
4. Maćkowska A., Lesiak A., Narbutt J.: Zastosowanie gentamycyny w terapii zakażeń miejscowych skóry. *Aesthetica* 2018; 1(25): 30-35.
5. Znajewska – Pander A., Orylska M., Owczarczyk – Saczonek A., Placek W.: Zastosowanie miejscowych antybiotyków po zabiegach z zakresu dermatologii estetycznej i dermatochirurgii. *Aesthetica* 2017; 6(24): 5 – 9.
6. Nicholas R.O., Berry V., Hunter P.A., Kelly J.A.: The antifungal activity of mupirocin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 579 – 582.
7. Pharminde Brevier - Podręczny indeks leków. 2013/2.
8. Ducker C.R.: Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther.* 2012; 25 (1): 6-11.
9. Douglas J.D.: Allergic contact dermatitis. *Dermatol Nurs* 2009; 21: 287 – 291.
10. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., Daum R.S., Fridkin S.K., Gorwitz R.J. et al.: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect. Dis.* 2011; 52(3): 285-92.
11. van Rijen M., Bonten M., Wenzel R. et al.: Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8 (4): CD006216.
12. Diehr S., Hamp A., Jamieson B., Mendoza M.: Clinical inquiries. Do topical antibiotics improve wound healing? *J Fam Pract.* 2007; 56 (2): 140-144.
13. Kraus S.J., Eron L.J., Bottenfield G.W., Drehobl M.A., Bushnell W.D., Cupo M.A.: Mupirocin cream is as effective as oral cephalexin in the treatment of secondarily infected wounds. *J Fam Pract* 1998; 47: 429-433.
14. Youn S.H., Lee S.S., Kim S., Lee J.A., Kim B.J., Kim J. et al.: Drug utilization review of mupirocin ointment in a Korean university-affiliated hospital. *Korean J Intern Med.* 2015; 30(4): 515-520.
15. Banerjee S., Argáez C.: Topical Antibiotics for Infection Prevention: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017.

Adoderm Aesthetic Academy Workshop – polska premiera wypełniaczy HYABELL®

Za nami polska premiera wypełniaczy HYABELL® z lidokainą, która odbyła się w sobotę, 23 czerwca w Hotelu Terminal we Wrocławiu. Na wydarzenie zaprosiliśmy lekarzy medycyny estetycznej z różnych miast Polski. Premierze produktów towarzyszył workshop, który poprowadziła Dr Sofya Gilmanova z Hiszpanii. Dla uczestników była to okazja do poszerzenia swojej wiedzy, poznania nowych technik oraz wymiany doświadczeń.

Wypełniacze HYABELL® są produkowane przez niemiecką markę Adoderm, obecną na rynku medycyny estetycznej od 2005 roku. Firma specjalizuje się w produkcji wypełniaczy, produktów do mezoterapii, a także wyrobów używanych w ortopedii. Dzięki rozwiniętej sieci dystrybutorów, jest obecna na terenie 63 państw na całym świecie.

HYABELL® jest linią składającą się z czterech wypełniaczy: *Lips*, *Basic*, *Deep*, *Ultra*, przeznaczonych do korekcji niedoskonałości w obrębie różnych obszarów twarzy. Ich innowacyjność polega na tym, że nie różnią się jedynie stężeniem kwasu hialuronowego, jak większość dostępnych na rynku linii wypełniaczy, ale również takimi właściwościami jak lepkość czy sprężystość, dzięki czemu lekarz jest w stanie dobrać odpowiedni preparat do danego obszaru oraz problemu, uzyskując doskonałe i naturalne efekty zabiegu. HYABELL® niesie ze sobą także komfort pracy dla podającego preparat, gdyż spośród innych dostępnych na rynku wypełniaczy wy-

