

aesthetica

W numerze

Dermatologia

Miejsce produktu złożonego kalcypotriol + betametazon w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych <i>dr n. med. Magdalena Jałowska, lek. Anna Malewska-Woźniak, dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska, prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski</i>	5
Jak bardzo lek biopodobny jest podobny? <i>dr n. med. Ewa Stanisławska-Biernat</i>	12
Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry chorych na łuszczycę według obowiązujących wytycznych <i>dr n. med. Mariusz Sikora</i>	18
Zastosowanie peelingu Easy Phen Very Light w leczeniu objawów starzenia się skóry <i>lek. Edyta Engländer</i>	24
Pielęgnacja skóry trądzikowej w trakcie leczenia ogólnego i miejscowego <i>lek. Aleksandra Kosmala, dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska, prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski, prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba</i>	30
Farmakokinetyka i właściwości przeciwdrobnoustrojowe kwasu fusydowego a schematy stosowania jego preparatów złożonych <i>lek. Paulina Szczepanik-Kuślak, prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska</i>	38
Krioterapia – leczenie z wyboru brodawek wirusowych <i>dr n. med. Paulina Kubasik</i>	48
Miejsce pochodnych azolowych w terapii grzybicy skóry i paznokci <i>lek. Igor Bednarski, dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak</i>	52
Najnowsze wytyczne w zakresie postępowania terapeutycznego w AZS <i>lek. Jagoda Stroynowska-Kosik</i>	58
Miejscowo stosowane preparaty zawierające mometazon w leczeniu atopowego zapalenia skóry <i>dr n. med. Magdalena Jałowska</i>	70

Medycyna estetyczna

Wykorzystanie opatrunków hydrożelowych w medycynie estetycznej <i>dr n. med. Julita Zaczyńska-Janeczko</i>	76
Opinie ekspertów – Eufoton LASEmaR 1500	96

Flebologia

Obliteracja chemiczna i mechaniczno-chemiczna w leczeniu żylaków kończyn dolnych <i>dr n. med. Witold Woźniak</i>	82
--	----



dr n. med. Magdalena Jałowska

lek. Anna Malewska-Woźniak

dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska

Miejsce produktu złożonego kalcypotriol + betametazon w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych

Łuszczyca (łac. *psoriasis vulgaris*, PV) dotyczy 1-3% osób na świecie. Jest przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną charakteryzującą się obecnością grudek oraz rumieniowych blaszek pokrytych srebrzystą łuską. U około 70-80% pacjentów w przebiegu PV występują zmiany skórne o niewielkim nasileniu, wymagające jedynie leczenia miejscowego^[1]. Łuszczyca może występować na skórze gładkiej i paznokciach, może także dotyczyć tylko owłosionej skóry głowy, przyjmując formę ograniczoną. Częstość zajęcia skóry owłosionej u pacjentów z łuszczycą wynosi około 50-80%^[2,3].

Często pierwszym objawem łuszczycy są zmiany skórne na głowie owłosionej. Wykwity łuszczykowe w tej okolicy przybierają najczęściej postać zlewnych ognisk zapalnych, pokrytych dużą ilością łuski. Zwykle początkową lokalizacją jest okolica za uszami^[4] (Ryc. 1). Bardzo charakterystyczne jest

umiejscowienie wykwitów skórnych w linii owłosienia na czole, z przechodzeniem stanu zapalnego około 1 cm-1,5 cm poniżej tej linii^[4] (Ryc. 2).

Łuszczyca owłosionej skóry głowy towarzyszyć może wzmożone wypadanie włosów, świąd oraz dolegliwości bólowe



Ryc. 1. Łuszczyca za uszami i na małżowinie usznej.



Ryc. 2. Umiejscowienie wykwitów skórnych w linii owłosienia na czole i poniżej.

(ang. *scalp dysesthesia*)^[5]. Nadmierna utrata włosów wynika z obecności przewlekłego stanu zapalnego, jest niebliznowaciejąca i odwracalna. W rzadkich przypadkach łuszczyca krostkowa może sporadycznie doprowadzić do łysienia bliznowaciejącego^[5].

Podstawą rozpoznania PV jest wywiad osobniczy i rodzinny (występowanie łuszczycy w rodzinie) oraz typowa morfologia zmian skórnych. W celu ustalenia diagnozy możemy posłużyć się pomocniczo trichoskopią, w której odnajdujemy struktury: czerwone kropki i globule, obecność białej łuski, czerwone globule układające się w linie lub pierścienie, rumieniowe tło^[3,5]. W dużym powiększeniu (>50 x) na wideo-dermatoskopie uwidaczniamy naczynia kłębuszkowe o układzie linii lub pierścieni, grupy homogennych naczyń – linijne, pętle, przecinkowate, przypominające koronkę^[3,4]. Podobny wzór naczyniowy w trichoskopii występuje w chorobie Bowena oraz w *clear cell acanthoma*^[3]. W przypadku wątpliwości diagnostycznych pobiera się wycinek do badania histopatologicznego.

Łuszczycę owłosionej skóry głowy należy różnicować na odmiany: z łojotokowym za-

paleniem skóry, grzybicą owłosionej skóry głowy, wypryskiem pieniążkowatym, odmianą łuszczycopodobną podostrego toczenia rumieniowatego, *pseudotinea amiantacea*^[4]. Nasilenie zmian skórnych w przebiegu izolowanej łuszczycy owłosionej skóry głowy oceniamy za pomocą skali PSSI (ang. *Psoriasis Scalp Severity Index*).

Łuszczyca w tej lokalizacji stanowi bardzo trudny problem terapeutyczny, który w istotny sposób obniża jakość życia pacjentów. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) w pierwszym etapie terapii wskazane jest stosowanie preparatów o działaniu keratolitycznym, mającym na celu usunięcie łuski. Są to głównie środki na bazie kwasu salicylowego, najlepiej o podłożu olejowym oraz preparaty mocznika w stężeniu 20-40%^[1,4]. W dalszej kolejności stosujemy środki powodujące ustępowanie ognisk łuszczycowych.

Obecnie rekomendowaną przez PTD opcją terapeutyczną w łuszczyce owłosionej skóry głowy jest połączenie kalcypotriolu (pochodnej witaminy D w dawce 50 µg/g) z silnym sterydem – dipropionianem beta-metazonu (w dawce 0,5 mg/g) w podłożu



Ryc. 3. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.

żelowym^[1]. Preparat taki charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz bardzo dobrymi właściwościami kosmetycznymi^[1], a podłoże żelowe ułatwia aplikację w okolicy owłosionej skóry głowy. Dipropionian betametazonu i kalcypotriol w preparacie łączonym uzupełniają się w działaniu na poszczególnych etapach patogenezy choroby, szczególnie w zakresie działania immunomodulującego, immunosupresyjnego i antyproliferacyjnego^[6]. Dużą zaletą leku jest możliwość stosowania raz na dobę, co dodatkowo wpływa na efekt terapii. W badaniach jednym z powodów braku skuteczności miejscowego leczenia jest niestosowanie się pacjentów do ustalonego z lekarzem planu terapeutycznego, co w łuszczycy dotyczy nawet 40-70% chorych^[7]. W przypadku schematu leczenia obejmującego jednorazową aplikację preparatu w ciągu doby do zaleceń stosowało się aż 84% pacjentów, natomiast gdy zalecano 3-krotne nanoszenie leku miejscowego w ciągu doby, do zaleceń dostosowało się zaledwie 59% leczonych^[7]. Kalcypotriol jest syntetycznym analogiem witaminy D, który łączy się z receptorami VDR (ang. *vitamin D receptor*), obecnymi między innymi na keratynocytach i limfocytach^[6]. Dipropionian

betametazonu należy do grupy syntetycznych, fluorowanych glikokortykosteroidów o silnym działaniu. GSK w preparacie odpowiada za wczesne i skuteczne działanie przeciwzapalne, natomiast kalcypotriol warunkuje trwałość efektu klinicznego^[6]. Preparat charakteryzuje szybki początek działania, pierwsze efekty mogą być widoczne już po ok. 2 tygodniach od aplikacji leku. Ponadto obserwuje się zmniejszone ryzyko podrażnień, świądu i pieczenia skóry oraz bezpieczeństwo w przedłużonym stosowaniu. Kalcypotriol może częściowo odwracać działanie atrofogenne betametazonu^[8]. Badania wskazują, że dodanie kalcypotriolu do hodowli fibroblastów i keratynocytów modeluje ekspresję kluczowych białek macierzy pozakomórkowej, takich jak kolagen typu I, metaloproteinazy macierzy oraz kwasu hialuronowego^[9]. Skuteczność i bezpieczeństwo połączenia kalcypotriolu i betametazonu potwierdzono w licznych badaniach klinicznych na dużych grupach pacjentów^[9]. Analiza danych z badań klinicznych przeprowadzonych u 2920 pacjentów wykazała, że aż u 30,6% osób po tygodniu codziennego stosowania preparatu uzyskano zmniejszenie nasilenia zmian łuszczycowych do 0 lub 1 pkt. w skali IGA (ang. *Investigators Global Assessment*)^[10]. Było to istotnie więcej niż w grupach leczonych kalcypotriolem czy dipropionianem betametazonu w monoterapii.

Obecnie jest dostępny preparat łączony kalcypotriolu z betametazonem w podłożu żelowym z 70-procentową refundacją przez NFZ oraz w maści (który nie jest objęty refundacją). Lek ten jest zarejestrowany do leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz łuszczycy płaczkowej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Lek należy stosować raz na dobę, wieczorem, co jest znacznie wygodniejsze

dla pacjentów, którym łatwiej jest się dostosować do zaleceń lekarskich, co tym samym zapewnia lepszą skuteczność terapii. Leczenie należy kontynuować do 4. tygodni na obszarach owłosionej skóry głowy i do 8. tygodni na pozostałych obszarach skóry; natomiast lekarz może podjąć decyzję o powtórzeniu cyklu leczenia lub nawet jej wydłużeniu. Badania kliniczne dowodzą, że przedłużone stosowanie leku do 52. tygodni nie wykazuje działania atrofogenego^[9]. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku, a szczególnie jego wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, oceniano w badaniu u 19 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (zajęcie skóry 15-30%)^[11]. W badaniu stwierdzono brak wpływu tej terapii na gospodarkę hormonalną po 52. tygodniach stosowania leku. W badaniu Lugeira i wsp. u 865 pacjentów stosowano połączenie kalcypotriolu i betametazonu lub sam kalcypotriol na owłosioną skórę głowy raz dziennie przez 52 tygodnie. Objawy uboczne podczas leczenia były zdecydowanie mniej nasilone w grupie pierwszej. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian zanikowych skóry^[12].

Aby zwiększyć skuteczność leczenia betametazonem i kalcypotriolem oraz aby zwiększyć komfort jego stosowania opracowano nowe podłoże pod postacią piany. W październiku 2015 r. lek został zatwierdzony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do leczenia miejscowego łuszczycy u dorosłych pacjentów, a w marcu 2016 r. przez europejskie agencje rejestracyjne. Biodostępność substancji leczniczych z preparatu w postaci piany jest większa niż z maści, co udowodniono w badaniach eksperymentalnych^[6]. W badaniach oceniano również skuteczność piany z betametazonem i kalcypotriolem w porównaniu do podłoża żelowego z tymi samymi substancjami. Stwierdzono większą skuteczność leku pod postacią piany, jak również większą po-

prawę jakości życia pacjentów przy zachowaniu takiego samego poziomu bezpieczeństwa^[13,14]. Lek stosuje się raz na dobę przez 4 tygodnie^[6].

Przeciwwskazane jest nanoszenie połączenia kalcypotriolu i betametazonu na skórę twarzy czy fałdów. Preparat należy nakładać na obszar nie większy niż 30% całkowitej powierzchni ciała. W trakcie leczenia nie należy stosować preparatów keratolitycznych zawierających w składzie kwas salicylowy, z uwagi na brak działania pochodnych witaminy D3 w środowisku kwaśnym. Warto wspomnieć o konieczności ograniczenia, a nawet unikania nadmiernej ekspozycji skóry na promieniowanie słoneczne lub inne sztuczne źródła promieniowania słonecznego.

Podsumowanie

Preparat łączony kalcypotriolu z betametazonem, szczególnie ten w postaci żelowej, daje niezwykle korzyści terapeutyczne, wygodę w leczeniu miejscowym, wykazuje wysoką skuteczność, a przy prawidłowym stosowaniu cechuje go bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Kolejną zaletą leku jest możliwość nakładania zarówno na zmiany łuszczycowe skóry, jak i w trudnych lokalizacjach takich jak głowa, grzbiety dłoni i stóp oraz paznokcie. Jest także komfortowy w stosowaniu dla pacjentów, dzięki jednej aplikacji dziennie. Ponadto znakomite właściwości kosmetyczne żelu stanowią kolejną zaletę tego leku. Wykazuje on wysoką skuteczność, a jednocześnie zastosowany zgodnie z zaleceniami ma dobry profil bezpieczeństwa^[15,16].

Piśmiennictwo:

1. Reich A., Adamski Z. i wsp. Łuszczyca. rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna Przegląd Dermatologiczny 2018,2: 225-243.

2. Papp K., Berth-Jones J., Kragh T. et al. Scalp psoriasis: are view of current topical treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1151-1160.
3. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. Atlas of trichoscopy. Springer 2012: 379-390.
4. Brzezińska-Wcisło L. Choroby włosów i skóry owłosionej. Termedia, Poznań 2015: 228-234.
5. Maj M., Rudnicka L. Łuszczy skóry owłosionej głowy. *Aesthetica*.
6. Adamczyk M., Bartosińska J., Krasowska D. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatów zawierających dipropionian betametazonu i kalcypotriolu w miejscowej terapii łuszczy. *Przegląd Derm* 2018.
7. Martin LR., Williams SL. et al. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* 2005;189-199.
8. Nørsgaard H., Kurdykowski S., Descargues P., Gonzalez T., Marstrand T., Dünstl G., Ropke M.: Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 719-729.
9. Lambert J., Hol C.W., Vink J.: Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (12): 2349-55.
10. Jemec GB., Kerkhof PC. et al. Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25:27-32.
11. Fleming C., Ganslandt C., Leese GP. Short- and long-term safety assessment of a two-component ointment containing calcipotriene/betamethasone dipropionate (Taclonex/Daivobet/Dovobet ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris *J Drugs Dermatol*. 2010 Aug;9(8):969-74.
12. Luger T.A., Cambazard F., Larsen F.G., Bourcier M., Gupta G., Clonier F., Kidson P., Shear NH. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology*. 2008;217(4): 321-8. doi: 10.1159/000155642. Epub 2008 Sep 12.
13. Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., Kalb R., Lowson D., Moller A.H.: More rapid improvement in quality of life with fixed combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus topical suspension (PSO-ABLE study in patients with psoriasis vulgaris). *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, AB260 (abst P3712).
14. Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., Kalb R.E., Lowson D., Bang B., et al.: Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy versus gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 119-126.
15. Morita A., Muramatsu S., Kubo R., Ikumi K., Saito Y., Saito C., Torii K., Nishida E.: Low incidence of hypercalcemia following combined calcipotriol hydrate/betamethasone dipropionate ointment treatment in Japanese patients with severe psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2017; 27: 1-16.
16. Feliksik-Skrobich K., Malewska-Woźniak A., Pietrenko W., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z.: Ocena efektów leczenia preparatem złożonym zawierającym kalcypotriol i betametazon w miejscowym leczeniu łuszczy. *Derm. Prakt.* 2018 : T. 10, nr 1, s. 29-35.



dr n. med. Ewa Stanisławska-Biernat

Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii
Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Głuszko

Jak bardzo lek biopodobny jest podobny?

Wprowadzenie leków biologicznych stanowiło przełom w wielu dziedzinach medycyny: endokrynologii, onkologii, reumatologii, dermatologii^[1]. Chorzy, u których leki syntetyczne i naturalne nie przynoszą oczekiwanego efektu, odnoszą korzyść z leczenia biofarmaceutykami, które przyczyniają się do wydłużenia życia oraz poprawy jego jakości.

Leki biologiczne wytwarzane są przez żywe komórki lub organizmy przy zastosowaniu metod biotechnologicznych i inżynierii genetycznej. W wielu chorobach udowodniono przewagę ich skuteczności nad lekami tradycyjnymi wytwarzanymi na drodze syntezy chemicznej, jednak ze względu na wysokie koszty, chorzy mają ograniczony dostęp do nowoczesnej terapii^[2]. Z powodu wygasania ochrony patentowej na oryginalne (referencyjne) leki biologiczne (m.in. infliksymab, etanercept, adalimumab), w ciągu ostatnich kilku lat na rynek weszły leki biopodobne.

Lek biopodobny przed rejestracją przechodzi złożony proces zmierzający do udowodnienia, że wykazuje się takimi samymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, porównywalną immunogennością, skutecznością i bezpieczeństwem, co lek referencyjny^[1]. Definicja biopodobieństwa została ściśle określona przez naukowców i władze regulacyjne, a leki biopodobne zarejestrowane przez

Europejską Agencję Leków (EMA) w ostatnich kilku latach znajdują szerokie zastosowanie w krajach Unii Europejskiej (EU)^[3]. Zwiększenie konkurencji na rynku wpływa na obniżenie kosztów i zwiększenie dostępności leczenia biologicznego. Wprowadzenie leków biopodobnych łączy się jednak z pewnymi wyzwaniami, którym powinni sprostać naukowcy, lekarze i pacjenci, politycy i menedżerowie zarządzający ochroną zdrowia. Dla zrozumienia znaczenia leków biopodobnych został opracowany i jest dostępny także w języku polskim „Poradnik dla pracowników służby zdrowia”, przygotowany wspólnie przez EMA i Komisję Europejską^[4].

Leki biologiczne charakteryzują się złożoną budową cząsteczkową, a do badania ich właściwości stosuje się zaawansowane metody analityczne^[5]. Kolejne serie tego samego leku biologicznego mogą wykazywać niewielki stopień zmienności. Procesy produkcyjne podlegają kontroli na każdym etapie. Lek biopodobny jest lekiem biolo-

gicznym wykazującym wysokie podobieństwo do innego, już wprowadzonego do obrotu w UE leku biologicznego (leku referencyjnego)^[3].

Leku biopodobnego nie można uznać za identyczny (generyczny) odpowiednik leku biologicznego, ponieważ naturalna zmienność i bardziej złożony sposób wytwarzania leków biologicznych nie pozwalają na dokładne odtworzenie mikroheterogenności cząsteczkowej^[3,4]. Przed dopuszczeniem leku do obrotu w UE podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do dostarczenia wyników kompleksowych, wieloetapowych badań porównawczych z lekiem referencyjnym. Konieczne są dowody naukowe, że substancja czynna wykazuje wysokie podobieństwo do leku referencyjnego pod względem jakości farmaceutycznej, ale także immunogenności, farmakokinetyki/farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa^[3,4,5]. Zwykle porównawcze badanie kliniczne przeprowadza się wśród chorych z jednym określonym wskazaniem leczniczym. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności można ekstrapolować na pozostałe wskazania leku referencyjnego. Badania, ich wyniki, proces produkcyjny są rygorystycznie kontrolowane na każdym etapie, zgodnie z obowiązującymi przepisami. Wszystkie produkty lecznicze, w tym biologiczne leki oryginalne i biopodobne podlegają monitorowaniu bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu, co pozwala na wykrycie rzadkich działań niepożądanych^[3,4,5].

Doskonałym przykładem badania klinicznego, które posłużyło do rejestracji leku biopodobnego jest randomizowane badanie III fazy – EGALITY przeprowadzone u 531 pacjentów z łuszczycą plackowatą skóry^[6]. Wykazano w nim porównywalną skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność etanerceptu referencyjnego i biopodobnego GP2015. Chorzy, którzy po

12. tygodniach leczenia jednym z preparatów uzyskali poprawę PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) o co najmniej 50% (PASI50), byli powtórnie zrandomizowani – jedna grupa otrzymywała lek oryginalny do 52. tygodnia, u pozostałych chorych trzy razy przełączano lek oryginalny i biopodobny, od 30. tygodnia chorzy ci byli leczeni ostatnim przydzielonym preparatem. Kilkakrotne przełączenia nie wpłynęły na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia^[6].

W oparciu o wyniki badań rejestracyjnych preparat GP2015 biopodobny do etanerceptu został zarejestrowany przez EMA do stosowania w UE we wszystkich wskazaniach tak, jak lek referencyjny i jest już stosowany także w Polsce w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniu stawów oraz łuszczycy skóry^[7].

Najwięcej pytań budzi zamiennictwo leków. Na obecnym etapie wiedzy należy uznać, że lek biopodobny zastosowany u chorego w stanie stabilnym na leku oryginalnym lub u nowego pacjenta wykazuje się taką samą skutecznością i bezpieczeństwem, co lek referencyjny^[3,8]. W niektórych krajach UE odbywają się przetargi centralne na leki biologiczne (tzn. obowiązujące w całym kraju) i w ten sposób wszyscy nowi chorzy w danym okresie mają włączony lek, który wygrał przetarg, a chorzy stabilni na uprzednio stosowanym leku oryginalnym otrzymują lek biopodobny – oczywiście chory musi być poinformowany o zmianie preparatu. Aktualnie zarejestrowano w UE po kilka biosimilarów adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu. Zespół ekspertów w 2018 roku opublikował rekomendacje dotyczące stosowania leków biopodobnych w chorobach reumatycznych w oparciu o dowody naukowe i konsensus^[8], które przedstawiono w tabeli I.

Tab. 1. Zasady nadrzędne (A-E) i rekomendacje (1-8) stosowania leków biopodobnych [wg Kay et al.].

Zasady nadrzędne	
A	Leczenie chorób autoimmunologicznych oparte jest na wspólnym procesie decyzyjnym między pacjentem i lekarzem.
B	Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu należy brać pod uwagę uwarunkowania systemu opieki zdrowotnej.
C	Lek biopodobny, zatwierdzony przez władze na wysoce regulowanym obszarze, nie jest lepszy ani gorszy pod względem skuteczności i nie ustępuje pod względem bezpieczeństwa biologicznemu lekowi oryginalnemu.
D	Pacjenci i świadczeniodawcy usług zdrowotnych powinni być informowani o charakterze produktów biopodobnych, procesie ich zatwierdzania oraz o ich bezpieczeństwie i skuteczności.
E	Należy ustanowić zharmonizowane metody w celu uzyskania wiarygodnych danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym również w zakresie identyfikowalności, zarówno leków oryginalnych i biopodobnych.
Rekomendacje oparte na konsensusie	
1	Dostępność leków biopodobnych musi znacząco obniżyć koszty leczenia indywidualnego pacjenta i zwiększyć dostęp do optymalnej terapii dla wszystkich pacjentów.
2	Zatwierdzone leki biopodobne mogą być stosowane w leczeniu pacjentów w ten sam sposób, co oryginalne leki biologiczne.
3	Ponieważ nie wykryto klinicznie istotnych różnic w immunogenności między lekami oryginalnymi i biopodobnymi, w praktyce klinicznej nie należy mierzyć przeciwciał przeciwleukowych.
4	Odpowiednie dane z badań przedklinicznych i badań fazy I dotyczące leków biopodobnych powinny być dostępne przy publikacji danych fazy III.
5	Ponieważ lek biopodobny jest równoważny lekowi oryginalnemu w jego właściwościach fizykochemicznych, funkcjonalnych i farmakokinetycznych, potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa w jednym wskazaniu jest wystarczające do ekstrapolacji na inne choroby, dla których zatwierdzono lek oryginalny.
6	Obecnie dostępne dowody wskazują, że pojedyncze przejście z leku oryginalnego na biopodobny jest bezpieczne i skuteczne. Nie ma naukowego uzasadnienia, aby oczekiwać, że zamiany różnych leków biopodobnych tego samego leku oryginalnego spowodują inne wyniki kliniczne, ale należy uwzględnić perspektywę pacjenta.
7	Wielokrotne przełączanie między lekami oryginalnymi i biopodobnymi lub różnymi lekami biopodobnymi powinno być oceniane w rejestrach.
8	Żadna zmiana leku oryginalnego na lek biopodobny ani zmiana leków biopodobnych nie powinna być inicjowana bez powiadomienia pacjenta i lekarza.

Zgodnie z rekomendacjami przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględnić uwarunkowania systemu opieki zdrowotnej^[8]. Eksperci stwierdzają, że nie ma naukowego uzasadnienia, aby oczekiwać, że zamiany różnych leków biopodobnych tego samego leku oryginalnego spowodują inne wyniki kliniczne, ale należy uwzględnić perspektywę pacjenta^[8,9,10]. Leki biologiczne

oryginalne i biopodobne podlegają ścisłemu monitorowaniu po wprowadzeniu na rynek. Eksperci Amerykańskiego Kolegium Reumatologów (ACR) w 2018 roku przedstawili zalecenia i omówili wyzwania związane ze stosowaniem leków biopodobnych^[11]. Grupa polskich ekspertów opublikowała artykuł nt. aktualnego stanu wiedzy dotyczącego przełączania leków biopodobnych^[12]. Wszyscy są

zgodni, że zarówno lekarze, jak i pacjenci, muszą być poinformowani o planowanej zmianie produktu leczniczego^[2,4,8,10,11].

Aby uzyskać refundowane leczenie biologiczne w Polsce, pacjent musi spełniać kryteria tzw. programu lekowego NFZ, które ściśle określają nie tylko poziom aktywności choroby mimo leczenia tradycyjnego, ale także nakazują wstrzymanie podawania skutecznego leku po osiągnięciu długotrwałej poprawy. W niektórych chorobach kryteria refundacyjne są bardzo ostre, wymagana wysoka aktywność choroby wyższa niż w innych krajach UE, co powoduje, że nie wszyscy chorzy mogą otrzymać potrzebne leczenie. Wprowadzenie leków biopodobnych budzi nadzieję, że poprzez obniżenie kosztów leczenia więcej chorych będzie mogło skorzystać ze skutecznej, nowoczesnej terapii.

Piśmiennictwo:

1. Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Dederck P, Simoons S, Vulto AG. Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European Union: the case of biosimilar monoclonal antibodies. *Front Pharmacol* 2016; 7: 193.
2. Yamauchi P, Crowley J, Kaur P et al. Biosimilars: What the dermatologist should know. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1066-1074.
3. Europejska Agencja Leków: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 rewizja 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Data dostępu: 20 lutego 2019.
4. <https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthca->

[re-professionals_pl.pdf](#) Data dostępu: 20 lutego 2019.

5. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 187–197.
6. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018;32(3):420-427.
7. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/erelzi-epar-summary-public_en.pdf Data dostępu 22 lutego 2019 Kay J, Schoels M, Dornier T et al. On behalf of the Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):165-174.
8. Mazur M., Olek-Hrab K., Karczewski J., Tereziak-Mikolajczak E., Adamski Z. Biosimilars in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 384–387.
9. Olszewska B., Adamski Z., Czarnicka-Operacz M. Quo vadis, biological treatment for psoriasis and psoriatic arthritis? *Postępy Dermatol Alergol* 2018 Jun;35(3):231-237.
10. Bridges SL, White DW, Worthing AB et al. On behalf of the American College of Rheumatology. The Science Behind Biosimilars. *Entering a New Era of Biologic Therapy. Arthritis&Rheum* 2018;70(3):334-344.
11. Wiland P, Batko B, Brzosko M et al. . Biosimilars switching - current state of knowledge. *Reumatologia* 2018;56(4): 234-242.

SPEAK/BIO/005/01-2019/01

Artykuł powstał przy współpracy z firmą Sandoz.

dr n. med. Mariusz Sikora^{1,2}¹Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka²Mazowieckie Centrum Reumatologii i Osteoporozy w Warszawie

Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry chorych na łuszczycę według obowiązujących wytycznych

Łuszczycza jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry, która dotyczy 2-3% populacji. Terapia łuszczycy zależy od rodzaju, rozległości oraz lokalizacji zmian chorobowych. Preparaty miejscowe, bez względu na stopień nasilenia łuszczycy, stanowią podstawową formę leczenia. W przypadku postaci łagodnych mogą być wystarczającą opcją terapeutyczną, natomiast w przypadku umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy stanowią istotne uzupełnienie terapii ogólnej lub sprawdzają się jako terapia podtrzymująca po uzyskaniu remisji zmian skórnych.

