

### Flebologia

Sulodeksyd w zakrzepicy i przewlekłej niewydolności żylniej  
*lek. Jagoda Stroynowska-Kosik, lek. Piotr Kosik*

7

### Dermatologia

Rola takrolimusu w leczeniu AZS – mechanizm działania i skuteczność terapii  
*dr n. med. Mariusz Sikora, lek. Magdalena Chrabąszcz*

16

Preparat zawierający połączenie kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w postaci piany stosowany w leczeniu miejscowym łuszczycy – prezentacja przypadku  
*dr n. med. Elżbieta Kłujśzo, lek. Sylwia Cyran-Stemplewska, prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Kręcisz*

26

Leki biorównoważne – wyzwanie i szansa w walce z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów  
*lek. Joanna Kręczyńska, lek. Igor Bednarski, prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak*

34

Przegląd miejscowych terapii trądziku pospolitego  
*lek. Jerzy Ołasiński*

42

Rola połączenia dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej głowy u dorosłych  
*dr n. med. Mariusz Sikora*

50

Naturalne sposoby leczenia łojotokowego zapalenia skóry głowy  
*lek. Małgorzata Orylska, lek. Aleksandra Znajewska-Pander, prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek*

56

Pielęgnacja skóry twarzy skłonnej do trądziku  
*dr n. med. Magdalena Kolanko*

64

Sucha skóra – klasyfikacja, przyczyny, terapia i pielęgnacja  
*dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński*

78

### Medycyna estetyczna

Odtworzenie symetrii ust z użyciem stabilizowanego kwasu hialuronowego w przypadku naczyniaka wargi dolnej  
*lek. Łukasz Ordynowski*

22

### Nowości i wydarzenia

Kurs Anatomii Master Class STYLAGE – Lyon 2019

74



lek. Jagoda Stroynowska-Kosik<sup>1</sup>  
lek. Piotr Kosik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Dermatologii Dorosłych,  
Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie,  
Kierownik Kliniki: dr n. med. Ewelina Biało-Wójcicka  
<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej,  
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie,  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Andziak

## Sulodeksyd w zakrzepicy i przewlekłej niewydolności żyłnej

**Sulodeksyd jest lekiem o udowodnionym działaniu przeciwzakrzepowym, profibrynolitycznym, antyagregacyjnym, przeciwzapalnym i antyproliferacyjnym. Dzięki tak szerokiemu spektrum działania sulodeksyd znalazł zastosowanie w leczeniu wielu jednostek chorobowych o podłożu naczyniowym z wysokim ryzykiem zakrzepicy. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi preparatów zawierających sulodeksyd są one wykorzystywane w farmakoterapii pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żyłnej.**

Jako jedyny lek wenoaktywny jest zarejestrowany także w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi – końcowego stadium przewlekłej niewydolności żyłnej. Poza tym, ze względu na właściwości przeciwzakrzepowe sulodeksydu, porównywalne z innymi antykoagulantami i niskim ryzyku powikłań krwotocznych, jest on zalecany w przedłużonej wtórnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie przeciwzakrzepowe z powodu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości żyłnej.

### Budowa chemiczna

Pod względem chemicznym sulodeksyd stanowi wysoko oczyszczoną mieszaninę gli-

kozaminoglikanów, pozyskiwaną przez ekstrakcję błony śluzowej jelit bydłęcych, składającą się w 80% z heparyny szybko przemieszczającej się w polu elektroforezy (FMH, *fast mobility heparin*) i w 20% z siarczanu dermatanu (DS, *dermatan sulfate*)<sup>[1,2]</sup>. Obie składowe sulodeksydu zaliczane są do glikozaminoglikanów sulfonowych. Heparyna szybko przemieszczająca się w polu elektroforezy różni się od heparyny niefrakcjonowanej i heparyny wolno przemieszczającej się w polu elektroforezy mniejszą liczbą grup siarczanowych, a co za tym idzie – mniejszym ciężarem cząsteczkowym (7 kDa). Z kolei masa cząsteczkowa siarczanu dermatanu wynosi 15-40 kDa<sup>[1]</sup>. Dzięki małej wielkości cząsteczek obu frakcji sulodeksydu możliwa jest zarówno parenteralna, jak i doustna

podaż leku. W Polsce dostępne są dwie postacie leku – roztwór do iniekcji dożylnych lub domięśniowych w postaci ampułek, zawierających 600 jednostek lipazemicznych (LSU, *lipasemic units*), odpowiadających 60 mg substancji czynnej oraz kapsułki zawierające 250 LSU, co odpowiada 25 mg substancji czynnej<sup>[3]</sup>.

### Farmakokinetyka

Jeśli chodzi o właściwości farmakokinetyczne, biodostępność sulodeksydu jest porównywalna dla formy doustnej i parenteralnej. Półokres trwania leku po doustnej dawce 50 mg wynosi u człowieka 18,7 +/- 4,1 godziny, natomiast po dożylnym podaniu tej samej dawki 11,7 +/- 2,0 godziny<sup>[2]</sup>. Maksymalne stężenie sulodeksydu w surowicy wynoszące 8-20mg/l stwierdza się bezpośrednio po dożylnym podaniu 50-100 mg leku. Z kolei przy podaniu doustnym lek ulega wchłonięciu do krwiobiegu po ok. 1-2 godzinach, a jego maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 4 godzinach od podania<sup>[4]</sup>. Sulodeksyd po wchłonięciu do krwiobiegu wiąże się z komórkami śródbłonna naczyniowego, co początkowo powoduje przejściowy spadek jego stężenia w surowicy, które jednak z czasem ponownie wzrasta wskutek uwalniania sulodeksydu z powierzchni śródbłonna. Wysycenie organizmu lekiem następuje po 4-5 dniach terapii. Lek metabolizowany jest w wątrobie, głównie poprzez desulfonację. Następnie wydalanany jest z organizmu w 55% przez nerki i w 23% z żółcią<sup>[2]</sup>.

### Mechanizm działania

Jedną z głównych właściwości sulodeksydu jest działanie przeciwzakrzepowe, co ma wielokierunkowy charakter. Przede wszystkim właściwości przeciwzakrzepowe sulodeksydu wynikają z interakcji jego składowych

z inhibitorami proteazy serynowej. Heparyna szybko przemieszczająca się w polu elektroforezy (ang. *fast mobility heparin*, FMH) wykazuje powinowactwo do antytrombiny III, natomiast siarczan dermatanu do kofaktora heparyny II, będącego inhibitorem czynnika IIa. W wyniku tej interakcji dochodzi do bezpośredniego zahamowania trombiny oraz jej prekursora – protrombiny, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania przejścia fibrynogenu w fibrynę oraz do opóźnienia tworzenia się skrzepu. Sulodeksyd jest drugim, po heparynie, glikozaminoglikanem najsilniej hamującym czynnik Xa<sup>[1,3]</sup>.

Poza tym, sulodeksyd wykazuje wpływ na zewnątrzpo pochodny szlak krzepnięcia krwi, zależny od czynnika tkankowego. Wykazano, że po dożylnym podaniu sulodeksydu dochodzi do gwałtownego uwalniania do krwi inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI)<sup>[5]</sup>. Przeciwwzakrzepowy potencjał sulodeksydu wynika także z hamowania płytkowych czynników krzepnięcia<sup>[5]</sup>.

Dowodzono, że sulodeksyd podany doustnie w dawce 500 LSU 2 x dziennie zapewnia efekt przeciwwzakrzepowy porównywalny z doustnymi antagonistami witaminy K – acenokumarolem lub warfaryną. Warto podkreślić, że w odróżnieniu od leczenia przeciwwzakrzepowego heparyną niefrakcjonowaną lub doustnymi antykoagulantami, stosowanie sulodeksydu nie wymaga monitorowania laboratoryjnego<sup>[5]</sup>.

Działanie antykoagulacyjne jest dodatkowo wzmacniane dzięki właściwościom antyagregacyjnym i profibrynolitycznym sulodeksydu. Lek ten, w porównywalnym do heparyny stopniu, hamuje aktywność katepsyny G oraz zapobiega aktywacji i agregacji trombocytów. Poza tym, sulodeksyd wzmacnia fibrynolityczną aktywność osocza – zwiększa aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz obniża stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu I (PAI-I)<sup>[1,6]</sup>.

Kolejną ważną właściwością sulodeksydu jest jego potencjał przeciwzapalny. Po dożyl-  
nym podaniu sulodeksydu dochodzi do reduk-  
cji stężenia cytokin prozapalnych, takich jak: in-  
terleukina  $\beta$  (IL- $\beta$ ), interleukina  $1\alpha$  (IL- $1\alpha$ ), in-  
terleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy  
nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor*,  
TNF- $\alpha$ ) oraz interferon  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). Sulodeksyd  
zmniejsza także stężenie prozapalnych chemo-  
kin, takich jak: białko chemoatrakcyjne mono-  
cytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant pro-*  
*tein 1*, MCP-1), białko zapalne makrofagów  
(ang. *macrophage inflammatory protein*, MIP)  
i chemokina RANTES. Udowodniono rów-  
nież wpływ sulodeksydu na obniżenie stężenia  
czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego  
(ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF),  
wazopresyny i endoteliny<sup>[7-9]</sup>.

Sulodeksyd, oprócz hamowania we-  
wnątrznaczyniowego stanu zapalnego, wy-  
kazuje też inne protekcyjne działania w sto-  
sunku do śródbłonka naczyń krwionośnych.  
Wynikają one przede wszystkim ze zdolności  
wiązania się sulodeksydu z komórkami śród-  
błonka. Dzięki temu sulodeksyd modyfikuje  
strukturę, integralność i funkcję glikokaliksu  
komórek śródbłonka, przywracając homeo-  
stazę wewnątrznaczyniową. W różnych sta-  
nach patologicznych, takich jak: niedokrwie-  
nie czy reperfuzja, hipoksja lub hiperglikemia,  
dochodzi do zaburzeń w strukturze i funk-  
cjonowaniu glikokaliksu komórek śródbłonka  
naczyniowego. Dysfunkcja ta doprowadza do  
powstania stanu zapalnego, wykrzepiania krwi  
oraz do upośledzenia aktywności fibrynoli-  
tycznej osocza. Jako mieszanina naturalnych  
glikozaminoglikanów sulodeksyd dostarcza  
substratów do odnawiania śródbłonkowego  
glikokaliksu, a jednocześnie chroni przed jego  
uszkodzeniem<sup>[2]</sup>. Sulodeksyd jest bowiem in-  
hibitorem metaloproteinaz (ang. *matrix meta-*  
*loproteinases*, MMP), w tym metaloproteinazy  
9 (MMP-9), odpowiedzialnej za degradację  
macierzy zewnątrzkomórkowej śródbłonka  
naczyniowego<sup>[10]</sup>.

## Zastosowanie kliniczne sulodeksydu

Głównym zarejestrowanym wskazaniem  
do stosowania preparatów zawierających su-  
lodeksyd jest objawowe leczenie pierwotnej  
i wtórnej przewlekłej niewydolności żylniej.  
Uzupełnieniem terapii miejscowej będzie zaś  
leczenie owrzodzeń żylnych podudzi<sup>[11]</sup>.

Przewlekła niewydolność żylna stanowi  
istotny problem w codziennej praktyce leka-  
rzy wielu specjalności – chirurgów naczynio-  
wych, dermatologów i lekarzy medycyny  
estetycznej. Szacuje się, że na świecie pro-  
blem niewydolności żylniej występuje u ok.  
60% osób dorosłych, częściej w krajach wy-  
soko rozwiniętych<sup>[12]</sup>. Natomiast wśród pol-  
skiej populacji problem ten dotyczy 37%  
mężczyzn i aż 47% kobiet<sup>[13]</sup>. Przewlekła nie-  
wydolność żylna definiowana jest jako zespół  
zmian morfologicznych i biochemicznych  
w łożysku żylnym i mikrokrążeniu powstają-  
cych stopniowo w następstwie zaburzenia  
odpływu krwi z żył kończyny dolnej. Istotą  
patogenezy tej choroby jest refluks żylny,  
wynikający z niewydolności zastawek żył-  
nych, w obrębie których dochodzi do zabu-  
rzeń strukturalnych i zmian histologicznych,  
polegających na nieprawidłowościach w bu-  
dowie kolagenu i śródbłonka naczyniowego.  
W efekcie prowadzi to do rozwoju nadci-  
śnienia żylnego. Jednocześnie w obrębie za-  
stawek i ścian żylnych rozwija się proces za-  
palny. Skutkiem przewlekłego nadciśnienia  
żylnego jest zastój w mikrokrążeniu, niewy-  
dolność drobnych naczyń włosowatych i dal-  
sze uszkodzenie śródbłonka naczyniowego.  
Dysfunkcja śródbłonka prowadzi do zabu-  
rzenia równowagi między układem krzep-  
nięcia a fibrynolizą<sup>[14]</sup>. W przebiegu zaburzeń  
mikrokrążenia dochodzi do zwiększenia  
przepuszczalności ścian naczyń włosowa-  
tych, a w następstwie do rozwoju obrzę-  
ków, migracji leukocytów i powstania oko-  
naczyniowego stanu zapalnego. W wyniku  
reakcji zapalnej obserwuje się zwiększoną

ekspresję nie tylko cytokin prozapalnych i czynników wzrostu, ale także przewagę aktywności metaloproteinaz w stosunku do ich tkankowych inhibitorów. Skutkuje to degradacją macierzy pozakomórkowej i przebudową naczyń. Powyższe procesy prowadzą do upośledzenia utlenowania i odżywiania tkanek, a w efekcie do rozwoju zmian troficznych, wśród których najbardziej zaawansowane stadium stanowią owrzodzenia żyłne<sup>[15,16]</sup>.

Do objawów podmiotowych przewlekłej choroby żyłnej zaliczane są: uczucie ciężkości nóg (ustępujące lub znacznie zmniejszające się po odpoczynku z uniesionymi nogami), kurczowe bóle łydek (zwłaszcza nocą), ból wzdłuż przebiegu naczyń żylnych, parastezje, zespół niespokojnych nóg oraz świąd skóry. Obraz kliniczny choroby obejmuje: teleangiektazje i żyły siateczkowate, obrzęk podudzi, włóknienie skóry (lipodermatoskleroza), rdzawobrzęzowe przebarwienia skóry (związane z odkładaniem się w skórze hemosyderyny), zmiany wypryskowe, ogniska zaniku białego Miliana (fr. *atrophie blanche*), żylaki, utrwalone obrzęki limfatyczne oraz owrzodzenia żyłne.

Podstawą leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej jest kompresjoterapia obejmująca specjalistyczne bandaże uciskowe, północzochy uciskowe, gotowe systemy kompresyjne, a także pneumatyczny masaż uciskowy. Leczenie farmakologiczne stanowi rodzaj terapii wspomagającej w stosunku do leczenia kompresyjnego. W bardziej zaawansowanych przypadkach konieczne jest leczenie chirurgiczne. Jednak przewlekły charakter choroby powoduje, że nawet po zabiegu chirurgicznym wskazane jest prowadzenie przewlekłej terapii wspomagającej. Głównym celem farmakoterapii jest obniżenie ciśnienia żylnego poprzez przywrócenie prawidłowych funkcji śródbłonna naczyniowego i homeostazy wewnątrznaczyniowej<sup>[4]</sup>. Jednym z leków wykorzystywanych w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej jest su-

lodeksyd. Jego wpływ na postęp tej choroby oceniono w wielu badaniach klinicznych.

W jednym z badań prospektywnych wykazano, że doustne stosowanie sulodeksydu w dawce  $2 \times 25$  mg przez okres 3 miesięcy przez pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną kończyn dolnych w istotny klinicznie sposób wpływa na redukcję zarówno objawów podmiotowych, jak i przedmiotowych. Terapia ta znacząco wpływa na poprawę jakości życia pacjentów, co potwierdzają wyniki uzyskane w kwestionariuszu jakości życia CIVIQ (*Mean Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire*)<sup>[17]</sup>. Podobne rezultaty uzyskano w innym badaniu, w którym porównano grupę pacjentów otrzymujących 2 razy dziennie 250 LSU sulodeksydu przez 45 dni z grupą kontrolną przyjmującą placebo. W grupie stosującej sulodeksyd stwierdzono zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych i poprawę właściwości reologicznych krwi, a także redukcję takich dolegliwości jak: ból, świąd, obrzęki i parestezje<sup>[18]</sup>.

Skuteczność sulodeksydu potwierdza także badanie, podczas którego pacjenci z przewlekłą niewydolnością żylną w stadium C3-C4 według klasyfikacji CEAP (*Clinical, Etiologic, Anatomical, Pathophysiologic*) przyjmowali sulodeksyd w dawce 50 mg na dobę przez okres 90 dni. W badaniu tym oceniono między innymi wpływ terapii sulodeksydem na redukcję dolegliwości bólowych według skali VAS (*Visual Analogue Scale*), globalny wskaźnik jakości życia oraz skalę VSCS (*Venous Severity Clinical Score*)<sup>[19]</sup>.

Każde z wyżej przytoczonych badań udowodniło istotnie pozytywny wpływ sulodeksydu na redukcję bólu i innych objawów klinicznych przewlekłej niewydolności żyłnej oraz na wzrost jakości życia u pacjentów cierpiących na tę chorobę.

Znaczący problem kliniczny wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną stanowią trudno gojące się owrzodzenia, bę-

dące końcowym stadium tej choroby, predysponujące do rozwoju zakażenia oraz utrwalonego obrzęku podudzia i stopy<sup>[20]</sup>. Owrzodzenia w przebiegu przewlekłej niewydolności żylną typowo zlokalizowane są w 1/3 dolnej części podudzia w okolicy kostki przyśrodkowej, natomiast w zaawansowanych przypadkach mogą obejmować cały obwód podudzia (tzw. owrzodzenia okalające). W leczeniu owrzodzeń żylnych stosowane są: kompresjoterapia, chirurgiczne oczyszczanie z tkanek martwiczych, leki przeciwbólowe, leki przeciwdrobnoustrojowe oraz leki flebotropowe. Sulodeksyd jako jedyny lek flebotropowy posiada rejestracyjne wskazanie w terapii owrzodzeń – GRADE A według International Angiology<sup>[21]</sup>. O skuteczności sulodeksydu w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi świadczą m.in. wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania z podwójnie zaślepioną próbą. W badaniu tym udział wzięli pacjenci w wieku 18-75 lat z przewlekłą niewydolnością żylną w stadium C6 według CEAP, mający owrzodzenia podudzi o średnicy co najmniej 2 cm. Badanie trwało 3 miesiące. Przez pierwsze 20 dni pacjenci otrzymywali sulodeksyd domięśniowo w dawce 60 mg na dobę, a następnie przez kolejne 70 dni stosowali sulodeksyd doustnie w dawce 100 mg na dobę. Okazało się, że sulodeksyd w znaczny sposób skraca czas leczenia. Całkowity odsetek wygojonych owrzodzeń po 3 miesiącach terapii sulodeksydem wyniósł 52,5%, podczas gdy w grupie placebo wyniósł on 32,7%<sup>[22]</sup>.

Wyniki powyższych badań pokazują, że sulodeksyd jest lekiem skutecznym we wszystkich stadiach przewlekłej niewydolności żylną. Odzwierciedlają to także rekomendacje polskich i zagranicznych towarzystw naukowych dotyczących leczenia poszczególnych stadiów przewlekłej niewydolności żylną, między innymi: Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Internatio-

nal Angiology, American Venous Forum, American College of Chest Physician, British Medical Journal<sup>[21,23-26]</sup>.

### **Zakrzepica żył głębokich**

Kolejnym wskazaniem rejestracyjnym preparatów zawierających sulodeksyd jest przedłużona wtórna profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie przeciwzakrzepowe z powodu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej<sup>[1]</sup>.

Zakrzepica żył głębokich polega na powstawaniu zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką) i dotyczy najczęściej kończyn dolnych. Do powstania zakrzepu w żyłę prowadzą czynniki tzw. triady Virchowa: zwolnienie przepływu krwi, przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi oraz uszkodzenie śródbłonna naczyńowego. Zakrzepica żył głębokich często ma przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Objawiać się może obrzękiem, zaczerwienieniem, bólem kończyny, nadmiernym wypełnieniem żył powierzchownych, bólem łydki w trakcie grzbietowego zgięcia stopy (objaw Homansa), bolesnością wzdłuż przebiegu żyły oraz nadmiernym uciepleniem chorej kończyny. Zakrzepica żył głębokich predysponuje do rozwoju żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Zakrzepy w żyłach głębokich mogą ulegać fragmentacji i stanowić materiał zatorowy płynący do krążenia płucnego, gdzie – zatykając naczynia płucne – doprowadzają do zatorowości płucnej. Podstawą leczenia ŻChZZ jest terapia przeciwzakrzepowa – heparyną drobnocząsteczkową, doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA) oraz nowymi, doustnymi antykoagulantami (ang. *novel oral anticoagulants*, NOAC). Takie leczenie trwa zwykle od 3 do 12 miesięcy<sup>[27]</sup>.

Istotnym problemem po zakończeniu terapii przeciwzakrzepowej ŻChZZ jest ryzyko nawrotu choroby. Problem ten dotyczy głównie pacjentów z pierwszym epizodem niesprowokowanej ŻChZZ. Szacuje się, że w tej grupie chorych u blisko 20% dochodzi do nawrotu zakrzepicy w okresie 2 lat od pierwszego epizodu<sup>[28]</sup>. Wydłużenie czasu przyjmowania doustnych leków przeciwzakrzepowych co prawda zmniejsza ryzyko nawrotu, ale wiąże się ze wzrostem liczby powikłań krwotocznych.