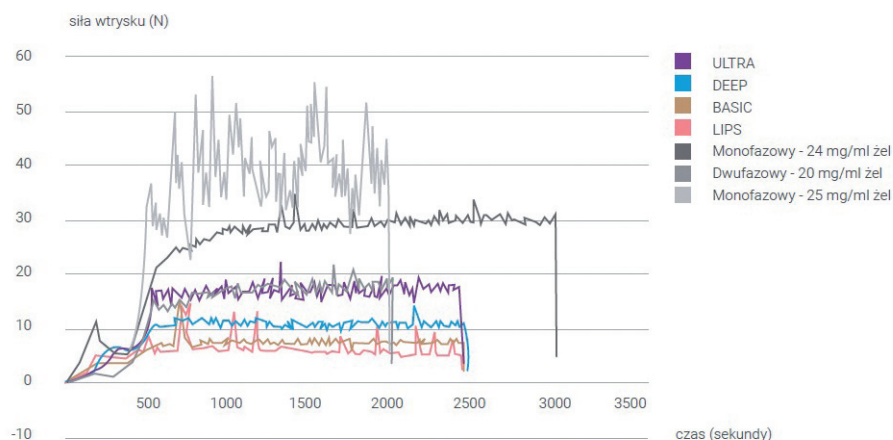
różnia go doskonała wstrzykiwalność. Przeprowadzone badania polegające na określeniu siły wymaganej do poruszenia tłoku strzykawki, pokazały wyraźnie niską siłę wtłaczania w porównaniu do innych preparatów. Pozwala to na lepszą kontrolę wstrzykiwania dzięki jednorodnemu wtłaczaniu kwasu, a użycie mniejszej siły powoduje zmniejszenie dyskomfortu w obrębie dłoni dla lekarza podającego preparat. Kolejną zaletą produktów z linii HYABELL® jest zawartość 0,3% lidokainy w proszku. Jest ona skutecznym miejscowym środkiem znieczulającym, który zmniejsza ból związany z iniekcjami środkowymi. Jest szybko uwalniania z wstrzykiwanego kwasu hialuronowego, a następnie metabolizowana. Wyniki testów uwalniania lidokainy pokazują, że we wszystkich produktach HYABELL® po pierwszej godzinie po zabiegu zostało uwolnione ponad 40% lidokainy, po 4 godzinach było to już 80%. Dzięki zawartości lidokainy znacznie wzrasta komfort i satysfakcja pacjenta w trakcie oraz

po zakończeniu zabiegu, redukując odczucia bólowe związane z podaniem preparatu.

Dlaczego postanowiliśmy wprowadzić wypełniacze HYABELL® na polski rynek oraz zostać wyłącznym dystrybutorem marki? Przede wszystkim dlatego, że na tle innych preparatów wyróżniają się doskonałymi właściwościami lepkosprężystymi, łatwością podania oraz zapewniają uzyskanie doskonałych efektów. Linia HYABELL® została stworzona przez zespół specjalistów, ściśle współpracujących z lekarzami zajmującymi się medycyną estetyczną. Ambasadorem marki są czołowi lekarze z całego świata, wykładowcy na najważniejszych kongresach medycyny estetycznej oraz autorzy wielu prac naukowych, m. in. Dr Sebastian Torres (Chile), Dr Michael Weidmann (Niemcy), Dr Gerhard Gramlich (Niemcy), Dr Sofya Gilmanova (Hiszpania) czy Dr Ana Vila Joya (Hiszpania).

Podczas *workshopu* mieliśmy zaszczyt gościć dwoje przedstawicieli marki HYABELL®, którzy chętnie dzielili się swoją wiedzą. Część teoretyczną spotkania poprowadził Dr Aydin Dogan – CEO ADODERM, doktor chemii, od ponad 30 lat związany z branżą medycyny estetycznej. Rozpoczął on spotkanie od krótkiej prezentacji linii HYABELL®, zwracając szczególną uwagę na

to, co wyróżnia ją spośród dziesiątek wypełniaczy obecnie dostępnych na rynku. Szczególny nacisk położył na dobór właściwego preparatu do obszaru zabiegowego. Skóra na twarzy ma różną grubość w poszczególnych miejscach, dlatego też należy uważnie dobierać kwas o właściwym stężeniu, ale także odpowiedniej dla danego obszaru elastyczności. W okolicach delikatnych, takich jak usta czy dolina łez, gdzie średnia grubość skóry wynosi od 0,4mm – 0,8mm należy użyć preparatu o niskim stężeniu oraz niskim współczynniku elastyczności i lepkości, aby uniknąć hiperkorekcji i komplikacji pozabiegowych. Preparatami, które idealnie sprawdzają się do opracowania delikatnych obszarów są HYABELL® *Lips* oraz HYABELL® *Basic*. W przypadku gdy chcemy nadać objętości i poprawić kontur twarzy, należy zastosować kwasy o wysokim stężeniu oraz wysokim współczynnikiem elastyczności i lepkości, takich jak HYABELL® *Deep* i HYABELL® *Ultra*, dzięki którym możliwe jest uzyskanie efektu liftingu. Dzięki doskonałym właściwościom lepkosprężystym, w celu osiągnięcia zadowalających rezultatów, możliwe jest użycie znacznie mniejszej ilości preparatu w porównaniu z innymi markami wypełniaczy. Należy także zwrócić uwagę, że wszystkie cztery