Emolienty (łac. *emolliare* – zmiękczać) stanowią heterogenną grupę preparatów miejscowych o złożonym składzie, które przyczyniają się do odbudowy bariery naskórkowej, natłuszczenia i nawilżenia skóry^[1]. Właściwości emolientów uzależnione są od ich składu. Preparaty mogą zawierać substancje okluzyjne, humektanty, lipidy obecne fizjologicznie w naskórku oraz dodatkowe substancje o właściwościach przeciwświądowych, immunomodulujących lub przeciwbakteryjnych^[2].

Mechanizm działania w łuszczycy

W przebiegu łuszczycy procesy przyspieszonego i nieprawidłowego cyklu dojrzewania keratynocytów prowadzą do uszkodzenia fizjologicznej bariery naskórkowej. Uszkodzenie to potęgowane jest wtórnie przez toczący się w skórze i towarzyszący łuszczycy

stan zapalny. Odpowiednio dobrane i stosowane emolienty mogą przywrócić prawidłową budowę i funkcję bariery naskórkowej^[3].

Jednym z głównych mechanizmów działania emolientów jest utworzenie warstwy okluzyjnej na powierzchni naskórka, która chroni przed zwiększeniem utraty wody. Spośród składników emolientów właściwości okluzyjne wykazują m.in.: wazelina, parafina, oleje mineralne, woski, długołańcuchowe kwasy i alkohole tłuszczowe. Zatrzymanie wody w warstwie rogowej może być wzmocnione przez dodatkowe komponenty emolientów, zwane humektantami. Należą do nich: gliceryna, mocznik, sorbitol, hydroksykwas, które odpowiadają za przyciąganie i wiązanie wody w obrębie naskórka^[1].

Świąd stanowi jeden z najbardziej uciążliwych objawów towarzyszących zmianom skórnym w łuszczycy. Emolienty wykazują

działanie przeciwsłabowe, dzięki dodaniu do ich składu środków znieczulających (polidokanol), agonistów receptorów włókien czuciowych (N-palmitoiloleetanamina, kapsaicyna, mentol, kamfora)^[4].

Przeciwwzpalne działanie emolientów wynika pośrednio z przywrócenia prawidłowej funkcji bariery naskórkowej. Istnieją doniesienia wskazujące również na bezpośredni efekt przeciwwzpalny niektórych składników emolientów, prowadzący do zmniejszenia wytwarzania prozapalnych cytokin i innych mediatorów pośredniczących w indukcji i podtrzymaniu stanu zapalnego^[5].

Emolienty zapewniają również prawidłową pielęgnację skóry pacjentów z łuszczycą – nawilżają suchą skórę, zmniejszają ilość łuski (keratolityczne działanie mocznika lub kwasu salicylowego), zapobiegają pęknięciom naskórka^[6,7].

Emolienty a wytyczne leczenia łuszczycy

Zgodnie z rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego stosowanie emolientów może mieć działanie wspomagające w trakcie miejscowej terapii łuszczycy skóry gładkiej o łagodnym nasileniu oraz w trakcie leczenia łuszczycy wieku dziecięcego. Eks-

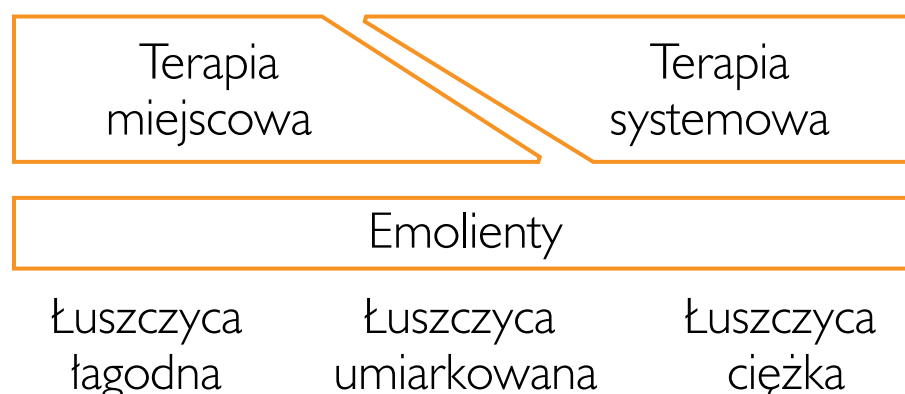
perci podkreślają, aby w trakcie terapii nie zapominać o właściwej pielęgnacji i o nawilżaniu skóry za pomocą emolientów, które zmniejszają złuszczenie, świąd, a także przyczyniają się do uzyskania lepszych efektów terapeutycznych^[8].

Więcej miejsca zastosowaniu emolientów poświęcają wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów opracowane przez Amerykańską Akademię Dermatologii (AAD). Zgodnie z wytycznymi emolienty należą do terapii pierwszego wyboru w przypadku łagodnej łuszczycy w ciąży lub w okresie laktacji^[9]. Ponadto zdaniem ekspertów AAD emolienty pełnią istotną rolę jako terapia wspomagająca w leczeniu łagodnych postaci łuszczycy skóry gładkiej, łuszczycy odwróconej, łuszczycy narządów płciowych oraz erytrodermii łuszczycowej^[10,11].

Miejsce emolientów w terapii łuszczycy najlepiej obrazuje rycina 1.

Emolienty w monoterapii

Ilość badań bezpośrednio oceniających skuteczność emolientów w łuszczycy jest bardzo ograniczona, a ich wyniki dostarczają częściowo sprzecznych wyników^[12]. Pomimo tego, nawet do 23% pacjentów z łuszczycą deklaruje stosowanie emolientów ja-



Ryc. 1. Zastosowanie emolientów w terapii łuszczycy.

ko jedynej formy terapii^[13]. Analizując badania w których emolienty stanowią grupę kontrolną, ich skuteczność oceniana jest na 15% do 47%^[14]. Emolienty nawilżają suchą skórę, zmniejszają ilość łuski, działają przeciwświądowo oraz zwiększają penetrację innych miejscowych preparatów^[15]. Poprawa funkcji uszkodzonej bariery naskórkowej zwiększa odporność skóry na podrażnienia i uszkodzenia, zmniejszając tym samym wysiew nowych zmian łuszczycowych w mechanizmie objawu Köbnera^[6].

Emolienty w terapii skojarzonej

Emolienty stanowią ważne uzupełnienie terapii lekami miejscowymi, fototerapii, a także leczenia ogólnego.

Zastosowanie emolientów z miejscowymi preparatami glikokortykosteroidów jest skuteczniejsze niż stosowanie każdego z tych preparatów w monoterapii^[14,16]. Działanie emolientu pozwalające na zmniejszenie ilości

zastosowanego kortykosteroidu wynika z tworzenia warstwy okluzyjnej, zwiększenia penetracji leku oraz bezpośrednich właściwości przeciwzapalnych. Po uzyskaniu remisji zmian łuszczycowych za pomocą miejscowych glikokortykosteroidów terapia podtrzymująca z zastosowaniem emolientów zmniejsza liczbę nawrotów oraz suchość skóry^[17]. Istnieje kilka możliwych schematów leczniczych z zastosowaniem miejscowych glikokortykosteroidów i emolientów: terapia ciągła, przerywana i proaktywna. Podane schematy przedstawione zostały w tabeli 1^[1].

Emolienty typu olej w wodzie (o/w; oleje mineralne) zastosowane przed naświetlaniem zwiększają penetrację promieni UVA i UVB. Substancje z tej grupy (np. wazelina lub parafina) przyspieszają działanie fototerapii i zmniejszają dawkę kumulacyjną promieniowania konieczną do uzyskania adekwatnej odpowiedzi klinicznej^[18]. Należy jednak pamiętać, że pozostałe emolienty mogą wywierać przeciwstawne działanie.

Tab. 1. Schematy leczenia miejscowego łuszczycy z zastosowaniem emolientów.

Terapia	Dawkowanie
Monoterapia	Codziennie stosowanie emolientów 2-3 x dziennie
Leczenie skojarzone z miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS)	
Terapia ciągła	Emolient – 1 x dziennie, mGKS – 1 x dziennie
Terapia naprzemienna	mGKS: • 1-2 x dziennie co drugi dzień, • 1-2 x dziennie co trzy dni, • 1-2 x dziennie raz w tygodniu przez kolejne dwa dni (np. terapia weekendowa). Emolient: • w dni z mGKS – 1 x dziennie, • w pozostałe dni – 1-2 x dziennie.
Terapia proaktywna	Zaostrzenie zmian skórnych: • mGKS 1 x dziennie, • emolient 1-2 x dziennie. W okresie remisji: • mGKS 1 x dziennie przez 2 dni w tygodniu na miejsca najczęstszych nawrotów zmian, • emolient 2 x dziennie.

Emolienty powinny być rekomendowane u starszych pacjentów z łuszczycą bez względu na stosowane leczenie, z uwagi na współistniejącą suchość skóry związaną ze schorzeniami ogólnoustrojowymi oraz procesami starzenia. Preparaty z grupy emolientów stanowią ważne uzupełnienie w pielęgnacji skóry podrażnionej fototerapią lub miejscowymi i doustnymi retinoidami^[12,19].

Współpraca z pacjentem

Emolienty różnią się formą kosmetyczną, podłożami, składem i zawartością substancji aktywnych. Dlatego też wybór konkretnego preparatu powinien być dostosowany do stanu skóry, fazy choroby, nasilenia zmian skórnych, ale także potrzeb i preferencji pacjenta. Krem, dzięki swoim dobrym właściwościom kosmetycznym, stosowany jest częściej rano. Natomiast preparaty bardziej tłuste, gorzej akceptowane przez pacjentów, tworzą silniejszą warstwę okluzyjną i lepiej sprawdzają się na noc. Indywidualizacja wyboru emolientu sprzyja współpracy i przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez pacjenta. Poprawia to ostateczny efekt kliniczny, który wymaga częstego i regularnego stosowania preparatu^[20,21].

Działania niepożądane

Emolienty są zazwyczaj dobrze tolerowane przez pacjentów i według wytycznych nie istnieją żadne ścisłe przeciwwskazania do ich stosowania^[14]. Wystąpienie działań niepożądanych podczas terapii emolientami jest stosunkowo rzadko obserwowanym zjawiskiem. Do opisywanych objawów niepożądanych należą: zapalenie mieszków włosowych, kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, możliwość zaostrzenia innych dermatoz, jak trądzik zwykły lub okołoustne zapalenie skóry^[22]. Odpowiedni wybór emolientu, pozbawionego substancji za-

pachowych, barwników i konserwantów, pozwala na zminimalizowanie ryzyka wystąpienia powyższych powikłań.

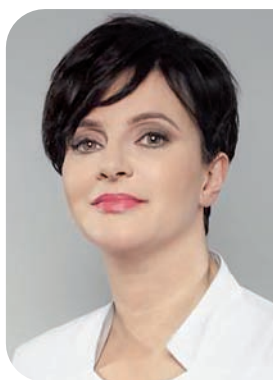
Podsumowanie

Emolienty we współczesnej dermatologii stanowią integralną część terapii chorób skóry. Zgodnie z wytycznymi powinny być zalecane wszystkim pacjentom z łuszczycą jako uzupełnienie miejscowej i systemowej terapii. Dzięki swoim właściwościom, emolienty odbudowują barierę naskórkową, zatrzymują wodę i przywracają właściwe proporcje poszczególnych substancji lipidowych warstwy rogowej. Regularne stosowanie emolientów u pacjentów z łuszczycą zmniejsza złuszczenie, nawilża skórę, redukuje pęknięcia naskórka, działa przeciwświądowo i poprawia skuteczność innych form terapii.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J, Kaszuba A, Adamski Z, Placek W, Salomon J. Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów. *Derm Klin.* 2011;13(4):209-214.
2. Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(2):138-144.
3. Sarkar R, Chugh S, Bansal S. General measures and quality of life issues in psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(6):481-488.
4. Reszke R, Szepietowski J. Specjalistyczne podłoża dermatologiczne w terapii skojarzonej przewlekłych dermatoz. *Forum Derm.* 2016;2(3):97-101.
5. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1). pii: E70.
6. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic

- agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):380-386.
7. Croney S. Management of patients with psoriasis. *Br J Nurs*. 2017;26(5):260-262.
 8. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Krasowska D, Lesiak A, Maj J, Narbutt J, Osmola-Mańkowska A, Owczarczyk-Saczonek A, Owczarek W, Placek W, Rudnicka L, Szepietowski J.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. *Dermatol Rev*. 2018;105(2):225-243.
 9. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo B Jr, Kimball AB; National Psoriasis Foundation. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):459-477.
 10. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-659.
 11. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137-174.
 12. Luger T, Seite S, Humbert P, Krutmann J, Triller R, Dréno B. Recommendations for adjunctive basic skin care in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2014;24(2):194-200.
 13. Svendsen MT, Jeyabalan J, Andersen KE, Andersen F, Johannessen H. Worldwide utilization of topical remedies in treatment of psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):374-383.
 14. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(1):1-18.
 15. Thaçi D, Augustin M, Krutmann J, Luger T. Importance of basic therapy in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(5):415-418.
 16. Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10 Suppl 1:7-12.
 17. Seité S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Exp Dermatol*. 2009;18(12):1076-1078.
 18. Asztalos ML, Heller MM, Lee ES, Koo J. The impact of emollients on phototherapy: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):817-824.
 19. Tangheiti EA; Tazarotene Stable Plaque Psoriasis Trial Study Group. An observation study evaluating the treatment of plaque psoriasis with tazarotene gels, alone and with an emollient and/or corticosteroid. *Cutis*. 2000;66(6 Suppl):4-11.
 20. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235-245.
 21. Van Onselen J. An overview of psoriasis and the role of emollient therapy. *Br J Community Nurs*. 2013;18(4):174-179.
 22. Nola I, Kostović K, Kotrulja L, Lugović L. The use of emollients as sophisticated therapy in dermatology. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2003;11(2):80-87.



lek. Edyta Engländer

Gabinet Dermatologii Ogólnej i Estetycznej we Wrocławiu

Zastosowanie peelingu Easy Phen Very Light w leczeniu objawów starzenia się skóry

Peeling Easy Phen Very Light (EPVL) jest najmłodszym i najlżejszym produktem z grupy peelingsów fenolowych grupy Skin Tech Pharma. W jego składzie znajdują się fenol w stężeniu 15% i kwas trójchlorooctowy w stężeniu 8% zawieszone w 0,5% roztworze oleju krotonowego. Peeling penetruje do strefy Grenza lub warstwy brodawkowatej skóry, w zależności od ilości zaaplikowanego preparatu. Dzięki zawartości fenolu zapewnia remodeling skóry trudny do osiągnięcia innymi metodami.

Zabieg jest wykorzystywany przede wszystkim w leczeniu fotostarzenia skóry twarzy, rogowacenia słonecznego, plam soczewicowatych, przebarwień, nierównomiernej pigmentacji oraz drobnych zmarszczek. Gojenie po peelingu EPVL nie jest uciążliwe dla pacjenta i trwa 7 dni, ale w tym czasie pacjent jest wyłączony z życia społecznego. Po tym czasie bez problemu można powrócić do aktywności towarzyskiej, a zabieg można powtórzyć po 4 tygodniach. Jeśli wykonujemy zabieg EPVL w celu leczenia przebarwień, należy stosować Blending Bleaching Cream 2 razy dziennie, 4 tygodnie przed zabiegiem i 4 tygodnie po nim, celem zmniejszenia aktywności melanocytów.

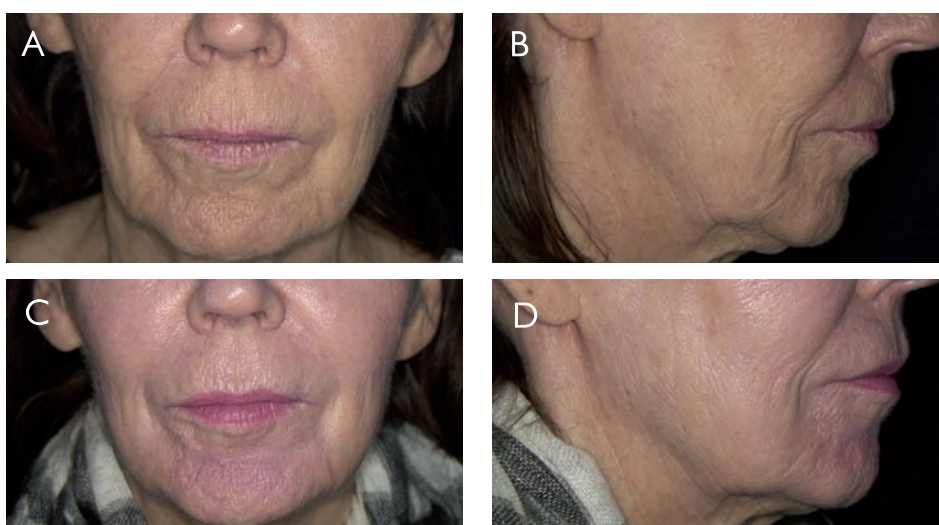
Opisy przypadków klinicznych

- Pacjentka, lat 66, zgłosiła się do gabinetu z powodu wiotkości skóry twarzy, drob-

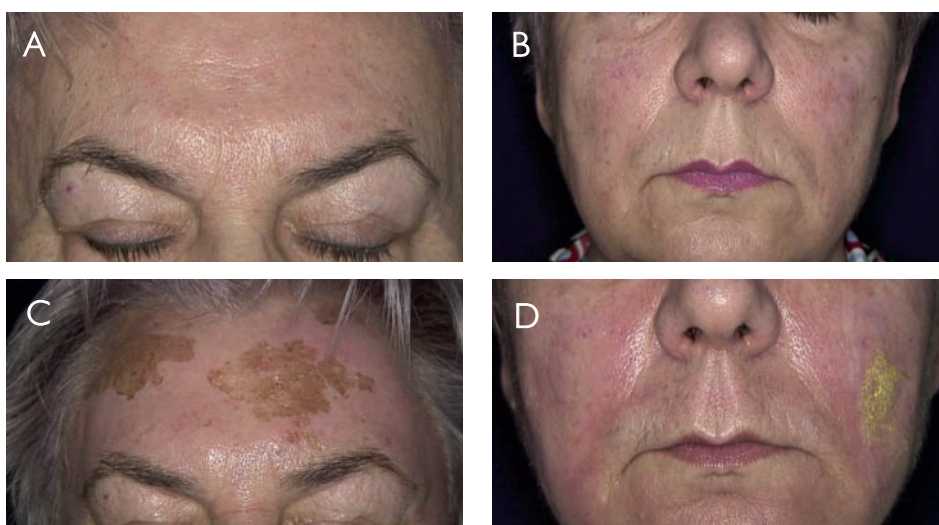
nych zmarszczek i średnio nasilonej elastozji posłonecznej, zwłaszcza w obrębie skóry brody i wokół ust. U pacjentki wykonano zabieg laserem frakcyjnym CO₂ oraz trzy zabiegi mezoterapii osoczem bogatopłytkowym w celu poprawy jakości skóry. Po siedmiu miesiącach od pierwszego zabiegu nie zaobserwowano żadnych efektów wykonanych procedur. U pacjentki zdecydowano o wykonaniu peelingu EPVL, ponieważ pacjentka nie mogła pozwolić sobie na dłuższe wyłączenie z aktywności społecznej i wykonanie mocniejszego peelingu fenolowego. Po wygojeniu pacjentka stosowała krem Actilift oraz ochronę przeciwsłoneczną MelaBlock 50. Uzyskano wyraźną poprawę jakości skóry, wygładzenie drobnych zmarszczek, redukcję elastozji posłonecznej, zwężenie porów skóry (Ryc. 1).

- Pacjentka lat 69, zgłosiła się do gabinetu celem poprawy jakości skóry twarzy. Głównym problemem były zmiany posłoneczne: drobne zmarszczki, przebarwienia, rogowacenie słoneczne i łojotokowe. U pacjentki wykonano peeling EPVL, w drugiej dobie po zabiegu pojawiło się sączenie i powierzchowna infekcja bakteryjna, dlatego zastosowano opa-

trunek z Yelscreen (galusan bizmutu) oraz antybiotykoterapię doustną. Dalsze gojenie przebiegało bez powikłań. Po wygojeniu uzyskano znaczne wygładzenie skóry, ujednolicenie jej kolorytu, redukcję drobnych zmarszczek oraz zmian o typie rogowacenia. Pacjentka stosowała krem IPLase Mask i ochronę przeciwsłoneczną MelaBlock 50 (Ryc. 2).



Ryc. 1. Efekt leczenia objawów starzenia się skóry z zastosowaniem peelingu EPVL. Stan przed zabiegiem (A,B) i 11 dni po zabiegu (C,D). Widoczny lekki rumień skóry, który może utrzymywać się do miesiąca po zabiegu.



Ryc. 2. Efekt leczenia objawów starzenia się skóry z zastosowaniem peelingu EPVL. Stan przed zabiegiem (A,B) i 7 dni po zabiegu (C,D). Na czole widoczny jeszcze nieztuszczone całkowicie naskórek. Poza tym zaobserwowano wygładzenie skóry, ujednolicenie kolorytu, redukcję zmian o typie rogowacenia oraz rumień skóry.

Produkty do pielęgnacji pozabiegowej EPVL

Blending Bleaching Cream – ochrona przeciw przebarwieniom

Blending Bleaching Cream to przebadany dermatologicznie, wolny od parabenów krem rozjaśniający i wyrównujący koloryt skóry. Zawiera składniki, które hamują melanogenezę. Dzięki połączeniu specjalnie dobranych substancji aktywnych pomaga uzyskać doskonałe rezultaty, wyrównując koloryt skóry i rozjaśniając ją. Krem także hamuje aktywność wolnych rodników tlenowych. Blending Bleaching Cream ma podwójne działanie: jednocześnie rozjaśnia i wygładza skórę.

Krem Actilift – krem dający efekt liftingu

Actilift z dimetyloaminoetanolem (DMAE) jest przetestowanym dermatologicznie, pozbawionym parabenów kremem o właściwościach przeciwstarzeniowych i poprawiających napięcie skóry. Specyficzna kombinacja aktywnych składników kremu (dimetyloami-

noetanol, kwas glikolowy, witaminy A i E) pomaga uzyskać efekt tonizacji skóry, chroni ją przed pierwszymi oznakami starzenia oraz redukuje symptomy jej zmęczenia, zwiotczenia, wrażliwości i suchości. Miejscowa aplikacja kremu Actilift pozwala na poprawę napięcia i elastyczności skóry. Kwas glikolowy zawarty w kremie ma właściwości nawilżające, a witaminy A i E są silnymi antyoksydantami działającymi przeciwrodnikowo. *Vitis Vinifera*, naturalny ekstrakt z winorośli właściwej, dzięki dużej zawartości resweratrolu także przeciwdziała procesowi utleniania, co przekłada się na hamowanie procesu starzenia się skóry. Krem Actilift z DMAE jest przeznaczony do wszystkich typów skóry.

Melablock HSP 50+ – skuteczna ochrona przeciwsłoneczna po terapii

Melablock HSP 50+ to krem zaprojektowany specjalnie do stosowania po peelinach chemicznych, po zabiegach laserowych lub innego rodzaju terapiach, w celu ochrony skóry przed szkodliwym działaniem promieni UV. Melablock HSP 50+ zawiera filtry przeciwsłoneczne zapewniające



Ryc. 3. Blending Bleaching Cream.



Ryc. 4. Actilift.



Ryc. 5. Melablock HSP 50+.

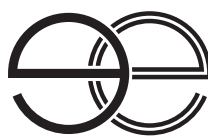
niezwykle skuteczną ochronę przed słońcem, w tym przed promieniowaniem UVA/UVB. Dzięki zawartości witaminy E, krem Melablock HSP 50+ chroni także przed szkodliwym działaniem wolnych rodników, zapobiegając przedwczesnemu starzeniu się skóry w wyniku działania promieni słonecznych. Melablock HSP 50+ wpływa na aktywację HSP, czyli białek szoku cieplnego. HSP to naturalnie występujące proteiny chroniące inne białka organizmu przed wpływem niekorzystnych czynników, takich jak wysoka temperatura czy ekspozycja na toksyny. HSP wspierają regenerację białek poprzez naprawę ich trójwymiarowej struktury, która może zostać uszkodzona na przykład w wyniku działania promieni UV lub stresu oksydacyjnego.



Ryc. 6. IPLase Mask.

IPLase Mask - krem przyspieszający gojenie

IPLase Mask to krem do stosowania po zabiegach laserowych, IPL, radiofrekwencji, średniogłębokich peelingach na bazie TCA czy głębokich peelingach fenolowych. Maska IPLase wpływa na aktywację HSP – białek szoku cieplnego, dzięki czemu poprawia się odporność skóry na działanie niekorzystnych czynników zewnętrznych i polepsza jej kondycja. Obecność w preparacie składników antyoksydacyjnych, takich jak SOD (dysmutaza nadtlenkowa), ubichinon (koenzym Q10), witamina E czy wyciąg z winorośli *Vitis Vinifera* hamuje aktywność wolnych rodników tlenowych, wpływając na szybsze gojenie się skóry po zabiegach estetycznych.



Dr Edyta Engländer

DERMATOLOGIA OGÓLNA I ESTETYCZNA



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, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

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

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Pielęgnacja skóry trądzikowej w trakcie leczenia ogólnego i miejscowego

Trądzik zwyczajny, zwany także pospolitym (łac. *acne vulgaris*), jest uznawany za najczęstsze schorzenie skóry wieku młodzieńczego. Dotyczy 80-100% osób pomiędzy 11 a 30 rokiem życia, ze szczytem zapadalności przypadającym na 14-17 rok życia u kobiet i 16-19 rok życia u mężczyzn^[1].

W ostatnich czasach obserwuje się tendencję do zwiększania się średniego wieku osób ze zmianami trądzikowymi – z 20,5 do 26,5 lat. Trądzik u tych osób określany jest mianem trądziku osób dorosłych i szacuje się, że może dotyczyć nawet 50% pacjentów^[2,3]. Trądzikiem dorosłych kobiet (ang. *adult female acne*, AFA) definiowane są zmiany skórne, które występują powyżej 25. r. ż. i mogą

utrzymywać się w sposób ciągły bądź okresowy od okresu dojrzewania, bądź pojawiają się po raz pierwszy w tym wieku^[4]. Część autorów sugeruje podział na dwie kategorie AFA, tj.: od 25 do 44 lat i powyżej 45. r. ż., jednak charakterystyka każdej z grup wymaga nadal dokładniejszego zdefiniowania^[5]. Czas trwania trądziku jest zmienny i choć u większości chorych zmiany ustępują po

3-5 latach, to u niektórych osób mogą utrzymywać się nawet dłużej niż 10 lat^[1].

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza trądziku jest złożona i stanowi interakcję wielu czynników, do których zaliczamy głównie: predyspozycje genetyczne, hormonalną stymulację androgenami prowadzącą do zwiększenia wydzielania łoju i w konsekwencji łojotoku, zaburzenia w składzie łoju, zaburzenia rogowacenia ujęść jednostek włosowo-łojowych, kolonizację gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) i rozwój stanu zapalnego^[6]. W ostatnich latach podkreślana jest także rola komórek układu odpornościowego w patogenezie trądziku – dotyczy to zarówno wrodzonego, jak i nabytego układu odpornościowego. Do innych czynników, uznawanych za możliwe wyzwalacze lub czynniki zaostrzające zmiany trądzikowe, zaliczamy: ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, stres, otyłość, nieprawidłową dietę, palenie tytoniu, zaburzenia snu, kosmetyki, leki, nieprawidłową pielęgnację skóry z nadmiernym myciem skóry włącznie, oporność na *P. acnes* oraz choroby układu endokrynnego^[7]. Około 60-70% kobiet podaje pogorszenie zmian trądzikowych w okresie przedmiesiączkowym, a u 10% pacjentów spożycie węglowodanów zaostrza zmiany^[2]. Wpływ promieniowania słonecznego na trądzik nadal jest nie do końca zbadany, podobnie jak związek palenia tytoniu i występowania trądziku^[8].