W kontekście wspomnianego problemu stosowanie sulodeksydu – leku o udowodnionym działaniu przeciwzakrzepowym, a jednocześnie bezpiecznym z punktu widzenia ryzyka krwawień w przedłużonej terapii ŻChZZ – stanowi korzystną alternatywę w stosunku do leków przeciwzakrzepowych. Potwierdzają to wyniki randomizowanego badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo – badanie SURVET (*Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis*). Udowodniło ono, że w przedłużonym leczeniu przeciwzakrzepowym sulodeksyd podawany doustnie w dawce 500 LSU dwa razy dziennie w 51% zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotu ŻChZZ bez zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych<sup>[29]</sup>. Skuteczność i bezpieczeństwo sulodeksydu we wtórnej profilaktyce u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich wykazano także w innym badaniu. Porównano w nim działanie sulodeksydu z acenokumarolem. Sulodeksyd okazał się równie skuteczny jak acenokumarol, ale przy mniejszym o 13% ryzyku powikłań krwotocznych<sup>[30]</sup>.

Aktualne polskie wytyczne leczenia ŻChZZ wskazują na istotne miejsce sulodeksydu w przedłużonym leczeniu przeciwzakrzepowym (okres następujący po pierwszych 3 miesiącach terapii przeciwzakrzepowej). Stosowanie sulodeksydu jest zalecane szczególnie u tych pacjentów, u których konieczne jest zwiększenie bezpieczeństwa te-

rapii, przy zachowaniu odpowiedniego poziomu efektywności. W przypadku przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z niesprowokowaną zakrzepicą żył głębokich i dużym ryzykiem powikłań krwotocznych, autorzy Konsensusu zalecają, aby nie przerywać antykoagulacji i stosować sulodeksyd<sup>[31]</sup>.

## Podsumowanie

Dzięki właściwościom pleiotropowym, sulodeksyd znalazł szerokie zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej w leczeniu chorób o podłożu naczyniowym z wysokim ryzykiem zakrzepicy. Wykazuje on bowiem udowodnione naukowo działanie przeciwzakrzepowe, profibrynolityczne, antyagregacyjne, przeciwzapalne i antyproliferacyjne. Sulodeksyd charakteryzuje się ponadto wysokim profilem bezpieczeństwa i bardzo dobrą tolerancją, co pozwala na jego długoterminowe stosowanie. Głównymi wskazaniami rejestracyjnymi preparatów zawierających ten składnik aktywny są: leczenie każdego stadium pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żyłnej, w tym także owrzodzeń żylnych podudzi oraz przedłużona wtórna profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zakończeniu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego.

## Piśmiennictwo:

1. Harenberg J.: Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998, 18, 1-20.
2. Bręborowicz A.: Sulodexide – mixture of glycosaminoglycans with the protective effect towards the vascular endothelium. *Acta Angiol* 2014, 20, 112-118.
3. Krasowska D., Polkowska-Pruszyńska B., Michalak-Stoma A.: Sulodexide – unrealized potential in dermatology. *Dermatol Rev* 2019, 106, 52-70.
4. Coccheri S., Mannello F.: Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013, 24, 49-65.

5. Borawski J.: New pharmacological effects of heparin and sulodexide. *Adv Med Sci* 2009, 10, 764-770.
6. Połubińska A., Staniszewski R., Baum E. et al.: Sulodexide modifies intravascular homeostasis what affects function of the endothelium. *Adv Med Sci* 2013, 58,304-310.
7. Bogachev VI., Golovanova OV., Malysheva IN.: Efficacy of sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the ACCORD trial. *Angiol Sosud Khir.* 2017, 23(3): 83-88.
8. Ligi D., Mosti G., Croce L. et al.: Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biopys Acta.* 2016; 1862(10): 1964-1974.
9. Ligi D., Mosti G., Croce L. et al.: Chronic venous disease – Part II: Proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochim Biopys Acta.* 2016; 1862(10): 1900-1908.
10. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.: Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2014, 12, 173-185.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vessel Due F.
12. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G.: Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008, 23, 175-184.
13. Jawień A., Grzela T., Chwat A.: Prevalence of CVI in Poland. *Phlebology* 2003, 18, 110-122.
14. Wahi R, Kalodiki E, Lakhanpal S, et al.: The role of sulodexide in chronic venous therapy. *Phlebological Review* 2014; 22: 1, 1–5.
15. Jarząbek K., Gabryel B., Urbanek T.: Sulodexide in the treatment of vascular disease: its therapeutic action on the endothelium. *Phlebol Rev* 2016, 24, 51-59.
16. Andreozzi G.M.: Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012, 12, 73-81.
17. Elleuch N., Zidi H., Bellamine Z., et al.: CVD study investigators. Sulodexide in Patients with Chronic Venous Disease of Lower Limbs: Clinical efficacy and impact on Quality of Life. *Adv Ther.* 2016; 33(9): 1536-1549.
18. Cospite M., Ferrara E., Cospite V., Palazzini E.: Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebopathies. *Curr Med Res Opin* 1992, 13, 56-60.
19. Bogachev VI., Golovanova OV., Malysheva IN.: Efficacy of sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the ACCORD trial. *Angiol Sosud Khir.* 2017; 23(3):83-88.
20. Gacka M., Mastej K., Adamiec R.: Aktywność zakrzepowa i fibrynolityczna u pacjentów z owrzodzeniem żylnym podudzi podczas skojarzonego leczenia sulodeksydem. *Przegląd Fleb.* 2004; 12(3): 97-100.
21. Alam SAN, et al. Management of Chronic Venous Disorders of The Lower Limbs. *Int Angiol.* 2018; 37(3): 232–254.
22. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G, et al. Randomised, Double Blind, Multicentre, Placebo Controlled Study of Sulodexide in the Treatment of Venous Leg Ulcers, *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-952.
23. Narbutt J, Bowszyc-Dmochowska M, Kapińska-Mrowiecka M, et al.: Przewlekła niewydolność żylna – patogeneza, diagnostyka i leczenie farmakologiczne. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II. *Przegl Dermatol.* 2018; 4: 486–495.
24. Mosti G, et al. Society for Vascular Surgery and American Venous Forum Guidelines on the management of venous leg ulcers: the point of view of the International Union of Phlebology. *Int Angiol.* 2015; 34(3): 202–218.
25. Kearon C, et al.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolism disease: American College of Chest Physicians: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th edition. *Chest.* 2008; 133: 454–545.
26. Nelson A. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence* 2011; 12: 1902: 1–73.
27. Zawilska K.: Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – postępy 2016/2017. *Med Prakt.* 7-8: 47-55.
28. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A., et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A cohort study in 1626 patients. *Haematol*, 2007; 92: 199-205.
29. Andreozzi G.M., Bignamini A.A., Davi G., et al.: SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*, 2015; 132: 1891-1897.
30. Cirujeda J.L., Granado P.C.: A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology*, 2006; 57(1): 53-64.
31. Tomkowski W., Kuca P., Urbanek T.: Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. *Konsensus Polski* 2017. *Acta Angiologica*, 2017; 23: 73-113.



dr n. med. Mariusz Sikora<sup>1,2</sup>  
lek. Magdalena Chrabąszcz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik katedry:

prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

<sup>2</sup>Mazowieckie Centrum Reumatologii  
i Osteoporozy w Warszawie

<sup>3</sup>Uniwersyteckie Centrum Kliniczne  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## Rola takrolimusu w leczeniu AZS – mechanizm działania i skuteczność terapii

**Atopowe zapalenie skóry (AZS) stanowi jedną z najczęstszych zapalnych chorób skóry u dzieci i dorosłych. Podstawowy schemat leczenia AZS obejmuje właściwą pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów, unikanie czynników drażniących oraz terapię przeciwzapalną miejscowymi glikokortykosteroidami lub inhibitorami kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus). Biorąc pod uwagę przewlekły i nawrotowy przebieg choroby, długotrwałe stosowanie miejscowych preparatów glikokortykosteroidów może wiązać się z działaniami niepożądanymi (atrofia skóry, teleangiektazje), stopniowym zmniejszeniem efektywności w miarę czasu trwania terapii (zjawisko tachyfilaksji) lub objawami ogólnymi, jak zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza.**

Takrolimus został po raz pierwszy wyizolowany w 1984 roku z metabolitów produkowanych przez bakterię *Streptomyces tsukubaensis*. Od jego pierwszego zastosowania w Japonii w 1999 roku, lek jest aktualnie zarejestrowany do leczenia AZS w ponad 75 krajach na całym świecie<sup>[1]</sup>. W Polsce takrolimus jest dostępny w formie maści o dwóch stężeniach – 0,03% oraz 0,1%. Lipofilne właściwości maści zapewniają lepsze wchłanianie leku oraz nadają dodatkowe właściwości natłuszczające, co jest istotne w terapii AZS. Dwa stężenia substancji czynnej pozwalają natomiast na większą indywidualizację terapii, dostosowanie do nasilenia choroby i tolerancji pacjenta<sup>[2]</sup>.

### Takrolimus w wytycznych leczenia AZS

Najbardziej aktualne wspólne stanowisko europejskich towarzystw dermatologicznych i alergologicznych opublikowane na łamach *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*<sup>[3]</sup> oraz stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego<sup>[4]</sup> podkreśla:

- istotną rolę takrolimusu w terapii miejscowej atopowego zapalenia skóry oraz profilaktyce nawrotu zmian skórnych (terapia proaktywna);

- skuteczność leku u pacjentów z AZS leczonych zarówno krótkoterminowo, jak i długoterminowo;
- bezpieczeństwo stosowania przez wiele miesięcy, nawet w terapii wrażliwych okolic skóry – twarzy, okolic wyprzenionych, narządów moczowo-płciowych.

### Mechanizm działania takrolimusu w AZS

Atopowe zapalenie skóry wynika ze złożonych interakcji pomiędzy uszkodzoną barierą naskórkową, zaburzeniami immunologicznymi a czynnikami środowiskowymi<sup>[5]</sup>. Skuteczność takrolimusu w AZS wynika z jego wielokierunkowego działania na poszczególne mechanizmy patogenetyczne choroby.

### Stan zapalny

Zmniejszenie stanu zapalnego jest podstawowym mechanizmem działania inhibitorów kalcyneuryny. Lek wiąże się z obecną w cytoplazmie limfocytu cząsteczką makrofiliny-12 (siła wiązania takrolimusu z makrofiliną jest trzykrotnie większa niż w przypadku drugiego miejscowego inhibitora kalcyneuryny – pimekrolimusu). Powstały kompleks przez zablokowanie aktywności kalcyneuryny, hamuje ekspresję genów dla cytokin prozapalnych w tym interleukiny-2, interleukiny-4, czynnika martwicy nowotworów oraz interferonu- $\gamma$ . W konsekwencji dochodzi do supresji odpowiedzi limfocytów T i zależnych od nich komórek układu odpornościowego. W szerokim spektrum immunosupresyjnego działania takrolimusu znajduje się również hamowanie aktywacji neutrofilii, zmniejszenie uwalniania mediatorów przez komórki tuczne, bazofile i eozynofile oraz indukcja apoptozy komórek Langerhansa<sup>[1,6]</sup>.

### Bariera naskórkowa

Uszkodzenie bariery naskórkowej jest jedną z najbardziej charakterystycznych cech AZS, dlatego jej odbudowa stanowi kluczowy cel leczenia tego schorzenia, a dodatkowo zapobiega nawrotom choroby<sup>[7]</sup>. W trakcie 4. tygodni stosowania takrolimusu powoduje odbudowę bariery naskórkowej i zwiększenie stopnia nawilżenia skóry. Porównywany w tym samym badaniu miejscowy glikokortykosteroid – walerian betametazonu – związany był z uszkodzeniem właściwości bariery i zmniejszeniem stężenia naturalnego czynnika nawilżającego, pomimo działania przeciwzapalnego<sup>[8]</sup>. Kyllönen i wsp. wykazali, że stosowanie 0,1% takrolimusu wiązało się ze zwiększeniem syntezy kolagenu, prowadząc do poprawy grubości skóry i zmniejszenia atrofii wywołanej wcześniejszym zastosowaniem glikokortykosteroidów<sup>[9]</sup>.

### Świąd

Świąd stanowi jeden z najbardziej charakterystycznych objawów atopowego zapalenia skóry<sup>[10]</sup>. Takrolimus, zmniejszając uczucie świądu i czynność drapania, przyspiesza wygojenie się zmian skórnych, poprawia jakość życia i snu u pacjentów z AZS<sup>[11]</sup>. Mechanizm przeciwswiądowego działania takrolimusu obejmuje bezpośrednią desensytyzację skórnych neuronów czuciowych oraz zmniejszenie stężenia wpływających na stan zapalny i włókna nerwowe neuropeptydów (m.in. substancji P, neurotrofyny-3) i cytokin (interleukina-31)<sup>[11,12]</sup>.

### Mikrobiom

Wprowadzenie nowoczesnych metod molekularnych pozwoliło na znaczne poszerzenie wiedzy na temat mikrobiomu oraz jego roli w fizjologii i patologii skóry. Coraz więcej uwagi poświęca się różnorodności

i odpowiedniemu stosunkowi liczby poszczególnych grup drobnoustrojów. Dysbioza stanowi kolejny ważny czynnik w patogenezie AZS<sup>[12]</sup>. Wstępne wyniki badań wskazują, że stosowanie miejscowego takrolimusu w AZS, może odwracać niekorzystne zmiany w mikrobiomie skóry. Po 4. tygodniach terapii takrolimusem stwierdzono zwiększenie ilości komensalnych gatunków mikroorganizmów<sup>[13]</sup>.

### Skuteczność takrolimusu w AZS

Takrolimus zarejestrowany jest w Polsce w terapii umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry, zarówno w ostrej fazie choroby (leczenie krótkotrwałe lub długotrwałe przerywane), jak i w leczeniu podtrzymującym. Preparat 0,1% przeznaczony jest dla dorosłych i młodzieży, natomiast 0,03% dodatkowo dla dzieci od 2. roku życia.

Wieloletnie doświadczenia z miejscowym stosowaniem takrolimusu znajdują potwierdzenie w znacznej ilości badań klinicznych. Metaanaliza Cochrane obejmująca 20 badań, w których łącznie wzięło udział 5 885 pacjentów (dorosłych i dzieci z AZS) jednoznacznie wskazuje na wysoką skuteczność takrolimusu. Poza badaniami kontrolowanymi placebo, takrolimus (szczególnie 0,1%) okazał się bardziej skuteczny w porównaniu do słabej mocy glikokortykosteroidów i równie skuteczny jak średniej mocy miejscowe kortykosteroidy, przy zdecydowanie lepszym profilu bezpieczeństwa i możliwości zastosowania na twarz czy okolice wyprzenia<sup>[14]</sup>. Takrolimus w stężeniu 0,1% charakteryzuje się także większą skutecznością od drugiego inhibitora kalcyneuryny stosowanego miejscowo – pimekrolimusu<sup>[14]</sup>. W bezpośrednim porównaniu obu leków (badanie „head to head”) takrolimus wykazał po 3. tygodniach większą redukcję wartości EASI (jeden ze wskaźników nasilenia AZS) niż pimekrolimus. Różnica ta utrzymała się do końca

badania (średni procent redukcji EASI wynosił 57% w grupie leczonej takrolimusem i 39% w grupie otrzymującej pimekrolimus)<sup>[15]</sup>.

Terapia proaktywna AZS polega na stosowaniu takrolimusu po ustąpieniu zmian skórnych 2 razy w tygodniu przez okres do 12. miesięcy<sup>[4]</sup>. Wśród pacjentów stosujących terapię proaktywną wykazano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń i wydłużyło okresy remisji<sup>[16]</sup>.

Skuteczna terapia AZS z zastosowaniem miejscowego takrolimusu przyczynia się nie tylko do poprawy w zakresie zmian skórnych, ale również poprawia jakość życia pacjentów, zmniejsza nasilenie świądu, poprawia jakość snu i może wpływać na objawy ze strony układu oddechowego i stężenie IgE we krwi<sup>[3]</sup>.

### Bezpieczeństwo takrolimusu w AZS

Takrolimus charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Do najczęstszych działań niepożądanych należy uczucie pieczenia, które ustępuje wraz z czasem stosowania leku. Objaw ten częściej występuje u dorosłych, pojawia się w ciągu 5 minut i trwa zazwyczaj do godziny. Nasilenie i czas trwania pieczenia zmniejszają się z kolejnymi aplikacjami leku, co najprawdopodobniej związane jest z poprawą bariery naskórkowej<sup>[14,17]</sup>.

W porównaniu do miejscowych preparatów glikokortykosteroidów alergia kontaktowa na inhibitory kalcyneuryny występuje bardzo rzadko. Dodatkowo większość raportowanych przypadków dotyczyła podłoża pimekrolimusu (alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, glikol polipropylenowy), a nie bezpośrednio cząsteczki leku<sup>[18-19]</sup>.

Wchłanianie takrolimusu z powierzchni skóry do krążenia ogólnego jest minimalne, ze względu na dużą cząsteczkę leku, co potwierdzają badania farmakokinetyczne u dzieci i dorosłych<sup>[20]</sup>.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) nadały miejscowym preparatom zawierającym inhibitory kalcyneuryny specjalne ostrzeżenie (tzw. *black box warning*), mówiące o potencjalnym ryzyku rozwoju nowotworów złośliwych, co oparte było na obserwacjach pacjentów po przeszczepie leczonych ogólnie inhibitorami kalcyneuryny. Aktualne wytyczne najważniejszych towarzystw dermatologicznych i alergologicznych podkreślają, że dane kliniczne obejmujące badania retrospektywne, jak i prospektywne, prowadzone na dużych liczebnie grupach pacjentów dorosłych i pediatrycznych, nie wskazują na istnienie związku pomiędzy stosowaniem miejscowych inhibitorów kalcyneuryny a nowotworzeniem<sup>[2-3]</sup>.

## Podsumowanie

Takrolimus charakteryzuje się szerokim spektrum działania immunosupresyjnego. Jego krótko-, jak i długoterminowa skuteczność potwierdzone zostały w badaniach klinicznych. Ponadto proaktywna terapia z zastosowaniem takrolimusu znacząco zmniejsza częstość zaostreżeń zmian skórnych. Biorąc pod uwagę wielokierunkowy mechanizm działania leku, skuteczność terapii, możliwość zastosowania na skórę twarzy, okolic wyprzeniowych i narządów moczowo-płciowych oraz dobry profil bezpieczeństwa takrolimus stanowi optymalny wybór leczenia atopowego zapalenia skóry.

## Piśmiennictwo:

1. Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, Furue M. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):233-238.
2. Remitz A, De Pita O, Mota A, Serra-Baldrich E, Varkiris E, Kapp A. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(12):2074-2082.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T i wsp. 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):657-682.
4. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A i wsp. 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. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(4):239-49.
5. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):34-41.
6. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(3):165-169.
7. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):464-474.
8. Danby SG, Chittock J, Brown K, Albenali LH, Cork MJ. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):914-921.
9. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150(6):1174-1181.
10. Pavlis J, Yosipovitch G. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):319-332.
11. Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S i wsp. A randomized, open-label, multicenter trial of topical tacrolimus for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2012;24(2):144-150.
12. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019;8(4):pii: E444.
13. Wongpiyabovorn J, Soonthornchai W, Wilantho A i wsp. Effect of tacrolimus on skin microbiome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2019 [w druku].
14. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD009864.
15. Fleischer AB Jr, Abramovits W, Breneman D, Jaracz E; US/Canada tacrolimus ointment study group. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(3):151-157.
16. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G i wsp. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63(7):742-750.
17. Seo SR, Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Disrupted Skin Barrier is Associated with Burning Sensation after Topical Tacrolimus Application in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(8):957-958.
18. Neczyporenko F, Blondeel A. Allergic contact dermatitis to Elidel cream itself? *Contact Dermatitis.* 2010;63(3):171-172.
19. Shaw DW, Eichenfield LF, Shainhouse T, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):962-965.
20. Krueger GG, Eichenfield L, Goodman JJ, Krafchik BR, Carlin CS, Pang ML, Croy R, Holm ME, Jaracz E, Sawamoto T, Keirns J. Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(2):185-193.



lek. Łukasz Ordynowski,  
spec. radiologii i diagnostyki obrazowej  
Ordynowski Medycyna Estetyczna w Krakowie

# Odtworzenie symetrii ust z użyciem stabilizowanego kwasu hialuronowego w przypadku naczygniaka wargi dolnej

**Naczygniak (łac. angioma) to łagodny guz wywodzący się z komórek endotelium, składający się z nieprawidłowo rozszerzonych oraz krętych naczyń. Etiologia tych zmian jest niejasna – mogą występować rodzinie, co mogłoby wskazywać na podłoże genetyczne, rzadziej występują podtypy złośliwe. W różnicowaniu należy uwzględnić malformacje naczyniowe.**

Kryteria podziału naczygniaków można oprzeć o typ naczyń (tętnicze, żyłne, włóśniczkowe), prędkości przepływu, obecnego w nich płynu (limfatyczne, krwionośne) oraz pochodzenia (nabyte, wrodzone). Ponad 60% naczygniaków wykazuje predylekcję do regionu głowy i szyi, 25% do tułowia, a około 15% do kończyn.