Ryc. 1. Siła wtlaczania.

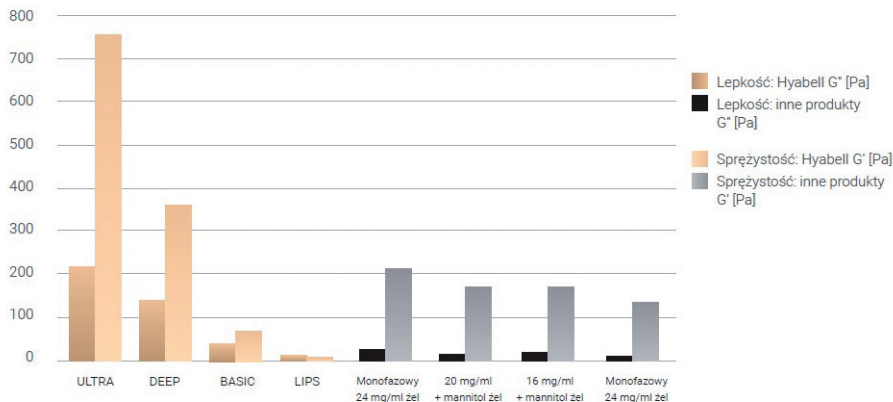
preparaty HYABELL® są niezwykle łatwe do formowania, masażu i rozprowadzenia.

W dalszej części swojej prezentacji Dr Dogan zwrócił uwagę na innowacyjny proces wytwarzania kwasu hialuronowego w preparatach HYABELL®, opracowany przez Adoderm w 2005 r. *Monophasic Particle Technology* (MPT) to technologia trójfazowego procesu wyodrębniania cząsteczek kwasu hialuronowego podczas, którego dochodzi do usieciowania kwasu za pomocą czynnika sieciującego BDDE, oczyszczenia cząsteczek kwasu, a następnie ich homogenizacji. Zaletami procesu są m. in. wysoka czystość żelu HYABELL® (brak wolnych form BDDE w końcowym produkcie potwierdzony za pomocą spektrometrii), sferyczny kształt cząsteczek kwasu, lepsza wstrzykiwalność preparatu oraz dłużej utrzymujące się efekty. Formacja cząsteczek oraz ich homogenizacja w końcowej fazie produkcji powoduje uzyskanie niepowtarzalnych właściwości reologicznych dla każdego z produktów, dzięki czemu wybranie właściwego preparatu oraz osiągnięcie naturalnych efektów jest dużo łatwiejsze.

Drugim z naszych gości była Dr Sofia Gilmanova – chirurg, lekarz medycyny estetycznej z ponad 15-letnim doświadczeniem.

Obecnie prowadzi własną klinikę medycyny estetycznej w Hiszpanii. Pani doktor poprowadziła część praktyczną, podczas której dzieliła się swoją wiedzą i doświadczeniem z zakresu użycia kwasu hialuronowego w medycynie estetycznej. Zabiegi pokazowe zostały poprzedzone krótkim wykładem skupiającym się na właściwej ocenie kształtu i proporcji twarzy oraz doбором jak najlepszego rozwiązania dla każdego pacjenta, tak by wyszedł on z gabinetu w pełni zadowolony z rezultatów.