Objawy kliniczne

Główne miejsca pojawiania się zmian trądzikowych to: twarz (99% pacjentów), plecy (90%) i klatka piersiowa (78%), a niekiedy zmiany można także obserwować na kończynach i pośladkach^[1]. Wykwity skórne charakterystyczne dla trądziku można podzielić na pierwotne – niezapalne, wtórne – zapalne oraz

zmiany pozapalne^[9]. Skórę trądzikową cechuje nasilony łojotok, zaskórniki, grudki i krosty, nacieki zapalne i cysty w obrębie mieszków włosowo-łojowych. W zależności od przewagi poszczególnych zmian skórnych, wyróżniamy następujące postaci trądziku: trądzik zaskórnikowy, grudkowo-krostkowy, ropowiczy (z obecnością nacieków, cyst oraz przetok) i bliznowcowy (będący następstwem zmian trądzikowych). Rzadko występujące postaci trądziku to trądzik noworodków i niemowląt, trądzik piorunujący (któremu towarzyszą objawy ogólne o ciężkim przebiegu) oraz trądzik z wydrapania (ang. *acne excoriée*)^[2]. Zgodnie z wprowadzonym w 2003 r. dodatkowym podziałem trądziku w zależności od nasilenia zmian skórnych wyróżnić możemy:

- trądzik łagodny (obejmujący trądzik zaskórnikowy i łagodne postaci trądziku grudkowo-krostowego),
- trądzik średnio nasilony (obejmuje cięższe postaci trądziku krostkowo-grudkowego i łagodniejsze postaci trądziku ropowiczego),
- trądzik ciężki (nasilony trądzik ropowiczy)^[10].

Leczenie

Leczenie trądziku ma na celu nie tylko likwidację czy złagodzenie zmian skórnych, lecz także zapobieganie ich następstwom w postaci blizn i przebarwień pozapalnych. Trądzik pospolity i związane z nim wykwity skórne, zarówno pierwotne, jak i wtórne, zwiększają ryzyko rozwoju zaburzeń o podłożu psychologicznym. Według najnowszych doniesień fobia społeczna dotyka 2-4% pacjentów, a ogólnie ujęte zaburzenia psychiczne występują wśród 35,5-38,5% chorych^[11]. Dlatego tak istotne jest szybkie wprowadzenie skutecznego leczenia i stosowanie leczenia podtrzymującego. Kuraacja zmian trądzikowych wymaga bowiem systematyczności, trwa wie-

le lat, a poprawa po zastosowanej kuracji nie gwarantuje całkowitego wyleczenia.

Leki przeciwtrądzikowe dzielimy na miejscowe i ogólne. U około 60% pacjentów, czyli w przypadku trądziku zaskórnikowego, grudkowego oraz grudkowo-krostkowego o łagodnym i średnim nasileniu, wystarczające jest leczenie miejscowe. Do głównych preparatów stosowanych w terapii miejscowej trądziku zaliczamy: retinoidy miejscowe (tretynoina, izotretynoina, adapalen oraz tazaroten), nadtlenek benzoilu, kwas azelainowy i salicylowy oraz antybiotyki miejscowe (klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węgiel erytromycyny). Leki miejscowe przeciwdziałają podstawowemu zjawiskom zachodzącym w patogenie zmian trądzikowych, tj. działają keratolitycznie i przeciwzapalnie, przeciwbakteryjnie (poprzez hamowanie namnażania *P. acnes*), wykazują także działanie przeciwłojotokowe i antyandrogenne^[1]. Preparaty miejscowe powinny być stosowane na całą powierzchnię zmienionej chorobowo skóry, a nie wyłącznie punktowo, na pojedyncze wykwity.

Leczenie ogólne wskazane jest dla umiarkowanych oraz ciężkich postaci trądziku, lecz także gdy mniejszemu nasileniu zmian towarzyszą znaczne zaburzenia psychologiczne, np. znaczne upośledzenie jakości życia w zakresie psychospołecznym lub gdy zmiany trądzikowe mają tendencję do ustępowania z pozostawieniem blizn. Do ogólnych terapii przeciwtrądzikowych zaliczamy antybiotyki (tetracykliny: lincykлина i doksycykлина oraz makrolidy), retinoidy (pochodna witaminy A – doustna izotretynoina będąca kwasem 13 – cis retinowym) oraz leki hormonalne (doustna antykoncepcja hormonalna – leki zawierające małe dawki etynyloestradiolu w połączeniu z norgestymatem, octanem noretynodronu oraz drospirenonem; połączenie etynyloestradiolu z octanem cyproteronu oraz spironolakton stosowany *off-label*)^[1]. Obecnie za najskuteczniejszy lek przeciwtrądzikowy uznawana jest izotretynoina doustna. Za-

równo antybiotykoterapia, jak i retinoidoterapia miejscowa i ogólna mają pewne działania niepożądane, które wymagają szczególnej pielęgnacji skóry trądzikowej.

Pielęgnacja skóry trądzikowej

Retinoidy, zarówno te stosowane miejscowo, jak i ogólnie, wywołują specyficzne działania niepożądane określane jako *retinoid dermatitis*, czyli podrażnienie skóry, które charakteryzuje się rumieniem, złuszczeniem, suchością, pieczeniem, świądem i nadwrażliwością na promieniowanie słoneczne. Do innych zmian skórno-śluzówkowych, będących wynikiem retinoidoterapii, zaliczamy: zapalenie czerwieni wargowej, wysychanie błon śluzowych oczu, nosa z towarzyszącymi krwawieniami z nosa, złuszczenie dłoni i podeszew, nadmierną urażalność skóry, ścięczenie włosów z tysieniem telogenowym, zwiększoną łamliwość paznokci, zanokcicę czy onycholizę. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą hipopigmentacja, ektropion (wywinięcie powieki) oraz zmiany o charakterze *contact dermatitis*^[1,12]. Z uwagi na wymienione skutki uboczne retinoidoterapii zaleca się stosowanie preparatów miejscowych raz dziennie, zazwyczaj wieczorem na cały obszar zmienionej chorobowo skóry trądzikowej. Preparaty powinny być nakładane 15-20 minut po umyciu skóry, by możliwe było jej wyschnięcie przed zastosowaniem leków. Niezbędne jest stosowanie niekomedogennych środków nawilżających celem łagodzenia podrażnień, unikanie jednoczesnego stosowania preparatów drażniących oraz stosowanie fotoprotekcji. Warto poinformować pacjenta, że drażniące działania niepożądane leków przeciwtrądzikowych ustępują zwykle pod koniec 2. miesiąca terapii, by ten nie rezygnował z leczenia i stosował się do zaleceń. Podobne właściwości drażniące, jak retinoidy, wykazuje także nadtlenek benzoilu^[12]. In-

ne antybiotyki stosowane miejscowo są natomiast na ogół bardzo dobrze tolerowane przez chorych, mogą jednak rzadko (0-5% pacjentów) wywoływać działania niepożądane, jak zaczerwienienie, świąd, pieczenie i suchość skóry^[1].

Z uwagi na wymienione działania niepożądane terapii przeciwtrądzikowej pielęgnacja skóry w trądziku odgrywa bardzo ważną rolę wspomagającą leczenie, łagodzi skutki uboczne terapii i zwiększa stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*). W lekkich postaciach choroby pielęgnacja może być wystarczająca do utrzymania zdrowej skóry. Skóra trądzikowa to skóra łojotokowa lub mieszana. Typowe okolice skóry bogate w gruczoły łojowe to czoło i centralna część twarzy, tzw. strefa T, ramiona, okolica międzyopatkowa oraz górna i przednia część klatki piersiowej. Policzki, boczne części twarzy stanowią zwykle obszar skóry suchej.

Odpowiednie dermokosmetyki stosowane w pielęgnacji skóry trądzikowej powinny zawierać składniki aktywne o działaniu przeciwłojotokowym, złuszczałym i pobudzającym proces odnowy komórkowej (zapobiegające tworzeniu się nowych zaskórników i likwidujące już istniejące), nawilżającym i łagodzącym (przeciwdziałają wysuszeniu i podrażnieniu skóry) oraz matującym^[13].

Zgodnie z konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 roku^[1] pacjent ze skórą trądzikową powinien skupić się na:

- utrzymaniu czystości skóry trądzikowej: mycie skóry bardzo delikatnymi preparatami specjalnie dostosowanymi dla cery trądzikowej, jak np. płyny micelarne, żele i pianki, bardzo delikatne mydła (kostki myjące) o kwaśnym pH 5,0-7,0, co ma na celu usunięcie nadmiaru łoju, złuszczonego naskórka, potu i codziennego makijażu. Nie zaleca się stosowania mydeł zasadowych i toników zawierających alkohol, które

mogą podrażniać skórę, powodować nadmierne wysychanie, a tym samym nasilenie stanu zapalnego, wzmożenie produkcji łoju i rogowacenia naskórka, które skutkuje zamykaniem ujść gruczołów łojowych;

- nawilżaniu skóry: struktura preparatów nawilżających przeznaczonych do skóry trądzikowej powinna być zbliżona do składu naturalnego lipidowego płaszcza ochronnego skóry. Pacjenci ze skórą trądzikową powinni unikać kremów tłustych (z przewagą podłoży olejowych), emulgatorów, środków drażniących i substancji zapachowych;
- stosowaniu preparatów działających przeciwzaskórnikowo i przeciwłojotokowo. Do głównych środków zmniejszających wydzielanie łoju zaliczamy kremy, emulsje i roztwory zawierające w swym składzie α -hydroksykwasy (AHA) lub β -hydroksykwasy mające działanie keratolityczne i hamujące wydzielanie łoju. Dostępne na rynku preparaty zawierają głównie kwas glikolowy, kwas azelainowy, kwas mlekowy, kwas salicylowy i składowe o działaniu zarówno przeciwbakteryjnym, jak i przeciwłojotokowym (cytrynian trójetylu i linolan etylu). Kwas glikolowy jest α -hydroksykwadem najczęściej stosowanym w leczeniu trądziku i przebarwień pozapalnych, głównie z uwagi na szybkie przenikanie przez warstwę rogową naskórka, docieranie do dolnych warstw naskórka i mieszków włosowych oraz zmniejszanie połączeń między keratynocytami. Uważa się, że jest on przydatny w zmniejszaniu wielkości ujść mieszków włosowych i w usuwaniu zaskórników^[14];
- stosowaniu preparatów matujących skórę, które pozwalają uzyskać lepszy efekt kosmetyczny i mogą być stosowane pod makijaż. Pudry i korektory stosowane

w trądziku nie mogą mieć działania komedogennego i nie mogą utrudniać jednoczesnego stosowania preparatów leczniczych. Zaleca się regularne mycie i dezynfekcję gąbek do podkładów i pędzli lub stosowanie jednorazowych aplikatorów;

- wyeliminowaniu mechanicznych zabiegów oczyszczania skóry. Obecne na rynku nowoczesne metody leczenia trądziku pozwalają na usunięcie zaskórników. Niedopuszczalne jest więc usuwanie ich poprzez działania manualne, które mogą prowadzić do powstawania szpecących blizn i przebarwień. Jedynie w przypadku trądziku skupionego dopuszcza się usuwanie ropnych torbieli poprzez drenaż wykonywany przez lekarza przy użyciu odpowiednich narzędzi i środków odkażających.

W przypadku pacjentów z atopią, u których występuje trądzik, środki do pielęgnacji powinny zawierać kwas linolowy lub γ -linolenowy, mocznik, kwas pirolidonokarboksylowy oraz syntetyczne podłoże o niekomedogennych cechach. Ważne by unikać komedogennych węglowodorów, jak wazelina czy parafina^[1].

Dostępne na rynku preparaty do pielęgnacji skóry trądzikowej zawierają monolinolenian glicerolu (łac. *Glycoleol*, GML), który jest kompleksem estryfikowanych, niezbędnych kwasów tłuszczowych, zawierających biologicznie czynny kwas linolenowy. Jest to hydrolipidowy fizjologiczny prekursor zapewniający prawidłową funkcję bariery skórnej poprzez dostarczanie jej wody i lipidów. *Glycoleol* jest metabolizowany w skórze przez lipazy z wytworzeniem glicerolu i kwasu linolenowego. Glicerol jest naturalnie nawilżającą cząsteczką, która przyspiesza regenerację bariery skórnej osłabionej zewnętrznymi czynnikami drażniącymi. Ma działanie chroniące funkcje bariery skórnej i samoregulujące. Kwas linolenowy natomiast jest kluczowym składnikiem cementu lipidowe-

go (tworzonego przez ceramidy, cholesterol, kwasy tłuszczowe) włączonego w funkcje bariery skórnej. Kwasy tłuszczowe odgrywają istotną rolę w utrzymaniu naturalnej kwasowości skóry i spójności warstwy rogowej. *Glycoleol* ma udowodnione działanie odżywiające skórę poprzez uwalnianie kwasu linolenowego i glicerolu, co daje efekt błyskawicznego nawilżenia i komfortu skóry^[15-17].

Obecnie dostępne preparaty pielęgnacyjne do skóry trądzikowej powinny mieć także substancję przeciwzapalną, którą stanowi może siarczan dekstranu. Siarczan dekstranu ma działanie przeciwzapalne i łagodzące dzięki hamowaniu prostaglandyny E2. Dodatkowo wzmacnia funkcje bariery skórnej, zwiększa nawilżenie i naturalną obronę skóry poprzez indukcję różnicowania keratynocytów i ekspresji odpowiednich peptydów przeciwbakteryjnych^[15]. Dlatego w przypadku skóry wysuszonej terapią przeciwtrądzikową, zarówno antybiotykoterapią, jak i retinoidoterapią, warto zastosować preparaty zawierające zarówno siarczan dekstranu, jak i glicerol oraz kwas linolenowy. Ważne też by preparaty te były pozbawione parabenów i hipoalergiczne.

Dostępne bez recepty preparaty pielęgnacyjne do skóry trądzikowej nie mogą zastąpić właściwego leczenia i opieki dermatologicznej, jednak prawidłowo zastosowane stanowią doskonałe dopełnienie leczenia przeciwtrądzikowego.

Podsumowanie

Miejskowe i ogólnoustrojowe leczenie trądziku może powodować suchość i podrażnienie skóry, uszkodzenie bariery naskórkowej, zwiększoną przeznaskórkową utratę wody, a także stany zapalne. Pielęgnacyjne preparaty nawilżające mogą przyczyniać się do zmniejszenia tych działań niepożądanych, unikając upośledzenia bariery naskórkowej, która jest niezbędna do zapobiegania lub zmniejszania

stanu zapalnego. Właściwie dobrane kosmetyki i preparaty pielęgnacyjne mogą w istotny sposób zwiększyć skuteczność terapii przeciwtrądzikowej, poprzez zmniejszenie jej skutków ubocznych, zmniejszenie potrzeby stosowania miejscowych antybiotyków i poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Piśmiennictwo:

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. Kosmala A., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z., Żaba R.: Wyzwania w terapii trądziku - zastosowanie izotretynoiny. *Aesthetica* 2018; 1(25): 12-20.
3. Poli F., Dreno B., Verschoore M.: An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J EADV* 2001; 15: 541-545.
4. Bagatin E., Freitas T.H.P., Machado M.C.R., Ribeiro B.M., Nunes S., Rocha M.A.D.D.: Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019; 94 (1): 62-75.
5. Zeichner J.A., Baldwin H.E., Cook-Bolden F.E., Eichenfield L.F., Fallon-Friedlander S., Rodriguez D.A.: Emerging issues in adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017; 10: 37 – 46.
6. Bhat Y.J., Latief I., Hassan I.: Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017; 83: 298 – 306.
7. Dréno B., Thiboutot D., Layton A.M., Berson D., Perez M., Kang S.: Global alliance to improve outcomes in acne large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 1096 – 1106.
8. Wolkenstein P., Machovcová A., Szepietowski J.C., Tennstedt D., Veraldi S., Delarue A.: Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul 14. doi: 10.1111/jdv.14475.
9. Plewig G.: Choroby przydatków skóry [w:] Braun-Falco. *Dermatologia*, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolff, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 1019 – 1032.
10. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J. i wsp.: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S1-S7.
11. Kosmala A.: Aspekty psychosomatyczne w dermatologicznej praktyce klinicznej [w:] *Dermatologia w praktyce*. M. Czarnecka – Operacz (red.). PZWL, Warszawa 2019: 139 - 171.
12. Dréno B., Layton A., Zouboulis C.C., López-Esteban J.L., Zalewska-Janowska A., Bagatin E. et al.: Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 1063 – 1070.
13. Kapińska – Mrowiecka M.: Postępowanie pielęgnacyjne w trądziku. *Dermatol i Uroda*, Jesień-Zima 2011.
14. Kim S.J., Baek J.H., Koh J.S., Bae M.I., Lee S.J., Shin M.K.: The effect of physically applied alpha hydroxy acids on the skin pore and comedone. *Int J Cosmet Sci*. 2015; 37: 519 – 525.
15. Charakterystyka dermokosmetyku: Cleanance HYDRA.
16. Araviiskaia E., Dréno B.: The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 926 – 935.
17. Chularojanamontri L., Tuchinda P., Kulthanan K., Pongparit K.: Moisturizers for acne - what are their constituents. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7: 36 – 44.

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

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

Farmakokinetyka i właściwości przeciwdrobnoustrojowe kwasu fusydowego a schematy stosowania jego preparatów złożonych

Kwas fusydowy (KF) to znany od początku lat 60. XX wieku antybiotyk naturalnego pochodzenia. Został po raz pierwszy wyizolowany z pożywki fermentacyjnej grzybów z gatunku *Fusidium coccineum* przez Godtfredsen i wsp.^[1]. Od tego czasu rozpoczęły się intensywne badania nad jego właściwościami. W 1962 roku grupa badaczy poznała jego dokładną budowę chemiczną za pomocą miareczkowania elektrometrycznego.

Wykazano, że jest to związek o budowie steroidowej, jednak nie posiadający właściwości charakterystycznych dla tych substancji. Wśród pozostałych cech, odróżniających kwas fusydowy od innych leków przeciwbakteryjnych, wyróżnia się znacznie trudniejsze procesy izolacji i oczyszczania substancji, wymagającej ekstrakcji z grzybni. W przypadku większości antybiotyków, ulegają one bezpośredniemu wydzielaniu do podłoża, z którego są uzyskiwane. Ponadto związki te przeważnie wytwarzają grzyby z rodzaju *Streptomyces spp.* W przeszłości przeprowadzono wiele prób odkrycia pochodnej kwasu fusydowego, o lepszym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym,

w wyniku czego stworzono mnóstwo półsyntetycznych analogów. Okazało się jednak, że żaden z nich nie wykazuje większej aktywności w porównaniu do związku oryginalnego, który pomimo wielu lat obecności na rynku medycznym cieszy się niezaprzeczną popularnością^[2,3]. Szerokie zastosowanie KF w ambulatoryjnym leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry, szczególnie o etiologii gronkowcowej, wynika z niskiego odsetka oporności drobnoustrojów na lek i z dużej częstości występowania infekcji, z których większość nie wymaga hospitalizacji. Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych roczny wskaźnik wizyt w poradniach z tego powodu wyniósł 400/10 000^[4].

Charakterystyka i mechanizm działania kwasu fusydowego

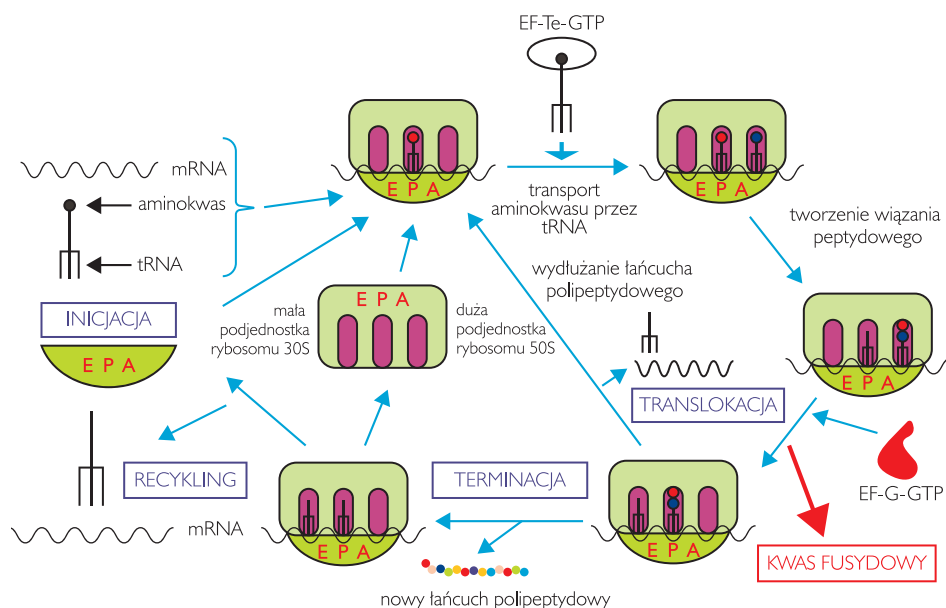
Kwas fusydowy, najbardziej znany antybiotyk z grupy fusydanów, ma pochodzenie naturalne i można go wyizolować z gatunków wielu drożdży, takich jak *Acremonium fusidioides*, *Calcarisporium arbuscula*, *Cephalosporium lamellaecula*, *Mucor ramannius* lub *Epidermophyton floccosum*^[5]. Pod względem chemicznym ma charakter słabego kwasu, o stałej dysocjacji równej 5.7, który w większości ulega jonizacji w obrębie osocza i tkanek przy wartości pH wynoszącej 7.4. Ma postać białego proszku, nieznacznie higroskopijnego, nierozpuszczalnego w wodzie, eterze lub heksanie, natomiast z łatwością solubilizującego w wysokostężonym alkoholu etylowym, acetonie i chloroformie^[6]. Obecnie istnieje kilka postaci farmakologicznych kwasu fusydowego: w formie tabletek lub zawiesiny doustnej, dożylniej oraz miejscowej – w maści lub kremie^[7]. Co ciekawe, lek jest dostępny w wielu krajach europejskich, Kanadzie lub Brazylii, natomiast nie doczekał się jeszcze rejestracji przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA)^[8].

Kwas fusydowy, zastosowany miejscowo, charakteryzuje się świetnym wchłanianiem zarówno w obrębie zdrowej, nienaruszonej skóry, jak i zmienionej zapalnie lub uszkodzonej, na przykład na skutek oparzeń^[9]. Jego zdolność do penetracji do skóry w stanie zapalnym jest porównywana do miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych^[10]. Z kolei wchłanianie do skóry zdrowej wiąże się ze znacznie wyższymi lokalnymi stężeniami leku, niż ma to miejsce po podaniu ogólnym^[11]. Można wykazać jego obecność na poziomie wszystkich warstw skóry w przeciwieństwie do innych, powszechnie stosowanych preparatów bakteriobójczych, jak gentamycyna lub mupirocyna, co wynika z właściwości lipo- i hydrofilo-

wych^[12, 13]. Antybiotyk w formie doustnej lub dożylniej aż w 95-97% w sposób odwracalny wiąże się z białkami osocza, zwłaszcza albuminami. Jego biodostępność po podaniu drogą przewodu pokarmowego ocenia się na 90%, a okres półtrwania w surowicy na 10-14 godzin^[7]. Lek ulega szerokiej dystrybucji do wielu narządów i tkanek, w tym kostnej, tłuszczowej oraz nerek, serca, spojówek, gruczołu krokowego, a nawet płynu stawowego^[14]. Ponadto wykazano wysokie śródkomórkowe stężenia KF w makrofagach, co sprzyja leczeniu infekcji wywołanych przez gronkowce oraz sugeruje odwracalne wiązanie leku z białkami surowicy. Następnie jest wydalany drogą przewodu pokarmowego razem z żółcią^[15].

Głównym działaniem kwasu fusydowego jest wywołanie efektu bakteriostatycznego^[12]. Wykazano, że w wyższych stężeniach istnieje także możliwość uzyskania działania bakteriobójczego^[16]. Głównym miejscem efektorowym antybiotyku jest rybosom, będący kompleksem białek i kwasów nukleinowych, zaangażowany w produkcję białek w procesie translacji. Pod tym względem KF wykazuje podobieństwo do innych leków, takich jak makrolidy, tetracykliny lub aminoglikozydy. Jednakże pełni on funkcję specyficznego inhibitora czynnika elongacyjnego, EF-G, niezbędnego w procesie translokacji, polegającym na przesunięciu powstającego łańcucha aminokwasowego z miejsca A (akceptorowego) do miejsca P (Ryc. 1)^[17]. Ponadto kwas fusydowy wykazuje zdolność do interakcji z czynnikiem odzyskującym rybosomu (ang. *ribosome release factor*, RFF), co prowadzi do braku dysocjacji rybosomu na dwie podjednostki, w wyniku czego nie mogą one zostać ponownie wykorzystane do procesu biosyntezy białek^[18]. Ostatecznie zahamowanie procesu translokacji prowadzi do zaburzenia syntezy ściany komórkowej bakterii. Warto zaznaczyć, że kwas fusydowy charakteryzuje specyficzność działania,

aesthetica



Ryc. 1. Mechanizm działania kwasu fusydowego. Widoczne zahamowanie procesu translokacji przez KF, prowadzące do zaburzenia budowy ściany komórki bakteryjnej.

ponieważ procesy translacji oraz budowa EF-G w komórkach bakteryjnych mają znacznie mniej skomplikowany charakter niż w komórkach ludzkich^[3].

Właściwości przeciwdrobnoustrojowe kwasu fusydowego

Spektrum działania

Początkowo kwas fusydowy uznawany był za antybiotyk o dużej sile i wąskim spektrum działania, ukierunkowanym na bakterie Gram dodatnie, zwłaszcza z rodziny gronkowców^[19]. Wykorzystywano go z powodzeniem w leczeniu infekcji skóry, a także kości i stawów.

Parametrem charakteryzującym siłę działania leków bakteriobójczych i bakteriostatycznych jest minimalne stężenie hamujące (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC), wyrażane najczęściej w mg/l. Jest to określona najniższa wartość w serii kolejnych rozcieńczeń antybiotyku, w których nieuzbrojo-

nym okiem nie stwierdza się jeszcze wzrostu bakterii. W praktyce częściej wykorzystuje się pojęcia MIC50 i MIC90, oznaczające zahamowanie wzrostu drobnoustrojów odpowiednio w 50 i 90%^[22]. W tabeli I przedstawiono wartości MIC90 dla KF wobec patogenów wykazujących na niego wrażliwość *in vitro*^[3].

Warto podkreślić skuteczność kwasu fusydowego wobec paciorkowców. Pomimo wykazanej *in vitro* średniej aktywności leku w hamowaniu wzrostu tych drobnoustrojów, obserwuje się dobry efekt kliniczny (porównanie MIC90 dla *S. pyogenes* równe 4 mg/l; w przypadku *S. aureus* – 0,25 mg/l). Istnieją dowody na działanie bakteriobójcze KF na szczepy paciorkowców, jednak jest to zjawisko wymagające dalszych badań^[23,24]. Z uwagi na duży rozmiar cząsteczki kwasu fusydowego i jego właściwości lipofilowe, jest utrudniony przezbłonowy transport leku do bakterii Gram ujemnych, z wyjątkiem szczepów *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*^[25]. Wykazano jednak, że skojarze-

Tab. 1. Wrażliwość drobnoustrojów *in vitro* na kwas fusydowy.