Diagnostyka zmian naczyniowych, które nie są powierzchowne, opiera się na badaniu USG, tomografii komputerowej z kontra-

stem, rezonansie magnetycznym lub angiografii. Część zmian ma tendencję do samodzielnej inwolucji. Jeśli dzieje się inaczej leczenie obejmuje chirurgiczną resekcję, leczenie laserowe lub krioterapię.

Opisywany poniżej przypadek to kobieta z naczygniakiem wargi dolnej po stronie prawej o wielkości „zaszytej” oliwki (zmiana uwypuklała zarówno czerwoną część wargi, jak i wewnętrzzną stronę śluzówki). Zmiana została zidentyfikowana przez pacjentkę w 2013 r.

Tab. 1. Przykładowy podział naczygniaków.

| Zmiany niezłośliwe                        | Zmiany złośliwe                |
|-------------------------------------------|--------------------------------|
| Naczygniak płaski                         | Śródbłonak krwionośny złośliwy |
| Naczygniak włóśniczkowy                   |                                |
| Naczygniak jamisty                        | Mięsak Kaposiego               |
| Naczygniak limfatyczny                    |                                |
| Naczygniak gwiaździsty                    | Obłoniak złośliwy              |
| Obłoniak, kłębczak, ziarniniak naczyniowy |                                |



**Ryc. 1.** Pacjentka z naczyńniakiem wargi dolnej (A), stan po zastosowaniu 2 ml stabilizowanego kwasu hialuronowego (B), stan po zastosowaniu kolejnego mililitra (C), efekt po ostatnim zabiegu korekcyjnym z użyciem 1 ml kwasu (D). Do zabiegów użyto produkty Stylage.

Pacjentka poddała się dwukrotnej próbie krioterapii naczyńniaka na przełomie 2014/2015 r. Po pierwszej próbie pacjentka oceniła, iż zmiana w przeciągu kilku tygodni zaczęła wykazywać tendencję do większej ekspansji i paradoksalnie powiększyła się o około 20%. Po kolejnej próbie efektem finalnym było zwiększenie się zmiany o kolejne 10%, w związku z czym zaniechano dalszych prób mrożenia.

W momencie, w którym pacjentka trafiła do gabinetu (Ryc. 1A) zmiana nie ulegała krwawieniom, jednakże ze względu na swój rozmiar i ciężar powodowała dużą zmianę w symetrii twarzy, a w trakcie mówienia zbaczanie ust na prawą stronę. Pacjentka oceniała te następstwa jako wysoce krępujące i niekomfortowe.

W grudniu 2015 roku po przeprowadzeniu wywiadu podjęto decyzję o próbie wyrównania symetrii ust w oparciu o preparat z kwasem hialuronowym Stylage L z gamy produktów Stylage o różnych właściwościach

reologicznych, w tym Stylage Special Lips, S, M, L, XL oraz XXL. Typowymi produktami do tej okolicy są preparaty Stylage Special Lips oraz Stylage M. W tym jednak przypadku, ze względu na wysoce wytwórczy charakter zabiegu, wykorzystano niestandardowo preparat Stylage L, gdyż charakteryzuje się większą zdolnością unoszenia tkanek, co miało znaczenie w tym konkretnym przypadku.

Pierwszy zabieg (Ryc. 1B) z użyciem 2 ml preparatu został przeprowadzony w grudniu 2015 r. Dolna warga w pobliżu linii środkowej została uzupełniona za pomocą kaniuli (25G, długości 5cm), a kontur wargi górnej na pomocą igły 31G.

W styczniu 2016 r. został dołożony kolejny mililitr, aby nadać objętość wardze górnej i zbliżyć ją rozmiarem do dość już wydętnej wargi dolnej (Ryc. 1C). W 2018 r. miał miejsce ostatni zabieg korekcyjny z użyciem 1 ml w celu ostatecznego wyrównania różnicy w objętości przylegających do naczyńniaka



**Ryc. 2.** Efekt odtworzenia symetrii ust z użyciem stabilizowanego kwasu hialuronowego w przypadku naczyniaka wargi dolnej, przed zabiegiem (A), po 3 zabiegach (B).

pozostałych kwadrantów ust (Ryc. 1D).

Kontrola we wrześniu 2019 roku wskazuje na pełną i satysfakcjonującą korektę ust, bez potrzeby kontynuowania terapii kwasem hialuronowym. Efekt finalny to pełne, wydętne i mocno zarysowane usta bez tendencji do zbaczania w trakcie codziennych czynności i mówienia.

Ostateczny, okazały rozmiar ust był do przewidzenia zważywszy na wielkość zmiany wyjściowej, jednak cechy morfologiczne twarzy, takie jak szerokie, wydętne kości policzkowe, wyraźne oczy wraz z mocno zaznaczonymi łukami brwiowymi, nos z relatywnie szerokim ułożeniem skrzydełek oraz szerokość żuchwy, były wystarczającą podstawą, aby usankcjonować znacznie powiększone usta bez zaburzenia proporcji twarzy.

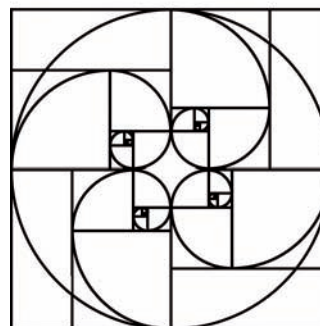
Pragnę zwrócić uwagę na 2 aspekty powyższego przypadku. Po pierwsze trwałość podanego preparatu. Całość przemian obejmuje czas 4 lat, a niektóre strefy (jak np. okolica naczyniaka w wardze dolnej) były wypełnione praktycznie jednokrotnie w 2015 r.

Dodatkowy aspekt to możliwość korzystania z pełnej gamy preparatów Stylage, które przy odpowiednim dobraniu gęstości, techniki oraz głębokości podania sprawdzą

się nie tylko w celach czysto estetycznych, lecz także jako pewne, przewidywalne i bezpieczne narzędzie w zabiegach rekonstrukcji.

Dzięki temu i podobnym przypadkom, mam nadzieję, że poszerzone zostanie pole wskazań do użycia kwasu hialuronowego w modelowaniu twarzy i uzupełnianiu ubytków tkankowych w przypadku rekonstrukcji zmian wrodzonych oraz nabytych o charakterze pourazowym i powypadkowym.

**ORDYNOWSKI**



**MEDYCINA ESTETYCZNA**



dr n. med. Elżbieta Kłuszo  
lek. Sylwia Cyran-Stemplewska  
prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Kręcisiz

Klinika Dermatologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach  
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. nadzw. Beata Kręcisiz

## Preparat zawierający połączenie kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w postaci piany stosowany w leczeniu miejscowym łuszczycy – prezentacja przypadku

**Łuszczycą to przewlekła, zapalna, mediowana immunologicznie choroba, która może zajmować różne regiony ciała. Najczęstszą postacią choroby jest łuszczycą plackowata odpowiadająca za 85-90% wszystkich przypadków<sup>[1]</sup>. Jakkolwiek okolice predylekcyjne dla zmian łuszczycowych to wyprostne powierzchnie przedramion i podudzi, łokcie, kolana, pośladki i głowa owłosiona, to łuszczycą może dotyczyć każdej innej okolicy ciała.**

Szacuje się, że u 70-80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wystarczające jest u nich jedynie leczenie miejscowe. U pozostałych pacjentów konieczne jest zastosowanie terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii<sup>[2]</sup>. Najbardziej problematyczne lokalizacje łuszczycy tzw. „*difficult-to-treat psoriasis*” (lokalizacje trudne do leczenia) to: głowa owłosiona, twarz, paznokcie, dłonie, podeszwy oraz okolice wyprzeniowe i genitalne, a także grzbiety rąk<sup>[3]</sup>.

Terapeutyczne cele w łuszczycy to zmniejszenie lub ustąpienie objawów klinicznych, zredukowanie ryzyka chorób współtowarzyszących i poprawa jakości życia u pacjentów<sup>[4]</sup>.

W terapii miejscowej najczęściej stosuje się kalcypotriol w połączeniu z betametazonem, głównie ze względu na synergizm dzia-

łania przeciwłuszczycowego, szybki efekt i małe ryzyko podrażnień<sup>[2]</sup>. Aktualnie dostępna jest nowa formuła kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu 50 mcg/g + 0,5 mg/g – aerozolowa piana na skórę (Cal/BD) zarejestrowana dla dorosłych pacjentów z łuszczycą<sup>[5]</sup>. Jest to bezalkoholowa, aerozolowa formuła piany, w której składniki aktywne rozpuszczają się w mieszaninie lotnych substancji (butan i eter dimetylowy), tworząc stabilny, przesycony roztwór. W momencie aplikacji leku na skórę, propelenty, które działają na składniki aktywne jak rozpuszczalnik, ulegają odparowaniu. Całkowicie rozpuszczone składniki aktywne w postaci niekrystalicznej, pozostają na skórze zdolne do penetracji. Zjawisko to znane jest pod nazwą supersaturacji<sup>[6]</sup>. Taka formuła leku zapewnia mu zwiększoną penetrację do

skóry i lepszą dostępność biologiczną, co skutkuje większą efektywnością oraz zadowoleniem pacjenta i w porównaniu do formuł maściowych i żelowych, zwiększa szansę na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich.

Skuteczność Cal/BD piany została wykazana w badaniach klinicznych rejestracyjnych. Leczenie aerozolem pianą dało statystycznie znacznie wyższy odsetek pacjentów osiągniętych zmodyfikowany wskaźnik ciężkości choroby mPASI75. Dodatkowo poprawiła się jakość życia oceniana wskaźnikiem DLQI w porównaniu z komparatorem Cal/BD w formie żelu i w formie maści, jak również w porównaniu z samym podłożem aerozolowym<sup>[7-10]</sup>. W piśmiennictwie obecne są też prace obserwacyjne z codziennej praktyki klinicznej oceniające Cal/BD, które potwierdzają doskonale właściwości nowego preparatu<sup>[11-13]</sup>.

Przedstawiamy przypadek pacjentki z łuszczycą (od umiarkowanej po ciężką), oczekującej na włączenie leczenia biologicznego, u której zastosowano preparat Cal/BD w pianie, na szczególną lokalizację, tj. okolice odsłonięte – powierzchnie grzbietowe rąk i przedramiona. Pacjentka wyraziła pisemną zgodę na publikację jej przypadku i publikację zdjęć zmian skórnych.

### Opis przypadku

Pacjentka w wieku 61 lat. Wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy dodatni. Łuszczyca od 42 roku życia. Łuszczycowe zapalenie stawów od 50 roku życia. Po nefrektomii z powodu raka nerki w 2003 r., po zakończonym leczeniu onkologicznym ponad 5 lat temu, z otyłością BMI 44, 63, cukrzycą typu II, nadciśnieniem tętniczym, depresją, po adrenalectomii prawostronnej z powodu gruczolaka nadnercza w 2004 r. W związku z licznymi schorzeniami towarzyszącymi pacjentce, stosuje ona terapie: *telmisartan*, *citronil*, *glibetic*, *contix*. W wywiadzie

podaje stosowanie terapii miejscowych glikokortykosteroidami, lekami keratolitycznymi, emolientami, a ze względu na zajęcie ponad 10% powierzchni skóry, miała wprowadzone terapie ogólnoustrojowe: metotrexat 20 mg/tydz. p.o. przez 2 lata od 2007 do 2009 r.

Acytretyna 35 mg/dobę: od października 2016 do marca 2017 r., ustekinumab 90 mg s.c. zgodnie z ChPL w okresie od listopada 2016 do maja 2018 r. W maju 2018 r. nastąpiła utrata odpowiedzi na ustekinumab, zdecydowano o zmianie leku na adalimumab, pacjentka jednak nie podjęła leczenia biologicznego, gdyż w międzyczasie doszło do remisji zmian skórnych (okres letni – przyczyną była najprawdopodobniej ekspozycja na słońce). Następnie pojawiły się przeciwwskazania do leczenia biologicznego: spastyczne zapalenie oskrzeli, leczone antybiotykami (październik-listopad 2018 r.).

W marcu 2019 r. pacjentka ponownie była kwalifikowana do leczenia biologicznego, ale włączenie leczenia odroczone ze względu na konieczność wycięcia podejrzanego znamienia na głowie owłosionej. Uzyskano wynik histopatologiczny – znamię błękitne. W tym czasie nasiliły się zmiany łuszczycowe. Obserwowano blaszki rumieniowe z miernym naciekiem i średnio obfitą łuską głównie na kończynach górnych i dolnych, a także rozsiane na plecach, dekolcie, głowie owłosionej. PASI 11,5 BSA 17,5 DLQI 23.

Szczególny problem stanowiły zmiany łuszczycowe na powierzchniach grzbietowych rąk i przedramion (Ryc. 1A, 2A). Chora odczuwała duży dyskomfort i skrzepowanie związane z taką lokalizacją zmian łuszczycowych. Z tego powodu zalecono Cal/BD w pianie na odsłonięte okolice: grzbiety rąk i wyprostne powierzchnie przedramion raz dziennie przez 4 tygodnie. Po tym czasie leczenia uzyskano znaczącą redukcję zmian łuszczycowych w obrębie



**Ryc. 1.** Efekt leczenia pacjentki z łuszczycą preparatem Cal/BD w postaci piany, przedramię przed leczeniem (A), przedramię po leczeniu (B).

leczonych okolic (Ryc. 1B, 2B), szybkie ustąpienie świądu, dyskomfortu. Pacjentka podkreślała, że Cal/BD w postaci piany łatwo się aplikował, szybko wchłaniał się z powierzchni skóry i nie stwarzał problemów natury kosmetycznej. Uzyskane efekty lecznicze były bardzo satysfakcjonujące i w odczuciu pacjentki niespotykane po dotychczasowych kuracjach miejscowych. Tolerancja leczenia bardzo dobra. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych. Pacjentka doceniła wpływ leczenia miejscowego na poprawę jej codziennego funkcjonowania i zmniejszenie stresu związanego z obecnością zmian skórnych w widocznych okolicach.

### Dyskusja

Zgodnie z wytycznymi polskich ekspertów połączenie kalcipotriolu z dipropionianem betametazonu jest leczeniem rekomendowanym w przypadku wskazań do terapii miejscowej łuszczycy i może być zastosowane jako leczenie pierwszej linii<sup>[2]</sup>. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego nowej formuły Cal/BD – aerozolowej piany na skórę, potwierdza jej wysoką skuteczność i dużą użyteczność w leczeniu pacjentów

z łuszczycą. Wskazania, w których zastosowanie Cal/BD może przynieść dobry efekt terapeutyczny to:

- Łuszczyca lekka do umiarkowanej – leczenie pierwszej linii w przypadku wskazań do terapii miejscowej.
- Łuszczyca lekka do umiarkowanej po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu lub po utracie skuteczności leczenia steroidami miejscowymi o wysokiej potencji, w tym w połączeniu z kalcypotriolem.
- Łuszczyca lekka do umiarkowanej po wcześniejszej długiej i nieskutecznej w pełni terapii ogólnej i terapiach konwencjonalnych.
- Łuszczyca umiarkowana do ciężkiej leczona terapiami ogólnoustrojowymi w tym lekami biologicznymi, gdy nie udało się osiągnąć „zupełnie czystej lub prawie zupełnie czystej skóry”. Terapia łączona „resztkowych” zmian łuszczycowych.
- Łuszczyca umiarkowana do ciężkiej, gdy są przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnoustrojowych<sup>[13]</sup>.

Prezentowana pacjentka ma liczne obciążenia internistyczne i historię niepowodzeń



**Ryc. 2.** Efekt leczenia pacjentki z łuszczycą preparatem Cal/BD w postaci piany, ręce przed leczeniem (A), ręce po leczeniu (B).

po kilku terapiach konwencjonalnych i terapii biologicznej. Należy więc do grupy „trudnych do leczenia pacjentów”. Kwalifikacja do leczenia biologicznego wymagała wyjaśnienia wielu problemów klinicznych, co spowodowało wydłużenie czasu do zastosowania leku biologicznego.

Obecność zmian łuszczycowych na powierzchniach grzbietowych rąk powodowała duży dyskomfort i wymagała szybkiej interwencji. Wybór preparatu Cal/BD w pianie okazał się bardzo trafny. Szybki efekt terapeutyczny i dobre właściwości kosmetyczne przyczyniły się do systematycznej aplikacji leku. Chora podkreślała, że lek w postaci piany łatwo nakładał się na skórę, nie pozostawiał „tłustego filmu” na jej powierzchni i był lepiej przez nią akceptowany niż maści lub żele. Te właściwości mogą mieć wpływ na lepsze przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich<sup>[14,15]</sup>.

Doskonałe właściwości kosmetyczne i łatwość stosowania podkreślane są w badaniu klinicznym fazy 3 PSO-ABLE. Uczestnicy badania byli wysoce usatysfakcjonowani efektami leczenia i nie widzieli problemów w kontynuacji terapii. Co więcej, byli bardziej za-

dowoleni ze stosowania Cal/BD piany niż z innych dotychczasowych terapii miejscowych<sup>[10]</sup>.

Szczególne lokalizacje łuszczycy są dużym wyzwaniem terapeutycznym. Dzięki dostępności nowej formuły znanego połączenia dwóch substancji czynnych zyskujemy możliwość podolania temu wyzwaniu.

Piśmiennictwo:

1. Griffiths C.E., Barker J.N.: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370:263-71.
2. Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna. *Przegląd Dermatol*, 2018, 105, 225-243.
3. Sánchez-Regaña M.: *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2014, 105(10), 923-934.
4. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., et al.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European

- consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
5. LEO Pharma. Enstilar (calcipotriene and betamethasone dipropionate) foam: US prescribing information. 2015. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207589s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207589s000lbl.pdf). Accessed on Oct 2018.
6. Lind M., Nielsen K.T., Schemper L.H., Nørremark K., Eriksson A.H., Nørsgaard H., Pedersen B.T., Petersson K.: Supersaturation of Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate in a Novel Aerosol Foam Formulation for Topical Treatment of Psoriasis Provides Enhanced Bioavailability of the Active Ingredients. *Dermatol. Ther.* 2016;6(3): 413-425.
7. Koo J., Tying S., Werschler W.P., et al.: Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris: a randomized Phase II study. *J Dermatolog Treat.* 2016;27: 120-127.
8. Lebwohl M., Tying S., Bukhalo M., et al.: Fixed combination aerosol foam calcipotriene 0.005% (Cal) plus betamethasone dipropionate 0.064% (BD) is more efficacious than Cal or BD aerosol foam alone for psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, multicenter, three-arm, Phase II study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9:34-41.
9. Leonardi C., Bagel J., Yamauchi P., et al.: Efficacy and safety of calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam in patients with psoriasis vulgaris: a randomized Phase III study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:1468-1477.
10. Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., 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.
11. J. Wu, K.A. Veverka, M. Lu, A.W. Armstrong.: Real-world experience of calcipotriene and betamethasone dipropionate foam 0.005%/0.064% in the treatment of adults with psoriasis in the United States. *J Dermatol. Treatment.* 2019;30, 454-460.
12. Bagel J., Zapata J., Nelson E., et al.: An open-label, observational study evaluating calcipotriene 0.005%/betamethasone dipropionate 0.064% foam in psoriasis patients being treated with biologic agents. 2018 AAD Annual Meeting, San Diego, CA, February 16-20. Poster 6239. 2018.
13. Pinter A., Thormann H., Angeletti F., Jalili A.: Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: case series and review of the literature. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2018;11, 451-459.
14. Housman T.S., Mellen B.G., Rapp S.R., Fleischer A.B., Jr., Feldman S.R.: Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles: a quantitative assessment of vehicle preference. *Cutis.* 2002;70(6):327-332.
15. Stein Gold L.F.: Topical Therapies for Psoriasis: Improving Management Strategies and Patient Adherence. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35(2 Suppl 2):S36-44; quiz S45.



lek. Joanna Kręczyńska

lek. Igor Bednarski

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

## Leki biorównoważne – wyzwanie i szansa w walce z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów

**Ostatnie lata przyniosły dynamiczny rozwój w obrębie wielu dziedzin medycyny, pozwalając na wprowadzenie innowacyjnych metod diagnostyki i leczenia. Pojawienie się na rynku nowych grup leków zrewolucjonizowało proces leczenia oraz znacząco poprawiło rokowanie w przypadku wielu chorób, także w dziedzinie dermatologii, która od lat mierzy się z wyzwaniem prowadzenia terapii łuszczycy.**

Łuszczyca jest chorobą układową, o charakterze przewlekłym i nawracającym, zaliczaną do grupy chorób autoimmunizacyjnych. Szacuje się, że dotyczy od 2 do 4% populacji (w Polsce choruje około miliona osób). Charakteryzuje się obecnością objawów skórnych pod postacią czerwono-brunatnych, płaskich grudek, dobrze odgraniczonych od otoczenia, ze złuszcządzającą się powierzchnią i tendencją do zlewania się. Nasilenie choroby jest bardzo zróżnicowane – od pojedynczych, niewielkich

wykwitów skórnych, po ciężką formę uogólnioną. Co trzeci chory z łuszczycą ma umiarkowaną lub ciężką jej postać, co oznacza, że zmiany skórne zajmują ponad 10% powierzchni ciała.