Na pierwszej pacjentce został przeprowadzony zabieg tzw. *full face*, polegający na opracowaniu całego obszaru twarzy. Dr Gilmanova aplikowała preparaty za pomocą kaniuli, tłumacząc, gdzie powinny zostać podane oraz w jakiej ilości, aby osiągnąć zamierzony efekt. Szczególną uwagę zwracała na konieczność podania kwasu na odpowiednią głębokość. Zbyt płytka iniekcja w niektórych obszarach może skutkować dużą opuchlizną oraz niezadowolającymi i nienaturalnymi rezultatami. Drugim ważnym aspektem podczas zabiegu było omówienie obszarów o podwyższonym ryzyku komplikacji oraz podzielenie się radami, jak uniknąć ewentualnych powikłań. Pani doktor przeprowadziła niechirurgiczny *lifting* brwi preparatem



Ryc. 2. Porównanie właściwości lepkością.



Ryc. 3. Korekcja brody preparatem HYABELL Ultra.

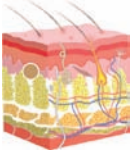
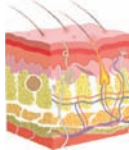
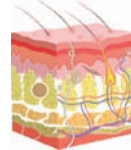
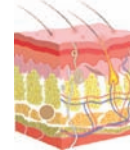


Ryc. 4. Korekcja kształtu nosa HYABELL Deep.

HYABELL® Basic. Do wypełnienia doliny łez użyła HYABELL® Lips, który ze względu na niskie stężenie świetnie nadaje się do tej okolicy, nie powodując obrzęku. W brodę oraz kąt żuchwy przy uchu podano HYABELL® Deep, dzięki czemu uzyskano doskonały rezultat konturowania twarzy, a na policzki użyto kwasu o najwyższym stężeniu – HYABELL® Ultra, który zapewnił efekt uniesienia. Na koniec pani doktor podała

w usta HYABELL® Basic, aby delikatnie zwiększyć ich objętość, co dopełniło cały wizerunek. Pacjentka była bardzo zadowolona z efektów zabiegu, który wyraźnie poprawił kontur jej twarzy oraz zredukował zmarszczki, a obecni na sali lekarze ocenili, że są one estetyczne i naturalne. Dzięki zróżnicowanym właściwościom reologicznym poszczególnych produktów z gamy HYABELL® możliwe było opracowanie całej

Tab. 1. Wypełniacze na bazie kwasu hialuronowego.

CEL	WYPEŁNIENIE ZMARSZCZEK		WOLUMETRIA	
	LIPS	BASIC	DEEP	ULTRA
Produkt				
Zastosowanie	Powiększanie ust, kontur warg	Średniogłębokie zmarszczki, kontur warg	Głębokie zmarszczki, kontur twarzy	Bardzo głębokie zmarszczki, kontur twarzy, wolumetria
Całkowite stężenie kwasu hialuronowego	12 mg/ml	16 mg/ml	20 mg/ml	24 mg/ml
Stężenie lidokainy	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Czynnik sieciujący	BDDE	BDDE	BDDE	BDDE
Objętość/opakowanie	1 x 1 ml	1 x 1 ml	1 x 1 ml	1 x 1 ml
Rozmiar igły	27G	27G	27G	27G
Efekt wypełnienia	• • •	• • • •	• • • • •	• • • • • •
Głębokość zastrzyku	Mięśnie i linia ust	Środkowe i głębokie warstwy skóry właściwej	Głębokie warstwy skóry właściwej/ tkanka podskórna	Tkanka podskórna
Warstwy skóry i optymalna głębokość podania				

twarzy oraz uzyskanie satysfakcjonujących efektów w różnych obszarach, zarówno delikatnych jak i tych, które wymagają użycia kwasu o wyższym stężeniu i większej sprężystości. Na żadnym z obszarów nie doszło do hiperkorekcji, efekty były naturalne, a obrzęk prawie nie wystąpił. Dzięki zawartości lidokainy, dyskomfort pacjentki związany z iniekcjami został zredukowany do minimum.

Ciekawym pokazem okazała się korekcja kształtu nosa autorską techniką zwaną *No-Touch Nose Technique* Dra Sebastiana Torresa z Chile, który także jest ambasadorem marki HYABELL®. Dr Gilmanova użyła do tego zabiegu specjalnych zakrzywionych kaniul Torres Curved Cannulas, dostosowanych do naturalnych krzywizn twarzy. Produkt ten został zaprezentowany po raz pierwszy w Polsce podczas *Adoderm Aesthetic Academy Workshop* i wzbudził duże zainteresowanie przybyłych. Kaniule zostały opracowane przez Dra Torresa na podstawie jego wieloletniego doświadczenia w pracy z wypełniaczami i mają na celu lepsze rozprowadzenie preparatu, redukcję efektów ubocznych oraz

podniesienie komfortu zarówno pacjenta jak i lekarza.