PATOGEN	MIC ₉₀ (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> metycylinooporny (MRSA)	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> metycylinowrażliwy (MSSA)	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> koagulazoujemny	0,25
Enterokoki	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,5
<i>Clostridium difficile</i>	2

nie KF z kolistyną prowadzi do uzyskania działania synergistycznego obu leków w zwalczaniu infekcji wywołanych *Acinetobacter baumannii*. Połączenie to zapobiegało także rozwojowi oporności na zastosowane antybiotyki^[26]. Ponadto Pfaller i wsp. zwrócili uwagę na aktywność kwasu fusydowego wobec szczepów wielolekoopornych, w przeciwieństwie do innych leków o szerokim spektrum działania, takich jak linezolid lub daptomycyna^[27].

Oporność

Pierwsze wzmianki o występowaniu oporności drobnoustrojów na kwas fusydowy *in vitro* pojawiły się w 1984 roku. Warto podkreślić, że z biegiem lat odnotowuje się stałe, niskie ryzyko rozwoju oporności bakteryjnej na lek, pomimo jego szerokiego stosowania. Ponadto nie opisano dotąd przypadków oporności krzyżowej z innymi antybiotykami, powszechnie wykorzystywanymi w leczeniu, takich jak β -laktamy, aminoglikozydy lub makrolidy. Być może wynika to z unikalnej budowy kwasu fusydowego i jego odmiennych właściwości chemicznych^[3]. Wykazano, że istnieje kilka mechanizmów odpowiadających za nieskuteczność leku wobec patogenów. Po pierwsze, może ona

wynikać z mutacji genów (*fusA*) kodujących czynnik elongacyjny, EF-G. Ponadto ekspresja genów *fusB*, *fusC* i *fusD* może skutkować pojawieniem się białek cytoplazmatycznych, których zadaniem jest osłanianie miejsca docelowego dla antybiotyku. Istnieją także doniesienia o występującej z niewielką częstością mutacji genu *fusE*, związanej z zaburzeniem powstawania białek rybosomalnych^[28]. Obecnie mutacja genu *fusB* uznawana jest za dominujący podtyp w krajach europejskich^[29]. Warto podkreślić, że w przypadku szczepów MSSA i MRSA stwierdzono, że występowanie mutacji zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki leku, począwszy od dozy terapeutycznej^[30]. Natomiast jak dotąd nie wykazano braku podatności *Streptococcus pyogenes* na działanie kwasu fusydowego, pomimo jego słabszego efektu *in vitro* w porównaniu do bakterii gronkowcowych. Być może paciorkowce nie mają zdolności do mutacji genów lub ich czynnik EF-G uległ tyłu zmianom genetycznym, że stał się mniej wrażliwy na kolejne, prowadzące do rozwoju oporności na antybiotyki^[31]. W przypadku miejscowo aplikowanej formy kwasu fusydowego, brak wrażliwości bakterii na zastosowany lek wynika z wysokiej częstości zachodzących mutacji spontanicznych^[32].

Zastosowanie kwasu fusydowego, terapie łączone

Kwas fusydowy od wielu lat z powodzeniem jest stosowany w leczeniu infekcji bakteryjnych, najczęściej o etiologii gronkowcowej i paciorkowcowej^[10] (Tab. 2).

Przewaga terapii skojarzonej w formie miejscowej związana jest z działaniem leków ograniczonym do ogniska chorobowego, w którym stężenie preparatów jest najwyższe, zapewniające skuteczny efekt przeciwbakteryjny, przeciwzapalny i przeciwświądowy. Ponadto zastosowane leki posiadają wąskie spektrum działania, co wpływa na

ograniczenie ryzyka rozwoju oporności patogenów^[11]. Istotna jest współpraca pacjenta, który chętniej aplikuje na zmiany chorobowe preparat wieloskładnikowy, niż każdą z substancji aktywnych z osobna.

Początkowo terapią skojarzoną z kwasem fusydowym była próba leczenia z rifampicyną, które łącznie stosowano w przypadkach przewlekłego zapalenia stawów i kości^[33]. Należy podkreślić, że są to infekcje, w przebiegu których za ograniczoną skuteczność antybiotykoterapii odpowiada rozwijająca się bakteryjny biofilm^[34]. Ciekawych spostrzeżeń dostarczyło badanie Siala i wsp., które dotyczyło porównania aktywności KF w monoterapii oraz w skojarzeniu ze znanymi lekami przeciwgronkowcowymi. Wówczas wykazano, że dołączenie kwasu fusydowego do daptomycyny, wankomycyny lub linezolidu może nasilać działanie przeciwbakteryjne leków, co potwierdziły obserwacje *in vitro*^[35].

Kwas fusydowy i betametazon w formie emulsji lipidowej w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest obecnie najczęściej występującą chorobą zapalną skóry. Ma charakter przewlekły, nawrotowy i charakteryzuje się obecnością wypryskowych zmian skórnych o typowej lokalizacji, którym towarzyszy nasilony świąd. W patogenezie AZS wymienia się czynniki genetyczne, epigenetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Defekt bariery naskórkowej oraz zmniejszona produkcja peptydów przeciwbakteryjnych w obrębie naskórka chorych na AZS, w tym β -defensyny i ludzkiej katelicyny, wpływają na zwiększoną podatność pacjentów z rozpoznaniem AZS na zakażenia bakteryjne i wirusowe^[36]. Wyżej wymienione zjawiska prowadzą do rozwoju zaburzeń prawidłowej mikroflory skóry, zarówno jakościowych, jak i ilościowych. Wśród patogenów często izolowanych

Tab. 2. Przykłady chorób skóry, w leczeniu których kwas fusydowy wykazuje skuteczność.

Liszajec zakaźny
Zapalenie mieszków włosowych (Ryc. 2)
Figówka
Ostra zanokcica
Łupież rumieniowy
Zakażone rany
Oparzenia
Zapalenie skóry z nadkażeniem bakteryjnym (Ryc. 3)
Wyprysk z nadkażeniem bakteryjnym (Ryc. 4)

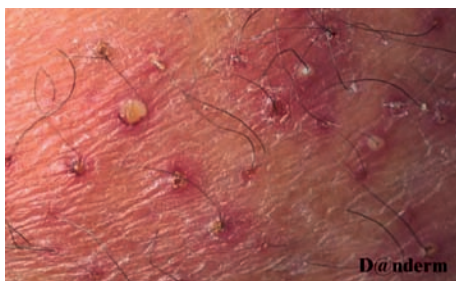
ze skóry osób, u których doszło do zaostrzenia w przebiegu choroby, wymienia się *Staphylococcus aureus* i *epidermidis*^[37].

Od lat 50. XX wieku glikokortykosterydy miejscowe w połączeniu z emolientami stanowiły podstawę leczenia łagodnych i umiarkowanych postaci AZS, a także były terapią wspomagającą u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, którzy wymagali podawania leków systemowych. Ich działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe wiąże się z uzyskaniem szybkiej poprawy klinicznej^[38,39]. Jednakże w związku z remisyjno-nawrotowym charakterem choroby, ich stosowanie często bywa nadużywane, co może prowadzić do poważnych powikłań. Obecnie wśród pacjentów i ich rodziców coraz powszechniejsza staje się fobia sterydowa, która znacznie pogarsza współpracę w trakcie leczenia. Jest to zjawisko wymagające szczególnej uwagi i podjęcia działania^[40].

Walerianian betametazonu należy do grupy glikokortykosteroidów o silnym działaniu przeciwzapalnym, immunosupresyjnym i przeciwalergicznym, które wynikają ze zdolności leku do hamowania uwalniania licznych mediatorów reakcji zapalnej i alergicznej. Ponadto wykazuje on wpływ na procesy fagocytozy i migracji leukocytów. Jest przeznaczony do leczenia ognisk zapalnych i chorób skóry przebiegających ze świądem, takich jak zmiany wypryskowe lub łuszczyco-

we, u osób powyżej 1 roku życia^[41]. Czas stosowania leku nie powinien przekraczać czterech tygodni z uwagi na liczne, możliwe powikłania obejmujące między innymi rozwój ognisk atroficznych, teleangiektazji, rozstępów skórnych lub zmian trądzikopodobnych^[42, 43].

Dostępne są liczne badania na temat skuteczności KF i betametazonu, stosowanych łącznie w leczeniu wyprysku z obecnym nadkażeniem bakteryjnym. Dostępność obu substancji w formie emulsji lipidowej zapewnia efekt przeciwbakteryjny i przeciwzapalny oraz przywrócenie prawidłowego nawilżenia skóry^[44]. W wielośrodowym badaniu przeprowadzonym wśród 629 pacjentów z AZS porównywano efekt terapeutyczny i bezpieczeństwo dwutygodniowych terapii łączonych: kwasu fusydowego i betametazonu w postaci kremu lipidowego i w standardowej formułacji (kremie) oraz podłoża w monoterapii. Wykazano podobną, wysoką skuteczność obu skojarzonych form leczenia oraz dobry stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Nieco lepszą jakość kosmetyczną odnotowano dla kremu lipidowego. W podsumowaniu zwrócono uwagę na wielokierunkowe działanie substancji aktywnych połączonych w emulsji lipidowej, z uwzględnieniem efektu nawilżania okolic zmienionych chorobowo, wykazujących nadmierną suchość. Ponadto potwierdzono, że dwutygodniowa terapia łączona jest bezpieczna i nie wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności drobnoustrojów na zastosowane leki^[45].



Ryc. 2. Zapalenie mieszków włosowych.
Źródło: <http://www.dandermdk/atlas/8-24.html>

Podkreśla się, że za zadowolenie pacjentów z leczenia i chęć do jego stosowania odpowiadają dobre właściwości kosmetyczne preparatu^[10]. Najważniejszym czynnikiem determinującym jest podłoże, w tym przypadku wzbogacony w lipidy krem, który pełni funkcję emolientu, co dla osób z atopowym zapaleniem skóry lub suchością skóry stanowi dużą wygodę, gdyż terapia emolientami stanowi ich podstawowy element pielęgnacji^[13]. Wykazano, że w wielu przypadkach aplikacja na skórę jedynie podłoża może prowadzić do poprawy stanu klinicznego i złagodzenia dolegliwości, takich jak świąd. Ponadto służy ono lepszej penetracji substancji aktywnej przez warstwę korneocytów. Idealne podłoże powinno nie tylko zapewnić stałe wartości stężeń leków i ich właściwą dystrybucję przez określony czas, ale także charakteryzować się doskonałymi cechami kosmetycznymi, co pozytywnie wpływa na współpracę chorych^[46].

Działania niepożądane

Wprowadzenie kwasu fusydowego na rynek medyczny nie wiązało się z dokładną analizą jego możliwych działań niepożądanych i ryzyka toksyczności^[47]. Obecnie potwierdzono, że jest to lek bezpieczny, o wysokim profilu bezpieczeństwa, ponieważ większość powikłań ma charakter łagodny i ustępujący. Ponadto nie wykazuje on potencjału uczulającego i nie wiąże się z wysokim ryzykiem kon-



Ryc. 3. Widoczne miodowóżółte strupy, świadczące o nadkażeniu bakteryjnym.

taktowych odczynów alergicznych, w przeciwieństwie do innych, powszechnie stosowanych miejscowo antybiotyków jak gentamycyna lub neomycyna^[48]. Wśród wymienianych dolegliwości znajdują się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy, uszkodzenie wątroby o charakterze odwracalnym, zakrzepica naczyń żylnych – w przypadku zastosowania formy dożylniej, przejściowe odchylenia w morfologii krwi obwodowej (leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia) oraz zmiany skórne. Te ostatnie najczęściej obejmują wystąpienie świądu, wysypki oraz suchości skóry^[49].

Podsumowanie

Kwas fusydowy (KF) to znany od początku lat 60. XX wieku antybiotyk naturalnego pochodzenia, o wysokim profilu bezpieczeństwa, dużej sile i spektrum działania ukierunkowanym na bakterie Gram dodatnie i niektóre Gram ujemne. W formie miejscowej charakteryzuje się świetnym wchłanianiem



Ryc. 4. Wyprysk z ogniskami nadkażenia bakteryjnego.

zarówno w obrębie zdrowej, nienaruszonej skóry, jak i zmienionej zapalnie lub uszkodzonej. Jest szeroko stosowany w ambulatoryjnym leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry, szczególnie o etiologii gronkowcowej. Wykazuje efekt bakteriostatyczny, a w wyższych stężeniach także bakteriobójczy. Nie opisano dotąd przypadków oporności krzyżowej KF z innymi antybiotykami, ponadto stwierdza się stałe, niskie ryzyko rozwoju oporności bakteryjnej na lek. Zastosowanie kwasu fusydowego w formie terapii łączonych, na przykład z betametazonem w postaci kremu lipidowego, pozwala na uzyskanie wielokierunkowego, synergistycznego działania: przeciwbakteryjnego, przeciwzapalnego, przeciwświądowego oraz nawilżającego zmienione chorobowo okolice, szczególnie korzystnych w krótkotrwałej terapii miejscowej u chorych z atopowym zapaleniem skóry.

Piśmiennictwo:

1. Godtfredsen Wo., Jahnsen S., Lørck H., Roholt K., Tybring L. Fusidic acid: a new antibiotic. *Nature* 1962, 10, 987.
2. Godtfredsen W.O., Albrethsen C., von Daehne W., Tybring L., Vangedal S. Transformations of fusidic acid and the relationship between structure and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 1965, 5, 132-137.
3. Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016, 4, (1):a025437.
4. Hartman-Adams H., Banvard C., Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2014, 90, 229-235.
5. Cole R., Schweikert M.A. *Handbook of Secondary Fungal Metabolites*. Academic Press 2003, Nowy Jork, Vol. 1, 492.
6. O'Neil M.J. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Merck, Whitehouse Station 2006, Nowy Jork, 4318.
7. Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 1999, 12, 23-34.
8. Fernandes P., Pereira D. Efforts to support the development of fusidic acid in the United States. *Clin Infect Dis* 2011, 52, 542-546.
9. Stuttgen G., Bauer E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenic formulations. *Arzneimittelforschung* 1988, 38, 730-735.
10. Schofer H., Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *Eur J Dermatol* 2010, 20, 6-15.
11. Becker R.E., Bubeck-Wardenburg J. *Staphylococcus aureus and the skin: a longstanding and complex interaction*. *Skinmed* 2015, 13, 111-119.
12. Korolkovas A. *Dicionario terapeutico Guanabara*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brazil, 2010, 105.

13. Bonamonte D., Belloni Fortina A., Neri L., Patrizi A. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereol* 2014, 149, 453-459.
14. Sattar M.A., Barrett S.P., Cawley M.I.D. Concentrations of some antibiotics in synovial fluid after oral administration, with special reference to antistaphylococcal activity. *Ann Rheum Dis* 1983, 42, 67-74.
15. Brown N.M., Reeves D.S., McMullin C.M. The pharmacokinetics and protein binding of fusidic acid in patients with severe renal failure requiring either haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39, 803-809.
16. Wilkinson J.D. Fusidic acid in dermatology. *Brit J Dermatol* 1998, 139, 37-40.
17. Wilson D.N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Net Rev Microbiol* 2004, 12, 35-48.
18. Gao Y.G., Selmer M., Dunham C.M., Weixlbaumer A., Kelley A.C., Ramakrishnan V.. The structure of the ribosome with elongation factor G trapped in the posttranslocational state. *Science* 2009, 326, 694-699.
19. von Daehne W., Godtfredsen W.O., Rasmussen P.R. Structure-activity relationships in fusidic acid-type antibiotics. *Adv Appl Microbiol* 1979, 25, 95-146.
20. Howden B.P., Grayson M.L. Dumb and dumber- The potential waste of a useful antistaphylococcal agent: Emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006, 42, 394-400.
21. Mandell L.A.. Fusidic acid. In *Principles and practice of infectious diseases*. Pod red. Mandell G.L. i wsp. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, 355-357.
22. Janiec W. *Farmakodynamika*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008.
23. Okusanya O.O., Tsuji B.T., Bulitta J.B., Forrest A., Bulik C.C., Bhavnani S.M., Fernandes P., Ambrose P.G.. Evaluation of the pharmacokinetics-pharmacodynamics of fusidic acid against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* using in vitro infection models: Implications for dose selection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011, 70, 101-111.
24. Tsuji B.T., Okusanya O.O., Bulitta J.B., Forrest A., Bhavnani S.M., Fernandez P.B., Ambrose P.G. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and the justification of a novel fusidic acid dosing regimen: Raising Lazarus from the dead. *Clin Infect Dis* 2011, 52, 513-519.
25. Jones R.N., Biedenbach D.J., Roblin P.M., Kohlhoff S.A., Hammerschlag M.R.. Update on fusidic acid (CEM-102) tested against *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54, 4518-4519.
26. Phee L.M., Betts J.W., Bharathan B., Wareham D.W. Colistin and fusidic acid: A novel potent synergistic combination for the treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59, 4544-4550.
27. Pfaller M.A., Castanheira M., Sader H.S., Jones R.N. Evaluation of the activity of fusidic acid tested against contemporary Gram-positive clinical isolates from the USA and Canada. *Int J Antimicrob Agents* 2010, 35, 282-287.
28. Castanheira M., Watters A.A., Mendes R.E., Farrell D.J., Jones R.N.. Occurrence and molecular characterization of fusidic acid resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. from European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65, 1353-1358.
29. McLaws F.B., Larsen A.R., Skov R.L., Chopra I., O'Neill A.J. Distribution of fusidic acid resistance determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55, 1173-1176.
30. O'Neill A.J., Cove J.H., Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47, 647-650.
31. Margus T., Remm M., Tenson T. Phylogenetic distribution of translational GTPases in bacteria. *BMC Genomics* 2007, 8, 15.
32. Mason B.W., Howard A.J.. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* and the use of topical fusidic acid: A retrospective case-control study. *Int J Antimicrob Agents* 2004, 23, 300-303.
33. Aboltins C.A., Page M.A., Buising K.L., Jenney A.W., Daffy J.R., Choong P.F., Stanley P.A.. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13, 586-591.
34. Trampuz A., Widmer A.F. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19, 349-356.
35. Siala W., R-V H., Fernandes P., Tulkens P.M., Van Bambeke F.. Activity of fusidic acid (FUS) alone or in combination with daptomycin (DAP), vancomycin (VAN), or linezolid (LZD) in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. In the 25th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstr. 2015, EV0056. Copenhagen, Dania.
36. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T. i inni: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002, 347, 1151-1160.
37. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Ng W.I., Conlan S. i inni: *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017, 9, 397.
38. Nygaard U., Deleuran M., Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017, 233, 333-343.
39. Katayama I., Aihara M., Ohya Y., Saeki H., Shimojo N., Shoji S. Japanese guidelines for atopic dermatitis. *Allergol Int* 2017, 66, 230-247.
40. Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2017, 153, 1036-1042.
41. Betametazon (walerianian betametazonu) (opis profesjonalny). Dostępny w: https://www.mp.pl/pacjent/leki/doctor_subst.html?id=1305.
42. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 1-15.
43. Sheary B. Topical corticosteroid addiction and withdrawal - An overview for GPs. *Aust Fam Physician* 2016, 45, 386-388.
44. Girolomoni G., Mattina R., Manfredini S., Vertuani S., Fabrizi G. Fusidic acid betamethasone lipid cream. *Int J Clin Pract* 2016, 70, 4-13.
45. Sidbury R., Tom W.L., Bergman J.N. i inni: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 1218-1233.
46. Vertuani S., Cvetkovska A.D., Zauli S., Virgili A., Manfredini S., Bettoli V. The topical vehicle as a key factor in the management of the psoriatic patients' therapy. *G Ital Dermatol Venereol* 2013, 148, 679-685.
47. Christiansen, K. Fusidic Acid Adverse Drug Reactions. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999, 12, 3-9.
48. Gontijo B., Pereira L.B., Silva C.M.R. Antibióticos em dermatologia; Sociedade de Brasileira de Pediatria: Rio de Janeiro, Brazil, 2003; Módulo B, Fascículo XIII.
49. Iwarson S., Fasth S., Olaison L., Hulten L. Adverse Reactions to Intravenous Administration of Fusidic Acid. *Scand. J. Infect. Dis.* 1981, 13, 65-67.

dr n. med. Paulina Kubasik

Klinika Kolasiński w Swarzędzu

Krioterapia – leczenie z wyboru brodawek wirusowych

Brodawki wirusowe należą do najczęstszych problemów z jakimi zgłaszają się pacjenci w celu uzyskania porady dermatologicznej. Ocenia się, że 10 do 15%^[5,8] populacji jest zakażona wirusem HPV (ang. *human papilloma virus*). Do szerokiego rozpowszechnienia zakażenia przyczynia się duża ilość podtypów wirusa, łatwość przenoszenia infekcji oraz rosnąca ilość osób o upośledzonej odporności (będących w immunosupresji po przeszczepieniu narządów, zakażeni wirusem HIV, chorzy na AIDS)^[8]. Obecność zmian często prowadzi do dyskomfortu na tle fizycznym oraz emocjonalnym, będąc zarazem źródłem zakażenia samego siebie (poprzez autoinokulację – przeniesienie zakażenia z innej okolicy ciała), jak i innych osób.

Brodawki wirusowe mogą występować w obrębie skóry całego ciała, przyjmując różną morfologię (wygląd), w zależności od położenia. Do najczęstszych lokalizacji należy skóra rąk i stóp^[5], jednak są także często spotykane na twarzy, błonach śluzowych jamy ustnej, w okolicy odbytu oraz narządów moczowo-płciowych^[8]. Szacuje się, że 30% dzieci w wieku szkolnym posiada zmiany o charakterze brodawek podeszwowych co jest związane z kontaktem ze wspólnych pryszniców^[3].

Szczególnie niebezpieczna jest infekcja pewnymi typami HPV, która wiąże się z ryzykiem nowotworzenia. Udowodniono związek zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego z rakiem szyjki macicy, chorobą Bowena oraz rakiem kolczystokomórkowym. Ciężki przebieg infekcji występuje także u pacjentów z obniżoną odpornością, szczególnie poddanych zabiegom transplantacji, w trakcie chemioterapii, z chorobą

Hodgkina, zakażonych wirusem HIV oraz chorych na AIDS. W tej grupie chorych zmiany wirusowe mogą być rozsiane, osiągać duże rozmiary oraz wykazywać dużą oporność na leczenie^[8].

Obecnie brak specyficznej terapii, która umożliwiłaby niszczenie wirusa HPV, dlatego leczenie brodawek opiera się na uszkodzeniu naskórka, w którym wirus się namnaża^[6,8]. Niestety zainfekowanie wirusem sąsiadującej skóry, pozbawionej zmian chorobowych przyczynia się do częstych nawrotów brodawek^[6,8].

Dobór odpowiedniej metody leczenia jest uzależniony od typu brodawek, ich ilości, wielkości, stopnia keratynizacji (zrogowacenia), lokalizacji zmian oraz wieku pacjenta^[8].

Do najskuteczniejszych zabiegów wykonywanych w leczeniu brodawek wirusowych należy krioterapia, której efektywność waha się od 30-83% i jest uzależniona od czasu występowania brodawek, przyjętej

metody oraz protokołu leczenia^[5,6]. Opiera się ona na destrukcji zainfekowanych wirusem HPV tkanek za pomocą ciekłego azotu o temperaturze $-195,8^{\circ}\text{C}$. Niska temperatura doprowadza do zniszczenia ściany komórkowej oraz zaburzeń elektrolitowych, które w konsekwencji prowadzą do śmierci komórek naskórka. Ciekły azot stosuje się z wykorzystaniem aplikatora z wacikiem (działanie powierzchniowe, umożliwiające terapię jedynie zmian skórnych o niewielkich rozmiarach, wadą techniki jest ryzyko autoinnokulacji), sondy kontaktowej z miedzianą końcówką oraz urządzenia umożliwiającego stosowanie ciekłego azotu w postaci aerozolu, które może być wykorzystywane do leczenia nawet zmian o dużych rozmiarach i nieregularnym kształcie^[7,8]. Dużą zaletą krioterapii jest prosta procedura zabiegowa, łatwa dostępność leczenia, niskie ryzyko powstania powikłań pozabiegowych oraz jej wysoka efektywność. Badania opublikowane

w 2018 roku przez egipskiego badacza Abdela Meguida i jego zespół, przedstawiają znaczną przewagę skuteczności krioterapii (83,1%) w całkowitym wyleczeniu zmian spowodowanych wirusem HPV (typem 1,2 i 7) w porównaniu z 90% kwasem TCA (trójchlorooctowym) – 21,3%, aplikowanym bezpośrednio na brodawki wirusowe^[1]. Inne badania wykazują porównywalną skuteczność leczenia brodawek podeszwowych z wykorzystaniem ciekłego azotu w porównaniu z laserem CO_2 ^[2] oraz laserem Nd:YAG *long-pulsed*^[4].

W celu wyleczenia brodawek wirusowych niezbędne jest kilkakrotne powtarzanie zabiegu krioterapii co 7-14 dni, aż do momentu całkowitego ustąpienia zmian.

Do skutków ubocznych leczenia należy bolesność po wykonaniu procedury, powstanie pęcherza podnaskórkowego, hipopigmentacja (odbarwienie) oraz bliznowacenie skóry poddanej zabiegowi. Częstość ich

występowania uzależniona jest od metody aplikacji ciekłego azotu oraz doświadczenia lekarza wykonującego zabieg^[3,7,8].

Do innych stosowanych powszechnie metod leczenia brodawek wirusowych należy terapia za pomocą leków o działaniu keratolitycznym, które rozpuszczają zrogowaciałą warstwę naskórka. Do najczęściej wykorzystywanych preparatów należy 10% kwas salicylowy w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU), który dodatkowo poprzez zaburzenie syntezy kwasów nukleinowych komórek naskórka prowadzi do ich obumarcia. Natomiast w celu leczenia brodawek narządów płciowych zastosowanie mają preparaty o działaniu cytostatycznym, hamującym podziały komórkowe (1% podofilotoksyna), leki pobudzające odpowiedź immunologiczną (imikwimod) oraz polifenon E, którego skuteczność opiera się na działaniu przeciwutleniaczy pochodzących z wyciągu z liści zielonej herbaty^[9].

Wyłyżeczkowanie brodawek wirusowych, usunięcie ich przy użyciu elektrochirurgii lub wycięcie chirurgiczne należy do ogólnie stosowanych technik wykorzystywanych do usuwania zmian skórnych powstałych w wyniku infekcji wirusem HPV. Procedury te niestety często wiążą się z dużą bolesnością, koniecznością usunięcia szwów chirurgicznych oraz obarczone są wysokim odsetkiem nawrotów^[9].

Możliwe jest także spontaniczne ustąpienie brodawek wirusowych, jednak proces ten jest najczęściej obserwowany u małych dzieci, u których brodawki wirusowe nie są zlokalizowane na podszewkach stóp^[3].

Podsumowanie

Brodawki wirusowe są spowodowane infekcją wirusem HPV, do której dochodzi najczęściej podczas bezpośredniego kontaktu z osobą zakażoną. U części osób obecność zmian pozbawiona jest dolegliwości,

jednak zwykle wiąże się dyskomfortem fizycznym lub emocjonalnym. W przypadku braku podjęcia leczenia przebieg zakażenia jest wieloletni, z wyjątkiem dzieci posiadających zmiany skórne w lokalizacji pozapodszewkowej, u których jest możliwe samoistne ustąpienie brodawek wirusowych do roku od zakażenia wirusem HPV^[3]. Dostępnych jest wiele metod leczenia brodawek wirusowych, a dobór odpowiedniej techniki jest uzależniony od typu brodawek, ich ilości, wielkości, stopnia keratynizacji, lokalizacji zmian oraz wieku pacjenta. Spośród wielu dostępnych metod leczenia złotym standardem pozostaje krioterapia, która poza bezpieczeństwem zabiegu oraz niskim ryzykiem poważnych skutków ubocznych gwarantuje także wysoką skuteczność całkowitego ustąpienia zmian.