W przypadku 10-40% chorych rozwija się postać stawowa łuszczycy (łac. *psoriasis arthropatica*), zwana łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS). ŁZS ma kilka postaci i może obejmować wiele stawów, najczęściej międzypaliczkowe dalsze, rąk, stóp, krę-

gostupa i krzyżowo-biodrowe, może także objawiać się zapaleniem skóry czy paznokci. Przebieg choroby jest bardzo zmienny, łagodny lub ciężki, z okresami zaostrzeń i remisji. Z czasem prowadzi do zniekształceń w obrębie stawów i bardzo często do kalectwa.

Wielu pacjentów wymaga leczenia systemowego, ze względu na wieloletni lub ciężki przebieg choroby. U osób z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy zwykłej, ze współwystępującym ŁZS, a także w przypadku, gdy klasyczne leki okazały się nieskuteczne, źle tolerowane, gdy powodowały istotne działania niepożądane lub występowały przeciwwskazania do ich stosowania, przełomowe okazało się dopuszczenie do użytku medycznego leków biologicznych. Są one stosunkowo nową grupą leków i mogą występować jako przeciwciała monoklonalne, białka fuzyjne lub rekombinowane białka ludzkie. Obecnie wykorzystywane są w leczeniu wielu przewlekłych i ciężkich chorób, nie tylko autoimmunologicznych, takich jak łuszczyca, stwardnienie rozsiane, czy RZS, ale także nowotworowych i metabolicznych. Zawierają w sobie jedną lub więcej substancji czynnych, które wytwarzane są przez organizm żywy lub od takiego organizmu pochodzą. U pacjentów z łuszcycą i ŁZS mają korzystny wpływ na procesy immunologiczne, gdyż blokują działanie wybranych cytokin prozapalnych, które odpowiedzialne są za rozwój zmian skórnych i stawowych (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ).

W terapii łuszczycy oraz ŁZS z powodzeniem stosuje się takie preparaty jak etanercept, adalimumab, czy infliksymab, a wiele innych jest w fazie badań klinicznych. Te, które dotychczas zostały wprowadzone do użytku medycznego charakteryzują się większą szybkością działania, skutecznością oraz bezpieczeństwem w porównaniu z klasycznymi lekami, które do tej pory wykorzystywane były w terapii systemowej.

Pomimo zrewolucjonizowania terapii łuszczycy oraz ŁZS, leki te nie były możliwe do

zastosowania u wszystkich chorych, nie tylko ze względu na indywidualne przeciwwskazania, ale także z uwagi na wysoki koszt terapii, spowodowany ceną nowoczesnych leków, niemożliwą do pokrycia przez NFZ u wszystkich potrzebujących.

Kolejny przełom w leczeniu pacjentów dotkniętych łuszcycą oraz ŁZS nastąpił więc, gdy do użytku medycznego dopuszczone zostały tzw. leki biopodobne (biorównoważne). W Europie nazywane są lekami biopodobnymi (ang. *biosimilar*), natomiast w USA – bionastępczymi (ang. *follow-on biologics*). Rozpoczęcie ich produkcji stało się możliwe po wygaśnięciu dziesięcioletniego patentu i wyłączności na produkcję oryginalnych leków biologicznych (tzw. leków referencyjnych). Główną ich zaletą jest cena niższa o ok. 25-30%, co w oczywisty sposób przekłada się na możliwość zwiększenia dostępności do tego rodzaju terapii.

W Polsce historia leków biopodobnych rozpoczęła się w 2006 roku, kiedy to zatwierdzony został pierwszy z nich – somatotropina. Było to poprzedzone wprowadzeniem w UE w 2004 roku specjalnej procedury dopuszczania tych leków do obrotu. Od tego czasu UE, będąc pionierem w tworzeniu regulacji dotyczących leków biopodobnych, stała się również światowym liderem w ilości tych leków wprowadzonych na rynek. Zyskała także ogromne doświadczenie w zakresie ich stosowania oraz monitorowania bezpieczeństwa terapii.

Leki biopodobne należą do grupy leków biologicznych, a w procesie ich wytwarzania wykorzystywane są nowoczesne metody biotechnologiczne. Tworzone są na zasadzie bardzo wysokiego podobieństwa (jakości, bezpieczeństwa i skuteczności) do innych, istniejących już leków biologicznych, dopuszczonych do obrotu w UE. Posiadają tę samą substancję czynną co odpowiadające im leki referencyjne, jednak mogą się od nich nieznacznie różnić z powodu zależności od

producenta metod wytwarzania oraz z uwagi na samą naturę źródła biologicznego, z którego są wytwarzane. Proces produkcji podlega jednak ścisłym kontrolom, aby zagwarantować, że różnice te nie będą miały wpływu na sposób działania leku, jego skuteczność, czy bezpieczeństwo. Leki biorównoważne muszą więc spełnić te same rygorystyczne warunki, które stosuje się w przypadku leków referencyjnych, a ich podobieństwo do oryginalnego leku musi zostać wykazane na etapie badań technicznych oraz klinicznych. Sposób dawkowania oraz droga podania są takie same jak w przypadku leku referencyjnego. Podobnie jak leki referencyjne posiadają także naturalny zakres zmienności.

Leki biopodobne nie są jednak uznawane za leki odtwórcze, czyli generyczne. Od tradycyjnych leków różnią się wielkością, budową oraz naturą procesu produkcji. Leki generyczne wytwarzane są w drodze syntezy chemicznej, natomiast biopodobne uzyskuje się ze źródła biologicznego. Stąd stworzenie ich identycznych kopii, jak ma to miejsce w przypadku klasycznych leków generycznych, jest niemożliwe. Produkcja leków biopodobnych oraz ich zatwierdzenie trwają znacznie dłużej, a koszty badań i produkcji są kilkanaście razy wyższe niż w przypadku leków generycznych.

Wymogi prawne dotyczące dopuszczenia do obrotu leków biopodobnych są w UE bardzo rygorystyczne, stąd Europejska Agencja Leków (EMA) opracowała wytyczne naukowe, mające pomóc producentom leków w ich spełnieniu. Na przestrzeni lat wytyczne te zmieniały się i ewoluowały, wraz ze wzrostem doświadczenia w stosowaniu biosymilarów oraz postępem w dziedzinie biotechnologii i badań analitycznych. W trakcie ostatniej dekady UE zyskała dużą wiedzę oraz doświadczenie w stosowaniu biosymilarów, czego efektem są obowiązujące obecnie ścieżki rejestracji oraz wymagania niezbędne

do dopuszczenia tych leków do obrotu w państwach członkowskich.

Na terenie UE wszystkie leki oryginalne i biopodobne zatwierdza EMA, stosując tzw. procedurę scentralizowaną. W przypadku tych drugich podstawą zarejestrowania jest wykazanie biorównoważności względem leku referencyjnego. Za pomocą kompleksowych badań porównawczych należy wykazać, że lek oryginalny i biopodobny są do siebie tak podobne, że nie da się ich odróżnić w ujęciu statystycznym. Brak różnic dotyczy poziomu jakości, skuteczności w leczeniu danej choroby oraz profilu bezpieczeństwa, a więc najważniejszych kryteriów, zarówno dla lekarza jak i pacjenta. Chodzi więc o udowodnienie wyższości spodziewanych korzyści nad rozpoznanym ryzykiem w stosowaniu konkretnego leku. Kliniczne i niekliniczne badania porównawcze mają na celu wykluczenie różnic, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku biopodobnego.

Aby uzyskać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dany lek musi przejść kilka skomplikowanych i złożonych etapów, które w uproszczeniu można opisać następująco: w pierwszej kolejności prowadzi się ogólne badania jakości farmaceutycznej preparatu. Następnie rozpoczynają się badania porównawcze względem leku oryginalnego. Pierwszy ich etap to porównawcze badania jakości, gdzie ocenia się właściwości fizykochemiczne preparatu, a także jego aktywność biologiczną oraz farmakologiczną. Następnie prowadzi się porównawcze badania przedkliniczne – farmakodynamiczne i toksykologiczne. Trzeci krok to porównawcze badania kliniczne dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa, skuteczności, i immunogenności preparatu. Jako ostatni etap pozostaje stworzenie planu nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii. Szczegółowy opis wymaganych elementów określają zalecenia WHO i EMA.

Przy dopuszczaniu do obrotu leku biorównoważnego wykorzystuje się wiedzę dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa leku oryginalnego, która została zebrana podczas jego stosowania w praktyce klinicznej. Dzięki temu ilość wymaganych danych klinicznych w przypadku leków biorównoważnych jest mniejsza, co oznacza między innymi, że zdrowi ochotnicy i pacjenci nie muszą być poddawani po raz kolejny badaniom klinicznym, by udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność danego preparatu u ludzi.

Wszystkie powyższe dane dotyczące leku, który ma zostać dopuszczony do obrotu, analizowane są kolejno przez Komitet Naukowy ds. Leków Stosowanych u Ludzi (CHMP), Komitet Naukowy ds. Oceny Bezpieczeństwa (PRAC), przez unijnych ekspertów ds. leków biologicznych (*Biologics Working Party*), a także przez specjalistów w zakresie leków biopodobnych (*Biosimilar Working Party*). W oparciu o ich opinię oraz analizę dostarczonych danych EMA wydaje opinię naukową, która zostaje przesłana do Komisji Europejskiej. W ostatnim etapie KE wydaje pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu. Jest ono ważne dla wszystkich krajów członkowskich.

Należy także zwrócić uwagę, że zatwierdzenia przez odpowiedni organ rejestracyjny wymaga każda zmiana w procesie wytwarzania preparatu biorównoważnego. W zależności od przewidywanego wpływu tej zmiany na skuteczność, bezpieczeństwo i jakość leku, zleca się wykonanie odpowiedniego zakresu badań porównawczych, mających ten wpływ potwierdzić lub wykluczyć.

Istotne mogą okazać się jeszcze dwa aspekty poruszane podczas badań klinicznych przed dopuszczeniem leku do obrotu. Pierwszy z nich to immunogenność. Leki biologiczne zawsze bada się pod tym kątem. Wynika to z faktu, że cząsteczki białkowe występujące w biosymilarach mogą powodować ich immunogenność, co oznacza, że

mogą wywołać niepożądaną odpowiedź immunologiczną. Może ona objawiać się wczesnymi reakcjami pod postacią anafilaksji lub późnymi, takimi jak choroba surowicza. Może także mieć miejsce tworzenie przeciwciał neutralizujących lek, co spowoduje jego zmniejszoną skuteczność. W praktyce jednak jest to mało prawdopodobne, a sam fakt istnienia immunogenności leków biorównoważnych nie oznacza zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjentów. W zależności od wcześniejszej wiedzy na temat leku oryginalnego, modyfikuje się ilość oraz intensywność badań wykonywanych dla leków biorównoważnych w zakresie immunogenności. Jest ona także nadal monitorowana już po dopuszczeniu leku do obrotu.

Drugim istotnym aspektem, na który warto zwrócić uwagę jest ekstrapolacja. Oznacza ona, że jeżeli dla danego leku biorównoważnego udowodnimy wysokie podobieństwo względem leku referencyjnego oraz wykazemy, że zarówno jego skuteczność jak i bezpieczeństwo są porównywalne względem tego samego wskazania, to nie ma potrzeby wykonywania badań klinicznych odnośnie każdego z pozostałych zatwierdzonych wskazań dla leku referencyjnego. Dane można w tym wypadku ekstrapolować dla wszystkich wskazań, co pozwala ograniczyć ilość wykonywanych badań. Ekstrapolacja jest uznaną naukową zasadą i zawsze jest poparta dowodami naukowymi oraz doświadczeniem w stosowaniu i produkcji leków biorównoważnych. Pozwala to bez obaw przepisywać leki referencyjne i biorównoważne we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Warto też przypomnieć, że kontrola jakości i bezpieczeństwa leków biopodobnych nie kończy się z chwilą wydania pozwolenia na dopuszczenie ich do użytku. Są one oznaczone symbolem czarnego trójkąta, który oznacza, że dany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, zwłaszcza pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.

aesthetica

EMA nie wydaje zaleceń dotyczących zastępowalności, zamiany i zamienności leków referencyjnych lekami biopodobnymi. Zastępowalność rozumiana jako możliwości zamiany danego leku na inny (zakładając taki sam efekt kliniczny) w praktyce polega na zastąpieniu leku referencyjnego biopodobnym (lub na odwrót) albo zastąpienie jednego leku biopodobnego innym. Może to nastąpić w drodze zamiany, kiedy to lekarz podejmuje decyzję, kierując się tym samym zakresem terapeutycznym leku lub zamienności, kiedy inny lek równoważny jest wydawany w aptece bez konsultacji z lekarzem przepisującym.

Kwestie dotyczące zastępowalności, zamiany i zamienności pozostają do decyzji państw członkowskich UE, gdzie lokalne przepisy prawne regulują praktyki w zakresie przepisywania leków, a także zawierają wskazówki dla lekarzy, którzy podejmują decyzje terapeutyczne. W każdym państwie członkowskim UE działają urzędy właściwe, które udzielają informacji lekarzom w sytuacji wątpliwości dotyczących praktyki zastępowalności lub przepisywania leków. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych lekarze mogą także korzystać z informacji umieszczonych na stronie internetowej EMA, które obejmują ocenę naukową dokonywaną przez komitety naukowe tej instytucji.

Stanowisko Europejskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Szpitalnych (EAHP) w sposób bardziej bezpośredni określa swoje stanowisko względem wspomnianych zagadnień. Uznaje zastępowalność leków referencyjnych odpowiadającymi im lekami biorównoważnymi, a także zastępowalność jednego leku biorównoważnego innym, o ile pochodzą od tego samego leku referencyjnego. Pozytywnie ocenia praktykę zamiany dokonywaną przez lekarza przepisującego, w pewnych warunkach dopuszcza również zamiennosc na poziomie apteki. Kwestie dodatkowych regulacji pozostawia, podobnie jak EMA, do decyzji krajów członkowskich.

Zwraca jednak uwagę, że decyzja o zastępowalności powinna być podejmowana wspólnie przez lekarza, pacjenta, farmaceutę oraz inne upoważnione osoby.

Terapia lekiem biologicznym, w tym także biopodobnym, powinna być zawsze przepisana przez lekarza doświadczonego w tej formie prowadzenia terapii oraz przez niego nadzorowana na każdym etapie. Należy pamiętać, że przy wyborze konkretnego leku decyzje należy podejmować ostrożnie, ze szczególnym zwróceniem uwagi na historię choroby pacjenta. Każda natomiast decyzja dotycząca zmiany powinna być poprzedzona konsultacją z pacjentem, powinna też uwzględniać politykę danego państwa wobec przepisywania i stosowania leków biologicznych. Należy także pamiętać, że decyzja o zamianie leku referencyjnego na biorównoważny nie powinna następować automatycznie u każdego pacjenta, tylko z uwagi na niższe koszty lub wynik przetargu. W każdym przypadku decyzję o przestawieniu pacjenta na lek biorównoważny należy przeanalizować, bilansując możliwe ryzyko i korzyści, biorąc pod uwagę specyfikę leków biologicznych. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których odpowiedź na dotychczasową terapię lekiem referencyjnym jest bardzo zadowalająca. Decyzja ostatecznie należy do lekarza prowadzącego terapię, wymaga jednak wcześniejszej konsultacji z pacjentem oraz uważnej oceny dotychczasowego procesu leczenia.

Leki biopodobne stosowane w leczeniu łuszczycy i ŁZS, także przechodzą wspomnianą wyżej ścieżkę rejestracji, zanim zostaną dopuszczone do użytku medycznego. W leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym stosuje się wiele preparatów, z których najbardziej popularne to etanercept, infliksymab i adalimumab. Należą one do grupy inhibitorów ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNF). Etanercept zaliczany jest do białek fuzyjnych, natomiast

infliksymab i adalimumab to przeciwciała monoklonalne.

Etanercept we wskazaniach, oprócz leczenia łuszczycy plackowatej i ŁZS, posiada także leczenie RZS, wielostawowego zapalenia stawów, zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ciężkiej osiowej spondyloartropatii. Jest jedynym lekiem biologicznym w Polsce, który został zarejestrowany do leczenia łuszczycy u dzieci i młodzieży. Zazwyczaj jest dobrze tolerowany, a jako najczęstsze działania niepożądane występują niegroźne zmiany w miejscu wstrzyknięć podskórnych. Dostępny jest w postaci kilku preparatów – od roku 2000 jako Enbrel, czyli lek oryginalny, a w postaci leków biopodobnych jako Benepali (od 2016) oraz Erelzi (od 2017). Wszystkie trzy leki z powodzeniem wykorzystywane są w dermatologii.

Infliksymab także posiada wiele wskazań do zastosowania. Oprócz łuszczycy plackowatej i ŁZS wymienić można RZS, ZZSK, a także chorobę Leśniowskiego-Crohna, oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ostatnie dwa także u dzieci). Posiada w swojej strukturze mysi fragment, który może wywoływać reakcje nadwrażliwości o różnym nasileniu. Dostępny jest w postaci kilku preparatów do iniekcji dożylnych – jako lek referencyjny pod nazwą Remicade (od 1999 roku), a w postaci biorównoważnej jako Remsima (od 2013), Flixabi (od 2016), Inflectra oraz Zessly (od 2018).

Adalimumab posiada największą ilość zarejestrowanych wskazań – poza łuszczycą zwykłą oraz ŁZS są to: RZS, czynne wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, ZZSK, choroba Leśniowskiego-Crohna, WZJG, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych oraz zapalenie błony naczyniowej oka (także u dzieci i młodzieży). Stosowany jest w postaci iniekcji podskórnych. Działania niepożądane najczęściej wy-

stępują pod postacią niegroźnych odczynów miejscowych. Jako lek oryginalny został zarejestrowany w 2003 roku pod nazwą Humira, natomiast pod postacią leków biopodobnych jako Amgevita (2016), Cytelzo, Imraldi (2017), oraz Hulio, Hyrimoz i Halimatoz (2018).

W każdym przypadku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający przy EMA uznał przewagę korzyści nad rozpoznanym ryzykiem, a także po zapoznaniu się z wynikami badań stwierdził, że każdy z leków jest bardzo zbliżony pod względem struktury, czystości i aktywności biologicznej do leku referencyjnego i w taki sam sposób jest dystrybuowany w organizmie. EMA na swojej stronie internetowej zamieszcza wykaz wszystkich podjętych kroków proceduralnych oraz informacji naukowych związanych z zezwoleniem na dopuszczenie do obrotu dla danego leku. Publikuje także „Przegląd wiedzy na temat leku i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE”. Dodatkowo w ChPL znaleźć można informacje o podmiocie odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, numerze lub numerach tego pozwolenia oraz o dacie jego wydania i przedłużenia.

W leczeniu łuszczycy zwykłej oraz łuszczycowego zapalenia stawów, dotychczasowe praktyczne doświadczenie stosowania leków biorównoważnych wykazało dobre efekty. Ich zastosowanie polega na spojrzeniu na łuszczycę w szerszej perspektywie – nie tylko jak na zaburzenie hiperkeratotyczne, objawiające się konkretnymi zmianami na skórze, ale przede wszystkim jako na zaburzenie pracy układu immunologicznego, które jest zależne od cytokin prozapalnych. Leki biologiczne oraz ich leki następne – biosymilary, poprzez blokowanie działania tych cytokin korzystnie wpływają na przebieg procesów immunologicznych, co z kolei przekłada się na hamowanie rozwoju zmian skórnych i stawowych.

Prowadzenie badań klinicznych oraz obserwacja przebiegu leczenia u pacjentów, którzy przyjmują leki biorównoważne, pozwoliło zaobserwować i opisać wiele pozytywnych aspektów ich działania. Przede wszystkim następuje szybka poprawa kliniczna, co u chorych z łuszczycą oznacza znaczne zmniejszenie objawów skórnych, a u pacjentów z ŁZS złagodzenie dolegliwości bólowych i objawów zapalenia stawów. Badania obrazowe pokazują, że najprawdopodobniej następuje również hamowanie niszczenia stawów. Przekłada się to na znaczną poprawę samopoczucia oraz jakości życia chorych, przynosi także korzyści społeczne, gdyż pacjenci mogą znów angażować się w życie zawodowe, rodzinne i publiczne. Szybkość, skuteczność oraz bezpieczeństwo działania są większe, niż w przypadku leków, które dotychczas były wykorzystywane w terapii systemowej łuszczycy oraz ŁZS, są za to porównywalne z lekami referencyjnymi. Stosowanie leków biorównoważnych, poza niższymi kosztami prowadzenia terapii niż w przypadku leków oryginalnych, daje także dobre efekty (wykazane w wielu badaniach klinicznych oraz obserwacjach), poprawia rokowanie i jakość życia u chorych z łuszczycą oraz ŁZS. Pozwala także optymistycznie patrzeć w przyszłość leczenia biologicznego, które może stać się w niedalekiej przyszłości dostępne dla wszystkich potrzebujących.

Obecnie w Polsce dostęp do nowoczesnych terapii łuszczycy i ŁZS można uzyskać trzema drogami: pierwsza, najbardziej popularna, czyli w ramach prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia programów lekowych. Druga możliwość to leczenie biosymilarami w ramach projektów i badań klinicznych realizowanych przez konkretne ośrodki niezależnie – nie z ramienia NFZ. Jako trzecia droga pozostaje skorzystanie z leczenia biologicznego odpłatnie.