Podczas kolejnych zabiegów Dr Gilmanova tłumaczyła zgromadzonym, w jaki sposób uzyskać satysfakcjonujące rezultaty, jak pracować aby uniknąć komplikacji oraz prezentowała różne techniki iniekcji preparatów HYABELL®. Zwracała także uwagę na właściwy dobór preparatu do danego obszaru. Obecni na sali lekarze mieli okazję wykonać niektóre zabiegi i przekonać się o łatwości podania kwasów HYABELL®, doskonałych właściwościach lepkosprężystych oraz, że dzięki produktom tej linii, optymalny efekt jest łatwy do uzyskania przy mniejszej ilości wstrzykiwanego preparatu i bez nadmiernej korekty.

Podsumowując, możemy uznać *Adoderm Aesthetic Academy Workshop* za bardzo udane wydarzenie, podczas którego lekarze medycyny estetycznej mieli okazję poszerzyć swoją wiedzę na temat pracy z usieciowanym kwasem hialuronowym oraz wymienić między sobą doświadczenia. Dziękujemy wszystkim uczestnikom za zainteresowanie, przybycie oraz czynny udział w wydarzeniu i zapraszamy na kolejne edycje!



Ryc. 5. Przedstawiciele Adoderm oraz Hyabell Polska.

lek. Jagoda Jaroszevska-Smoleń

Gabinet Dermatologii i Medycyny Estetycznej Nowa Dermatologia w Dąbrowie Górniczej

Wybrane zabiegi medycyny estetycznej w terapii łysienia typu androgenowego (doświadczenia własne)

Włosy stanowią ważny element naszego wyglądu. Są naszą ozdobą, podkreślają urodę, czasami ukrywają drobne mankamenty. Jeśli dochodzi do ich wypadania, zaczynamy się niepokoić, a kiedy ten proces nie ustaje, postępuje, a wręcz narasta, pojawia się przerzedzenie włosów lub proces postępuje, prowadząc do zjawiska łysienia. Jednym z typów łysienia jest łysienie androgenowe.

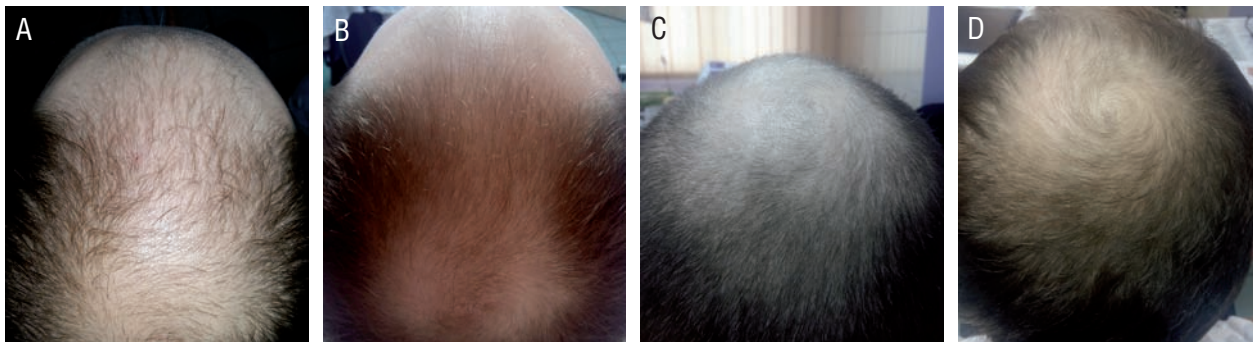
Łysienie androgenowe to zależny od androgenów, postępujący proces wypadania włosów typu niebliznowaciejącego. Występuje zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Łysienie androgenowe mężczyzn dotyczy ok. 80% populacji ogólnej mężczyzn i stanowi 95% wszystkich zdiagnozowanych przypadków łysienia. Z uwagi na fakt, że dolegliwość dotyka głównie mężczyzn, bywa określana mianem „łysienia typu męskiego”. Jednak łysienie androgenowe może dotyczyć także kobiet. Często jest objawem zaburzeń hormonalnych i może towarzyszyć zespołowi policystycznych jajników, zespołowi Cushinga, zespołowi nadnerczowo-płciowemu, guzom jajnika lub nadnerczy, albo występować idiopatycznie, tylko jako objaw wzmożonej aktywności androgenów.