Piśmiennictwo:

1. Abdel Meguid A, Abdel Motaleb A, Abdel Sadek A.: Cryotherapy vs trichloroacetic acid 90% in treatment of common warts. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct 24.
2. Boroujeni N., Handjani F.: Cryotherapy versus CO₂ laser in the treatment of plantar warts: a randomized controlled trial. *Dermatol Pract Concept*. 2018 Jul 31;8(3):168-173.
3. Finley, Caitlin et al. "What works best for nongenital warts?" *Canadian family physician Medecin de famille canadien* vol. 62, 12 (2016): 997.
4. Gheisari M., Iranmanesh B.: Comparison of long-pulsed Nd: YAG laser with cryotherapy in treatment of acral warts. *Lasers Med Sci*. 2018 Aug 15.
5. Khaled A., Ben Romdhane S., Kharfi M. et al.: Assessment of cryotherapy by liquid nitrogen in the treatment of hand and feet warts. *Tunis Med*. 2009 Oct;87(10):690-2.
6. Mahmoudi H., Ghodsi S., Tavakolpour S. et al.: Cryotherapy plus oral zinc sulfate versus cryotherapy plus placebo to treat common warts: A double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Oct 20;4(2):87-90.
7. Rompel R.: Chirurgia dermatologiczna. w: Burgdorf W, Plewig G, Wolff H. *Dermatologia*. Tom III Wyd. Czelej. Lublin 2010. Wydanie II polskie: 1669-73.
8. Stockfleth E.: Zakażenie wirusami brodawczaka ludzkiego. W: Burgdorf W, Plewig G, Wolff H. *Dermatologia*. Tom I Wyd. Czelej. Lublin 2010. Wydanie II polskie: 64-74.



lek. Igor Bednarski¹
dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak²

¹Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM w Łodzi

Kierownik Kliniki:

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Miejsce pochodnych azolowych w terapii grzybicy skóry i paznokci

Grzybice skóry są jednymi z najczęstszych schorzeń spotykanych w codziennej praktyce klinicznej lekarzy-dermatologów. Według danych z literatury, ich częstość może sięgać aż 10% populacji ogólnej^[1,2], co czyni je ważnym problemem epidemiologiczno-społecznym. Stąd też bardzo ważnym zagadnieniem jest ich umiejętna diagnostyka i prawidłowe leczenie. Chociaż grzybice są tak powszechne, nierzadko sprawiają problemy terapeutyczne i wciąż pozostają swoistym wyzwaniem dermatologicznym.

Leczenie grzybic obejmuje, oprócz stosowania klasycznych leków przeciwgrzybiczych w formie miejscowej i ogólnej, także dezynfekcję samej odzieży, bielizny i obuwia zakażonego pacjenta, chociaż wymiana tychże na nowe wcale nie należy do metod bezsensownych. Istotnym czynnikiem, który należy uwzględnić w leczeniu grzybic skórnych jest czas terapii, który może trwać od jednego dnia (kandydoza pochwy) do kilku miesięcy (grzybica paznokci)^[3].

Jeżeli chodzi o samą historię stosowania leków przeciwgrzybiczych, należy wspomnieć o kilku kamieniach milowych. Mimo faktu, że pierwszy lek przeciwgrzybiczy, gryzeofulwina, została wprowadzona do leczenia w 1958 r., prawdziwa rewolucja rozpoczęła się w 1967 r. wraz z rozpoczęciem stosowania klotrimazolu, który zapoczątkował erę preparatów imidazolowych. Leki imidazolowe możemy podzie-

lić na trzy generacje. Pierwszą z nich stanowią stworzone jeszcze w latach 60. i 70. ubiegłego wieku ekonazol, oksykonazol i mikonazol. Do drugiej generacji zaliczamy itraconazol i flukonazol, szczególnie popularne w dermatologicznym lecnictwie ambulatoryjnym, a do trzeciej pozakonazol i worykonazol, które zarezerwowane są do leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych, głównie aspergilozy i opornych na leczenie flukonazolem kandydoz^[3-5].

Mechanizm działania wszystkich leków z grupy imidazoli opiera się na hamowaniu cytochromu P450 z rodziny 51 (CYP51, nazywanego też 14 α -demetylazą sterolu), który jest niezbędny do biosyntezy ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba. Hamowanie CYP51 prowadzi do zablokowania syntezy ergosterolu, spadku jego stężenia w błonach komórkowych grzyba i kumulacji 14 α -metylowanych prekursoro-

rów. Zmiany w składzie steroli błonowych zmieniają płynność i integralność błon grzyba. Ostatecznym rezultatem jest liza komórek i śmierć. Co ciekawe, CYP51 występuje nie tylko w grzybach, ale także w wielu innych gatunkach, w tym u człowieka, gdzie enzym ten bierze udział w biosyntezie cholesterolu, głównego sterolu błon ssaków^[6].

Itrakonazol i flukonazol, należące do nowej generacji azoli, wchłaniają się po podaniu doustnym (zwłaszcza po posiłkach) i osiągają wysokie stężenia w skórze, płucach, nerkach i wątrobie. W przypadku skóry, mając wysokie powinowactwo do keratyny, gromadzą się głównie w warstwie rogowej i macierzy paznokcia. Zastosowanie itrakonazolu i flukonazolu jest dosyć szerokie - wykazują działanie względem dermatofitów, jak i grzybów drożdżopodobnych. Warto tutaj omówić kilka szczególnych wskazań do stosowania itrakonazolu i flukonazolu w dermatologii.

Grzybica paznokci

Spora część przypadków grzybicy paznokci jest spowodowana zakażeniem dermatofitami, rzadziej drożdżami czy pleśniami. Najczęstszymi patogenami są *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes*, rzadko infekcja wywołana jest grzybami z gatunku *Epidermophyton* czy *Microsporum*. Leczenie grzybicy paznokci może być miejscowe tylko w wypadkach, kiedy zajęta jest jedna płytka paznokciowa, a procent powierzchni płytki paznokciowej zajętej procesem chorobowym nie przekracza 50% i nie dochodzi do zajęcia macierzy paznokcia. W każdym innym przypadku rekomendowane jest użycie terapii systemowej z wykorzystaniem leków azolowych: itrakonazolu bądź flukonazolu czy terbinafiny^[2,5,6].

Grzybica skóry gładkiej

Podobnie jak w przypadku grzybicy paznokci, *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton*

mentagrophytes są najczęstszymi czynnikami etiologicznymi grzybicy skóry gładkiej. Leczeniem pierwszego wyboru w tego typu schorzeniach jest leczenie miejscowe, a dopiero w przypadku jego niepowodzenia, należy zastosować leczenie ogólne, m.in. itrakonazolem, flukonazolem lub gryzeofulwiną (nie jest dostępna w Polsce). W przypadku dorosłych preferowana terapia obejmuje podanie 100 mg itrakonazolu na dobę przez 2-4 tygodnie w zależności od lokalizacji zmian: w przypadku grzybicy tułowia i grzybicy pachwin 100 mg/dobę przez 2 tygodnie, przy grzybicy dłoni lub grzybicy stóp 100 mg/dobę przez 4 tygodnie^[2]. Flukonazol jest stosowany w tym wypadku rzadziej i jest zarezerwowany do leczenia grzybicy wywołanych drożdżakami.

Kryptokokoza skórna

Cryptococcus neoformans jest oportunistycznym drożdżakiem, który najczęściej manifestuje się pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów będących w immunosupresji lub z AIDS^[7]. U tych pacjentów może dochodzić także do zajęcia skóry. Leczenie z wyboru w przypadku zakażenia *C. neoformans* zależy od zajętej lokalizacji. O ile w przypadku kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych leczenie może być oparte o wytyczne, to w przypadku skóry nie dysponujemy dużymi randomizowanymi badaniami klinicznymi, niemniej jednak większość publikacji wskazuje flukonazol jako dobrą opcję terapeutyczną^[7,8]. Jak wskazują dane z literatury, monoterapia flukonazolem w przypadku kryptokozy skórnej jest coraz częściej leczeniem z wyboru w dawce początkowej 12 mg/kg m.c./dobę, ze zmniejszeniem do 8 mg/kg m.c./dobę po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego^[9]. Badanie przeprowadzone przez French Cryptococcosis Study Group na 20 pacjentach wykazało, że niezależnie od statusu immunologicznego pacjenta, terapia przynio-

sła sukces w 15. przypadkach, a w 3. istotne złagodzenie objawów (mediana czasu trwania terapii 32 dni)^[9].

Kandydoza błon śluzowych jamy ustnej

Kandydoza błon śluzowych jamy ustnej jest jedną z najczęstszych infekcji oportunistycznych dotyczącej tego miejsca – dotyka ona ok. 90% pacjentów zainfekowanych wirusem HIV lub będących w immunosupresji. W leczeniu wykorzystać można zarówno flukonazol, jak i itraconazol^[11]. Leczenie kandydozy błon śluzowych jamy ustnej w przypadku flukonazolu powinno rozpoczynać się od dawki nasycającej 200 lub 400 mg w pierwszej dobie (zależnie od stanu klinicznego), następnie 100–200 mg przez kolejne 7–21 dni, natomiast w przypadku itraconazolu należy zastosować 100 mg raz na dobę przez 15 dni.

Częstość infekcji grzybiczych wywołanych grzybami lekoopornymi rośnie z roku na rok, często ze względu na nieprawidłową terapię lub nadmierne stosowanie leków przeciwgrzybiczych dostępnych bez recepty. Używanie leków przeciwgrzybiczych przez pacjentów niejako „na ślepo” powoduje, że powstają szczepy odporne, niemniej jednak problem ten nie jest szczególnie nasilony w Polsce – w przypadku najczęściej stosowanych leków przeciwgrzybiczych bez recepty, klotrimazolu i terbinafiny oporność jest zjawiskiem rzadkim (oporne na klotrimazol szczepy *Candida* są izolowane raczej od osób będących w immunosupresji).

Piśmiennictwo:

1. A.M.L. Oude Lashof, R. De Bock, R. Herbrecht, B.E. de Pauw, V. Krcmery, M. Aoun, M. Akova, J. Cohen, H. Siffrerová, M. Egyed, M. Ellis, A. Marinus, R. Sylvester, B.J. Kullberg, EORTC Invasive Fungal

Infections Group, An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis., *Eur. J. Cancer.* 40 (2004) 1314–9. doi:10.1016/j.ejca.2004.03.003.

2. R. Maleszka, Z. Adamski, J. Szepietowski, E. Baran, Treatment of superficial fungal infections – recommendations of experts of Mycological Section of Polish Dermatological Society, *Dermatology Rev.* 4 (2015) 305–315. doi:10.5114/dr.2015.53418.
3. M.L. Eldridge, C.J. Chambers, V.R. Sharon, G.R. Thompson, Fungal infections of the skin and nail: new treatment options, *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 12 (2014) 1389–1405. doi:10.1586/14787210.2014.960849.
4. T.K. Mazu, B.A. Bricker, H. Flores-Rozas, S.Y. Ablordeppey, The Mechanistic Targets of Antifungal Agents: An Overview., *Mini Rev. Med. Chem.* 16 (2016) 555–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776224> (accessed January 15, 2019).
5. J.Q. Del Rosso, The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents., *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 7 (2014) 10–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25053979> (accessed January 15, 2019).
6. S.W. Chapman, D.C. Sullivan, J.D. Cleary, In search of the holy grail of antifungal therapy., *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 119 (2008) 197–215;

discussion 215–6. [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596853](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596853) (accessed January 15, 2019).

7. J.N. Day, T.T.H. Chau, M. Wolbers, P.P. Mai, N.T. Dung, N.H. Mai, N.H. Phu, H.D. Nghia, N.D. Phong, C.Q. Thai, L.H. Thai, L. V. Chuong, D.X. Sinh, V.A. Duong, T.N. Hoang, P.T. Diep, J.I. Campbell, T.P.M. Sieu, S.G. Baker, N.V.V. Chau, T.T. Hien, D.G. Laloo, J.J. Farrar, Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis, *N. Engl. J. Med.* 368 (2013) 1291–1302. doi:10.1056/NEJMoa1110404.
8. J.R. Perfect, W.E. Dismukes, F. Dromer, D.L. Goldman, J.R. Graybill, R.J. Hamill, T.S. Harrison, R.A. Larsen, O. Lortholary, M. Nguyen, P.G. Pappas, W.G. Powderly, N. Singh, J.D. Sobel, T.C. Sorrell, Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.* 50 (2010) 291–322. doi:10.1086/649858.
9. J. Wang, L. Bartelt, D. Yu, A. Joshi, B. Weinbaum, T. Pierson, M. Patri-zio, C.A. Warren, M.A. Hughes, G. Donowitz, Primary cutaneous cryptococcosis treated with debridement and fluconazole monotherapy in an immunosuppressed patient: a case report and review of the literature., *Case Rep. Infect. Dis.* 2015 (2015) 131356. doi:10.1155/2015/131356.
10. C. Garcia-Cuesta, M.-G. Sarrion-Pérez, J. V Bagán, Current treatment of oral candidiasis: A literature review., *J. Clin. Exp. Dent.* 6 (2014) e576-82. doi:10.4317/jced.51798.
11. J. Maertens, M. Boogaerts, The place for itraconazole in treatment, *J. Antimicrob. Chemother.* 56 (2005) i33–i38. doi:10.1093/jac/dki222.



**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



lek. Jagoda Stroynowska-Kosik

Oddział Dermatologii Dorosłych Międzyleskiego Szpitala
Specjalistycznego w Warszawie
Kierownik Oddziału: lek. Ewelina Biało-Wójcicka

Najnowsze wytyczne w zakresie postępowania terapeutycznego w AZS

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest dermatozą zapalną, charakteryzującą się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem, występowaniem nasilonego świądu, nadmierną suchością skóry, a także typową dla wieku pacjenta lokalizacją i morfologią zmian skórnych. Często współistnieje z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi, np: astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa lub alergią pokarmową^[1,2].

Uporczywe objawy i przewlekły charakter atopowego zapalenia skóry w istotny sposób obniżają jakość życia zarówno pacjentów, jak i ich rodzin. Niepokojący jest wzrost częstości występowania AZS, obserwowany w ciągu ostatnich trzech dekad, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych. Szacuje się, że obecnie na AZS choruje do 20% dzieci i 2-8% osób dorosłych na całym świecie^[2]. W większości przypadków pierwsze objawy chorobowe pojawiają się we wczesnym dzieciństwie – w 60% w pierwszym roku życia, a w 90% do ukończenia 5. r.ż.^[4]. Ostatnie doniesienia zwracają jednak uwagę na coraz częstsze występowanie tzw. atopowego zapalenia skóry o późnym początku (ang. *adult-onset atopic dermatitis*) – w populacji europejskiej średnio u 25% dorosłych pacjentów choroba rozpoczęła się po 16. r.ż.^[5].

Patogeneza

Znajomość patogenezy AZS ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego i skutecznego leczenia oraz profilaktyki zarówno samego AZS, jak i prawdopodobnie innych chorób atopowych. Patogeneza atopowego zapalenia skóry jest złożona i wieloczynnikowa. Biorą w niej udział wzajemnie na siebie wpływające czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne^[1].

Przez wiele lat dominował pogląd, że zmiany skórne w AZS zależą od zaburzeń układu immunologicznego (tzw. teoria wewnętrzz pochodna – *inside*), polegających na nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na alergenów środowiskowe (powietrzno-pochodne i pokarmowe) i autoalergenów, przewadze odpowiedzi typu Th2 i rozwojem IgE-zależnej nadwrażliwości.

Wiele badań z ostatnich lat wskazywało na kluczową rolę w patogenezie AZS dysfunkcji bariery naskórkowej umożliwiającej penetrację alergenów i czynników drażniących z otoczenia (tzw. teoria zewnątrzpochodna – *outside*). Dowiedziono, że zaburzenia w funkcjonowaniu bariery naskórkowej związane są z nieprawidłową syntezą białek strukturalnych (głównie filagryny, której funkcją jest spajanie włókien keratynowych w warstwie rogowej naskórka), aktywacją proteaz degradujących połączenia między korneocytami i niską aktywnością ich inhibitorów, wzrostem pH naskórka, zaburzeniami metabolizmu lipidów w naskórku (obniżona zawartość cholesterolu, ceramidów, sfingolipidów i wolnych kwasów tłuszczowych) oraz niedoborem naturalnego czynnika nawilżającego (ang. *natural moisturizing factor*, NMF) prowadzącym do wzrostu przeznaskórkowej utraty wody (ang. *transepidermal water loss*, TEWL), a tym samym do tworzenia się szczelin pomiędzy korneocytami w wyniku ich odwodnienia i zmniejszenia objętości. Obecnie obie powyższe teorie łączy się, przyjmując że AZS jest samonapędzającym się procesem (tzw. zjawisko błędnego koła): uszkodzona bariera naskórkowa – przenikanie alergenów i czynników drażniących – reakcje immunologiczne – dalsze uszkodzenie bariery naskórkowej - ... (tzw. teoria *outside – inside – outside...*)^[6,7].

Terapia podstawowa

Podstawą postępowania terapeutycznego w atopowym zapaleniu skóry jest dążenie do przywrócenia prawidłowych funkcji bariery naskórkowej poprzez prawidłową pielęgnację naskórka i codzienną terapię emolientową, wspartą miejscowym leczeniem przeciwzapalnym^[1-3]. Równie ważna w procesie terapeutycznym jest identyfikacja i unikanie kontaktu z indywidualnymi dla danego pacjenta alergenami i czynnikami drażniącymi,

które prowokują nasilenie zmian skórnych w przebiegu AZS^[3].

Do najczęstszych czynników zaostrzających przebieg AZS zaliczamy: mechaniczne (szorstkie materiały, wełna), chemiczne (kwasy, wybielacze, rozpuszczalniki), biologiczne (alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, mikroorganizmy), psychiczne (stres), zanieczyszczenia powietrza oraz dym papierosowy^[2]. Szacunkowo u ok. 20-40% niemowląt i małych dzieci z AZS stwierdza się alergię pokarmową, głównie na: mleko krowie, jajka, orzeszki ziemne, soję. Zwykle ustępuje ona w miarę dojrzewania układu pokarmowego dziecka. U dzieci starszych, młodzieży i dorosłych rzadziej obserwuje się zaostrzenie zmian skórnych po spożyciu pokarmu. W tej grupie wiekowej może dochodzić do „alergicznego reakcji krzyżowej”, która wynika z jednoczesnego uczulenia na alergeny pyłków roślinnych i alergeny pokarmowe. U dzieci starszych i dorosłych AZS związane jest głównie z uczuleniem na alergeny zwierzęce i powietrzno-pochodne (sierść zwierząt, pleśnie, pyłki roślin)^[1].

Terapia podstawowa AZS, jak wcześniej wspomniano, opiera się głównie na przywracaniu i naprawie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą całkowitej terapii emolientowej i właściwej pielęgnacji naskórka. Emolienty to preparaty do stosowania zewnętrznego, które dają efekt zmiękczenia, wygładzenia i nawilżenia skóry. Dzięki temu zmniejszają suchość naskórka, redukują świąd i stan zapalny oraz uzupełniają niedobory składników substancji międzykomórkowej naskórka, ograniczając tym samym przeznaskórkowe przenikanie alergenów i substancji drażniących^[8,9]. Emolienty rekomendowane są na każdym etapie leczenia AZS^[1-3,8]. Stosowane są w monoterapii AZS o niewielkim nasileniu, w leczeniu uzupełniającym umiarkowanych i ciężkich postaci AZS, a także w terapii podtrzymującej (terapia proaktywna). Ich regularne stosowanie zmniejsza zapotrze-

bowanie na miejscowe leki przeciwzapalne zarówno w leczeniu krótko- jak i długoterminowym, redukując tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tych leków^[2]. Wydłużają czas trwania remisji choroby i zapobiegają jej nawrotom^[8,9].

O właściwościach emolientów decyduje ich skład. Ze względu na różnice w składzie emolienty dzieli się na 3 generacje. Pierwszą generację emolientów stanowią substancje o właściwościach okluzyjnych, m.in.: wazelina, parafina, oleje mineralne. Substancje te nie wchłaniają się w skórę, tworząc cienką warstwę na powierzchni naskórka, która chroni go przed nadmierną utratą wody poprzez parowanie z jego głębszych warstw. Dzięki temu substancje okluzyjne znacząco zmniejszają przeznaskórkową utratę wody. Druga generacja emolientów dodatkowo zawiera humektanty, czyli substancje o właściwościach silnie higroskopijnych, dzięki którym wiążą wodę i zatrzymują ją w warstwie rogowej naskórka. Do humektantów należą np.: mocznik, glicerol, kwas hialuronowy i hydroksykwasy. Emolienty trzeciej generacji zawierają substancje aktywne, takie jak: ceramidy, cholesterol oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6, które w sposób aktywny uczestniczą w naprawie bariery naskórkowej. Ich działanie polega na aktywacji swoistych receptorów jądrowych (PPAR) i w konsekwencji pobudzaniu syntezy endogennych lipidów naskórka oraz na aktywnym transporcie do cytoplazmy komórek warstw żywych naskórka, gdzie poddane są przemianom metabolicznym, a następnie wraz z endogennymi lipidami wbudowywane są w płaszcz lipidowy bariery naskórkowej^[1].

Coraz lepsze rozumienie patogenetycznej AZS oraz rozwój nowych technologii stosowanych w produkcji dermokosmetyków pozwalają na stałe udoskonalanie preparatów emolientowych. W ostatnich latach pozwoliło to na wyodrębnienie nowej grupy emolientów – tzw. emolientów plus^[2]. Ich skład

został wzbogacony o substancje naturalne, które poprawiają skuteczność terapeutyczną preparatów emolientowych.

Dodatek saponin, flawonoidów i ryboflawin pozyskiwanych z wyciągu z młodych pędów owsa *Rhealba* pomaga w istotny sposób zredukować świąd – główny objaw AZS. Substancje te korzystnie wpływają na przywracanie prawidłowych funkcji bariery naskórkowej. Wykazano, że zwiększają ekspresję filagryny, a także aktywują syntezę lipidów naskórka (ceramidy, cholesterol i kwasy tłuszczowe)^[10]. Wyciąg z młodych pędów owsa pobudza także naskórkowanie – stymuluje podziały komórkowe, aktywuje retrakcję fibroblastów na poziomie skóry i przyspiesza reorganizację macierzy^[11].

Działanie immunomodulujące wykazują także dodawane do emolientów lizaty niepatogenicznej Gram-ujemnej bakterii *Vitreoscilla filiformis*. Wykazano, że pobudzają one mitochondrialne przeciwutleniacze, głównie dysmutazę nadrodnikową, w keratynocytach oraz zwiększają produkcję endogennych peptydów przeciwdrobnoustrojowych, takich jak np. β -defensyny^[12,13].

Z kolei i-modulia[®], będąca ekstraktem z lizatu bakterii *Aquaphilus dolomiae*, działa przeciwzapalnie poprzez nasilenie syntezy immunosupresyjnej IL-10 i przywracanie funkcji limfocytom T-regulatorowym. Zaobserwowano również hamowanie ekspresji mediatorów stanu zapalnego, interleukiny (IL): IL-18, IL-4R, IL-8, białka chemoatrakcyjnego monocytów-3, białka zapalnego makrofagów-3a oraz chemokiny pochodzącej z makrofagów. I-modulia[®] ma także działanie przeciwświądowe, które zawdzięcza zdolności do hamowania receptorów PAR-2 w ludzkich keratynocytach HaCaT przez enzym trypsynowy warstwy rogowej oraz produkcję cytokin pomocniczych T helper (Th): Th1, Th2 i Th17 w limfocytach CD4+ stymulowanych gronkowcową enterotoksyną B. Ponadto, znacząco aktywuje również odporność wrodzoną za pośrednic-

twem aktywacji receptora *toll-like* TLR2, TLR4 i TLR5 (w rekombinowanych ludzkich komórkach zarodkowych nerki 293) oraz za pośrednictwem indukcji peptydów przeciwbakteryjnych (psoriazyny, ludzkiej β -defensyny-2 i katelicydyny), głównie poprzez aktywację TLR5 (w prawidłowych keratynocytach ludzkich)^[15]. Dodatkowo wykazano, że i-modulia® hamuje reakcję zapalną na 2 poziomach: hamuje aktywację komórek Langerhansa chroniąc przed aktywacją fazy uczuleniowej i jej dalszym postępem oraz hamuje naskórkową migrację zapalnych komórek dendrytycznych chroniąc przed reakcją zapalną w przebiegu AZS^[16].

Poza tym wzbogacenie preparatu emolientowego w lizaty bakteryjne z *A. dolomiae* w korzystny sposób wpływa na zaburzony w przebiegu AZS mikrobiom skóry.

Udowodniono, że lizaty bakteryjne indukują produkcję peptydów przeciwbakteryjnych (np.: psoriazyny, ludzkiej β -defensyny-2 i katelicydyny), głównie poprzez aktywację TLR5^[16]. Dzięki temu ograniczają kolonizację skóry chorych na AZS przez gronkowce *S. aureus*, które są ważnym źródłem superantygenów, mogących powodować zaostrzenia stanu zapalnego skóry, jak też warunkować przewlekłość procesu chorobowego^[17,18].

Dobór emolientów powinien opierać się na indywidualnych potrzebach danego pacjenta, zależnie od suchości naskórka, wieku pacjenta, czynników klimatycznych, dziennej aktywności chorego, obecności alergii kontaktowej oraz akceptowanych przez pacjenta właściwości kosmetycznych^[1]. Na rynku dostępnych jest wiele różnych preparatów emolientowych m.in.: w postaci emulsji, kremu, maści, olejku, pianki, płynu do kąpieli i żelu do mycia. Ponieważ działanie emolientów utrzymuje się do 6 godzin, powinny być one stosowane co najmniej 3 razy dziennie i po każdej kąpieli. Przyjmuje się, że dorośli powinni aplikować emolienty w ilości min. 250-500 g/tydzień, zaś dzieci ok. 150-200 g/tydzień^[2]. Terapia

emolientowa jest zazwyczaj dobrze tolerowana, co ma istotne znaczenie w przypadku leczenia niemowląt i małych dzieci. Ewentualne działania niepożądane wynikają raczej z obecności konserwantów, barwników, detergentów oraz kompozycji zapachowych^[1]. Aplikacja emolientów na aktywne zmiany jest niewskazana, ze względu na złą tolerancję. Dlatego też w sytuacji zaostrzenia AZS terapię powinno się zacząć od zastosowania miejscowych leków przeciwzapalnych, a następnie dołączyć emolienty^[2]. Nie zaleca się także stosowania u dzieci poniżej 2. r.ż. preparatów zawierających białkowe alergeny i hapteny, a także glikol propylenowy i mocznik, ponieważ w tej grupie wiekowej wykazują one działanie toksyczne i drażniące^[1,2].

Nieodpowiednia pielęgnacja skóry atopowej podczas mycia i kąpieli może nasilać jej suchość i powodować dodatkowe podrażnienia. Wskazane są krótkie kąpiele, trwające nie dłużej niż 5 minut, w wodzie o temperaturze 27-30° C. Skórę należy dokładnie i delikatnie oczyścić z alergenów, bakterii i innych czynników drażniących, a także z nadmiaru łuski i strupków, co poprawia skuteczność działania stosowanych później preparatów miejscowych. Nie należy stosować gąbek i ostrych myjek, ponieważ mogą być one siedliskiem bakterii. W celu usunięcia uwarstwionej łuski, zwłaszcza w przypadku nasilonej impetiginizacji, do kąpieli można dodać soli kąpielowych^[1,2]. Do mycia ciała zamiast mydeł, których zasadowe pH ma działanie drażniące na skórę, zaleca się stosowanie preparatów emolientowych lub syndentów, czyli łagodnych dla skóry, nieperfumowanych detergentów syntetycznych, które zapewniają fizjologiczne pH skóry^[19]. Kąpiele z użyciem emolientów mają korzystny wpływ na skórę pacjentów z AZS – nawilżają, natłuszczają, zmiękczej, a jednocześnie redukują stan zapalny i świąd skóry. Aby zwiększyć działanie przeciwsłoneczne, można dodać do kąpieli pół szklanki

podchlorynu sodu. Wykazuje on również działanie antyseptyczne, dzięki czemu pozwala na redukcję miejscowego stosowania kortykosteroidów i antybiotyków. W trakcie ostatnich 2 minut kąpieli zalecane jest używanie olejków, które mają na celu uniknięcie odwodnienia naskórka. Po kąpieli skóra powinna zostać delikatnie osuszona, unikając silnego pocierania ręcznikiem. Następnie w ciągu 3-4 minut należy natłuścić skórę przy użyciu preparatu emolientowej, co zapobiega parowaniu i wysychaniu naskórka^[1-3].