W większości zastosowań z uwagi na znaczące koszty dla systemu, terapie biolo-

giczne są dostępne w Polsce w ramach tzw. programów lekowych, prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia. Leczenie jest bezpłatnie prowadzone w wybranych jednostkach chorobowych i obejmuje ściśle zdefiniowaną grupę pacjentów. Decyzję, na wniosek lekarza placówki posiadającej kontrakt w tym zakresie, podejmuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego, powołany przez Prezesa NFZ. Włączenie pacjenta do programu lekowego jest długim i wymagającym procesem, nie zawsze zakończonym powodzeniem. Rygorystyczne warunki oraz fakt, że nie wszystkie ośrodki mają dostęp do tego typu leczenia sprawiają, że tylko niewielki odsetek pacjentów może otrzymać refundowane przez MZ leczenie. Zazwyczaj są to pacjenci w bardzo zaawansowanym stadium choroby, z towarzyszącymi licznymi powikłaniami i po kilku nieskutecznych próbach leczenia systemowego. Co zatem zrobić, jeżeli pomimo braku kwalifikacji do programu lekarz widzi realne szanse na znaczną poprawę stanu pacjenta przy zastosowaniu leczenia biologicznego?

W takim wypadku szansą dla pacjenta może być kwalifikacja do leczenia w ramach badań klinicznych, które są prowadzone w niektórych (również prywatnych) polskich ośrodkach, m.in. w Warszawie, Poznaniu, czy Łodzi. Pacjent odbywa w konkretnym ośrodku konsultację, na podstawie której podejmuje się indywidualną decyzję o możliwych i dostępnych metodach leczenia. Jeżeli pacjent spełnia kryteria włączenia do badania klinicznego (które różnią się od tych stawianych przez Ministerstwo Zdrowia i są zwykle mniej rygorystyczne), może otrzymać bezpłatne leczenie lekami biologicznymi (w tym także biorównoważnymi). Jest to rozwiązanie dla pacjentów, którzy nie mogą skorzystać ze wspomnianej terapii w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej, ze względu na rygorystyczne kryteria włączenia.

Leczenie biologiczne może być również finansowane przez samego pacjenta. Nie po-

woduje to jednak, że jest dostępne od ręki i dla każdego. Wymagane jest spełnienie kryteriów, w tym wypadku jednak są one oceniane indywidualnie przez lekarza lub zespół lekarzy i mogą zależeć od wielu czynników. Decydujące powinno być przekonanie lekarza, że w przypadku konkretnego pacjenta istnieje potencjalnie korzystne działanie takich leków. Niższy obecnie koszt terapii jest między innymi efektem wprowadzenia do użytku leków biopodobnych. Być może zatem w niedalekiej przyszłości stanie się ona bardziej dostępna i powszechna, a czynnik ekonomiczny nie będzie odgrywał decydującej roli przy podjęciu decyzji o tym rodzaju leczenia u pacjentów, którzy nie spełnią wymogów kwalifikacyjnych do finansowanych programów leczenia.

Już od momentu wprowadzenia do obrotu pierwszych leków biopodobnych, prowadzone są dyskusje na temat bezpieczeństwa, dostępności, zalet oraz wad ich stosowania. Bez wątpienia umożliwiają one szerszej grupie pacjentów dostęp do leczenia biologicznego, mogą też przyczynić się do oszczędności środków w systemie ochrony zdrowia. Największą ich zaletą jest niższa cena, przy jednocześnie zachowanych standardach jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Dla pacjentów cierpiących na łuszczycę i ŁZS wprowadzenie do leczenia biosymilarów jest ogromną szansą, biorąc dotychczasowe koszty prowadzenia terapii biologicznej. W perspektywie czasu możliwe będzie włączanie tego typu leczenia u znacznie większej liczby potrzebujących, nie tylko w zaawansowanych stadiach choroby.

Dotychczasowe obserwacje i doświadczenie w stosowaniu tych leków w dermatologii pozwalają pozytywnie ocenić zastępowanie nimi leków referencyjnych, choć nie powinno oznaczać to automatycznego przechodzenia w trakcie terapii od leków oryginalnych do biopodobnych tylko z powodu ceny, pomimo dobrej odpowiedzi pacjenta

na lek oryginalny. Mimo to, optymistyczne spojrzenie w przyszłość tego rodzaju terapii jako alternatywy dla tradycyjnego leczenia, wydaje się być jak najbardziej uzasadnione.

Tak jak w przypadku wielu innowacyjnych metod wprowadzonych w medycynie na przestrzeni lat, ostatecznie to czas i doświadczenie kliniczne zweryfikują obawy, które od samego początku towarzyszą tematu leków biopodobnych.

#### Piśmiennictwo:

1. Leki biopodobne w UE – poradnik dla pracowników służby zdrowia [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pl.pdf).
2. EAHp Position Paper on Biosimilar Medicines, [https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp\\_position\\_paper\\_biosimilar\\_medicines\\_june\\_2018.pdf](https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_position_paper_biosimilar_medicines_june_2018.pdf).
3. Prof. dr hab. Zygmunt Adamski: Biosymilary a leki oryginalne w leczeniu łuszczycy – czy są to te same leki? <https://www.termedia.pl/f/f/61cc4a1a75cb850d0095698869a4fe1.pdf>.
4. Constantin, Cristea, Taranu, Bucur, Constantin, Dinu, Jinga, and Nita, Biosimilars in dermatology: The wind of change <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6639911/>.
5. Egeberg, Ottosen, Gniadecki, Broesby-Olsen, Dam, Bryld, Rasmussen and Skov: Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.16102>.
6. Milchert, Brzozko: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów biologicznymi lekami modyfikującymi [https://journals.viamedica.pl/forum\\_reumatologiczne/article/view/44294/34982](https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne/article/view/44294/34982).
7. Partyka, Czopek, Stanisław-Wallis, Zagórska: Zastosowanie leków biologicznych w terapii łuszczycy <https://phmd.pl/api/files/view/487232>.
8. Puig, López-Ferrer: Biosimilars for the treatment of psoriasis <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31237786>.
9. Tyc-Zdrojewska, Kaszuba, Michalak, Kaszuba: Preparaty biologiczne w terapii łuszczycy – doświadczenia własne [https://journals.viamedica.pl/forum\\_medyzny\\_rodzinnej/article/view/10120/8620](https://journals.viamedica.pl/forum_medyzny_rodzinnej/article/view/10120/8620).
10. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal-antibody biosimilars – Press release 28/06/2013 <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-approval-first-two-monoclonal-antibody-biosimilars>.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktów: Enbrel, Benepali, Erelzi, Remicade, Remsima, Flixabi, Inflectra, Zessly, Humira, Amgevita, Cytelzo, Imraldi, Hulio, Hyrimoz oraz Halimatoz.
12. Przegląd wiedzy na temat leku i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE dla produktów: Benepali, Erelzi, Remsima, Flixabi, Inflectra, Zessly, Amgevita, Cytelzo, Imraldi, Hulio, Hyrimoz oraz Halimatoz.

lek. Jerzy Ołasiński

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

## Przegląd miejscowych terapii trądziku pospolitego

**Trądzik zwyczajny jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Dotyczy 80-100% populacji pomiędzy I I. a 30. rokiem życia<sup>[1,2]</sup>. W większości przypadków (ok. 85%) przebieg jest łagodny, ale u 15% chorych obserwuje się ciężkie postacie zapalne pozostawiające blizny i przebarwienia<sup>[1]</sup>.**

### Etiopatogeneza

Podstawowe procesy obserwowane w toku tworzenia się zmian trądzikowych to przede wszystkim:

- nadprodukcja łoju,
- zaburzenia rogowacenia ujść jednostek włosowo-łojowych,
- kolonizacja gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*),
- rozwój stanu zapalnego<sup>[1,2]</sup>.

### Obraz kliniczny

Trądzik najczęściej lokalizuje się na twarzy (95%), a także na szyi, plecach, klatce piersiowej. Rzadko występuje także na kończynach (głównie na ramionach) oraz na pośladkach<sup>[1-3]</sup> (Ryc. 1).

Wyróżnia się następujące postacie trądziku w zależności od obrazu zmian<sup>[1,3]</sup>:

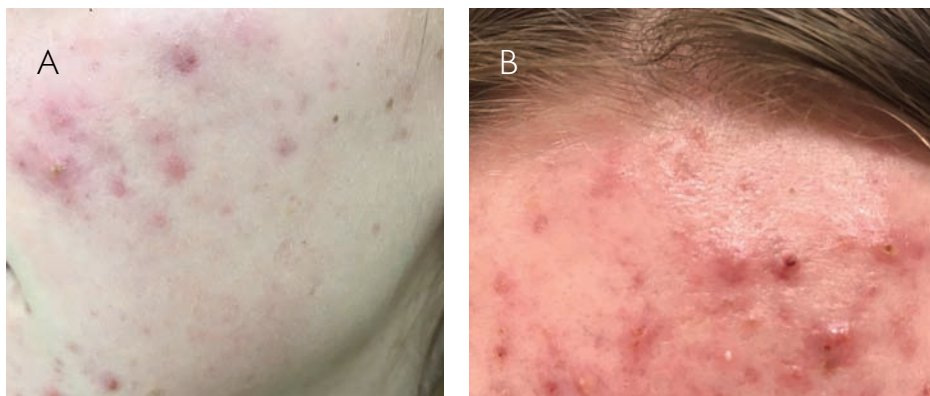
- zaskórnikowy (*acne comedonica*),
- grudkowo-krostkowy (*acne papulopustulosa*),
- ropowiczy (obejmujący *acne phlegmonosa*, *nodulocystica*, *conglobata*),

- bliznowcowy (*acne keloidea*) – następstwo zmian trądzikowych.

Rzadsze postacie trądziku to trądzik piorunujący (*acne fulminans*) oraz z wydrapania (*acne excoriée*).

### Leczenie

Podstawowym celem leczenia trądziku jest złagodzenie lub pełne usunięcie objawów oraz zapobieganie powikłaniom w postaci bliznowacenia<sup>[1]</sup>. Zmiany trądzikowe, a szczególnie pozostale bliznowacenie, powodują u pacjentów problem natury psychicznej. Dlatego w skutecznej terapii ważna jest dobra komunikacja z pacjentem, wyjaśnienie istoty choroby, jej przyczyn oraz czynników zaostrzających przebieg, co poprawi współpracę i dostosowanie się pacjenta do terapii. Pacjent powinien zostać poinformowany, że terapia jest długotrwała, a jej przerwanie wiąże się z nawrotem zmian. Konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego.



**Ryc. 1.** Wykwity grudkowe, krostkowe, zaskórniki w przebiegu trądziku zwyczajnego zlokalizowane w obrębie twarzy (A) i czoła (B).

Terapia najczęściej wymaga stosowania preparatów miejscowych, a w cięższych postaciach – doustnych.

Leczenie miejscowe jest wystarczająco skuteczne u około 60% pacjentów<sup>[1]</sup>. Leki stosuje się na całą powierzchnię zmienionej chorobowo skóry, a nie tylko punktowo, na pojedyncze, istniejące wykwity.

Leczenie ukierunkowane jest na usunięcie podstawowych wymienionych już powyżej zjawisk patogenicznych. Działanie keratolityczne i przeciwzaskórnikowe zapobiega nadmiernemu rogowaceniu ujść jednostek włosowo-łojowych, przeciwzapalne i przeciwbakteryjne – namnażaniu *P. acnes*, a przeciwłojotokowe i antyandrogenne wpływa na obecność łojotoku.

### **Najważniejsze grupy leków stosowanych w leczeniu miejscowym trądziku**

#### **Retinoidy miejscowe**

W leczeniu trądziku znajdują zastosowanie retinoidy należące do I generacji (retinoidy naturalne, działające nieselektywnie – retinol (witamina A) i jej metabolit retinal, tretynoina, izotretynoina)

oraz III generacji (retinoidy poliaromatyczne, charakteryzujące się selektywnym działaniem receptorowym (alitretynoina, adapalen, tazaroten, beksaroten). Z kolei II generacja obejmuje retinoidy stosowane doustnie.

Retinoidy miejscowe reagują z receptorami RXR i RAR. Działają hamująco na funkcję gruczołów łojowych, normalizują keratynizację i działają keratolitycznie, przez co powodują opróżnianie ujść mieszków włosowych z mas rogowo-łojowych (czynnik komedolityczny) i zapobiegają powstawaniu mikrozaskórników. Pośrednio wykazują więc działanie przeciwzapalne, redukując nasilenie reakcji zapalnej przez niekorzystną dla rozwoju *P. acnes* zmianę mikrośrodowiska. Niezależnie od przeciwzapalnego działania pośredniego, tretynoina, tazaroten oraz adapalen wykazują takie działanie również bezpośrednio (najsilniejszy wydaje się adapalen), przez supresję ekspresji TLR, hamowanie produkcji niektórych interleukin oraz modulację migracji limfocytów T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> i polimorfonuklearów (PMN)<sup>[1,4]</sup>. Działanie niepożądane to m.in. miejscowe podrażnienie skóry i nadwrażliwość na światło słoneczne<sup>[2]</sup>.

## Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu (BPO) ma zarówno właściwości przeciwbakteryjne, jak i komedo- lub keratolityczne. Działanie zapobiegające powstawaniu zaskórników jest nieco słabsze niż retinoidów. Ma swoiste działanie przeciwbakteryjne, skierowane na *P. acnes* (redukcja liczby bakterii nawet o około 90%) i jest podstawowym czynnikiem patogennym<sup>[1,2]</sup>. Cenną zaletą leku jest fakt, że nie obserwuje się rozwoju lekooporności pomimo długotrwałej terapii, co odróżnia go od większości antybiotyków miejscowych stosowanych w monoterapii. Spośród działań niepożądanych podawane są: nadwrażliwość, podrażnienie skóry, pokrzywka. Efekty te można zminimalizować poprzez rzadsze aplikacje preparatu o mniejszym stężeniu.

## Kwas azelainowy

Kwas azelainowy działa na wszystkie elementy patogenetyczne trądziku – wywiera działanie przeciwzapalne (wpływ na PMN), antybakteryjne (przeciwko *P. acnes* i *S. epidermidis*), słabe keratolityczne oraz zmniejszające łojotok (hamowanie 5 $\alpha$ -reduktazy ogranicza konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu). Ponadto ma działanie odbarwiające poprzez hamowanie melanogenezy (leczenie przebarwień). Podobnie jak BPO, nie wywołuje zjawiska antybiotykooporności, co ma istotne znaczenie w dobie powszechnego stosowania antybiotyków oraz narastającej oporności *P. acnes* i *S. epidermidis* na antybiotyki.<sup>[6]</sup> Dotychczasowe badania wskazują na to, że skuteczność działania 20% kwasu azelainowego w kremie jest porównywalna do innych miejscowych sposobów terapii – 0,05% tretynoiny w kremie, 10%

nadtlenku benzoilu w żelu i 2% erytromycyny w maści. W badaniu, w którym brało udział 289 pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem zaskórnikowym, kwas azelainowy miał podobną skuteczność do terapii miejscowej tretynoiną w 0,05% kremie<sup>[7]</sup>. Także w badaniu mającym na celu porównanie skuteczności kwasu azelainowego i erytromycyny na 306 pacjentach z trądzikiem grudkowo-krostkowym zaobserwowano podobny efekt w zakresie poprawy stanu dermatologicznego<sup>[8]</sup>. Może być więc stosowany w monoterapii lub w terapii złożonej. Jest zwykle dobrze tolerowany przez pacjentów.

Kwas azelainowy bywa także stosowany w terapii trądziku różowatego. Badania Cody i wsp. wskazują na obniżenie poziomów mRNA katelicyny oraz kalikreiny 5, co wydaje się istotną kwestią w patogenezie trądziku różowatego<sup>[9]</sup>. Rzadko może powodować pieczenie, rumień i świąd. Z uwagi na niewielką częstość obserwowanych działań niepożądanych, preparat ten stanowi lek z wyboru u osób z trądzikiem, nadwrażliwością skóry bądź atopowym zapaleniem skóry, u których nie udaje się stosować retinoidów czy nadtlenku benzoilu. Kolejną zaletą jest możliwość stosowania w ciąży (lek zalicza się do kategorii bezpieczeństwa B), gdyż ilość leku, którą można stwierdzić w krwioobiegu po miejscowej aplikacji preparatu jest minimalna. Ponadto w dotychczasowych badaniach nie wykazano działania mutagennego, teratogennego i embriotoksycznego kwasu azelainowego<sup>[1,3,5,10]</sup>.

## Antybiotyki miejscowe

Najczęściej stosowane miejscowo antybiotyki to klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węglan erytromycyny.

Pod wpływem preparatów antybiotyko-  
wych obserwuje się szybkie ustępowanie  
grudek i krost. Wskazane są one  
w postaci zaskórnikowo-grudkowo-kro-  
stkowej bez cyst i przetok. Antybiotyki  
ograniczają miejscowy stan zapalny (ha-  
mują chemotaksję neutrofilów, produk-  
cję cytokin i funkcję makrofagów) oraz  
zmniejszają liczbę *P. acnes* w gruczołach  
łojowych<sup>[1]</sup>. Erytromycyna i klindamycy-  
na mogą być stosowane w ciąży. Działania  
niepożądane – świąd, pieczenie, zac-  
zerwienienie, suchość skóry – dotyczą  
do 5% pacjentów i zwykle ustępują sa-  
moistnie, nie wymagają przerywania te-  
rapii<sup>[1]</sup>. Podstawowym ograniczeniem an-  
tybiotyków stosowanych miejscowo jest  
ryzyko wystąpienia lekooporności, stąd  
konieczność rozważnego włączania leku.

### **Cynk i połączenie erytromycyny z cynkiem**

Preparaty cynku stanowią ciekawą  
alternatywę ze względu na skuteczność  
i brak układowych działań niepożąda-  
nych. Preparaty te mają właściwości  
ściągające i wysuszające. Mechanizm  
działania cynku w leczeniu trądziku jest  
wielokierunkowy. Pierwiastek ten pełni  
istotną funkcję w organizmie człowieka:  
stanowi kofaktor enzymów i czynników  
transkrypcyjnych, przez co wpływa na  
poprawę metabolizmu białek, lipidów  
i kwasów nukleinowych. Bierze rów-  
nież udział w odpowiedzi zapalnej i re-  
gulacji procesów zapalnych – bezpośre-  
dnio hamuje proliferację *P. acnes* i 5 $\alpha$   
reduktazę, blokując konwersję testoste-  
ronu do dihydrotestosteronu i zmniejs-  
zając aktywność gruczołów łojowych<sup>[12]</sup>.

Na rynku dostępny jest preparat za-  
wierający połączenie erytromycyny 4%

oraz octanu cynku 1,2%. Zalecany jest  
do leczenia umiarkowanych i ciężkich  
postaci trądziku, w przypadku, gdy  
miejscowe leczenie bez zastosowania  
antybiotyków nie było wystarczające  
lub nie było tolerowane. Dodatek cyn-  
ku w powyższym preparacie zapobiega  
wystąpieniu lekooporności. Według  
badań leczenie skojarzone preparatem  
erytromycyny z cynkiem wykazuje  
większą skuteczność niż erytromycyna  
bądź miejscowo stosowana klindamycy-  
na<sup>[13,14]</sup>. Z kolei Langner A. i wsp. wy-  
kazali podobną skuteczność w redukcji  
zmian trądzikowych u 73 pacjentów le-  
czonych klindamycyną z nadtlenkiem  
benzoilu, porównując leczenie 75 pa-  
cjentów, u których przez 12 tygodni  
stosowano erytromycynę połączoną  
z octanem cynku<sup>[15]</sup>.

W leczeniu miejscowym u części  
pacjentów konieczna jest terapia skoja-  
rzona. Zwiększa to skuteczność i skra-  
ca czas trwania leczenia. Proponuje się  
stosowanie różnych preparatów zależ-  
nie od pory dnia (jeden preparat na  
dzień, inny na noc), kurację naprze-  
mienną lekami z różnych grup lub sto-  
sowanie preparatów łączonych.  
Olbrzymią zaletą preparatów łączo-  
nych jest synergistyczne działanie po-  
szczególnych składników.

Piśmiennictwo:

1. Jacek Szepietowski, Monika Kapiń-  
ska-Mrowiecka, Andrzej Kaszuba,  
Andrzej Langner, Waldemar Placek,  
Hanna Wolska, Łukasz Matusiak.  
Trądzik zwyczajny: patogeneza i le-  
czenie. Konsensus Polskiego Towar-  
zystwa Dermatologicznego. Przegl  
Dermatol 2012, 99, 649-673.