Za główną przyczynę łysienia androgenowego u mężczyzn uważa się uwarunkowaną genetycznie nadwrażliwość

mieszka włosowego na dihydrotestosteron (DHT). DHT wpływa na mieszki włosowe, które ulegają powolnej miniaturyzacji. Taki mieszek produkuje cienki włos, stopniowo działanie mieszka ulega zahamowaniu, co w efekcie prowadzi do zaniku włosa i procesu łysienia.

Pierwsze objawy łysienia androgenowego są widoczne już w wieku nastoletnim. Włosy w znacznym stopniu mogą wypadać już nawet kilkunastoletnim chłopcom. Zauważalnym objawem dodatkowym jest towarzyszący łojotok skóry głowy.

Oczywistym objawem widocznym dla pacjenta jest proces cofania się linii włosów, który pacjent dostrzega na na skroniach i czole. W dalszej kolejności proces zaczyna występować w części ciemieniowej (tzw. tonsura na szczycie głowy). Najczęściej pozostają włosy na potylicy i częściowo w okolicach skronio-



Ryc. 1. Terapia osoczem bogatopłytkowym łysienia typu męskiego. Pacjent przed zabiegiem (A) oraz miesiąc (B), dwa miesiące (C) i trzy miesiące po zabiegu (D).

wych. Łysienie typu męskiego ze względu na częstość występowania zawsze stanowi wyzwanie dla lekarza dermatologa i lekarza medycyny estetycznej.

Aby ustalić przyczynę wypadania włosów po zebranych wywiadzie, który nierzadko wskazuje na uwarunkowania rodzinne, dokładnie ogląda się skórę owłosioną, wykonuje się test ciągnięcia, bada się skórę lampą Wooda, wykonywane są badanie mykologiczne. Badaniem uzupełniającym diagnostykę jest trichogram i trichoskopia. Ocenia się także parametry krwi, poziom żelaza, TSH, parametry zapalne: OB, ASO, p/ANA, p/ Anty TPO. Czasami również robi się biopsję diagnostyczną i ocenę mikroskopową celem wykluczenia chorób prowadzących do łysienia.

Leczenie łysienia jest uwarunkowane stopniem zaawansowania objawów. W leczeniu miejscowym stosowany jest minoksydyl 2% lub 5%, rozszerzający

naczynia krwionośne mieszków włosowych, co zwiększa ich ukrwienie i utlenowanie, powoduje stymulację podziałów w brodawce mieszka włosowego. W leczeniu ogólnym wykorzystuje się też finasteryd, który hamuje enzym 5- α -reduktazę. Metodą alternatywną pozostają przeszczepy włosów.

Poniżej przedstawiam efekty zastosowania terapii osoczem bogatopłytkowym jako alternatywy w terapii leczenia łysienia androgenowego metodą mezoterapii igłowej u 25-letniego mężczyzny.

Osocze bogatopłytkowe PRP jest koncentratem płytek krwi uzyskanym poprzez odwirowanie krwi żyłnej pobranej bezpośrednio od pacjenta przed zabiegiem. Płytki krwi uwalniają siedem podstawowych czynników wzrostu, PDGF ($\alpha\alpha, \beta\beta, \alpha\beta$), TGF- β 1, TGF- β 2, VEGF oraz EGF. Osocze bogatopłytkowe zawiera również białka odpowiedzialne za adhezję komórkową: fibrynę i fibronekty-

lek. med. Jagoda Jaroszevska-Smołń

Specjalista Dermatolog-Wenerolog

Specjalista Medycyny Estetycznej

Nowa Dermatologia

nowadermatologia.pl

nę, które stymulują namnażanie i dojrzewanie komórek naskórka, pobudzają syntezę macierzy międzykomórkowej, aktywują mikrokrażenie, stymulują syntezę DNA. Osocze bogatopłytkowe zawiera również białka odpowiedzialne za adhezję komórkową: fibrynę i pobudzają fibroblasty do produkcji kolagenu.