Miejscowe leczenie przeciwzapalne

Wybór miejscowego leku przeciwzapalnego w atopowym zapaleniu skóry powinien być uzależniony od aktywności procesu chorobowego (okres zaostrzenia lub remisji) oraz lokalizacji zmian skórnych^[3].

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) stanowią terapię pierwszego rzutu w atopowym zapaleniu skóry^[2]. Wykazują działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne, a także zmniejszają kolonizację skóry przez *Staphylococcus aureus*.

Istotny jest dobór właściwego preparatu glikokortykosteroidowego do indywidualnych potrzeb pacjenta w zależności od lokalizacji i nasilenia zmian zapalnych. Wpływ na skuteczność leczenia ma siła działania danego glikokortykosteroidu, podłoże leku, sposób aplikacji, powierzchnia ciała, na którą jest aplikowany lek oraz wiek pacjenta i jego indywidualna wrażliwość na zastosowane leczenie.

W okresie zaostrzeń AZS zalecane są mGKS o średniej sile działania. W przypadku pacjentów pediatrycznych należy stosować preparaty o najsłabszej sile działania, co związane jest ze zwiększonym wchłanianiem leków przez dziecięcą skórę, wynikającą z odmienności w budowie skóry u dzieci, ich małą masą ciała i stosunkowo dużą powierzchnią ciała^[2]. Większość mGKS przeznaczona jest do leczenia chorych po 12. r.ż.

Wyjątek stanowią maślan i octan hydrokortyzonu dopuszczone do stosowania u niemowląt oraz furoinian mometazonu i propionian flutikazonu zarejestrowane dla dzieci od 2. r.ż.^[1]. Z kolei w terapii zmian suchych, hiperkeratotycznych z tendencją do lichenizacji, zalecane są mGKS w postaci maści. Podłoża maściowe zwiększają uwodnienie warstwy rogowej naskórka i penetrację mGKS w głąb skóry. W przypadku aktywnych zmian zapalnych z tendencją do wysięku preferowane są hydrofilne, słabiej penetrujące skórę kremy. Natomiast preparaty w postaci lotionów i roztworów działają powierzchniowo i wykorzystywane są głównie w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie owłosionej skóry głowy^[1-3]. Kolejną ważną kwestią w terapii atopowego zapalenia skóry mGKS jest ich prawidłowa aplikacja na skórę. Skóra na ok. 15-30 minut przed nałożeniem glikokortykosteroidu powinna zostać nawilżona przy użyciu preparatu emolientowego. Istotna jest również aplikacja właściwych ilości leku. Pomocna jest tutaj znajomość pojęcia jednostki opuszki palca (ang. *fingertip unit*, FTU) definiowanej jako ilość maści/kreму mieszczącej się w obrębie opuszki palca wskazującego (przestrzeń między stawem międzypaliczkowym dalszym a końcem palca), co odpowiada w przybliżeniu 0,5 g preparatu. Jedna jednostka FTU przeznaczona jest do pokrycia lekiem powierzchni ciała odpowiadającej dwóm dłońom osoby dorosłej^[20].

Leczenie AZS miejscowymi glikokortykosteroidami można prowadzić w formie klasycznej terapii ciągłej, stosując lek codziennie – początkowo silny steroid, który w miarę poprawy powinien być zastępowany słabszym preparatem. Obecnie wiele mGKS ze względu na przedłużony czas działania można stosować tylko raz na dobę. Jednak z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, nie zaleca się częstszego stosowania preparatów o średniej i dużej sile działa-

nia^[2]. Do najczęstszych działań niepożądanych stosowania miejscowych glikokortykosteroidów należą: atrofia skóry, teleangiektazje, rozstępy, hipertrychoza, dyspigmentacja, zapalenie okołoustne i trądzik posterydowy^[20]. W trakcie kuracji mGKS należy zatem uważnie monitorować wystąpienie ewentualnych skutków ubocznych^[2]. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia powyższych powikłań zalecana jest tzw. terapia przerywana. Polega ona na stosowaniu mGKS tylko 2-3 dni w tygodniu, na przemian z emolientami. Skuteczność takiego postępowania wynika z faktu, że tylko część nałożonego na skórę mGKS łączy się z odpowiednimi receptorami, reszta zaś pozostaje w przestrzeniach międzykomórkowych. Zaaplikowany później emolient wiąże zmagazynowany w ten sposób steroid i przenosi go do komórek. Dzięki terapii przerywanej możliwa jest zatem redukcja całkowitej dawki mGKS^[20]. Podczas terapii mGKS należy pamiętać także o tzw. efekcie odstawienia, polegającym na zaostrzeniu się zmian skórnych w wyniku nagłego przerwania terapii. Aby uniknąć szybkiego nawrotu choroby zaleca się stosować terapię przerywaną lub stopniowo zmniejszać moc preparatu i częstotść jego aplikacji. Częstym problemem długotrwałej terapii mGKS jest także zjawisko tachyfilaksji, polegające na odwracalnym spadku wrażliwości na lek w wyniku czasowego wysycenia się receptorów glikokortykosteroidowych^[20]. Równie ważny problem stanowi coraz częstsze wśród pacjentów z AZS (i innymi zapalnymi dermatozami) zjawisko sterydofobii. Obawy i lęk w trakcie terapii mGKS dotyczą możliwości wystąpienia działań niepożądanych i stanowią częstą przyczynę nieprzestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich^[1-3].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mlk) są kolejną ważną grupą miejscowych leków przeciwzapalnych w terapii atopowego zapalenia skóry. Zaliczamy do nich takrolimus i pimekrolimus. Działają immunomodulująco, hamują aktywację limfocytów T i uwal-

nianie cytokin prozapalnych. Poza tym, długotrwałe stosowanie mlk zapobiega zaostrzeniom AZS, zmniejsza nasilenie choroby oraz regeneruje uszkodzoną barierę naskórkową^[1-3]. Stanowią alternatywę dla mGKS z uwagi na niższe ryzyko działań niepożądanych. W odróżnieniu od mGKS nie hamują syntezy kolagenu, nie powodują ścieńczenia naskórka i rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z dużą masą cząsteczkową, lipofilnością i rozległym powinowactwem do skóry mlk w minimalnym stopniu przenikają do krążenia ogólnego i nie mają ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego. Preparaty te mogą być więc być aplikowane w obrębie wrażliwych obszarów skóry (twarz, szyja, dekolt, pachy, pachwiny, fałdy skórne i okolice intymne)^[21].

Pimekrolimus w postaci 1% kremu jest rekomendowany jako lek pierwszego rzutu w łagodnych postaciach AZS lub po wstępnym leczeniu mGKS w umiarkowanie silnych zaostrzeniach u dorosłych i dzieci powyżej 2. r.ż. Jest też preferowany w leczeniu zmian w obrębie twarzy, okolic wyprzeniowych i anogenitalnych, zwłaszcza u dzieci. Z kolei takrolimus zalecany jest w terapii zmian o średnim i ciężkim nasileniu. Występuje w postaci maści w dwóch stężeniach: 0,03% do leczenia dzieci od 2. r.ż i 0,1% dla osób dorosłych i młodzieży po 16. r.ż. Jego działanie w stosunku do pimekrolimusa jest szybsze i silniejsze, o mocy zbliżonej do mGKS o średniej sile działania. Poprawa kliniczna po jego zastosowaniu jest widoczna już w pierwszym tygodniu terapii^[1-3]. Warto wspomnieć, że mlk poprzez stymulację ekspresji peptydów przeciwdrobnoustrojowych (katelicyny i β -defensyn) poprawiają właściwości bakterioobójcze skóry atopowej, a tym samym zmniejszają kolonizację *S.aureus* i ograniczają rozwój powierzchniowych infekcji^[3].

W okresie zaostrzenia atopowego zapalenia skóry mlk stosuje się 2 razy dziennie, a potem, w celu utrzymania remisji, 2 razy

w tygodniu (terapia proaktywna). Preparaty emolientowe można stosować bezpośrednio po nałożeniu na skórę pimekrolimus, zaś podczas stosowania takrolimus powinno się zachować co najmniej 2 godziny odstępu^[3]. Miejscowych inhibitorów kalcyneuryny nie zaleca się aplikować na skórę objętą infekcją grzybiczą lub bakteryjną. Nie powinny być także stosowane u osób leczonych fototerapią, a w czasie leczenia mŁK wskazane jest stosowanie fotoprotekcji^[2]. Podczas pierwszych aplikacji mŁK mogą powodować przejściowe pieczenie skóry, świąd i/lub zaczerwienienie skóry. Dolegliwości te wynikają z wydzielaniem się substancji P i peptydu genu zależnego od kalcytoniny z aferentnych włókien nerwowych oraz związanej z tym degranulacją komórek tucznych. Pojawiają się ok. 5 minut po aplikacji leku i trwają zwykle do godziny. Powyższe objawy rzadziej obserwuje się po zastosowaniu preparatów pimekrolimus^[2,3].

Korzystne działanie w miejscowej terapii przeciwzapalnej mają także mokre opatrunki (ang. *wet-wrap therapy*, WWT). Są one skuteczną, krótkoterminową i bezpieczną opcją terapeutyczną w przypadku ciężkiego AZS (SCORAD index > 50), gdy terapia miejscowa jest niewystarczająca, przed włączeniem leczenia ogólnego. Szczególnie polecane są pacjentom w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ostrymi, sączącymi się zmianami skórnymi. Metoda WWT polega na nałożeniu na skórę dwóch warstw opatrunków – bezpośrednio na skórę wilgotnych, nasączonych emolientem lub miejscowym glikokortykosteroidem (w odpowiednim rozcieńczeniu), na powierzchnię zaś suchych. Terapia trwa zwykle 3-14 dni i wymaga wsparcia ze strony personelu pielęgniarskiego oraz ścisłej kontroli lekarskiej. W przypadku zastosowania mGKS z uwagi na ryzyko supresji nadnerczy, wskazane jest poranne monitorowanie poziomu kortyzolu. Podkreśla się jednak spektakularnie dobry efekt działania mokrych opatrunków,

widoczny już po kilku dniach terapii^[1]. Mokre opatrunki ograniczają przeznaskórkową utratę wody (TEWL), nawilżają i zmiękcza skórę atopową, przywracając funkcje uszkodzonej bariery naskórkowej. Jednocześnie dzięki zastosowaniu okluzji zwiększają absorpcję leku, co pozwala na zmniejszenie zużycia mGKS. Poza tym, mokre opatrunki, oprócz tworzenia bariery mechanicznej, chroniącej zarówno przed czynnikami środowiska zewnętrznego, jak i przed drapaniem, wykazują działanie przeciwświądowe, co jest szczególnie przydatne w redukcji świądu w porze nocnej. W przypadku nadkażeń bakteryjnych nie należy stosować metody WWT ze względu na sprzyjający rozwój bakterii wpływ wilgotnego środowiska. Pomocna może się wówczas okazać specjalistyczna odzież pokryta srebrem, które wykazuje działanie bakteriobójcze^[3,22].

Terapia proaktywna

Obecnie złotym standardem postępowania leczniczego w AZS jest połączenie terapii reaktywnej, polegającej na leczeniu zaostrzeń choroby, z terapią proaktywną, której celem jest zapobieganie nawrotom i jak najdłuższe utrzymanie remisji choroby. Terapia proaktywna to długoterminowa, niskodawkowa, przerywana terapia miejscowymi lekami przeciwzapalnymi, stosowana po uzyskaniu remisji AZS^[2,23]. Zalecaną formą terapii proaktywnej jest aplikowanie takrolimus 2 razy w tygodniu przez okres do 12. miesięcy na skórę wcześniej objętą procesem chorobowym z jednoczesną codzienną terapią emolientową. W przypadkach nawracającego AZS można stosować pimekrolimus raz dziennie przez 7 dni w tygodniu lub rzadziej przez okres 3 miesięcy. Prowadzone w ten sposób leczenie znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, zwiększa przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów, poprawia ich jakość życia, a także obniża koszty

związane z leczeniem. Terapia proaktywna z zastosowaniem mGKS, pomimo udowodnionej skuteczności, z uwagi na wysokie ryzyko działań niepożądanych, nie jest zalecana w leczeniu długoterminowym^[2].

Fototerapia

Fototerapia w AZS zaliczana jest do drugiej linii terapeutycznej, gdy standardowa terapia miejscowa nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Zalecana jest u pacjentów dorosłych z przewlekłym i uciążliwym świądem oraz nasiloną lichenizacją skóry. W leczeniu AZS skuteczne wydają się być wszystkie metody fototerapii. Promieniowanie UV ma działanie immunosupresyjne, immunomodulacyjne, przeciwzapalne, przeciwświądowe, antibakteryjne oraz przywracające prawidłowe funkcje bariery naskórkowej. Naświetlania wykonuje się 3-5 razy w tygodniu przez okres 6.-12. tygodni. Aktualnie rekomendowanymi metodami fototerapii w leczeniu AZS jest wąskopasmowa fototerapia UVB (NB-UVB, 311 nm) oraz średniodawkowa fototerapia UVA1 (340-400 nm). Skuteczność obu metod jest porównywalna. Z kolei nie preferuje się leczenia UVA z zastosowaniem doustnych lub miejscowych psolarenów (PUVA) ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów skóry. PUVA-terapia stosowana może być jedynie w wybranych przypadkach, u pacjentów z nasilonym, uogólnionym, opornym na leczenie AZS^[2,3].

Leczenie ogólne

W ciężkich, niepoddających się leczeniu miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi przypadkach AZS wskazane jest wdrożenie leczenia ogólnego. Lekiem pierwszego rzutu w ciężkim AZS u dorosłych jest cyklosporyna A (CsA) – lek immunosupresyjny, należący do ogólnych inhibitorów kalcyneuryny^[1,24]. U dzieci i młodzieży jej zastosowanie (*off-label*) zale-

ca się tylko w wybranych, szczególnie ciężkich przypadkach. Działanie cyklosporyny A polega na redukcji stanu zapalnego i świądu. Rekomenduje się rozpoczęcie terapii od dawki 2,5-3,5 mg/kg m.c./dobę (dawka maksymalna: 5 mg/kg m.c./dobę) w dwóch dawkach podzielonych. Zwykle korzystny efekt działania cyklosporyny A obserwuje się po ok. 2.-6. tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Po uzyskaniu poprawy wskazana jest redukcja dawki o 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę co 2 tygodnie^[1,3]. Nagłe odstawienie leku związane jest z ryzykiem szybkiego nawrotu zmian skórnych (tzw. zespół z odstawienia). CsA można stosować w terapii długoterminowej, jednak preferowana jest terapia przerywana w formie 3-miesięcznych cykli. Stosunkowo krótki czas leczenia wynika z obaw przed wystąpieniem niebezpiecznych działań niepożądanych leku, do których należy m.in.: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, objawy neurologiczne, infekcje, przerost dziąseł, hipertrychoza oraz nowotwory skóry. W razie konieczności terapia CsA może być kontynuowana u pacjentów z dobrą tolerancją leczenia do 2 lat. Należy jednak pamiętać o regularnym monitorowaniu pacjentów leczonych cyklosporyną pod kątem rozwoju ewentualnych działań niepożądanych. W sytuacji, gdy terapia cyklosporyną A okaże się nieskuteczna lub istnieją przeciwwskazania do jej włączenia, można zastosować *off-label* inne leki immunosupresyjne: metotreksat (w dawce 5-25 mg/tydz.), azatioprynę (w dawce 1-3 mg/kg m.c./dobę) lub mykofenolan mofetilu (w dawce 1-3 g/dobę). Korzystny efekt terapeutyczny mają też systemowe glikokortykosteroidy (metyloprednizolon, prednizon w dawce 0,2-0,5 mg/kg m.c./dobę). Ich zastosowanie powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, głównie w nagłym, niekontrolowanym zaostrzeniu, prowadzącym do erytrodermii. Czas ogólnej terapii GKS powinien być możliwie jak najkrótszy i nie powinien przekraczać 7 dni^[24].

Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność alitretinoiny w leczeniu nasilonych zmian wypryskowych na dłoniach. Alitretinoina należy do retinoidów i wykazuje działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne. Ze względu na właściwości teratogenne nie powinna być stosowana u pacjentów w wieku rozrodczym. Kolejnym nowym lekiem przeznaczonym dla pacjentów z ciężkim AZS, niereagującym na dotychczasowe metody leczenia, jest apremilast – inhibitor fosfodiesterazy 4^[24].

Obiecującą opcją terapeutyczną w ciężkich przypadkach AZS stanowią leki biologiczne. Większość z nich to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko określonym cytokinom specyficznym dla dominującej w AZS odpowiedzi Th2-zależnej^[3]. Dotychczas jedynym lekiem dopuszczonym do leczenia AZS jest dupilumab. Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko podjednostce α wspólnej dla receptora IL-4 i IL-13. Dupilumab został zarejestrowany jako lek modyfikujący przebieg choroby w umiarkowanym i ciężkim AZS, gdy terapia miejscowa jest niewystarczająca, a pozostałe możliwości terapeutyczne nieskuteczne lub przeciwwskazane. W badaniach rejestracyjnych wykazano, że podawany podskórnym raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie w dawce 300 mg przez 16 tygodni powodował istotną redukcję zmian skórnych i towarzyszącego im świądu^[3,24]. Duże nadzieje związane są z mepolizumabem, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-5. Lek ten od kilku lat z powodzeniem wykorzystywany jest w terapii astmy oskrzelowej. Badania nad jego zastosowaniem u pacjentów z AZS wciąż jeszcze trwają^[24].

Podsumowanie

Leczenie atopowego zapalenia skóry opiera się na przywróceniu i naprawie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą całko-

witej terapii emolientowej i prawidłowej pielęgnacji skóry oraz zapobieganiu nawrotom choroby – zarówno przez unikanie czynników zaostrzających jej przebieg jak i przez stosowanie terapii proaktywnej. W przypadku zaostrzeń zaś należy skupić się na natychmiastowym leczeniu zmian zapalnych. Pierwszym wyborem są miejscowe preparaty przeciwzapalne. Dopiero w przypadku ich nieskuteczności wskazane jest zastosowanie leków systemowych. Pomocną opcję terapeutyczną w redukcji uciążliwego, przewlekłego świądu w przebiegu AZS stanowi fototerapia. Należy zaznaczyć, że na każdym etapie choroby zalecane jest codzienne stosowanie emolientów.

Piśmiennictwo:

1. 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. *Postępy Dermatol Alergol.* 2015; 32(4): 239-49.
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-82.
3. Nowicki R. Atopowe zapalenie skóry. *Poradni lekarza praktyka.* Warszawa: Medical Education, 2017.
4. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:99-106.
5. Silverberg J.I. Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7:28-33.
6. Cork M.J., Danby S.G., et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1892-1908.
7. Samochocki Z. Komentarz do artykułu: Elias M., Schmutz M. Nieprawidłowa bariera skórna w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Dermatologia po Dyplomie* 2010;1(3):20-30.

8. Welz-Kubiak K., Reich A. Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry. *Forum Derm.* 2016;2;1:20-23.
9. Szepietowski J., Kaszuba A., Adamski Z. et al. Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów. *Dermatol Klin.* 2011;13:209-214.
10. Wollenberg A. et al. Effects of protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 32(1);2018:1-15.
11. Czarnecka-Operacz M., Silny W. Efficacy and tolerability of Avoine Rhealba containing cream in treatment of children with atopic dermatitis. *Advances in Dermatology and Allergology.* 20(1);2003: 22-29.
12. Gueniche A., Knaudt B. et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J of Dermatol.* 159;2008:1357-1363.
13. Mahe YF, Perez MJ. et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:191-196.
14. Narbutt J., Lesiak A. I-modulia® w badaniach klinicznych - zastosowanie emolientów u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Forum Derm* 2016;2;4: 139-143.
15. Przeciwzapalne i immunomodulujące działanie wyciągu z *Aquaphilus dolomiae* w modelach in vitro. Aries MF., Hernandez-Pigeon H., Vaissiere C., Delga H., Caruana A., Léveque M., Bourrain M., Ravard Helffer K., Chol B., Nguyen T., Bessou-Touya S., Castex-Rizzi N. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology.* 10 listopada 2016 r.; 9:421-434. eCollection 2016.
16. Wizualizacja odpowiedzi komórek dendrytycznych w atopowym zapaleniu skóry: profilaktyczne działanie emolientu. Mias C., Le Digabel J., Filiol J., Gontier E., Gravier E., Villaret A., Nocera T., Questel E., Rossi AB., Redoules D., Josse G. *Experimental Dermatology.*; kwiecień 2018 r.; 27(4):374-377. doi: 10.1111/exd.13470. Publikacja elektroniczna: 18 grudnia 2017 r.
17. Czarnecka-Operacz M, Silny W: Atopowe zapalenie skóry - aktualny stan wiedzy. *Postępy Dermatol i Alergol*, 2002, 3: 152-60.
18. Kotzin BL, Leung DYM, Kappler J, et al.: Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol*, 1993, 54: 99-106.
19. Correa MCM., Nebus J. Management of Patients with Atopic Dermatitis: The Role of Emollient Therapy. *Dermatol Res Pract.* 2012;836931.
20. Kaszuba A., Pastuszka M. Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases - the recommended standards. *Forum Med Rodzin* 2009;3(5): 347-358.
21. Danhard-Pfeiffer S., Danhard D, Buchner M. et al. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone fuorate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5): 437-443.
22. Noreen HN., Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1): 123-139.
23. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis - an emerging concept. *Allergy* 2009;64: 276-278.
24. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32: 850-878.



dr n. med. Magdalena Jałowska

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

Miejscowo stosowane preparaty zawierające mometazon w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Furoinian mometazonu znalazł zastosowanie w terapii licznych dermatoz odpowiadających na leczenie glikokortykosteroidami miejscowymi, w tym atopowego zapalenia skóry. Podobnie jak inne glikokortykosteroidy mometazon działa przeciwzapalnie, przeciwalergicznie, przeciwświądowo i/lub immunosupresyjnie. Związane jest to z hamowaniem uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. Mometazon wykazuje szybki początek działania, wysoką skuteczność oraz posiada bardzo korzystny indeks terapeutyczny.

Wprowadzenie

Miejscowe glikokortykosteroidy zostały wprowadzone do terapii dermatologicznej ponad 50 lat temu, jednak nadal są szeroko wykorzystywane w leczeniu wielu jednostek chorobowych: dermatoz zapalnych, autoimmunologicznych i hiperproliferacyjnych. Wykazują działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne oraz immunosupresyjne^[1]. Pobudzają syntezę lipokortyny I i wazokortyny, hamują produkcję cytokin prozapalnych, hamują proliferację limfocytów T, B i komórek Langerhansa, zmniejszają ekspresję cząstek adhezyjnych, zwiększają aktywność endonukleaz i obojętnej endopeptydazy, regulują funkcję eozynofiliów oraz hamują migrację makrofagów^[1]. Furoinian mometazonu jest syntetycznie otrzymany

wany glikokortykosteroidem, analogiem 16- α -metyl-beklometazonu. Po podaniu miejscowym w niewielkim stopniu wchłania się do krwi (ok. 0,7% 8 godzin po podaniu). W efekcie mometazon wykazuje niewielki wpływ na działanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza^[2]. Przy dłuższym stosowaniu mometazon, w porównaniu z innymi silnie działającymi glikokortykosteroidami, w mniejszym stopniu powoduje zaniki skóry^[2]. Dużą zaletą mometazonu jest częstotliwość jego aplikowania – raz na dobę. Dostępny jest w postaci płynu, kremu i maści; może być stosowany zarówno na skórę gładką, jak i owłosioną skórę głowy. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, furoinian mometazonu może być stosowany od 2. roku życia.

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, która może współistnieć z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi: astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz alergią pokarmową^[3]. Rozpoznanie choroby opiera się na zaproponowanych w 1980 r. kryteriach diagnostycznych Hanifina i Rajki. Atopowe zapalenie skóry powstaje w wyniku złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych, nakładających się na defekt bariery naskórkowej^[3]. W ostatnich latach obserwowany jest wzrost zachorowań na atopowe zapalenie skóry.

Najważniejszą cechą wyprysku atopowego jest napadowy świąd skóry prowadzący



Ryc. 1. Atopowe zapalenie skóry. Charakterystyczny brak wykwitów skórnych w dołach pachowych.

do powstania nadżerek i przeczosów. Ze względu na przebieg choroby wyróżnia się atopowe zapalenie skóry u niemowląt, dzieci i osób dorosłych. AZS w okresie niemowlęcym lokalizuje się głównie na bocznych powierzchniach policzków oraz w obrębie skóry owłosionej głowy, pod postacią plam rumieniowych i wykwitów grudkowo-pęcherzykowych. W okresie, gdy dziecko zaczyna raczkować, szczególnie narażone na wystąpienie zmian skórnych są kolana. Obszar pokryty pieluszką pozostaje zwykle niezajęty. Zmiany skórne w okresie dzieciństwa obejmują głównie powierzchnie zgięciowe: doły łokciowe i podkolanowe, powierzchnie grzbietowe rąk i stóp oraz kark, policzki i powieki. Dzieci z AZS mają zwykle problemy ze snem, co jest spowodowane intensywnym świądem. Atopowe zapalenie skóry w okresie dojrzewania i u dorosłych obejmuje głównie skórę powiek, czoła, skórę wokół ust, karku, szyi i górnej części klatki piersiowej, doły zgięciowe, obręcz barkową oraz grzbietowe powierzchnie rąk. Charakterystyczny jest brak występowania wykwitów skórnych w dołach pachowych. Objawy chorobowe najczęściej pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Obecnie uważa się, że 45% przypadków AZS rozpoczyna się w pierwszych 6. miesiącach życia^[3].

Podstawą leczenia atopowego zapalenia skóry jest właściwa pielęgnacja skóry połączona z terapią emolientową, unikanie czynników drażniących i prowokujących alergenów oraz miejscowe leczenie przeciwzapalne. Należy właściwie dobrać terapię przeciwzapalną: miejscowe preparaty glikokortykosteroidów i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny, w zależności od lokalizacji zmian i zaostżenia choroby.

Glikokortykosteroidy miejscowe (mGSK), w tym furoinian mometazonu, od ponad 50 lat stanowią podstawę leczenia atopowego zapalenia skóry zarówno u dorosłych, jak i u dzieci^[4]. W skojarzeniu z emolientami zapewniają

znakomity efekt terapeutyczny. Ze względu na suchość skóry preferowane są mGKS w postaci maści, z wyjątkiem zmian sączących, na które należy stosować lżejsze postaci (lotion, spray, krem)^[4]. Aplikacja miejscowych glikokortykosteroidów zmniejsza kolonizację skóry gronkowcem złocistym^[4]. W zaostrzeniu atopowego zapalenia skóry mometazon stosujemy raz dziennie do czasu ustąpienia zmian skórnych, a następnie w terapii weekendowej, przerywanej celem podtrzymania efektu (tj. raz dziennie w sobotę i niedzielę, a w pozostałe dni preparaty regenerujące i natłuszczające). W łagodniejszych zmianach skórnych w przebiegu AZS możemy stosować mometazon w terapii naprzemiennej raz dziennie co drugi dzień, do czasu ustąpienia zmian skórnych, w dni bez aplikacji mGSK stosujemy preparaty natłuszczające i odbudowujące barierę naskórkową.