2. Alan J Cooper, Victoria Rebecca Harris. Modern management of acne. *Med J Aust.* 2017 Jan 16;206(1):41-45.
3. Linda K. Oge, Alan Broussard, Marilyn D. Marshall. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Oct 15;100(8):475-484.
4. Thomas Zuliani, Amir Khammari, Hélène Chaussy, Anne Chantal Knol, Brigitte Dréno. Ex vivo demonstration of a synergistic effect of Adapalene and benzoyl peroxide on inflammatory acne lesions. *Exp Dermatol.* 2011 Oct;20(10):850-3.
5. Lizelle Fox, Candice Csongradi, Marique Aucamp, Jeanetta Du Plessis, Minja Gerber. Treatment Modalities for Acne. *Molecules.* 2016 Aug 13;21(8).
6. Leccia M.T., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Corvec S., Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Aug;29(8):1485-92.
7. Katsambas A., Graupe K., Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;143:35-9.
8. Graupe K., Cunliffe W.J., Gollnick H.P., Zaumseil R.P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis.* 1996 Jan;57(1 Suppl):20-35.
9. Coda A.B., Hata T., Miller J., Audish D., Kotol P., Two A., Shafiq F., Yamasaki K., Harper J.C., Del Rosso J.Q., Gallo R.L. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):570.
10. Worret W.I., Fluhr J.W.: Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006, 4, 293-300.
11. Julia Seniuta, Adam Reich. Miejskowa antybiotykoterapia w leczeniu trądziku. *Forum Dermatologicum* 2017;3(2): 49-52.
12. Jessica Cervantes, Ariel E. Eber, Marina Perper, Vanessa M. Nascimento, Keyvan Nouri, Jonette E. Keri. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther.* 018 Jan;31(1).
13. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Boulle K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol.* 1989 Oct;121(4):497-502.
14. Schachner L., Pestana A., Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Mar;22(3):489-95.
15. Langner A., Sheehan-Dare R., Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Mar;21(3):311-9.



dr n. med. Mariusz Sikora<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Mazowieckie Centrum Reumatologii i Osteoporozy w Warszawie

## Rola połączenia dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej głowy u dorosłych

**Łuszczyca jest przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się występowaniem grudek i blaszek pokrytych srebrzystą łuską. Łuszczyca należy do jednych z najczęstszych dermatoz zapalnych. Choroba dotyczy około 1-3% populacji ogólnej. Zdecydowana większość pacjentów choruje na łuszczycę o łagodnym nasileniu, która w głównej mierze wymaga miejscowych preparatów aplikowanych bezpośrednio na zmiany. Pomimo niewątpliwego postępu jaki dokonał się w zrozumieniu patogenezy łuszczycy, lista opcji terapeutycznych do stosowania w łuszczycy łagodnej pozostaje ograniczona.**

Skóra owłosiona głowy należy do najczęściej zajmowanych przez łuszczycę okolic. Szacuje się, że około 80% pacjentów z łuszczycą w ciągu swojego życia przynajmniej raz doświadczy zmian w obrębie skóry owłosionej głowy, a u 25% będzie to pierwsza lokalizacja choroby<sup>[1]</sup>. Pomimo relatywnie małej powierzchni w porównaniu do pozostałej skóry, łuszczyca skóry owłosionej głowy należy do jednych z najbardziej problematycznych diagnostycznie i terapeutycznie postaci choroby.

### **Łuszczyca skóry owłosionej głowy – więcej niż tylko zmiany skórne**

Łuszczyca skóry owłosionej głowy charakteryzuje się obecnością zmian grudkowych i blaszek pokrytych srebrzystobiałą łuską. U znacznej części chorych zmianom skórnym towarzyszy świąd, który uznawany jest przez pacjentów za jeden z najbardziej uporczywych objawów łuszczycy<sup>[2]</sup>. Wśród pozostałych objawów współtowarzyszących należy wymienić ból, krwawienie, przerzedzenie

i wypadanie włosów<sup>[3]</sup>. Bez względu na stopień zajęcia skóry gładkiej, łuszczyca skóry owłosionej głowy znacząco obniża jakość życia, wywiera niekorzystny wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjenta (praca, ubiór) oraz powoduje uczucie stygmatyzacji<sup>[4,5]</sup>.

### **Diagnostyka łuszczycy skóry owłosionej głowy**

Właściwe rozpoznanie łuszczycy skóry owłosionej głowy bywa opóźnione ze względu na podobieństwo do innych chorób grudek-złuszczających, a w szczególności łojotokowego zapalenia skóry. Czasem ze względu na występowanie objawów obu chorób używa się określenia *sebopsoriasis*<sup>[6]</sup>.

Rozpoznanie łuszczycy skóry owłosionej głowy w większości przypadków ustala się na podstawie wywiadu i badania klinicznego. W wątpliwych przypadkach konieczne może być wykonanie badania histologicznego<sup>[7]</sup>. W codziennej praktyce pomocne okazuje się również wykonanie nieinwazyjnego i powtarzalnego badania – trichoskopii (dermoskopii skóry owłosionej głowy). Charakterystyczne cechy łuszczycy w trichoskopii to rumienio-we tło, homogenicznie rozmieszczone naczynia kropki lub naczynia kłębuszkowate, wy-naczynienia oraz biała łuska<sup>[8-9]</sup>.

### **Leczenie łuszczycy skóry owłosionej głowy**

Leczenie łuszczycy skóry owłosionej głowy stanowi prawdziwe wyzwanie terapeutyczne. Jest to jedna z najbardziej opornych na leczenie lokalizacji łuszczycy. Obecność włosów może zmniejszać skuteczność leczenia miejscowego przez ograniczenie biodostępności substancji terapeutycznych – powierzchnia włosów (1-6 m<sup>2</sup>) jest wielokrotnie większa niż powierzchnia skóry owłosionej głowy (około 700 cm<sup>2</sup>) i tylko część aplikowanego leku przenika do

skóry<sup>[10]</sup>. Dodatkowo złe właściwości kosmetyczne leków miejscowych mogą niekorzystnie wpływać na wygląd włosów, co nie będzie sprzyjać przestrzeganiu zaleceń przez pacjentów<sup>[11]</sup>.

Za leczenie pierwszego wyboru w łuszczycy skóry owłosionej głowy uznaje się terapię miejscową, a w przypadku jej niepowodzenia rozważyć można fototerapię, leki systemowe lub biologiczne<sup>[1]</sup>. Terapia łuszczycy skóry owłosionej głowy wymaga szczególnego podejścia. Choć zmiany dotyczą stosunkowo niewielkiej powierzchni, to jest to jednak obszar widoczny dla otoczenia, co ma ogromne znaczenie zarówno ze względu na same zmiany skórne, jak i stosowane leki.

Według wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczących leczenia łuszczycy, w przypadku łuszczycy skóry owłosionej głowy, jedną z rekomendowanych terapii miejscowych jest połączenie glikokortykosteroidów o średniej i dużej sile działania z lekami keratolitycznymi<sup>[12]</sup>.

#### **Dipropionian betametazonu**

Miejscowe preparaty glikokortykosteroidów, wykazując działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne, stanowią najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w łuszczycy skóry owłosionej głowy. Do ich zalet należy skuteczność (większa niż pozostałych środków do stosowania miejscowego w monoterapii), szybki początek działania, dobre właściwości kosmetyczne i możliwość doboru odpowiedniej formuły preparatu (m.in. żel, płyn, emulsja, pianka, szampon)<sup>[13]</sup>.

Dipropionian betametazonu należy do grupy syntetycznych, fluorowanych glikokortykosteroidów o silnym działaniu (III klasa według klasyfikacji europejskiej).

Problemem w długotrwałej terapii glikokortykosteroidami jest ryzyko wystąpienia dzia-

łań niepożądanych, ograniczenie większości danych z badań klinicznych do 4 tygodni, efekt z odbicia i zjawisko tachyfilaksji. Aby przezwyciężyć występujące problemy miejscowe, glikokortykosteroidy stosuje się krótkotrwale lub w terapii przerywanej, wykorzystując skuteczne preparaty o niższej mocy (np. mometazon w postaci roztworu, refundowany od listopada br.) lub stosując terapię łączoną z innymi preparatami, takimi jak środki keratolityczne lub analogi witaminy D<sub>3</sub>. Dodatkowo przewlekłe działania niepożądane kortykosteroidów znacznie rzadziej widoczne są w obrębie owłosionej skóry głowy, co może wynikać z relatywnie grubszej skóry i mniejszego wchłaniania spowodowanego obecnością włosów i łoju<sup>[14]</sup>.

### **Kwas salicylowy**

Kwas salicylowy działa keratolitycznie na łuskę pokrywającą powierzchnię zmian łuszczykowych. Stosowany często na początku terapii, sam nie wykazuje istotnego działania przeciwłuszczykowego. Natomiast usunięcie nawarstwionej łuski poprawia penetrację innych leków miejscowych. Wielokrotnie w badaniach wykazano, że zastosowanie kwasu salicylowego jako leku adjuwantowego zwiększa skuteczność miejscowych kortykosteroidów<sup>[15-17]</sup>.

W przypadku stosowania kwasu na skórę owłosioną głowy działania niepożądane ograniczone są do lokalnych objawów podrażnienia, rzadko stwierdza się tutaj działanie systemowe<sup>[13]</sup>.

### **Preparat łączony dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego w terapii miejscowej łuszczy skóry owłosionej głowy**

Odpowiednie dobranie preparatów miejscowych w terapii przewlekłych dermatoz zwiększa skuteczność leczenia, jedno-

cześnie minimalizując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Jednym z dostępnych na polskim rynku preparatów łączonych do stosowania w łuszczyce jest dipropionian betametazonu z kwasem salicylowym. O ugruntowanej pozycji preparatu świadczy wieloletnie doświadczenie z zastosowaniem leku w praktyce klinicznej. Powszechność stosowania tego rodzaju połączenia wynika z zastosowania dwóch substancji o różnych mechanizmach działania. Stosowany miejscowo kwas salicylowy działa złuszczeniowo, co ułatwia penetrację dipropionianu betametazonu i wzmacnia jego silne właściwości przeciwzapalne. Ich jednoczesne zastosowanie wpływa na odrębne elementy patogenetyczne łuszczy, co z klinicznego punktu widzenia pozwala na osiągnięcie lepszych wyników terapeutycznych i to w krótszym czasie. Dodatkowo połączenie obu substancji w jednym preparacie poprawia współpracę z pacjentem i zwiększa przestrzeganie zaleceń terapeutycznych<sup>[18]</sup>.

Hillstrom i wsp. w dwóch randomizowanych badaniach wykazali, że zastosowanie w łuszczyce skóry owłosionej głowy glikokortykosteroidu z kwasem salicylowym jest skuteczniejsze niż walerian betametazonu w monoterapii<sup>[16]</sup> i równie skuteczne jak propionian klobetazolu<sup>[19]</sup>. W badaniu Elie i wsp. połączenie kwasu salicylowego i dipropionianu betametazonu wykazywało większą skuteczność w redukcji objawów łuszczy skóry owłosionej głowy i łojotokowego zapalenia skóry niż każdy z preparatów stosowany oddzielnie<sup>[17]</sup>. We wszystkich cytowanych badaniach połączenie dipropionianu betametazonu z kwasem salicylowym charakteryzowało się dobrym profilem bezpieczeństwa.

### **Podsumowanie**

Łuszczyca owłosionej skóry głowy należy do jednych z tych lokalizacji, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów, a jedno-

częściej bywają odporne na stosowane leczenie. W praktyce klinicznej należy pamiętać, że łuszczyca owłosionej skóry głowy jest przewlekłym schorzeniem, dlatego też w doborze terapii – poza zbalansowaniem skuteczności leczenia i potencjalnych działań niepożądanych – należy uwzględnić również właściwości kosmetyczne preparatu, dostępność leku i oczekiwania pacjenta. Preparat łączony betametazon z kwasem salicylowym przy prawidłowym stosowaniu wykazuje wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa. Szybsze uzyskanie poprawy sprzyja zwiększeniu motywacji pacjenta do przestrzegania zaleceń terapeutycznych i zwiększa satysfakcję z leczenia.

#### Piśmiennictwo:

1. Chan C.S., Van Voorhees A.S., Lebwohl M.G., Korman N.J., Young M., Bebo B.F. Jr, Kalb R.E., Hsu S. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(6): 962-971.
2. Elewski B., Alexis A.F., Lebwohl M., Stein Gold L., Pariser D., Del Rosso J., Yosipovitch G. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(8): 1465-1476.
3. Dopytalska K., Sobolewski P., Błaszczak A., Szymańska E., Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018; 56(6): 392-398.
4. Zampieron A., Buja A., Fusco M., Linder D., Bortune M., Piaserico S., Baldo V. Quality of life in patients with scalp psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015; 150(3): 309-316.
5. Alpsoy E., Polat M., Fettahl?oGlu-Karaman B., Karadag A.S., Kartal-Durmazlar P., Yalc?n B., Emre S., Didar-Balc? D., Bilgic-Temel A., Arca E., Koca R., Gunduz K., Borlu M., Ergun T., Dogruk-Kacar S., Cordan-Yazici A., Dursun P., BilgiC O., Gunes-Bilgili S., Sendur N., Baysal O., Halil-Yavuz I., Yagcioglu G., Yilmaz E., Kavuzlu U., Senol Y. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *J Dermatol.* 2017; 44(8): 885-891.
6. Tull T.J., Noy M., Bunker C.B., Francis N.D., Morar N. Sebopsoriasis in patients with HIV: a case series of 20 patients. *Br J Dermatol.* 2017; 176(3): 813-815.
7. Park J.H., Park Y.J., Kim S.K., Kwon J.E., Kang H.Y., Lee E.S., Choi J.H., Kim Y.C. Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp. *Ann Dermatol.* 2016; 28(4): 427-432.
8. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A., Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep.* 2011; 5(4): 82-88.
9. Golińska J., Sar-Pomian M., Rudnicka L. Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(4): 648-660.
10. Reich A., Szepletowski J. Rola połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy zwyczajnej w świetle aktualnych badań. *Forum Derm.* 2016; 2(1): 1-5.
11. Merola J.F., Qureshi A., Husni M.E. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther.* 2018; 31(3): e12589.
12. 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., Szepletowski J. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendation-sof the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018; 105, 225-243.
13. Wang T.S., Tsai T.F. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(1): 17-43.
14. Kivelevitch D., Frieder J., Watson I., Paek S.Y., Menter M.A. Pharmacotherapeutic approaches for treating psoriasis in difficult-to-treat areas. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19(6): 561-575.
15. Hovding G. Treatment of psoriasis of the scalp with betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid lotion ('Diprosalic'). *Pharmatherapeutica.* 1981; 3(1): 61-66.
16. Hillström L. Comparison of topical treatment with desoxymethasone solution 0.25% with salicylic acid 1% and betamethasone valerate solution 0.1% in patients with psoriasis of the scalp. *J Int Med Res.* 1984; 12(3): 170-173.
17. Elie R., Durocher L.P., Kavalec E.C. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res.* 1983; 11(2): 108-112.
18. Shokeen D., O'Neill J.L., Taheri A., Feldman S.R. Are topical keratolytic agents needed in the treatment of scalp psoriasis? *Dermatol Online J.* 2014; 20(3): pii: doj\_21762.
19. Hillström L., Pettersson L., Svensson L. Comparison of betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) and clobetasol propionate lotion (Dermovate) in the treatment of psoriasis of the scalp. *J Int Med Res.* 1982; 10(6): 419-422.



lek. Małgorzata Orylska

lek. Aleksandra Znajewska-Pander

prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w Olsztynie  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

## Naturalne sposoby leczenia łojotokowego zapalenia skóry głowy

**Łojotokowe zapalenie skóry jest powszechnie występującym schorzeniem zapalnym o cyklicznym przebiegu, pojawiającym się w okolicach łojotokowych. Zmianom rumieniowo-złuszczającym towarzyszy drobno-płatkowe złuszczenie lub tworzenie pokładów charakterystycznych żółtych tłustych łusek. Patogeneza jest złożona – zmiany chorobowe są rezultatem wzajemnego oddziaływania pomiędzy skórą, mikroflorą skóry a jej systemem immunologicznym.**

Dowodzono, że u podstawy procesu chorobowego leży między innymi skrócony czas przejścia keratynocytów w naskórku, zwiększona kolonizacja drożdżakami oraz skłonność do reakcji zapalnych w odpowiedzi na nagromadzenie sebum i wtórne zaczopowanie mieszków włosowych. Wśród drożdżaków największe znaczenie patogenetyczne mają grzyby z rodzaju *Malessezia*. Są one składnikiem fizjologicznej flory skóry, ale w sprzyjających warunkach dochodzi do ich nieprawidłowego namnażania. Łupież skóry głowy jest

jedną z form łojotokowego zapalenia skóry – jest to jednak postać najłagodniejsza.

Zaniedbanie higieniczne i niewłaściwa pielęgnacja w oczywisty sposób mogą sprzyjać łojotokowemu zapaleniu skóry. Zaobserwowano jednak, że pacjenci z osłabionym układem odpornościowym lub chorobami neurologicznymi także należą do grupy ryzyka.

Czynniki wyzwalające:

- stres, zmęczenie,
- skrajności pogodowe (nasilenie szczególnie zauważalne zimą),



*Ryc. 1. Nasilone objawy łojotokowego zapalenia skóry na twarzy u 70-letniej Pacjentki.*



*Ryc. 2. Objawy łojotokowego zapalenia skóry owłosionej głowy u 6-letniego pacjenta.*

- nieodpowiednia higiena,
- łojotok,
- trądzik zwyczajny,
- otyłość, nieprawidłowe odżywianie, nadużywanie alkoholu,
- choroby neurologiczne, stan po udarze, choroba Parkinsona,
- zakażenie wirusem HIV.

### **Objawy łojotokowego zapalenia skóry**

Typowe umiejscowienie zmian chorobowych dotyczy skóry owłosionej głowy, brwi, rzęs, twarzy, okolicy małżowin usznych, okolicy mostka i okolicy między łopatkami. Kaskadę powstawania zmian rozpoczyna nadmierna produkcja łoju, co sprawia, że skóra jest błyszcząca, tłusta, wygląda nieświeżo. W miejscach, w których gruczoły łojowe występują w największej liczbie, mogą pojawiać się nieregularne plamy rumieniowe. Konsekwencją stanu zapalnego jest nadmierne złuszczenie naskórka, który przez nadmiar łoju ma zwykle nieestetyczny, żółtawy kolor. Czasem występują strupy. Pierw-

sze objawy zapalenia zwykle pojawiają się na skórze owłosionej głowy, a następnie obejmują okolice sąsiadujące.

### **Leczenie łojotokowego zapalenia skóry**

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego. W zależności od ciężkości przebiegu zmiany mogą mieć charakter pojedynczych ognisk rumieniowo-złuszczających lub obejmować całą skórę owłosioną głowy. Przy nasilonym stanie zapalnym możliwa jest nawet utrata włosów, brwi lub rzęs.

Rozpoczęcie leczenia skóry owłosionej głowy powinno polegać na zastosowaniu preparatów keratolitycznych. Warstwa łuski może stanowić skuteczną barierę dla innych substancji czynnych, dlatego niezbędne jest zastosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy lub mocznik. Ze względu na udokumentowany udział grzybów drożdżopodobnych podstawą leczenia są leki przeciwgrzybicze. Najczęściej rekomendowane preparaty w postaci szamponów w okresie zaostrzenia powinny być stosowane co-

dzienne, a później profilaktycznie np. raz w tygodniu. Bardzo ważne jest wytłumaczenie pacjentowi, że lek w formie szamponu powinien pozostać na skórze głowy około 10 minut przed spłukaniem, aby miał szansę zadziałać. Leki z grupy kortykosteroidów mają zastosowanie w przypadku nasilonego stanu zapalnego oraz świądu. Ich stosowanie na skórę owłosioną głowy lub zmiany na ciele powinno trwać jak najkrócej. Warto podkreślić, że w przypadku zmian chorobowych na twarzy bezpiecznie można zastosować jedynie inhibitory kalcyneuryny.

Leczenie łojotokowego zapalenia skóry u niemowląt polega przede wszystkim na stosowaniu emolientów, które pomagają rozluźnić łuski (np. olej mineralny lub oliwa z oliwek, wazelina). Łuski można następnie usunąć, pocierając je szmatką lub szczotką do włosów dla niemowląt<sup>[2,3]</sup>. Dotychczas nie zarejestrowano żadnego szamponu przeciwgrzybicznego do leczenia łojotokowego zapalenia skóry u dzieci, jednak w badaniach niejednokrotnie dowiedziono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 2% ketokonazolu.

Warto pamiętać, że łojotokowe zapalenie skóry może nasilić się pod wpływem niewłaściwej diety. Według piśmiennictwa do łojotoku przyczynia się m.in. wysoka zawartość cukrów prostych i ostrych przypraw w diecie oraz spożywanie alkoholu. Niestety nie wszystkie czynniki sprzyjające łojotokowemu zapaleniu skóry są możliwe do wyeliminowania dlatego pacjenci muszą liczyć się z możliwością występowania zaostrzeń.

Z tego względu bardzo ważny jest dobór odpowiednich dermokosmetyków do codziennej pielęgnacji, które podtrzymują okres remisji. W przypadku skóry owłosionej głowy podstawą jest szampon. Istnieje kilka substancji o udowodnionym korzystnym działaniu w łojotokowym zapaleniu skóry owłosionej głowy. Bezdyskusyjnie można do nich zaliczyć substancje wykazujące działanie przeciwgrzybicze. Istnieją jednak gatunki *Malessezia*, o których od niedawna wiadomo, że są odporne na powszechnie stosowane leki przeciwgrzybicze. Naturalne substancje mogą stanowić skuteczną alternatywę i ograniczyć ryzyko szerzenia się tej oporności.