U pacjenta, którego zakwalifikowałam do PRP, nie stwierdzono żadnych odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych, miał prawidłowe poziomy hormonów TSH, T4 i hormonów androgenowych, nie stwierdzono chorób przewlekłych, wykluczono ogniska zapalne (zęby, zatoki, drogi moczowe). Wywiad nie wskazywał na współistnienie innych chorób lub zaburzeń emocjonalnych. Pacjent nie brał żadnych leków.

Pacjent wyraził zgodę na terapię osoczem bogatopłytkowym PRP. Wcześniej stosował zarówno monoksydyl 5% jak i finasteryd doustnie, uzyskując mierne efekty.

Zastosowano serię podania osocza bogatopłytkowego PRP serią wkluć. Zabieg prowadzono metodą mezoterapii igłowej PRP na całej powierzchni skóry głowy z powtórzeniem po 4 tygodniach; PRP podawano śródskórnym. Powyżej dokumentacja zdjęciowa pokazująca potencjał stymulacyjny zabiegu PRP *in vivo* i me-

zoterapii igłowej. Po zabiegu pacjent podawał dolegliwości bólowe i zaczerwienienie skóry, które ustąpiły po podaniu paracetamolu. Uzyskany efekt: odrost na zakonach i szczycie skóry głowy, włosy są grubsze i ciemniejsze. Efekt jest dla pacjenta zadowalający, obecnie jest po dwóch kolejnych zabiegach mezoterapii igłowej PRP, nie stosuje żadnych innych leków.

Dokumentacja zdjęciowa znajduje się na poprzedniej stronie.

Wnioski

Na podstawie uzyskanego wyniku terapii osoczem bogatopłytkowym i mezoterapii igłowej można wnioskować, że może stać się metodą z wyboru w leczeniu tej częstej choroby, jaką jest łysienie typu męskiego. Pacjent pozostaje w stałej obserwacji i kontroli.

Piśmiennictwo:

1. Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, ISBN 978-83-200-4154-5.
2. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A., Kowalska-Olędzka E., Słowińska M. Trichoscopy: a new method for diagnosing hair loss, J Drugs Dermatol 2008, 7, 651-654.
3. Kozłowska U., Kozłowska A. Patofizjologia wzrostu i utraty włosów, Przegl Dermatol, 2001, 1, 19-25.
4. Czarnecki M., Kaszuba A., Kozłowska M. i wsp. Współczesne metody diagnostyki chorób włosów, Nowa Klin, 1999, 6, 1173-7 aesthetica * nr3/ 2017.
5. <https://nowadermatologia.pl/artykuly/mezoterapia-w-lysieniu-plackowatym/>
6. <https://nowadermatologia.pl/artykuly/mezoterapia-w-lysieniu-plackowatym/>

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

Redakcja:

Redaktor naczelny: dr hab. Sławomir Wilczyński
Redaktorzy: Maria Zagdańska, 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

Specjalista ds. marketingu i sekretarz redakcji:

Aleksandra Gadzińska – tel. 32 201 60 17
aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrusiak, Eugeniusz Kotalczyk,
Tomasz Czogała
e-mail: dtp@lion-art.com.pl

Współpraca:

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski,
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj,
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt,
prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka,
prof. dr hab. n. med. Tomasz Zubilewicz,
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba, dr n. med. Piotr Bera,
dr n. med. Magdalena Jąłowska,
dr n. med. mgr farm. Marta Palacz-Wróbel,
dr n. med. Andrzej Wojtak,
dr n. med. Sabine Wied-Baumgartner,
dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak,
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska,
dr hab. n. med. Irena Walecka,
lek. Igor A. Bednarski, lek. Anna Gawdzik,
lek. Jagoda Jaroszewska-Smoleń, lek. Aleksandra Kosmala,
lek. Zuzanna Łagun, lek. Małgorzata Maj,
lek. Maciej Paruzel, lek. Piotr Sobolewski

Korekta:

Barbara Sadkowska