Mometazon szybko redukuje takie objawy atopowego zapalenia skóry jak: rumień, lichenizacja, złuszczenie i świąd^[4]. Faergemann i wsp.^[5] wykazali skuteczność mometazonu zarówno w leczeniu, jak i terapii podtrzymującej remisję atopowego zapalenia skóry. Viglioglia i wsp.^[6] porównywali bezpieczeństwo i skuteczność mometazonu oraz betametazonu w terapii pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry, atopowym zapaleniem skóry oraz w innych dermatozach. Autorzy wykazali porównywalną skuteczność obu preparatów, jednak przewagą mometazonu była jego pojedyncza aplikacja w ciągu dnia. W grupie badanych dzieci z atopowym zapaleniem skóry Vernon i wsp.^[7] wykazali wyższą skuteczność 0,1% mometazonu w porównaniu do 1% hydrokortyzonu w redukcji takich objawów jak lichenizacja, rumień, złuszczenie i świąd. Badanie przeprowadzono u 48 dzieci, u których zmiany chorobowe zajmowały więcej niż 25% powierzchni ciała. Autorzy stwierdzili u jednego dziecka stosującego hydrokortyzon obniżenie poziomu kortyzolu

we krwi podczas gdy efektu tego nie obserwowano u dzieci stosujących terapię mometazonem. W badaniu prowadzonym przez Dahnhardt-Pfeiffer i wsp.^[8] stwierdzono dodatkowo korzystny wpływ mometazonu na stan bariery naskórkowej, jednak porównanie 0,1% furoinianu mometazonu z inhibitorem kalcyneuryny - takrolimusem wykazało, że takrolimus w większym stopniu wpływał na wzrost nawilżenia i odbudowę płaszcza lipidowego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry. Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry przewlekłe stosujący glikokortykosteroidy należą do grupy ryzyka alergii kontaktowej na steroidy stosowane miejscowo. Furoinian mometazonu jest lekiem rzadko wywołującym alergię kontaktową, a dzięki specyficznej budowie cząsteczki w zasadzie nie wywołuje alergii krzyżowej, co pozwala na zastosowanie mometazonu w terapii miejscowej u chorych ze stwierdzoną alergią kontaktową na inne glikokortykosteroidy^[4].

Podsumowanie

Mometazon jest bardzo dobrze tolerowanym i skutecznym glikokortykosteroidem stosowanym w leczeniu i profilaktyce atopowego zapalenia skóry. Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, mometazon działa przeciwzapalnie, przeciwalergicznie, przeciwświądowo i/lub immunosupresyjnie. Wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne niż betametazon, jednocześnie wywołując mniejsze działanie hamujące na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza^[9]. Parkash i wsp.^[9] podczas stosowania mometazonu wykazali mniejsze efekty uboczne w postaci atrofii skóry niż w przypadku stosowania betametazonu. Mometazon w porównaniu z innymi glikokortykosteroidami stosowanymi dwa razy dziennie, aplikowany jest raz dziennie, przez co sprzyja utrzymaniu systematyczności leczenia, a także ułatwia stosowanie innych preparatów zewnętrznych o działaniu złu-

uszczającym, redukującym czy nawilżającym. Mometazon dzięki swojej charakterystycznej budowie nie wykazuje reakcji krzyżowych, dlatego rekomendowany jest do stosowania u pacjentów z potwierdzoną alergią kontaktową na inne glikokortykosteroidy^[4]. Wykazuje szybki początek działania, wysoką skuteczność oraz posiada bardzo korzystny indeks terapeutyczny.

Piśmiennictwo:

1. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania Family Medicine Forum 2009. 3 (5): 347-358.
2. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4146 stan na dzień 2.2.2019.
3. Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A. i wsp. Atopowe zapalenie skóry-aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Postep Derm Alergol 2015;XXXII (4): 1-11.
4. Nowicki N. red . Doświadczenia własne ośrodków klinicznych – furoinian mometazonu MedicalEducation 2015 1-16.
5. Faergemann J, Christensen O, Sjövall P, Johnsson A, Hersle K, Nordin P, Edmar B, Svensson A. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000 Sep; 14(5):393-6.
6. Viglioglia P, Jones ML, Peets EA. Once-daily 0.1% mometasone furoate cream versus twice-daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses. J Int Med Res. 1990 Nov-Dec; 18(6):460-7.
7. Vernon HJ, Lane AT, Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 1991 Apr;24(4):603.
8. Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Buchner M, Walter K, Proksch E, Fölster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges. 2013 May;11(5):437-43. doi: 10.1111/ddg.12074. Epub 2013 Apr.
9. Prakash A, Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. Drugs. 1998 Jan; 55(1): 145-63.



dr n. med. Julita Zaczyńska-Janeczko

Klinika JANE CZKO w Krakowie

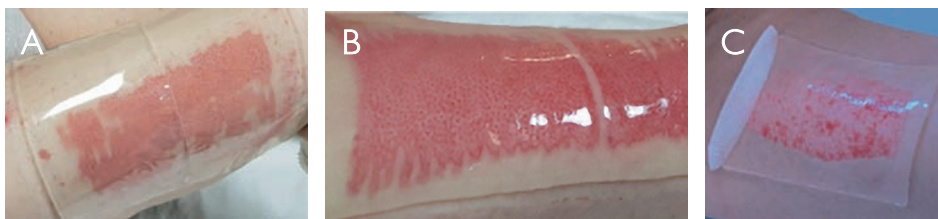
Wykorzystanie opatrunków hydrożelowych w medycynie estetycznej

Na skuteczność terapii prowadzonych w gabinecie medycyny estetycznej ma wpływ wiele czynników; są to m.in. doświadczenie i wiedza lekarza, sprzęt, bezpieczeństwo zabiegu. Jednym z ważniejszych aspektów jest rekonwalescencja, czyli pielęgnacja skóry po zabiegu oraz minimalizowanie nieprzyjemnych dolegliwości. Sposób, w jaki pacjent pielęgnuje skórę po wykonanej procedurze, ma często decydujący wpływ na to, jaki będzie efekt finalny. Warto nadmienić, iż niektórzy pacjenci ze względu na niską tolerancję bólu i długie gojenie skóry po zabiegu, rezygnują z terapii. W tym świetle warte jest rozpatrywanie opcji przyspieszenia rekonwalescencji z zachowaniem procedur oraz uzyskaniem jak najlepszych rezultatów.

Podstawowe środki stosowane w gabinecie w celu zmniejszenia niekomfortowych odczuć to: krem znieczulający z lidokainą np. Emla, chłodzenie kompresami cold pack, zimnym powietrzem podczas zabiegu, kremy regenerujące i woda termalna w sprayu. Sprawa jest nieco uproszczona, jeżeli mówimy o rekonwalescencji pacjentów po zabiegach, po których nie dochodzi do obrzęku, wysięku, krwawienia. Sytuacja jest bardziej skomplikowana, kiedy skóra poddawana jest procedurom takim jak: lasery ablacyjne, nakłuwania, głębokie peelingi, IPL – wówczas pojawia się uczucie pieczenia, gorąca oraz opuchlizna. Kompresy cold pack nie mogą zostać wykorzystane w przypadku przerwania ciągłości naskórka, gdyż nie są opatrunkiem sterylnym, a chłodzenie przy pomocy

urządzeń wymaga od pacjenta pozostania na terenie kliniki przez dłuższy czas. Ponadto podczas wymienionych wyżej metod chłodzenia może dojść do odmrożenia skóry, co niesie za sobą dodatkowe niekorzystne skutki. W takiej sytuacji z pomocą przychodzą nam sterylne opatrunki hydrożelowe.

Już w 1962 roku dowiedziono, że wilgotne środowisko znacznie przyspiesza okres odnawiania się naskórka. Od tamtej pory zaczęto interesować się opatrunkami polimerowymi^[1] – tzw. opatrunkami nowej generacji posiadającymi określone cechy, które pozwalają na szybkie gojenie się rany. Utrzymują właściwe środowisko rany (temperatura, wilgotność, wymiana gazowa), chronią uszkodzoną skórę przed czynnikami środowiskowymi oraz zakaże-



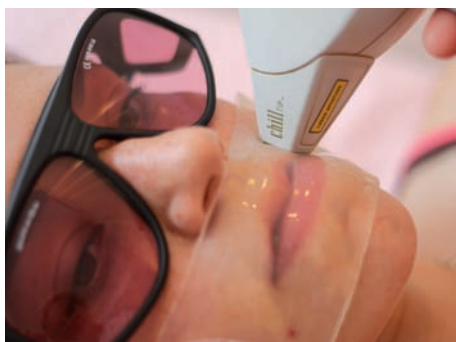
Ryc. 1. Zastosowanie opatrunków hydrożelowych HydroAid w trakcie epitelizacji rany.

niem bakteryjnym, przyspieszają gojenie się uszkodzonej skóry, nie wymagają częstej zmiany i nie uszkadzają skóry przy zmianie opatrunku, są przezroczyste, aby można było kontrolować wygląd skóry. Oczywistą cechą jest też brak wchodzenia w reakcje alergiczne ze skórą^[2,3]. Hydrożel jest substancją składającą się z trójwymiarowej sieci polimerów, gdzie woda jest substancją wypełniającą wolne przestrzenie. Dzięki swojej strukturze opatrunki hydrożelowe spełniają wszystkie oczekiwania stawiane opatrunkom najnowszej generacji^[3]. Hydrożele z powodzeniem wykorzystywane są w wielu dziedzinach medycyny w tym również medycynie estetycznej i kosmetologii, a ich potencjał jest nadal badany i rozwijany^[8,10].

Firma Kikgel już od wielu lat zaopatruje rynek w opatrunki hydrożelowe – HydroAid. Są to transparentne, odporne mechanicznie płyty o grubości 3 mm składające się z sieci 3 polimerów, a ich głównym

składnikiem jest woda (około 90%). HydroAid występują w różnych rozmiarach jako żelowe płytki oraz płaty na twarz i są pakowane sterylne, pojedynczo w folię. Opatrunków nie należy zamrażać, można natomiast przechowywać je w lodówce, aby działały jak chłodzący kompres. Charakteryzują się łatwą aplikacją. Jak już zostało nadmienione wyżej, pacjent może taki opatrunek zabrać do domu i samodzielnie go zaaplikować.

Po zabiegach ablacyjnych typu laser CO₂ oraz głębokich peelingach chemicznych, jałowy opatrunek hydrożelowy jest dobrym rozwiązaniem i wykazuje duży potencjał w pielęgnacji i regeneracji skóry^[5,8]. Istotne jest, że pacjent może samodzielnie zakupić i zastosować lub zmienić taki opatrunek. Hydrożel stosowany jest z powodzeniem do gojenia skóry słabo lub średnio sączącej się. Opatrunek taki zawiera w swoim składzie 40-99% wody. Działa na zasadzie regulacji nawilżenia – wchłania nadmiar wody z wysięku lub



Ryc. 2. Opatrunek hydrożelowy stosowany w trakcie zabiegu fotoepilacji.



Ryc. 3. Zastosowanie opatrunku hydrożelowego w trakcie zabiegu nieablacyjnego.



Ryc. 4. Poprawa komfortu pacjenta (złagodzenie bólu oraz zmniejszenie rumienia i obrzęku) podczas zabiegów medycyny estetycznej (zabiegi ablacyjne, peelingi).

wręcz przeciwnie – uwalnia odpowiednią ilość wody do gojącej się skóry. Ma również możliwość wiązania wysięków wraz z zanieczyszczeniami, co zapewnia stałe oczyszczanie rany. Hydrożel oddaje nadmiar pochłoniętej wody w procesie parowania, umożliwiając przy tym wymianę gazową, gdyż przepuszcza tlen. Dzięki temu regeneracja jest przyspieszona, gdyż zachodzą potrzebne interakcje ze środowiskiem zewnętrznym bez ekspozycji na drobnoustroje. Opatrunki hydrożelowe są przezroczyste. Dzięki dużej pojemności cieplnej (obecność wody) skutecznie chłodzą rozgrzaną skórę i przynoszą ulgę pacjentowi. Nie przywierają do podrażnionej skóry, nie pozostawiają na niej fragmentów opatrunku, a ich zmiana jest bardzo łatwa^[1,3,4,6,9]. Opatrunek hydrożelowy powinien dokładnie pokrywać uszkodzony naskórek – z marginesem 3-4 cm. Płaty można w razie potrzeby przycinać. Powinny być one wymieniane co 12-48 godzin^[7].

Hydrożele mogą być również wykorzystywane po zabiegach typu radiofrekwencja z nakłuwaniem, mikronakłuwaniem dermapen, mezoterapią, ale również podczas zabiegów nieablacyjnych np. typu IPL (usuwanie owłosienia, rumienia, tatuażu, fotoodmładzanie), gdzie służą jako nośniki energii. Zapobiegają rozpraszaniu się wią-

ki laserowej i chłodzą już podczas zabiegu. Opatrunki hydrożelowe nawilżając naskórek, mogą również uwidaczniać zmiany np. teleangiektazje, dzięki czemu są lepiej zauważalne dla lekarza podczas zabiegu. Mają miękką, dobrze przylegającą konsystencję i stanowią chłodzącą warstwę kontaktową pomiędzy głowicą laserową a skórą, przez którą można prowadzić terapię laserową. Płaty hydrożelowe można stosować w lampach pulsacyjnych i systemach laserowych o długości fali od 400 do 1100 nm. Straty energii laserowej przy użyciu hydrożelu są na bardzo niskim poziomie. Ważna jest również funkcja ochronna opatrunków. Podczas zabiegów laserowych może wydzielać się dym, para, zapachy, które mogą potencjalnie podrażniać drogi oddechowe. Stosowanie opatrunków hydrożelowych eliminuje nadmiar dymu, pary z tkanek poddawanych zabiegom. Dzięki swojej przejrzystości umożliwiają obserwowanie miejsca zabiegowego. Istotne jest, aby podczas nakładania wyeliminować bąbelki powietrza znajdujące się pod płatem hydrożelowym tak, aby jak najściślej przylegał do skóry^[11,12,13,14].

Opatrunki hydrożelowe, dzięki swoim wyjątkowym właściwościom, stanowią środek łagodzący doznania bólowe i poprawiający komfort pacjenta podczas i po zabiegach medycyny estetycznej.

Piśmiennictwo:

1. Bialik-Wąs K., Pielichowski K.: Polimerowe opatrunki hydrożelowe dla zastosowań biomedycznych; Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej 2011.
2. Gorczyca G., Tylingo R.: Biopolimery w konstrukcji nowoczesnych materiałów medycznych o aktywności anty-drobnoustrojowej, Polimery, 10/2011, 710-712.

3. Mrozowski T.: Opatrunki nowej generacji, *Ogólnopolski przegląd medyczny*, 8/2008, 51-59.
4. Budama-Klinic Y., Cakir-Koc R., Aslan B., Özkan B., Mutlu H., Üstün E.: Hydrogel in RegenerateMedicine. *AdvMater.* 2009 Sept 4; 21(0):3307-3329.
5. Górka A., Jachowicz R.: Opatrunki Hydrożelowe jako nowoczesna metoda pielęgnacji ran po zabiegach złuszczenia. *Farmacja Polska* 2016, 72(10):685-689.
6. Pluta J., Karolewicz B., Hydrożele: Właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. II. Możliwości zastosowania hydrożeli, jako nośników substancji leczniczych, *Zakład Farmacji Aptecznej Akademii Medycznej we Wrocławiu*, 2004, 304, 1-41.
7. Caló E., Khutoryanskiy V. V.: Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products, *European Polymer Journal*. 2015, 65:252-267.
8. Newman J. P., Fitzgerald P., Koch J. R.: Review of Closed Dressings After Laser Resurfacing, *Dermatologic Surgery*, 2000, Volume 26, Issue 6, 562-571.
9. Xhaufflaire-Uhoda E., Paquet P., Pierard G. E.: Dew Point Effect of Cooled Hydrogel Pads on Human Stratum Corneum Biosurface, *Dermatology*, 2008, 216:37-39.
11. Meier S, Dummer R.: Reduction of pain and erythema by an innovative hydrogel pad. *Hautnah Dermatologie* 2005;4:21-2.
12. Julian M. Handley,: Adverse events associated with nonablative cutaneous visible and infrared laser treatment, *J Am Acad Dermatol*, Volume 55, Number 3.
13. Cassuto D., Mollia J. F., Scrimali L., Sirago P.: Right-left comparison study of hydrogel pad versus transparent fluid gel in patients with dermo-cosmetic lesions undergoing non-ablative laser therapy, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2009, 1-7.
14. Bodendorf M.O., Grunewald S., Simon C.J., Paasch U.: Efficacy and cosmetic results of contact gel cooling of the skin during non-ablative laser procedures, *JDDG*; 2008, 6:647-652:1.



dr n. med. Witold Woźniak

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej II Wydziału Lekarskiego WUM

Kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Ciostek

Obliteracja chemiczna i mechaniczno-chemiczna w leczeniu żylaków kończyn dolnych

Wśród najbardziej powszechnych schorzeń współczesnych czasów czołowe miejsce zajmuje przewlekła choroba żylna (PChŻ), której jednym z najczęstszych objawów są żylaki kończyn dolnych. Do najpopularniejszych sposobów leczenia żylaków kończyn dolnych należą metody chirurgiczne, które polegają na wycięciu zmian żylakowatych o różnym stopniu rozległości w obrębie układu żył powierzchownych. W ostatnim okresie coraz większego znaczenia w terapii żylaków nabiera obliteracja, której założeniem jest unieczynnienie patologicznie zmienionych naczyń żylnych poprzez ich zwłóknienie, wywołane wskutek przewlekłego procesu zapalnego, wywołanego różnorodnymi czynnikami fizycznymi i chemicznymi.

Pierwszą wzmiankę na temat operacji żylaków kończyn dolnych, która została przeprowadzona u rzymskiego konsula Gajusza Mariusza (157-86 p.n.e.), zawdzięczamy Gajuszowi Pliniuszowi (23-79 n.e.)^[1]. Z okresu Cesarstwa Rzymskiego pochodzi także opis operacji żylaków kończyn dolnych przy użyciu tępego haczyka, autorstwa Aulusa Korneliusza Celsusa (53 p.n.e.-7 n.e.)^[2]. Jednak założenia klasycznej operacji żylaków kończyn dolnych zostały podane dopiero w 1907 r. przez Williama Wayne'a Babcocka (1872-1963)^[3]. Tradycyjna operacja żylaków kończyn dolnych w obecnej formie polega na wysokim podwiązaniu żyły odpiszczelowej

tuż przy ujściu do żyły udowej oraz na jej strippingu za pomocą sondy, zakończonej główką w kształcie żołędzi (obecnie najczęściej sonda Nabatoffa). Klasyczną operację często uzupełnia się także o wycięcie bocznic żylakowych (flebektomia) i ewentualne podwiązanie niewydolnych żył przesywających. Klasyczny *stripping Babcocka* jest względnie prostą i bezpieczną operacją, ale powikłania takie jak: ból, krwiaki, drobne infekcje ran, zbiorniki i wycieki chłonki oraz neuropatie w wyniku uszkodzenia nerwów skórnych, zdarzają się jednak dość często^[4,5]. Nie sposób także zapomnieć o rzadkich, ale szczególnie ciężkich powikłaniach, do których na-

leżą: krwotoki, uszkodzenie tętnicy udowej, zakrzepica żył głębokich czy zatorowość płucna^[6,7]. Operacja Babcocka jest przeprowadzana zazwyczaj w znieczuleniu ogólnym bądź przewodowym, co wymaga hospitalizacji, a okres niezdolności do pracy może sięgać nawet kilku tygodni^[8]. Klasyczna operacja żylaków, mimo swoich teoretycznie prawidłowych założeń, okazała się w długoletniej obserwacji zupełnie nieradykalna. Odsetek nawrotowych żylaków po 2. latach po operacji Babcocka może sięgać nawet 35%^[9]. Liczba chorych z żylakami nawrotowymi rośnie wraz z wydłużającym się czasem obserwacji. Duża liczba chorych z żylakami, którzy zgłaszają się do chirurga po poradę, nie decyduje się w związku z tym na operację, a powtórne wizyty są już zwykle związane z powikłaniami PChŻ. Starzenie się populacji ludzkiej powoduje także sytuację, że zaawansowane postaci PChŻ dotyczą coraz starszych pacjentów, u których ryzyko powikłań ogólnych czy zakrzepowo-zatorowych jest dużo wyższe^[10].

W związku z powyższym dużego znaczenia nabierają metody terapeutyczne, które możliwe są do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych, a do takich należy właśnie obliteracja. Obliteracja czyli zarastanie jam ciała, naczyń krwionośnych lub przewodów tkanką łączną w następstwie przewlekłych procesów zapalnych, jako metoda lecznicza została przedstawiona po raz pierwszy także w czasach starożytnych przez Hipokratesa, który opisał obliterację żył kończyn dolnych spowodowaną wielokrotnymi nakłuciami^[11]. Jednak za ojca współczesnej obliteracji uważa się Johanna Sigismunda Elsholtza (1623-1688), który w 1667 r. jako pierwszy wstrzyknął do światła żyły położonej ponad owrzodzeniem goleni napar z liści babki lancetowatej. Miało to na celu oczyszczenie owrzodzenia, niestety nie podał, czy po tym zabiegu uległo ono wygojeniu. Doświadczenie to dało podstawy dla nowo-

czesnej obliteracji chemicznej (w tym skleroterapii)^[12]. Pierwsze udokumentowane próby leczenia obliteracyjnego żylaków kończyn dolnych zostały opisane w XIX wieku. Giovanni Battista Monteggia (1762-1815) w 1813 r. zalecał wstrzykiwanie do ich światła alkoholu etylowego. Pierwsze wyniki skleroterapii zaprezentowali jednak dwaj Francuzi w 1853 r. Charles Pravaz (1791-1853) i Charles Edouard Chassaignac (1804-1879), którzy uzyskali korzystne wyniki po wstrzyknięciach chlorku żelaza. Kolejne lata to próby z różnorodnymi lekami podawanymi zarówno dożylnie, jak i okołozylśnie, jednak liczne powikłania skórne i ogólne doprowadziły do potępienia skleroterapii pod koniec XIX wieku na Kongresie Chirurgów w Lyonie^[2]. Na początku XX wieku Paul Linser (1871-1963) zauważył, że w trakcie leczenia chorych z kończynami dożylnymi wlewami z sublimatu dochodzi do szybkiego zniszczenia żył na rękach, co później wykorzystano do leczenia żylaków kończyn dolnych. Sublimat okazał się niestety nefrotoksyczny, dlatego zaniechano jego stosowania. W roku 1923 Karl Linser (asystent Paula Linsera) zastosował 22% roztwór chlorku sodu z dodatkiem prokainy. Następne lata to doskonalenie środków do skleroterapii, w 1946 r. wprowadzono siarczan sodowy tetradecylu, a w 1966 r. polidokanol, czyli dwa najbardziej znane obecnie środki do obliteracji. Istotnym krokiem naprzód w rozwoju obliteracji chemicznej była wprowadzona w 1944 r. przez Egmonta Orbacha (1900-1990) technika bloku powietrznego, która z jednej strony zapobiegała rozcieńczaniu wstrzykiwanego leku, a z drugiej poprawiała kontakt sklerozantu (środka do skleroterapii) ze śródbłonkiem. Technika bloku powietrznego stała się w przyszłości zaczątkiem skleroterapii pianowej^[13]. Wprowadzenie w 1987 r. echoskleroterapii, czyli skleroterapii pod kontrolą USG (UGFS), znacznie poprawiło bezpieczeństwo i skuteczność leczenia^[14]. Kolejną modyfikacją było zastosowanie

do podawania sklerozantu cewników wprowadzanych do wnętrza żyły, co pozwalało bardziej równomiernie rozprowadzić środek obliterujący na całej długości naczynia^[15].

Na przełomie XX i XXI wieku zaczęły pojawiać i stopniowo upowszechniać metody termicznej obliteracji żyłaków kończyn dolnych. Dokładny opis tych metod został podany w artykule „Zastosowanie termicznej obliteracji wewnętrznej jako małoinwazyjnej metody leczenia żyłaków kończyn dolnych” w nr 31 czasopisma *Aesthetica* z 2019 r.

W 2009 r. amerykańska firma Clarivein Vascular Insighs System wprowadziła system MOCA (ang. *mechanochemical ablation*), który powodował uszkodzenie śródbłónki i ściany żył przy pomocy dwóch metod równocześnie tzn. mechanicznej i chemicznej. W 2010 w I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej II Wydziału Lekarskiego WUM prof. Piotr Ciosek zaprojektował system Flebogriff, który, także opierając się na metodzie mechaniczno-chemicznej, powodował obliterację pni żylnych. Pierwszą operację z wykorzystaniem tego systemu przeprowadzono w 2011 r. W 2013 r. w USA przeprowadzono pierwszą obliterację chemiczną przy pomocy kleju cyjanoakrylowego.

Współczesne metody obliteracji żyłaków kończyn dolnych można podzielić na trzy grupy: termiczne (omówione wcześniej), chemiczne i mechaniczno-chemiczne.

Metody obliteracji chemicznej

W grupie metod obliteracji chemicznej wyróżnić można metodę skleroterapii i metodę obliteracji klejem.

Metoda skleroterapii

Współcześnie skleroterapia jest stosowana zarówno do leczenia niewydolnych pni żylnych, żyłaków bocznicowych, żył przeszysujących, żył siateczkowatych, jak i teleangiektazji. Skleroterapia polega na nakłuciu naczynia krwionośnego i wstrzyknięciu do jego światła leku, który powoduje uszkodzenie śródbłónki. Efektem tego zabiegu jest sklejenie się naczynia, zanik przepływu krwi i proces jego zwłóknienia^[16]. Leki stosowane do skleroterapii (sklerozanty) dzieli się obecnie na trzy grupy: detergenty, osmotyki i substancje drażniące^[17]. Detergenty wykazują powinowactwo do lipidów błon komórkowych, w następstwie czego dochodzi do niszczenia komórek śródbłónki. Do typowych detergentów należą *Lauromacrogolum* (polidocanol, preparat *Aethoxysclerol*) i siarczan sodowy tetradecylu (preparat *Fibrovein*). Osmotyki z kolei niszczą naczynie poprzez jego dehydratację. Najbardziej znanymi lekami z tej grupy są stężony roztwór glukozy i chlorku sodu. Substancje drażniące doprowadzają do zamknięcia naczynia wskutek denaturacji białek jego ściany, a typowym

Tab. 1. Zalecane przez producenta stężenia preparatu *Aethoxysclerol* w postaci roztworu w zależności od wielkości obliterowanych naczyń.

Roztwór 0,5%	obliteracja teleangiektazji śródskórnych („pajęczków żylnych”) o średnicy 0,2 mm oraz najmniejszych żyłaków siateczkowych o średnicy < 1 mm.
Roztwór 1%	obliteracja żył centralnych teleangiektazji („pajęczków”) o średnicy 0,3–1 mm oraz żyłaków siateczkowych, małych żyłaków podskórnych o średnicy 1–3 mm
Roztwór 2%	obliteracja żyłaków średniej wielkości o średnicy 2–4 mm
Roztwór 3%	obliteracja żyłaków średniej wielkości o średnicy 4–8 mm



Ryc. 1. Dostępne w Polsce stężenia preparatu Aethoxysklerol.

przedstawicielem tej grupy jest alun chromowy glicerolu (preparat *Scleremo*). Odpowiedni dobór leku do obliteracji zależy głównie od preferencji i doświadczenia lekarza wykonującego zabieg. Większość z tych leków można stosować w postaci roztworu, jak i piany, powstałej po zmieszaniu sklerozantu z gazem (powietrze, dwutlenek węgla)^[8].

Do najczęściej wykorzystywanych leków do skleroterapii należy preparat Aethoxysklerol, który w Polsce dostępny jest w czterech

stężeniach: 0,5, 1, 2 i 3 % (Ryc. 1). Wybór stężenia leku zależy od wielkości naczyń poddawanych skleroterapii, a także od tego, czy lek podaje się w postaci roztworu, czy piany. Zalecane przez producenta stężenia leku do podawania w postaci roztworu przedstawiono w tabeli 1.