Oktopiroteks, czyli pirokton olaminy jest kompleksem soli organicznych o aktywnym działaniu przeciwgrzybiczym, podobnie pirytyon cynku, który hamuje podziały komórek grzyba *Malessezia*. W 2016 roku Mahmoudi i wsp. dowiedli, że ekstrakt z herbaty kombucha działa przeciwgrzybiczo równie skutecznie jak ketokonazol. Słabe działanie o tym profilu wykazuje także olejek tymiankowy. Pacjenci zmagający się z łojotokowym zapaleniem skóry powinni zwracać uwagę na to, żeby stosowany przez nich szampon zawierał choć jedną z wymienionych substancji. Po umyciu skóry głowy zaleca się suszenie włosów suszarką przynajmniej u nasady. Zapobiega to tworzeniu wilgotnego mikrośrodowiska, które sprzyja namnażaniu grzybów. Przez zwiększoną reaktywność skóry pacjentów

Tab. 1. Leczenie łojotokowego zapalenia skóry.

| Preparaty keratolityczne    | Leki przeciwgrzybicze | Glikokortykosteroidy/Inhibitory kalcyneuryny                                          |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Kwas salicylowy 5-10%       | 1-1,5% cyklopiroks    | 0,05% propionian klobetazolu                                                          |
|                             |                       | 0,12% walerianian betametazonu (w Polsce niedostępny w postaci roztworu lub szamponu) |
| Mocznik w stężeniu min. 30% | 2% ketokonazol        | 0,01% fluocynol (w Polsce niedostępny w postaci roztworu lub szamponu)                |

z łojotokowym zapaleniem bardzo istotne jest wspomaganie naturalnej bariery ochronnej. Szampony zawierające probiotyki z grupy *Acidophilus* i *L.casei* sprzyjają utrzymaniu prawidłowej mikroflory. Oleje roślinne (np. masło Shea), odbudowują naturalną warstwę lipidową skóry. Odpowiednie nawilżenie można uzyskać dzięki dodatkowi gliceryny, która wiąże wodę. Zalecą dermokosmetyków jest brak sztucznych barwników oraz substancji, takich jak aromaty, które dodatkowo mogą podrażniać skórę. Ponadto szampony mogą zawierać substancje naturalne wykazujące ogólne działanie przeciwzapalne.

W ostatnim czasie ukazało się sporo publikacji na temat oleju z drzewa herbacianego. Praca Pazyar i wsp. z 2013 roku podsumowała zastosowania oleju z drzewa herbacianego w dermatologii, podkreślając właściwości bakterio-, wiruso- i grzybobójcze, a także przyspieszające proces gojenia. Poza nowościami w dermatologii od lat szerokie zastosowanie znajdują dziegiecie. Dziegieć to produkt o gęstej, smolistej konsystencji, powstający w wyniku suchej destylacji drewna bądź kory różnych gatunków drzew i krzewów. Niekiedy jako „dziegieć mineralny” określa się smołę po gazową używaną w lecznictwie jako produkt standaryzowany pod nazwą prodermina. W skład dziegici wchodzi około dziesięć tysięcy organicznych składników. Ich działanie składa się na efekt fotodynamiczny i antymitotyczny.

Przez swoje właściwości odkażające, przeciwzapalne, przeciwświądowe i redukujące od ponad 2000 lat znajdują zastosowanie w łuszczycy, atopowym zapaleniu skóry i łojotokowym zapaleniu skóry.

Podsumowując, osiągnięcia farmakologii klinicznej znacząco rozszerzyły możliwości terapeutyczne współczesnej dermatologii. Mimo to naturalne metody bywają niezastąpione i nie powinny być zapomniane.

#### Piśmiennictwo:

1. Nowości w patogeniezie i terapii łojotokowego zapalenia skóry głowy i łupieżu. Novelities in the pathogenesis and therapy of dandruff and seborrheic dermatitis of the scalp. Ligia Brzezińska-Wcisło, Dominika Wcisło-Dziadecka, Beata Bergler-Czop.
2. Poindexter G.B., Burkhart C.N., Morrell D.S. Therapies for pediatric seborrheic dermatitis. *Pediatr Ann.* 2009;38(6):333–338.
3. Ooi E.T., Tidman M.J. Improving the management of seborrheic dermatitis. *Practitioner.* 2014;258(1768):23–26.
4. Peter R.U., Richarz-Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 1995;132(3):441–445.
5. Schwartz J.R., Rocchetta H., Asawanonda P., Luo F., Thomas J.H. Does tachyphylaxis occur in long-term management of scalp seborrheic dermatitis with pyriithione zinc-based treatments? *Int J Dermatol.* 2009;48(1):79–85.
6. Draelos Z.D., Feldman S.R., Butners V., Alió Saenz A.B. Long-term safety of ketoconazole foam, 2% in the treatment of seborrheic dermatitis: results of a phase IV, open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(1):e1–e6.
7. Mahmoudi E., Saeidi M., Marashi M.A., Moafi A., Mahmoodi V., Zeinolabedini Zamani M. In vitro activity of kombucha tea ethyl acetate fraction against *Malassezia* species isolated from seborrheic dermatitis. *Curr Med Mycol.* 2016 Dec;2(4):30–36.
8. Pazyar N., Yaghoobi R., Bagherani N., Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol.* 2013 Jul;52(7):784–90.

dr n. med. Magdalena Kolanko

CM Angelius Provita w Katowicach

## Pielęgnacja skóry twarzy skłonnej do trądziku

**Trądzik zwykły (łac. *Acne vulgaris*) jest najczęściej występującą przewlekłą chorobą zapalną gruczołów łojowo-włosowych. Dane epidemiologiczne wskazują, że objawy występują u około 80-90% nastolatków (z początkiem najczęściej około 14 roku życia), wśród których ok. 30% wymaga terapii farmakologicznej. U części chorych trądzik zwykły może także utrzymywać się po zakończeniu okresu dojrzewania, a najczęściej dotyczy kobiet, u których wystąpiły wahania poziomu hormonów (związane z cyklem menstruacyjnym, ciążą, okresem menopauzy lub stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej). Ponadto może pojawić się *de novo* na początku trzeciej dekady życia (dotyczy ok. 20% mężczyzn i 35% kobiet)<sup>[1-3]</sup>.**

Zmiany skórne, charakterystyczne dla trądziku, to wg kolejności nasilenia: mikrozaskórniki, zaskórniki zamknięte i otwarte, grudki, krostki, cysty, guzki zapalne i podskórne ropne guzy. Większość zmian pojawia się w obrębie twarzy (jest to związane z występującą w tej okolicy, szczególnie na czole, zwiększoną ilością mieszków włosowych dla włosów typu *vellus*), ale mogą być także obecne na plecach, ramionach, szyi i klatce piersiowej. Każda postać trądziku zwykłego może mieć olbrzymi wpływ na dobrostan psychiczny pacjentów i ich samoocenę, a blizny po ustępujących wykwitach pozostawiają ślad po chorobie na całe życie<sup>[1]</sup>.

Etiologia trądziku zwykłego jest złożona, wiele czynników, działając równocześnie w obrębie skóry, wpływa na pojawianie się zmian skórnych: nadmierne rogowacenie keratynocytów w okolicy mieszków włosowych, inicjowana przez androgeny nadpro-

dukacja łoju przez gruczoły łojowe, kolonizacja łoju przez mikroorganizmy *Propionibacterium acnes* (aktualnie jest postulowana zmiana nazwy rodzaju na *Cutibacterium*) oraz rozwój stanu zapalnego<sup>[1]</sup>.

Na opisane powyżej nieprawidłowe mechanizmy zachodzące w skórze mogą mieć wpływ czynniki genetyczne (szczególnie ciężki trądzik występujący u najbliższych krewnych) i środowiskowe, dieta, zaburzenia hormonalne (zwiększony poziom dihydrotestosteronu (DHT) w okresie dojrzewania), stres czy niektóre leki. Aktualnie podkreśla się szczególnie rolę przewlekłego stanu zapalnego – pobudzone poprzez aktywację receptorów TLR-2 (*Toll-like receptor 2*) i TLR-4 (*Toll-like receptor 4*), sebocyty, keratynocyty i komórki Langerhansa produkują zwiększoną ilość łoju i czynników prozapalnych, takich jak cytokiny (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ ), leukotrieny, prostaglan-

dyny, peptydazy i neuropeptydy, a cały mechanizm jest dodatkowo stymulowany przez namnażające się w obrębie łoju bakterie. Rozwój stanu zapalnego powoduje zablokowanie ujścia mieszków włosowych, wskutek czego łój i martwe keratynocyty nie mogą wydostać się na powierzchnię skóry i pozostają uwięzione w mieszkach, tworząc zaskórniki<sup>[1-3]</sup>.

Za początek rozwoju trądziku uważa się przemianę prawidłowego mieszków włosowego w niewidoczną, subkliniczną, prekursorową zmianę – mikrozaskórnik (*microcomedo*), która następnie może się przekształcić w zmiany niezapalne (zaskórniki) oraz zapalne (grudki, krostki i guzki). Aktualne badania sugerują, że stan zapalny jest pierwszym czynnikiem prowadzącym do rozwoju mikrozaskórnika, poprzedza on proces nadmiernego rogowacenia keratynocytów, a skórę, w której zachodzą wyżej opisane mechanizmy, nazywamy skórą skłoną do trądziku<sup>[1]</sup>.

Najczęściej występującą odmianą trądziku jest trądzik łagodny, w którym pojawiają się zmiany typu zaskórników, pojedynczych grudek i krostek. Jest on leczony przede wszystkim za pomocą regularnego oczyszczania twarzy za pomocą łagodnych środków oczyszczających i nawilżania niekomedogennymi dermokosmetykami. Dodatkowo stosuje się szereg dostępnych bez recepty leków, zawierających kwas azelainowy (hamujący rozwój *P.acnes* i zmniejszający nadmierne rogowacenie w obrębie mieszków włosowych) lub nadtlenek benzoilu (działający keratolitycznie i nieznacznie bakteriobójczo). Jeżeli pielęgnacja i powyżej opisane łagodne środki lecznicze nie są wystarczające, powinno wdrożyć się leczenie dermatologiczne, w którym najczęściej korzystamy z retinoidów stosowanych zewnętrznie (zaaprobowane do miejscowego leczenia trądziku przez FDA (Federalny Urząd Żywności i Leków) są: adapalen, tretinoina lub tazaroten) w monoterapii przez około 6 tygodni. W przypadku dalszej niewystarczającej po-

prawy stanu skóry do stosowanego retinoidu dodajemy nadtlenek benzoilu, klindamycynę lub erytromycynę, jako dodatkową aplikację bądź włączając preparat złożony. Retinoidy stosowane miejscowo działają na kilka mechanizmów prowadzących do rozwoju zmian trądzikowych, zmniejszając zarówno komórkową proliferację i różnicowanie oraz zmniejszając ilość wewnątrz mieszkowych keratynocytów, co prowadzi do zahamowania powstawania nowych zaskórników. Dodatkowo uważa się, że retinoidy częściowo redukują stan zapalny w obrębie mieszków włosowych poprzez zredukowanie produkcji cytokin prozapalnych i zmniejszenie ekspresji receptorów *Toll-like*. Niestety retinoidy stosowane miejscowo mogą powodować szereg działań niepożądanych, takich jak podrażnienie, rumień i suchość skóry, które pojawiają się u ok. 50% pacjentów stosujących ten rodzaj terapii. Występowanie powyższych objawów często powoduje, że pacjenci stosują leki nieregularnie lub przerywają terapię<sup>[1,4]</sup>.

Równie ważne, jak leczenie obecnych już zmian skórnych, staje się zapobieganie powstawaniu kolejnych wykwitów chorobowych. Celem pielęgnacji cery trądzikowej jest niedopuszczenie do wytworzenia się stanu zapalnego i nadmiernego rogowacenia keratynocytów w obrębie mieszków włosowych, a tym samym zahamowanie powstawania nowych mikrozaskórników i zaskórników.

Ludzki mieszek włosowy i gruczoł łojowy są ze sobą połączone poprzez przewód łojowy, który otwiera się w obrębie mieszków włosowych w jego dolnej części zwanej lejkiem (*infundibulum*). Działanie w obrębie mieszków włosowych, mające na celu zahamowanie nadmiernej proliferacji keratynocytów i nadprodukcji łoju przez gruczoły łojowe, równocześnie powoduje zmniejszenie kolonizacji bakteriami *Propionibacterium acnes* i związanym z nią stanem zapalnym mieszków. Najlepsze rezultaty osiąga się działając na aktywne, otwarte mieszki włosowe, za

pomocą aktywnych składników o lipofilnych właściwościach, które łatwiej rozpuszczają się w łoju i penetrują w głąb jednostki mieszkowo-włosowej. Należy jednak pamiętać, że widoczne zmiany skórne obejmują tylko niewielką część obecnych na skórze jednostek mieszkowo-włosowych – na skórze czoła i policzków jest od 400 do 900 gruczołów łojowych na cm<sup>2</sup>, a ilość zmian, która jest zwykle widoczna na tej powierzchni to około 10. W badaniach przeprowadzonych przez Cunliffe'a i wsp. wykazano, że w biopsji pobranej w obrębie skóry zdrowej, u osób z cerą skłoną do trądziku, występują liczne mikrozaskórniki, sięgające do 30% wszystkich ocenianych gruczołów łojowych. Warto zapamiętać jest, że znaczna część mieszków dopiero potencjalnie może wejść na ścieżkę opisanych powyżej zmian, prowadzących do rozwoju aktywnego trądziku. To właśnie one są celem pielęgnacji skóry trądzikowej, która może wspomóc efekty leczenia dermatologicznego lub nawet zapobiegać rozwojowi zmian skórnych w przypadkach cery skłonnej do trądziku, po zakończeniu wcześniejszego leczenia. Jest to bardzo ważne, także z tego powodu, że nie jesteśmy w stanie obliczyć liczby mikrozaskórników w czasie badania fizykalnego, możemy to zrobić tylko a posteriori, wtedy, gdy ulegną one przemianie w zaskórniki bądź zmiany zapalne<sup>[1,5,6]</sup>.

Ważnym odkryciem dla zrozumienia potrzeb pielęgnacji i leczenia trądziku, jest także fakt, że jednostki mieszkowo-włosowe przechodzą pewien charakterystyczny dla siebie cykl, który trwa od kilku dni do kilku tygodni. Klinicznie, czas ustępowania zaskórników zamkniętych (*whiteheads*) wynosi średnio 12 dni, a zaskórników zamkniętych (*blackheads*) pomiędzy 2-6 tygodni, a tylko niewielka ich część staje się zmianami zapalnymi. Dodatkowo, w przypadku zmian subklinicznych, kiedy biopsje skóry nie wykazują jeszcze rozwiniętych mikrozaskórników i hiperkeratyni-

zacji przewodu mieszkowego, stwierdza się już nadmierną koncentrację komórek stanu zapalnego (komórki CD3 i CD4 oraz makrofagi) dookoła mieszka. Prawdopodobnie jest to pierwszy etap powstawania zmiany trądzikowej (mikrozaskórnika), który potencjalnie może zostać zahamowany za pomocą środków o działaniu przeciwbakteryjnym. Konieczne jest także poszukiwanie innych substancji, które mogłyby wpływać na opóźnienie lub zahamowanie przejścia prawidłowego gruczołu łojowego w cykl zmian prowadzących do rozwoju zmiany trądzikowej<sup>[5]</sup>.

Do tej pory opisano wiele potencjalnych czynników, które mogą odgrywać rolę w początkowym etapie powstawania mikrozaskórników z prawidłowo funkcjonujących gruczołów łojowych (*comedone switch*). Powodują one przebudowę ściany mieszka włosowego, szczególnie w okolicy ujścia przewodu gruczołu łojowego (*isthmus*), poprzez wpływ na hiperproliferyację keratynocytów. W tym rejonie znajdują się komórki progenitorowe gruczołu łojowego (LRIG-I), które mogą przekształcić się zarówno w komórki typu naskórkowego, jak i w sebocyty, co wyjaśnia typowy histopatologiczny obraz zmian trądzikowych – „im więcej zaskórników, tym mniej dojrzałych sebocytów”.

Czynnikami wpływającymi na komórki LRIG-I i ich transformację w kierunku komórek epitelialnych są: lipidy o działaniu komedogennym obecne w łoju, zwiększona podatność na wpływ androgenów, miejscowy niedobór witaminy A, zaburzenie miejscowego wydzielania cytokin, czy też silna i długotrwała aktywacja ścieżki receptora węglowodoru aryłu (*aryl hydrocarbon receptor* – AhR) przez tetrachlorodibenzodiaksyny. Zaburzenia składu łoju – nie tylko jego zwiększone wydzielanie, także wpływają na patogenезę trądziku. U pacjentów z trądzikiem stwierdzono obniżony poziom kwasu linolowego i witaminy E, obecność lipoperoksydaz

oraz peroksydację skwalenu. Zarówno lipo-peroksydazy, jak i jednonasycone kwasy tłuszczowe (MUFA – *monounsaturated fatty acids*) mogą indukować nadmierną proliferację i różnicowanie keratynocytów, a same peroksydazy zwiększają wydzielanie prozapalnych cytokin i aktywują receptory PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*). Najważniejszym czynnikiem wpływającym na kierunek różnicowania komórek LRIG-I wydaje się być jednak kolonizacja bakteriami *Propionibacterium acnes*, ponieważ mogą one wpływać zarówno na zwiększenie wydzielania komedogennych lipidów, jak i inicjować kaskadę stanu zapalnego<sup>[2,5]</sup>.

W jaki sposób możemy zahamować proces przemiany prawidłowo funkcjonującego gruczołu łojowego w mikrozaskórnik? Przede wszystkim potrzebujemy czynników, które wpłyną na kontrolę populacji *P.acnes* w obrębie jednostki mieszkowo-łojowej. Najłatwiej osiągnąć to za pomocą zmniejszenia produkcji łoju, który jest pożywką dla bakterii. Efekt ten możemy osiągnąć oczywiście za pomocą terapii doustnymi retinoidami, ale jest ona stosowana w przypadku cięższych postaci trądziku. W przypadku leczenia skóry z tendencją do nadmiernego łojotoku, szukamy środków działających miejscowo, redukujących wydzielanie łoju oraz wykorzystujemy substancje odkażające, antybiotyki i retinoidy. Ostatnie z wymienionych, retinoidy, wykazują bardzo dobry efekt terapeutyczny m.in. za pomocą wpływu na komórki LRIG-I, indukując ich przemianę w kierunku sebocytów. Wczesne rozpoczęcie odpowiedniej pielęgnacji i leczenia zmniejsza możliwość rozwoju większej ilości zaskórników i zmian zapalnych, zapobiega powstawaniu blizn, poprawia ogólny wygląd skóry i zmniejsza wpływ choroby na dobre samopoczucie pacjenta<sup>[5,7]</sup>.

W domowej pielęgnacji skóry skłonnej do trądziku zaleca się trójstopniową pielęgnację dermokosmetykami, wykonywaną

dwukrotnie w ciągu dnia (rano i wieczorem). Pielęgnacja składa się z oczyszczania (krok 1), tonizowania skóry (krok 2) oraz użycia dermokosmetyku do skóry trądzikowej (krok 3). Każdy etap powinien zostać prawidłowo wykonany, aby zachować jak największą skuteczność stosowanych substancji. Krok pierwszy: należy zwilżyć skórę za pomocą letniej wody, a następnie za pomocą opuszek palców, delikatnie i równomiernie wmasowywać niewielką ilość środka do demakijażu w obrębie całej twarzy przez około 30-60 sekund. Po wykonaniu całej procedury należy zmyć środek oczyszczający za pomocą ciepłej wody i delikatnie osuszyć skórę. Krok drugi: równomiernie przetrzeć całą twarz zwilżonym za pomocą tonika gazikiem, nie splukiwać i nie osuszać (należy poczekać aż nałożony kosmetyk wyschnie). Krok trzeci: nałożyć dermokosmetyk w ilości od 1 do 2 objętości zbliżonej do ziarna grochu i równomiernie rozprowadzić po całej twarzy, nie splukiwać, poczekać aż kosmetyk się wchłonie. Jeżeli w trakcie stosowania powyższego schematu pojawi się nadmierne wysuszenie skóry lub rumień, zaleca się dodatkowe użycie środków o działaniu nawilżającym, po wykonaniu trzeciego kroku pielęgnacji. Oczywiście, jeżeli pacjent narażony jest na zwiększoną ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, zaleca się dodatkowe użycie po trzecim kroku kremu z filtrem p/UV, zarówno bez, jak i po aplikacji substancji nawilżającej<sup>[7]</sup>.

Dermokosmetyki do skóry skłonnej do trądziku zawierają szereg substancji modyfikujących nieprawidłowe procesy w obrębie skóry, wpływających m.in. na stabilizację mikrobiomu, zmniejszenie produkcji łoju, działających komedolitycznie, czy wpływających na jakościowy skład lipidów wydzielanych przez gruczoł łojowy. Ostatnio zwrócono także uwagę na poszukiwanie substancji mogących dodatkowo modyfikować przemianę prawidłowej jednostki mieszkowo-łojowej w mikrozaskórnik (*comedone switch*). W naj-

nowszych badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* wykazano wpływ wyciągu z oleju ostropestu plamistego (*Silybum marianum*) na zahamowanie tego procesu. Stwierdzono, że w trakcie pielęgnacji skóry za pomocą dermokosmetyku zawierającego wyciąg z ostropestu, zwiększa się poziom keratyn wewnątrzmięskowych (szczególnie K75), co równocześnie koreluje ze zmniejszeniem całkowitej liczby mikrozaskórników oraz stałym zmniejszaniem się ilości zmian zapalnych. Potwierdzono także, że stosowanie dermokosmetyku zawierającego tę substancję, może doprowadzić do odwrócenia procesu powstawania mikrozaskórników i ponownej stabilizacji procesów zachodzących w obrębie mieszków (*comedone reverse*)<sup>[8]</sup>.

Właściwe leczenie skóry skłonnej do trądziku, szczególnie w przypadku pojawienia się dużej ilości zmian zapalnych w postaci grudek, krostek czy guzków, jest niezastąpione i nie powinno być opóźniane w czasie. Ale równocześnie należy pamiętać o właściwych nawykach pielęgnacyjnych, które pomogą przebiec leczenie dermatologiczne z jak najmniejszą ilością związanych z nim działań niepożądanych, a także wydłużyć efekt terapii po jej zakończeniu. Wdrożenie prawidłowej pielęgnacji skóry skłonnej do trądziku u części pacjentów powoduje zauważalną poprawę wyglądu skóry już po 2 tygodniach jej stosowania, natomiast po 6 tygodniach poprawa ta jest obserwowana u około 90% osób. Zmniejszenie liczby mikrozaskórników jest kluczowym celem nowoczesnej pielęgnacji, ponieważ unormo-

wanie procesów zachodzących w obrębie jednostek mieszkowo-łojowych zapobiega powstawaniu zapalnych zmian trądzikowych.

#### Piśmiennictwo:

1. Latter G, Grice JE, Mohammed Y et al.: Targeted Topical Delivery of Retinoids in the Management of Acne Vulgaris: Current Formulations and Novel Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2019 Sep 24;11(10).
2. Bhat YJ, Latief I, Hassan I.: Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 May-Jun;83(3):298-306.
3. Bagatin E, Proença de Freitas TH, Rivitti Machado MC et al.: Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019 Jan-Feb; 94(1): 62–75.
4. Garofalo V, Cannizzaro MV, Mazzilli S et al.: Clinical evidence on the efficacy and tolerability of a topical medical device containing benzoylperoxide 4%, retinol 0.5%, mandelic acid 1% and lactobionic acid 1% in the treatment of mild facial acne: an open label pilot study. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2019 May 15;12:363-369.
5. Saurat J-H. Strategic Targets in Acne: The Comedone Switch in Question. *Dermatology* 2015;231(2):105-111.
6. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 367–374.
7. Rodak K, Fields K, Fila TJ.: Efficacy of a twice-daily, 3-step, over-the-counter skincare regimen for the treatment of acne vulgaris. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2017 Jan 4;10:3-9.
8. Fontao F, von Engelbrechten M, Seilaz C et al.: Microcomedones in non-lesional acne prone skin New orientations on comedogenesis and its prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug 29. doi: 10.1111/jdv.15926.

## Kurs Anatomii *Master Class STYLAGE* – Lyon 2019

***Surgical Anatomy and Facial Viscosculpting STYLAGE Cadaver Master Class Lyon 2019 zorganizowany przez VIVACY – francuskiego producenta wypełniaczy na bazie kwasu hialuronowego, przodującego na świecie zarówno pod względem jakości certyfikowanych preparatów, jak i formacji wykwalifikowanej kadry medycznej.***

W dniach 16-18 października 2019 r. na Uniwersytecie Claude Bernard we francuskim Lyonie – zwanym również miastem światła – odbył się kurs anatomii dla lekarzy praktyków pod kierownictwem prof. Ali Mojallal. Podczas spotkania, znany ze swoich wykładów chirurg plastyk, dzielił się z gośćmi wiedzą anatomiczno-chirurgiczną i doświadczeniem, które niejednokrotnie szerzył również podczas jednego z najważniejszych wydarzeń medycyny estetycznej – corocznego kongresu IMCAS.

Wydaje się, że każdy kurs anatomii, nawet czysto teoretyczny, jest dla lekarza cen-

ny, gdyż wiedza na temat anatomii klasycznej i czynnościowej jest rozległa i trudna do utrzymania w pamięci, jednak to spotkanie wyróżniały przede wszystkim profesjonalizm prowadzącego i panująca na nim atmosfera.

W trakcie intensywnych zajęć zaczynających się od wczesnych godzin porannych, uczestnikom towarzyszyło napięcie wymieszane z ekscytacją. Spotkanie otworzyły wykłady podzielone na trzy piętra twarzy, ze szczególnym uwzględnieniem okolicy oka, unaczynienia nosa, przedziałów tłuszczowych i zagrożeń naczyniowo-nerwowych w regionach newralgicznych.



Ryc. 1. Uniwersytet Claude Bernard w Lyonie (źródło: <https://ingenierie.aialifedesigners.fr/projet/universite-rockefeller/>).



Ryc. 2. Kurs Anatomii Master Class STYLAGE.

Kolejny etap stanowiły zajęcia praktyczne, odbywające się w niewielkich grupach przy stołach sekcyjnych. Uczestnicy mieli do dyspozycji barwione produkty Stylage oraz preparat głowy, na którym zgodnie z zaleceniami tutora każdy lekarz wykonywał wybrany przez siebie zabieg (wypełnienie bruzd nosowo-wargowych, doliny łez, spłycenie zmarszczki łwiej, zabieg wolumetryczny, wypełnienie ust i skroni, lifting brwi, podparcie czoła, korekcja kąta żuchwy i brody). Kursanci mogli samodzielnie wybrać technikę, czyli skorzystać z kaniuli lub igły. Następnie wykonywali sekcję preparatu z uwzględnieniem poszczególnych planów anatomicznych w celu sprawdzenia na jakiej głębokości i pomiędzy jakimi strukturami anatomicznymi znalazł się wybarwiony produkt. Dzięki temu można było zweryfikować technikę podania. Nierzadkie były przypadki zaskoczenia, związane z odkryciem, na jakim planie preparat anatomiczny został zabarwiony podaną sub-

stancją. Stanowiło to interesujące tło do rozmów z grupą i prowadzącym, a propos przebiegu ważnych struktur i weryfikacji poczucia bezpieczeństwa podczas wykonywania zabiegu kaniulą bądź igłą.

Do ostatniego etapu uczestnicy podeszli bardzo profesjonalnie i z wielkim szacunkiem do otrzymanych preparatów głów. Niczym wytrawni chirurdzy plastycy, założyli szwy, zamykając ślady przeprowadzonej sekcji.

Drugi dzień zajęć zaczął się od wprowadzającego wykładu prof. Ali Mojallal wraz z prezentacją zabiegu na żywo i opisem technik preferowanych w określonych okolicach. Kolejną pozycją był przegląd trudnych przypadków klinicznych, nadesłanych wcześniej przez lekarzy uczestniczących w kursie, które wybrał sam profesor. Część osób została nawet nagrodzona za swoje zaangażowanie. Te ciekawe przykłady otworzyły panel dyskusyjny, podczas którego omówiono użycie oryginalnych technik w ww. przypadkach.



Ryc. 3. Profesor Ali Mojallal podczas warsztatów.

Podczas kolacji w kularach, uczestnicy kursu mieli szansę skonsultować się z grupą kolegów lekarzy i podyskutować na temat zdobytych doświadczeń. Przy okazji wizyty w Lyonie część uczestników konferencji skorzystała także

z atrakcji turystycznych. Spacer brzegiem Rodanu, przechadzka po ogrodzie z Wyspą Pamięci i po wnętrzu Muzeum Historii Naturalnej, pozwoliły oczyścić umysł i z zapałem przystąpić do kolejnych intensywnych zajęć.



Ryc. 4. Muzeum Historii Naturalnej w Lyonie.



Relację z Kursu Anatomii *Master Class STYLAGE* przygotował  
lek. Łukasz Ordynowski

Autor: lek. Łukasz Ordynowski – specjalista radiologii i dgn. obrazowej,  
wieloletni praktyk med. estet., prowadzący stronę „Ordynowski medycyna estetyczna”,  
szkoleniowiec firmy VIVACY.

dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Wydział Farmaceutyczny z OML  
w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

## Sucha skóra – klasyfikacja, przyczyny, terapia i pielęgnacja

**Sucha skóra jest objawem towarzyszącym takim chorobom skóry jak atopowe zapalenie skóry, rybia łuska, kontaktowe zapalenie skóry<sup>[1]</sup>. Objaw ten może być także wynikiem nieodpowiedniej higieny, zbyt intensywnego stosowania detergentów, jak również efektem oddziaływania czynników środowiskowych, takich jak słońce i wiatr<sup>[2]</sup>.**

Również czynniki wewnętrzne sprzyjają występowaniu suchej skóry. Można tu wymienić choroby, zaburzenia równowagi hormonalnej, czynniki genetyczne oraz starzenie się organizmu<sup>[1,3]</sup>.

Objawami klinicznymi sugerującymi suchą skórę są: łuszczenie się, świąd, rumień, ból, pieczenie. Prawie zawsze suchej skórze towarzyszy zmniejszenie elastyczności oraz nieestetyczny szary wygląd<sup>[4]</sup>.

Sucha skóra jest synonimem zaburzenia funkcji barierowych warstwy rogowej. Prawidłowa, zdrowa warstwa rogowa tworzy barierę, która skutecznie zapobiega parowaniu wody, a jednocześnie chroni organizm przed wnikaniem czynników drażniących i alergenów. Prawidłowa warstwa rogowa składa się z dobrze uwodnionych, ściśle do siebie przylegających korneocytów. Pomędzy korneocytami znajduje się lipofilowy cement międzykomórkowy. Ważnym składnikiem warstwy rogowej, który bierze udział w hamowaniu parowania wody, jest naturalny czynnik nawilżający (*natural moisturizing factor* – NMF)<sup>[3,4]</sup>. Wszystkie te elementy – dobrze uwodnione, ściśle do siebie przylegające korneocyty oraz

prawidłowo zbudowany NMF – gwarantują odpowiednie nawilżenie skóry<sup>[5]</sup>.

Odwodnienie skóry powoduje, że korneocyty przestają do siebie ściśle przylegać, powstają przerwy, przez które mogą wnikać potencjalne czynniki drażniące czy alergeny prowadzące do stanu zapalnego i świądu<sup>[6]</sup>.

Równie ważnym czynnikiem odpowiedzialnym za prawidłowe nawilżenie skóry są lipidy cementu międzykomórkowego, zbudowane z ceramidów, wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu<sup>[7]</sup>.

NMF oraz wolne kwasy tłuszczowe odpowiedzialne są także za zachowanie równowagi kwasowo-zasadowej. W prawidłowych warunkach powierzchnia skóry ma lekko kwaśne pH. Niskie pH odpowiada za zachowanie równowagi pomiędzy złuszczeniem a odnawianiem się komórek warstwy rogowej. Dlatego wszelkie zaburzenia pH, np. alkalizacja skóry wynikająca z używania złej jakości mydeł, prowadzą do wysuszenia skóry i nadmiernego złuszczenia się naskórka<sup>[6,7]</sup>.

Szczególnie skóra niemowląt i osób starszych jest podatna na uszkodzenia, przez co przy nieodpowiedniej higienie

gwałtownie rośnie ryzyko wystąpienia niepożądanych symptomów<sup>[8]</sup>.

Wśród czynników odpowiedzialnych za występowanie objawów suchej skóry wymieniana się również komponentę genetyczną. Można więc mówić o predyspozycjach genetycznych w tym kierunku. Badania Flohr i wsp.<sup>[9]</sup> wskazują, że mutacja w genie FLG, który odpowiedzialny jest za kodowanie białka filagryny powoduje objawy przewlekłej suchej skóry. Filagryna odpowiedzialna jest za spajanie włókien keratynowych i wraz z keratyną stanowi 80-90% warstwy ziarnistej naskórka. Mutacja w genie kodującym to białko, które zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia atopowego zapalenia skóry (AZS)<sup>[9]</sup>.

Do oceny suchej skóry z reguły używa się: pomiaru transepidermalnej utraty wody (*transepidermal water loss* – TEWL), profilometrii, spektroskopii Ramana, korneometru, optycznej tomografii koherentnej, mikroskopii konfokalnej *in vivo* oraz magnetycznego rezonansu jądrowego<sup>[10]</sup>.

Do oceny suchej skóry używa się również skali subiektywnych, najczęściej są to opisowe skale 4- lub 5-punktowe. Jedną z najpopularniejszych jest 4-stopniowa skala oparta o kryteria Kligmana<sup>[10]</sup>:

- stopień 1 – skóra zdrowa, nie ma widocznych oznak suchości; zdrowy połysk i blask skóry;
- stopień 2 – łagodna postać suchej skóry, charakteryzuje się drobnymi łuskami suchej skóry oraz zbieleniem linii wyznaczających poletka skóry;
- stopień 3 – postać umiarkowana, pojawiają się małe suche łuski przypominające proszek;
- stopień 4 – rozwinięta sucha skóra, poletka skóry unoszą się na całej swej powierzchni, tworząc łuskę na skórze; skóra staje się zaczerwieniona i chropowata<sup>[9]</sup>.

W ciągu ostatnich kilku lat nasza wiedza dotycząca struktury, składu i działania war-

stwy rogowej naskórka ogromnie wzrosła. Pomimo tych osiągnięć sucha skóra pozostaje najczęstszą z chorób skóry człowieka. Częstość występowania suchej skóry u dorosłych szacuje się pomiędzy 2% a 10%<sup>[5,11]</sup>.

Warstwa rogową, aby zachować swoje właściwości elastyczne i estetyczne, musi zawierać odpowiednią ilość wody – 10-15%. Zmniejszenie ilości wody poniżej tego poziomu powoduje, że enzymy odpowiedzialne za złączanie nie są w stanie prawidłowo rozkładać korneodesmosomów, co z kolei przyczynia się do zwiększenia grubości warstwy rogowej. Klinicznym objawem tego stanu jest pękająca, łuszcząca się warstwa rogową. Aby zapewnić odpowiednie nawilżenie warstwy rogowej, trzeba wziąć pod uwagę zarówno wodę „statyczną”, jak i „dynamiczną”. Pod pojęciem „wody statycznej” rozumie się tę związaną z naturalnym czynnikiem nawilżającym. Woda ta stanowi około 10% masy korneocytów. Dzięki rozpadowi filagryny do składników NMF wytwarza się duża siła osmotyczna mogąca przyciągać cząsteczki wody. Drugim dynamicznym aspektem obecności wody w naskórku jest jej przemieszczanie się z głębiej położonych, lepiej uwodnionych obszarów ku relatywnie suchej powierzchni. Przemieszczanie się wody zgodnie z gradientem jej ilości (ku gorzej uwodnionym tkankom) jest związane z prawidłową funkcją korneocytów i cementu międzykomórkowego<sup>[12]</sup>. Przemieszczanie się wody w skórze zależy od równowagi pomiędzy nawodnieniem korneocytów a wilgotnością powietrza – im wyższa temperatura i niższa wilgotność, tym szybsze tempo parowania wody ze skóry – innymi słowy, rośnie TEWL<sup>[12]</sup>.

Preparatami, które często wykorzystuje się do leczenia objawów suchej skóry są glikokortykosterydy. Niemniej jednak już nawet krótkotrwałe miejscowe stosowanie silnych sterydów może powodować szereg działań niepożądanych, do których można

zaliczyć: zmiany zanikowe skóry właściwej i naskórka (teleangiektazje, rozstępy), zmiany hiper- i/lub hipopigmentacyjne, nadmierne owłosienie, trądzik okołoustny, wtórne zakażenia bakteryjne<sup>[11]</sup>.

Alternatywą dla sterydów mogą być kosmetyki, m.in. emolienty. Emolienty to preparaty do stosowania zewnętrznego, o właściwościach nawilżających, natłuszczających i uelastyczniających skórę<sup>[13]</sup>. Emolienty poprawiają właściwości barierowe skóry, a także „uszczelniają” cement międzykomórkowy, uzupełniając go o niezbędne składniki lipidowe<sup>[13]</sup>. Przez działanie nawilżające i natłuszczające emolienty przyczyniają się do przywrócenia prawidłowego funkcjonowania bariery naskórkowej, przez co zmniejsza się penetracja czynników drażniących i alergizujących. Przez normalizację stopnia nawilżenia skóry emolienty działają przeciwświądowo. Efekt ten może być zwiększany przez działanie chłodzące, wynikające z odparowania wody z aplikowanego preparatu. Podkreśla się również antymitotyczne działanie emolientów przez normalizujący wpływ na proliferację i różnicowanie keratynocytów<sup>[13]</sup>.

W jaki sposób powinno się stosować emolienty<sup>[14]</sup>:

- pacjent powinien wypróbować kilka preparatów i wybrać ten, który mu najlepiej odpowiada;
- należy unikać preparatów zawierających laurylosiarczany sodu, który może mieć dodatkowe działanie wysuszające; dotyczy to również kosmetyków do kąpieli;
- aby osiągnąć satysfakcjonujący efekt, powinno aplikować się dużo preparatu; dużo, czyli średnio 250-500 g na tydzień;
- należy nauczyć, tzn. pokazać pacjentowi, w jaki sposób i ile powinien aplikować emolientu;
- pacjenci stosujący emolienty pozostające na skórze powinni również stosować odpowiednio dobrane preparaty do kąpieli;

- pacjent może potrzebować więcej niż jednego rodzaju emolientu w zależności od pory dnia, aktywności fizycznej, sezonowych czynników środowiskowych czy zaostrzenia stanu;
- stosując emolienty, można zmniejszyć ilość wykorzystywanych sterydów;
- pomiędzy aplikacją leków a emolientów powinno zrobić się przerwę (około 1 h dla preparatów z takrolimusem i 1/2 h dla glikokortykosterydów);
- emolienty powinno aplikować się kilka razy dziennie<sup>[14]</sup>.

Podsumowując, sucha skóra jest nie tylko powszechnym, ale również coraz częstszym zjawiskiem. Wynika to w dużej mierze ze starzenia się społeczeństwa, zanieczyszczeń środowiska i nadużywania środków higienicznych słabej jakości.

Objawy suchej skóry można skutecznie eliminować, stosując odpowiednio dobrane preparaty. Preparatem z wyboru, zwłaszcza w pierwszym etapie leczenia/pielęgnacji suchej skóry powinny być odpowiednio dobrane emolienty, które poprawiają właściwości barierowe skóry i cementu międzykomórkowego. Aby jednak terapia emolientami przyniosła spodziewane rezultaty, należy bardzo dokładnie uświadomić i wyedukować pacjenta co do rodzaju, ilości i sposobu aplikacji preparatów zawierających emolienty.

Piśmiennictwo:

1. Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients - recent perspectives. J Dtsch Dermatol Ges 2005; 3: 768-74.
2. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. Clin Exp Dermatol 2012; 37(Suppl. 1): 7-12.

3. Engelke, M., Ensen, J.M., Ekanayake-Mudiyansele, S. and Proksche, E. Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. Br J Dermatol 137, 219-225 (1997).
4. Pierard-Franchimont, C. and Pierard, G.E. Beyond a glimpse at seasonal dry skin: a review. Exog. Dermatol. 1, 3-6 (2002).
5. Bath-Hextall, F. and Williams, H. Skin disorders: Eczema (atopic). BMJ Clin. Evid. 12, 1716 (2007).
6. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2009; 129: 1892-908.
7. Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with Staphylococcus aureus. Am J Clin Dermatol 2004; 5: 217-23.
8. Seyfarth F, Schliemann S, Antonov D, El-sner P. Dry skin, barrier function, and irritant contact dermatitis in the elderly. Clin Dermatol 2011; 29: 31-6.
9. Flohr C, England K, Radulovic S et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. Br J Dermatol 2010; 163: 1333-6.
10. A. J. Byrne Bioengineering and subjective approaches to the clinical evaluation of dry skin International Journal of Cosmetic Science, 2010, 32, 410-421
11. Stefan Mackiewicz, Glikokortykosteroidy – mity i fakty, Reumatologia 2007; 45, 4:198-204
12. Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. J European Acad Derm Venereol 2005; 19 : 672-688.
13. Cork MJ, Danby S. Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. Br J Nurs 2009; 18: 872-7.
14. Lawton S. Practical issues for emollient therapy in dry and itchy skin. Br J Nurs 2009; 18: 978-84.

#### 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](mailto:office@lion-art.com.pl)

#### Zastępca wydawcy:

Mateusz Piech  
e-mail: [mateusz.piech@lion-art.com.pl](mailto:mateusz.piech@lion-art.com.pl)

#### Redakcja:

Redaktor naczelny: dr hab. Sławomir Wilczyński  
Redaktorzy: Hanna Majewska  
<http://www.aesthetica.com.pl>  
e-mail: [redakcja@aesthetica.com.pl](mailto:redakcja@aesthetica.com.pl)

#### Dyrektor ds. wydawniczych:

Maria Zagdańska – tel. 514 962 496  
[mariazagdanska@aesthetica.com.pl](mailto:mariazagdanska@aesthetica.com.pl)

#### Sekretarz redakcji:

Sylwia Witas – kom. 507 027 938  
tel. 32 201 60 17  
[sylwiawitas@aesthetica.com.pl](mailto:sylwiawitas@aesthetica.com.pl)

#### Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrzyak, Eugeniusz Kotalczyk,  
Konrad Święciński  
e-mail: [dtp@lion-art.com.pl](mailto:dtp@lion-art.com.pl)

#### Współpraca:

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak  
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek  
prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Kręciś  
dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński  
dr n. med. Elżbieta Kluszo  
dr n. med. Magdalena Kolanko  
dr n. med. Mariusz Sikora  
lek. Igor Bednarski  
lek. Magdalena Chrabąszcz  
lek. Sylwia Cyran-Stemplewska  
lek. Piotr Kosik  
lek. Joanna Kręczyńska  
lek. Jerzy Olskiński  
lek. Łukasz Ordynowski  
lek. Małgorzata Orylska  
lek. Jagoda Stroynowska-Kosik  
lek. Aleksandra Znajewska-Pander

#### Korekta:

Wiktoria Zaskórska

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