Jeżeli obliterację przeprowadza się za pomocą piany, to o doborze odpowiedniego stężenia decyduje zasadniczo doświadczenie lekarza wykonującego zabieg skleroterapii.

Tab. 2. Zalecane przez autora stężenia piany preparatu Aethoxysklerol w zależności od rodzaju i wielkości naczyń.

Teleangiektazje („pajączki żyłne”)	0,5%
Żyłki siateczkowe	0,5%
Żyłki bocznicowe	0,5-2%
Pień żyły odpiszczelowej(odstrzałkowej) o średnicy do 4 mm	1%
Pień żyły odpiszczelowej(odstrzałkowej) o średnicy 4-8 mm	1-3%
Pień żyły odpiszczelowej(odstrzałkowej) o średnicy większej niż 8 mm	3%
Niewydolne żyły przeszywające	1-3%
Żyłki nawrotowe	1-3%
Malformacje żyłne	1-3%

Tab. 3. Maksymalne objętości preparatu Aethoxysclerol w zależności od stężenia i masy ciała pacjenta.

Stężenie preparatu Aethoxysclerol	Objętość [ml] preparatu Aethoxysclerol w zależności od masy ciała				
	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg
0,5%	20	24	28	32	36
1%	10	12	14	16	18
2%	5	6	7	8	9
3%	3,3	4	4,6	5,3	6

Przykładowe stężenia piany preparatu Aethoxysclerol w zależności od rodzaju i wielkości naczyń przedstawiono w tabeli 2.

Maksymalna dobową dawkę leku, którą można bezpiecznie podać pacjentowi wynosi 2 mg/kg m.c. W przypadku, kiedy przeprowadza się zabieg u chorego po raz pierwszy, większość autorów zaleca nie przekraczać połowy zalecanej dawki, a najlepiej jest podać 1 ampułkę w celu sprawdzenia, czy nie wystąpią objawy uboczne. Maksymalne dawki leku w zależności od stężenia podano w tabeli 3.

Sposoby wykonania samej skleroterapii mogą się różnić pomiędzy sobą kilkoma elementami, do których należą sposób wkłucia, pozycja pacjenta, kierunek działań leczniczych (terapia w kierunku proksymalnym lub dystalnym) czy długość trwania kompresjoterapii po zabiegu. Istnieją trzy podstawowe szkoły skleroterapii:

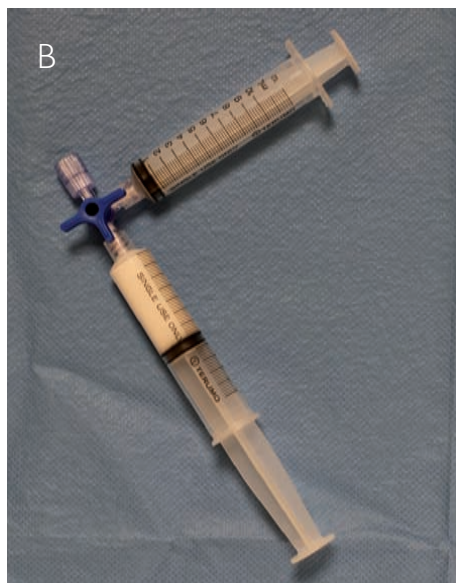
- francuska (metoda Tournaya),
- szwajcarska (metoda Sigga),
- irlandzka (metoda Fegana).

Metoda Tournaya polega na wykonywaniu skleroterapii „od góry do dołu” (w kierunku dystalnym), co oznacza, że w pierwszej kolejności obliteruje się zmiany położone wyżej, które teoretycznie położone są bliżej najczęstszych miejsc patologicznego refluksu, czyli ujścia odpiszczelowo-udowego czy odstrzałkowo-podkolanowego. W następnej

kolejności obliterowane są zmiany położone dystalnie. Podstawowym założeniem szkoły francuskiej jest eliminacja w pierwszej kolejności przepływu krwi pod wysokim ciśnieniem. Obliteracja w kierunku dystalnym szybciej zmniejsza ciężar kolumny krwi w niewydolnym segmencie żylnym, przez co minimalizuje zakrzepicę w obliterowanych naczyniach. Środki obliterujące podaje choremu w pozycji leżącej.

Metoda Sigga opiera się na skleroterapii wykonywanej w kierunku proksymalnym, tzn. od „dołu do góry”. Terapię rozpoczyna się od dystalnie położonych żyłaków, następnie wykonuje się skleroterapię żyłaków bocznicowych i niewydolnych pni żylnych. Technika ta wymaga dużej ilości zabiegów, podczas których stopniowo wypełnia się niewydolny segment żylny. Nakłucie żyłaka wykonuje się w pozycji stojącej, a następnie zmienia się pozycję na leżącą, unosi kończynę i podaje się środek obliterujący do żyły opróżnionej z krwi.

Metoda Fegana opiera się na założeniu, że główną rolę w powstawaniu żyłaków odgrywają niewydolne żyły przeszywające, w związku z czym zabiegi skleroterapii rozpoczyna się od tych naczyń, często rezygnując z obliteracji pni żylnych. Nakłucie żyłaków przeprowadza się z pozycji leżącej, ale samo podanie leku obliterującego wykonywane jest po uniesieniu kończyny do góry.



Ryc. 2. Sposoby wytwarzania sklerozantu w postaci piany: A - za pomocą dwóch strzykawk i dwudrożnego łącznika; B - za pomocą dwóch strzykawk i trójdrożnego kranika.

Ogromną rewolucję w zakresie skleroterapii spowodowało wprowadzenie piany do leczenia zmian patologicznych w obrębie układu żylnego. Skleroterapia pianą polega na mieszaniu środka powierzchniowo czynnego, jakim jest m.in. *Aethoxysclerol* z gazem (powietrzem lub dwutlenkiem węgla) i obliteracji naczyń tą właśnie mieszaniną (Ryc. 2A i 2B). Stężenie leku jest największe na powierzchni mikropęcherzyków gazu, a co za tym idzie działanie obliterujące jest tam znacznie silniejsze. W porównaniu z roztworem piany pozostaje w naczyniu znacznie dłużej, a tym samym przez dłuższy czas wywiera wpływ na ścianę żyły. Kolejnym istotnym atutem sklerozantu w postaci piany jest znakomita widoczność w badaniu ultrasonograficznym, co umożliwia kontrolowaną terapię. Zazwyczaj lek obliterujący miesza się z powietrzem w stosunku 1:4 (1 część leku i 3 części powietrza) lub 1:5 (1 część leku i 4 części powietrza), a zalecana maksymalna ilość piany wynosi 10 ml^[19].

Echoskleroterapia, czyli skleroterapia pod kontrolą ultrasonograficzną jest metodą,

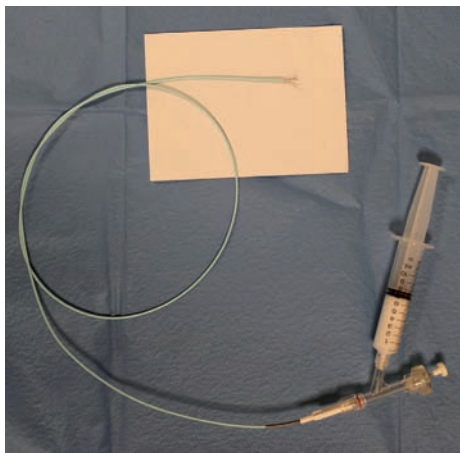
w której nakłucie naczyń i podanie środka obliterującego wykonuje się pod kontrolą obrazu USG. Metoda ta najlepiej sprawdza się przy obliteracji żyły odpiszczelowej, żyły odstrzałkowej, żył przesywających oraz dużych żyłaków bocznicowych. Badanie ultrasonograficzne w czasie zabiegu pozwala śledzić przechodzenie środka obliterującego i obkurczanie się żył po nakłuciu, a także natychmiast ujawnia przedostawanie się leku obliterującego poza światło naczynia.

Niezwykle istotne jest także postępowanie po zabiegu. Większość autorów zaleca stosowanie leczenia uciskowego za pomocą bandaża lub specjalnych pończoch, zazwyczaj o II° ucisku. Okres stosowania terapii kompresyjnej może się wahać od kilkunastu godzin do kilku tygodni, co wynika głównie z preferencji i doświadczenia wykonującego zabiegi. Bezpośrednio po skleroterapii pacjent powinien spacerować przez 30 minut. Chorzy po zabiegu nie wymagają zwolnienia z pracy i mogą kontynuować swoje zwyczajowe zajęcia sportowe. Przez okres 4. tygodni po skleroterapii należy unikać ekspozycji na słońce.

Zabiegi skleroterapii mają stosunkowo niewiele przeciwwskazań. Do głównych należą: uczulenie na dany środek obliterujący (należy zamienić lek), unieruchomienie pacjenta, zaawansowana miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych (III i IV stopień w skali Fontaine), skłonność do zakrzepów (np. dziedziczna skłonność do zakrzepicy), uogólnione lub miejscowe zakażenie oraz inna poważna choroba (szczególnie nieleczone). Nie ma dokładnych danych dotyczących stosowania skleroterapii w ciąży oraz w okresie karmienia piersią. Przeważnie nie zaleca się stosowania tego rodzaju terapii w ciąży. W przypadkach konieczności przeprowadzenia zabiegu skleroterapii u kobiet karmiących piersią należy przerwać karmienie na 2-3 dni, gdyż brak jest badań z udziałem ludzi dotyczących przenikania leków obliterujących do mleka kobiet karmiących piersią.

Skleroterapia to pewny i bezpieczny zabieg w rękach doświadczonego lekarza, a częstość powikłań zazwyczaj nie przekracza kilku procent. Do najczęstszych objawów ubocznych należą przebarwienia (hiperpigmentacja) i neoteleangiektazje (*matting*). Pozostałe, takie jak: martwica skóry, zakrzepica tętnicza, reakcje alergiczne, przejściowe zaniewidzenia czy zakrzepica żył głębokich, są stosunkowo rzadkie. Przebarwienia są zwykle wynikiem odkładania się złogów hemosyderyny w obrębie skóry właściwej, powstających na bazie wynaczynionych erytrocytów lub częściej będących efektem degradacji zakrzepów, tworzących się w świetle obliterowanych naczyń. Obecność zakrzepów stymuluje przedłużoną reakcję zapalną, której efektem jest właśnie hiperpigmentacja. Zjawisko to bardzo pogarsza efekt kosmetyczny, dlatego należy dążyć do podawania leku do naczynia opróżnionego z krwi. W przypadkach, kiedy w obliterowanych naczyniach stwierdza się zakrzepy należy wykonać nakłucia w celu ich usunięcia. Obecność skrzeplin w obrębie naczyń

poddanych skleroterapii może stymulować także proces neoangiogenezy pod postacią sieci drobnych różowo-czerwonych naczyń, których nasilenie zależy od miejscowego ciśnienia żylnego oraz stopnia stanu zapalnego. Zjawisko to określane mianem *mattingu*, znacznie pogarsza efekt kosmetyczny. Ryzyko powstania *mattingu* można zmniejszyć przeprowadzając skleroterapię w kierunku dystalnym (poprzez redukcję refluksu), stosując niewielkie ilości sklerozantu, ostrzykując niewielkie powierzchnie oraz maksymalnie redukując stężenie leków obliterujących. Martwica skóry lub owrzodzenie jest zazwyczaj wynikiem podania leku poza światło naczynia lub częściej do tętnicy. Niestety część drobnych naczyń żylnych posiada anastomozy z drobnymi tętniczkami, których zamknięcie doprowadza do zmian martwiczych. Podanie leku do większych tętnic może spowodować duże obszary martwicy, wymagające nawet amputacji kończyny. Podstawową metodą zabezpieczającą przed takim powikłaniem jest wykonywanie skleroterapii pod kontrolą USG. Reakcje alergiczne mogą występować po każdym leku. Częstość alergii po wstrzyknięciu preparatu *Aethoxysclerol* oceniana jest na 0,01% przypadków. W związku z tym w każdym gabinecie, gdzie wykonuje się zabiegi skleroterapii, powinien znajdować się zestaw przeciwwstrząsowy oraz podstawowy sprzęt do reanimacji. Przejściowe zaniewidzenie to powikłanie, którego mechanizm powstawania nie jest do końca jasny. Zwykle występuje pod postacią błysków świetlnych lub zaburzeń widzenia do przejściowej utraty wzroku włącznie (nawet do 2. godzin). Powikłanie to może występować po każdym leku do obliteracji, uważa się jednak, że znacznie częściej po zastosowaniu sklerozantu w postaci piany. Być może jest to wpływ pęcherzyków gazu na ośrodek wzroku w obrębie OUN. Zakrzepica żył głębokich i zator tętnicy płucnej występują po skleroterapii bardzo rzadko. Za główne ich



Ryc. 3. System Flebogriff gotowy do podania piany.

przyczyny uważa się przedostanie środka obliterującego do układu żył głębokich, skłonność do zakrzepów, nieprawidłowa kompresjoterapia oraz brak aktywności ruchowej po zabiegu skleroterapii (zgodnie z instrukcją pacjent po zabiegu skleroterapii powinien spacerować przez 30 minut).

Wyniki skleroterapii można ocenić po 4.-6. tygodniach od zabiegu i przeważnie, gdy pojedynczy zabieg okazuje się niewystarczający, należy go powtórzyć. Skuteczność prawidłowo wykonanej skleroterapii w leczeniu teleangiektazji i poszerzonych żył siateczkowatych ocenia się na około 70%. Najbardziej oczekiwanym efektem jest całkowite zblednięcie naczyń, choć czasami jednak pozostaje niewielki jasnobrązowy ślad. Efektywność skleroterapii maleje wraz ze wzrostem średnicy obliterowanych naczyń. W badaniu Myersa i wsp. odsetek powodzenia obliteracji pni żylnych (żyła odpiszczelowa lub odstrzałkowa) przy pomocy piany podawanej pod kontrolą USG oceniono na 52,4% po jednym zabiegu i 76,8% po kolejnych^[20].

Metoda obliteracji klejem

Obecnie stosowane są trzy systemy wykorzystujące tę metodę obliteracji: amerykański VenaSeal™ Closure System firmy

Medtronic oraz dwa tureckie VariClose firmy Biolas Health INC i VenaBlock firmy Inva-med. We wszystkich tych systemach po nakłuciu żyły do jej wnętrza wprowadza się specjalny cewnik, przez który podaje się klej wycofując cewnik. Metoda obliteracji klejem cyjanoakrylowym nie wymaga znieczulenia tumescencyjnego oraz stosowania kompresjoterapii pooperacyjnej^[21].

Metody obliteracji mechaniczno-chemicznej

Techniki te określane są często mianem hybrydowych, gdyż powodują uszkodzenie śródbłonna i ściany żył przy pomocy dwóch metod równocześnie tzn. mechanicznej i chemicznej. Obecnie stosowane są dwa systemy działające na tej zasadzie, system MOCA i system Flebogriff. W systemie MOCA (ang. *mechanochemical ablation*) mechaniczne uszkodzenie wnętrza naczynia dokonywane jest przez wirującą z prędkością 3500 obrotów/s końcówkę cewnika, poprzez który równocześnie podawany jest sklerozant. System wprowadzany jest do naczynia analogicznie jak w przypadkach metod termoobliteracyjnych. Przeprowadzenie obliteracji systemem ClariVein nie wymaga znieczulenia tumescencyjnego, a bezpieczeństwo i skuteczność metody wydaje się podobne do termicznych obliteracji^[22,23]. Producentem systemu Flebogriff jest polska firma Balton Sp. z o.o. z Warszawy. Zasadniczym elementem tego systemu jest cewnik dwukanałowy, z których jeden kanał służy do podawania sklerozantu, drugi zaś do uwolnienia układu specjalnych drutów, służących do mechanicznego uszkodzenia ściany naczynia (Ryc. 3). System wprowadza się analogicznie jak systemy do termoobliteracji poprzez nakłucie żyły, a następnie po ustawieniu końcówki cewnika w odpowiednim miejscu wy-suwa się z niej układ pięciu odpowiednio wyprofilowanych drutów. Przy wycofywaniu

cewnika ściana naczynia zostaje uszkodzona mechanicznie, a przez drugi kanał podawany jest sklerozant, który uszkadza wewnątrz żyły w sposób chemiczny. Podobnie jak system MOCA, Flebogriff nie wymaga znieczulenia tumescencyjnego, ilość powikłań jest niewielka, a skuteczność zachęcająca^[24,25].

W podsumowaniu można śmiało stwierdzić, że metody obliteracji chemicznej czy mechaniczno-chemicznej są obecnie jednymi z podstawowych metod stosowanych we flebologii. Skleroterapia może być stosowana zarówno do leczenia teleangiektazji, poszerzonych żył siateczkowatych, niewydolności pni żylnych czy niewydolności perforatorów. Metody hybrydowe (obliteracja mechaniczno-chemiczna) znacznie poprawiają skuteczność leczenia niewydolnych naczyń układu żył powierzchownych. Szczególnie obiecująca może okazać się w przyszłości metoda obliteracji klejem.

Piśmiennictwo:

1. Royle J, Somjen GM. Varicose veins: Hippocrates to Jerry Moore. *ANZ J Surg.* 2007; 77(12): 1120-7.
2. Noszczyk W. Rys historyczny leczenia chorób naczyń. W: Noszczyk W(red.) *Chirurgia tętnic i żył obwodowych. Tom 1.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2007, 3-19.
3. Babcock W. A new operation for the extirpation of varicose veins. *New York Med J.* 1907; 23: 153-6.
4. Subramonia S, Lees T. Sensory abnormalities and bruising after long saphenous vein stripping: impact on short-term quality of life. *J Vasc Surg.* 2005; 42(3): 510-4.
5. Perkins JM. Standard varicose vein surgery. *Phlebology.* 2009; 24(Suppl. 1): 34-41.
6. Miller GV, Lewis WG, Sainsbury JR, Macdonald RC. Morbidity of varicose vein surgery: auditing the benefit of changing clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 1996; 78(4): 345-9.
7. Critchley G, Handa A, Maw A, Harvey A, Harvey MR, Corbett CR. Complications of varicose vein surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997; 79(2): 105-10.
8. Wright AP, Berridge DC, Scott DJ. Return to work following varicose vein surgery: influence of type of operation, employment and social status. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31(5): 553-7.
9. Winterborn RJ, Foy C, Earnshaw JJ. Causes of varicose vein recurrence: late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2004; 40(4): 634-9.
10. Noszczyk W. Żyłaki kończyn dolnych. W: Noszczyk W(red.) *Chirurgia tętnic i żył obwodowych. Tom 1.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2007, 445-64.
11. Janbon C, Laborde JC, Quere I. [History of the treatment of varices]. *J Mal Vasc.* 1994; 19(3): 210-5.
12. Hübner K. The history of sclerotherapy. W: Hübner K. *Sclerotherapy in practice.* Viavital Verlag GmbH, Essen, 2007, 15-21.
13. Orbach EJ. Sclerotherapy of varicose veins. Utilization of an intravenous air block. *Am J Surg.* 1944; 66: 362-6.
14. Schadeck M. Doppler and Echotomography in Sclerosis of the Saphenous Veins. *Phlebology.* 1987; 2: 221-40.
15. Kolbel T, Hinchliffe RJ, Lindblad B. Catheter-directed foam sclerotherapy of axial saphenous reflux: early results. *Phlebology.* 2007; 22(5): 219-22.
16. Nael R, Rathbun S. Treatment of varicose veins. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009; 11(2): 91-103.
17. Leopardi D, Hoggan BL, Fitridge RA, Woodruff PW, Maddern GJ. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg.* 2009; 23(2): 264-76.
18. Guex JJ, Allaert FA, Gillet JL, Chleir F. Immediate and midterm complications of sclerotherapy: report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions. *Dermatol Surg.* 2005; 31(2): 123-8.
19. Weiss MA, Hsu JT, Neuhaus I, Sadick NS, Duffy DM. Consensus for sclerotherapy. *Dermatol Surg.* 2014; 40(12): 1309-18.
20. Myers KA, Jolley D, Clough A, Kirwan J. Outcome of ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins: medium-term results assessed by ultrasound surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33(1): 116-21.
21. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay E, Bautista C, Proebstle TM. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013; 1(2): 174-80.
22. Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology.* 2012; 27(2): 67-72.
23. van Eekeren RR, Boersma D, Elias S, Holeyijn S, Werson DA, de Vries JP, et al. Endovenous mechanochemical ablation of great saphenous vein incompetence using the ClariVein device: a safety study. *J Endovasc Ther.* 2011; 18(3): 328-34.
24. Ciostek P, Kowalski M, Woźniak W, Miłek T, Myrcha P, Migda B. Phlebogriffe – a new device for mechanochemical ablation of incompetent saphenous veins: a pilot study. *Phlebological Review.* 2015; 23: 72-7.
25. Ilzecki M, Terlecki P, Przywara S, Urbanek T, Pedrycz-Wieczorska A, Dave S, Zubilewicz T. A new device for minimally invasive mechano-chemical method of saphenous vein ablation. Report of 12 months of follow up. *Acta Angiol.* 2018; 24(3): 67-73.

Opinie ekspertów – Eufoton LASEmaR 1500

Podczas XX Kongresu Dermatologii Estetycznej i Medycyny Anti-Aging zorganizowanego przez Stowarzyszenie Lekarzy Dermatologów Estetycznych miała miejsce premiera lasera Eufoton LASEmaR 1500, który wykorzystuje minimalnie inwazyjną procedurę laserową ENDOLIFT. Pytamy ekspertów o opinie na temat techniki laserowej, działania LASEmaR 1500 oraz emitowanej przez niego energii 1470 nm.



lek. Barbara Jerschina, ekspert medycyny estetycznej i anti-aging, Jerschina Face & Body Clinique, Warszawa.

**Innowacyjna
technika laserowa**

W swojej długoletniej praktyce lekarskiej bardzo ostrożnie podchodzę do nowości, które pojawiają się na rynku medycznym. Swoim pacjentom oferuję jedynie technologie o wysokim profilu bezpieczeństwa, których skuteczność potwierdzona jest badaniami klinicznymi. Procedura Endolift wzbudziła moje zainteresowanie ze względu na unikatową długość emitowanego światła laserowego tj. 1470 nm. Takie spektrum działania lasera daje nam optymalne powinowactwo zarówno do wody, jak i tłuszczu. Mechanizm działania lasera polega na natychmiastowej retrakcji włókien kolagenowych, restrukturyzacji i napięciu struktury skóry, a następnie zwiększeniu ilości kolagenu i zagęszczeniu skóry. Ponadto dochodzi do bardzo powierzchownej – przez to bezpiecznej – lipolizy pozwalającej usunąć nadmiar nagromadzonej tkanki tłuszczowej. Dzięki temu w mało inwazyjny sposób w warunkach ambulatoryjnych można uzyskać efekt zarówno napięcia, liftingu skóry, wygładzenia zmarszczek, jak i redukcji tkanki tłuszczowej.



lek. Iwona Radziejewska-Choma, lekarz medycyny estetycznej, Saska Clinic, Warszawa.

**Bezpieczeństwo
i mało inwazyjność**

Mimo iż w ofercie mojej kliniki mam stosunkowo szeroką ofertę zabiegów ujędrniających skórę i redukujących depozyty tłuszczu, zdecydowałam się na wprowadzenie Endolift. Jednym z decydujących czynników były zastosowane w tej technice, najnowszej generacji mikrooptyczne włókna fibrynowe o grubości 200-300 mikronów, które stymulują bardziej powierzchowne warstwy skóry, co w rezultacie skutecznie pozwala redukować jej wiotkość, spłycać drobne zmarszczki, jak i działać lipolitycznie na tkankę tłuszczową i niwelować nagromadzone depozyty tłuszczu. To, co szczególnie doceniają pacjenci, to mało inwazyjność zabiegu Endolift, spowodowana właśnie zastosowaniem cienkich włókien fibrynowych, których aplikacja jest praktycznie niewyczuwalna. Dzięki temu że zakończenia włókien posiadają formę stożka, ich wprowadzenie jest łatwe, bezbolesne i nie pozostawia śladu na skórze. Giętkość włókien daje z kolei możliwość lepszej penetracji w tkankę i dotarcia do kłopotliwych okolic, co jest trudne do osiągnięcia przy zastosowaniu innych technologii.



lek. stom. Ewa Abramowicz, lekarz medycyny estetycznej i prewencyjnej, Medicus Esthetic, Ustka.

**Jednorazowa
procedura,
długoterminowe
efekty**



lek. Artur Markowski, dermatolog, lekarz medycyny estetycznej, Pomorskie Centrum Medycyny Estetycznej, Toruń.

**Indywidualne
podejście w leczeniu
delikatnych okolic
oczu**

W technice Endolift moi pacjenci doceniają, że jest to procedura niewymagająca powtórzeń, a uzyskane podczas jednej sesji zabiegowej rezultaty są widoczne od razu. Ponadto zwiększają się w kolejnych miesiącach, podczas których tworzy się nowy kolagen w najgłębszych warstwach skóry. Ostateczne, długotrwałe efekty zabiegu – zagęszczenie i naprężenie skóry oraz redukcja tkanki tłuszczowej – uzyskuje się po około 3-6 miesiącach. Ponieważ moim celem nadrzędnym jest odzyskanie naturalnego piękna pacjentów i skuteczne zahamowanie procesów starzenia się skóry, wprowadziłam procedurę Endolift do gabinetu. Zadowolenie kolejnych pacjentów potwierdza tylko, że podjęłam dobrą decyzję.

W tej technice szczególnie cenię sobie możliwość jej zastosowania nawet w najbardziej delikatnych okolicach: oczu, szyi, dekoltu. Zabieg Endolift bezpiecznie i skutecznie ujędrnia, zagęszcza i liftinguje skórę w tych obszarach. Zaobserwowałem szczególnie dobre rezultaty w redukcji wiotkości i zmarszczek zlokalizowanych na dolnej powiece, skroniach i na podbródku, gdzie skóra jest najcieńsza i przez to najszybciej ulega procesowi starzenia. Mechanizm działania daje mi możliwość bardzo indywidualnego doboru zabiegu Endolift do potrzeb pacjentów. W zależności od kondycji skóry pacjenta tj.: stopnia wiotkości skóry czy też ilości nagromadzonego nadmiernie tłuszczu lub jego braku, mogę tak modyfikować parametry lasera i dobierać grubość włókien fibrynowych, by uzyskać najlepszy efekt redukcji wiotkości skóry i równoczesnej lipolizy lub jedynie ujędrniać i liftingować skórę, jeśli pacjent ma prawidłową ilość tkanki tłuszczowej.

Wydawca:

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

Zastępca wydawcy:

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

Redakcja:

Redaktor naczelny: dr hab. Sławomir Wilczyński
Redaktorzy: Maria Zagdańska, Hanna Majewska,
Aleksandra Gadzińska
<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:

Aleksandra Gadzińska – kom. 502 023 570
aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl

Sekretarz redakcji:

Karolina Górczyk – kom. 507 027 938
tel. 32 201 60 17
karolinagorczyk@aesthetica.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:

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

Współpraca:

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski
prof. dr hab. n. med. Dorota Krawowska
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba
dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska
dr n. med. Magdalena Jałowska
dr n. med. Paulina Kubasik
dr n. med. Mariusz Sikora
dr n. med. Ewa Stanisławska-Biernat
dr n. med. Witold Woźniak
dr n. med. Julita Zaczęńska-Janeczko
lek. stom. Ewa Abramowicz
lek. Igor Bednarski
lek. Edyta Engländer
lek. Barbara Jerschina
lek. Aleksandra Kosmala
lek. Anna Małewska-Woźniak
lek. Artur Markowski
lek. Iwona Radziejewska-Choma
lek. Jagoda Stroynowska-Kosik
lek. Paulina Szczepanik-Kulak

Korekta:

Barbara Sadkowska

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