

Dermatologia

Farmakoterapia miejscowa łuszczycy – wskazówki w praktyce lekarskiej <i>lek. med. Radosław Małka, lek. med. Agata Pisarska, prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska</i>	5
Fototerapia łuszczycy – możliwości i perspektywy <i>lek. med. Igor A. Bednarski, dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt</i>	12
Komentarz do aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczących leczenia trądziku pospolitego <i>lek. med. Klaudia Rubas, prof. dr hab. n. med. Joanna Maj</i>	18
Emolienty – klasyfikacja oraz konsekwencje kliniczne <i>prof. dr hab. n. med. Romuald Olszański, dr n. farm. Bogusław Pilarski</i>	26
Glikokortykosteroidy w postaci aerozoli <i>dr n. o zdr. Edyta Krzych-Falta, prof. dr hab. Bolesław Samoliński</i>	42
Problemy skórne jako skutek szkodliwego działania promieni UV <i>mgr Joanna Wólczyńska</i>	72
Krioterapia i kriodestrukcja w chorobach skóry <i>prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek</i>	78

Medycyna estetyczna

Leczenie chorób skóry z wykorzystaniem systemu fotomodulacji LED <i>dr n. med. Marcin Bieńkowski</i>	32
Skuteczność ultradźwięków w redukcji tkanki tłuszczowej – MCI Plus <i>Rozmowa z Karoliną Sozańską</i>	36
Zastosowanie komórek macierzystych izolowanych z tłuszczu w gojeniu się ran <i>dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny</i>	48

Aparatura i technika

Endowaskularna ablacja niewydolnych żył kończyn dolnych za pomocą systemu neoV 1470 <i>lek. med. Damian Łasocha</i>	56
--	----

Flebologia

Preparaty wspomagające leczenie żylaków kończyn dolnych <i>dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny</i>	64
---	----

Nowości i wydarzenia

Przed nami XVII Międzynarodowy Kongres Medycyny Estetycznej i Anti-Aging <i>dr Andrzej Ignaciuk</i>	89
--	----

Szanowni Państwo,

wakacyjny numer naszego dwumiesięcznika zawsze jest szczególny – towarzyszy Państwu nie tylko w codziennej pracy, ale również w czasie letniego odpoczynku. W „Aesthetice” merytoryczna wiedza idzie bowiem w parze z ciekawie podaną treścią: czasopismo jest więc nie tylko szansą na pogłębienie posiadanych kwalifikacji, ale też spędzenie chwili na intelektualnej rozrywce.

Chcąc być pośrednikiem w dzieleniu się wiedzą, jestem również zdania, że cenne informacje można zdobyć nie tylko dzięki doświadczeniu, ale również lekturze i dzieleniu się swoimi spostrzeżeniami z innymi – zarówno podczas spotkań na konferencjach branżowych, jak i właśnie wymianie know-how na łamach branżowych pism.

Jak na letni okres przystało, nowy numer „Aesthetiki” w jasnym świetle opisuje jeden z defektów, z którymi chcemy na co dzień walczyć – tkankę tłuszczową. Choć w dzisiejszych czasach nie jest ona pojmowana jako element kanonu piękna, w kontekście medycyny estetycznej może być wykorzystana z korzyścią dla pacjenta. Tkanka tłuszczowa jest mianowicie znakomitym źródłem mezenchymalnych komórek macierzystych, szczególnie istotnych w procesie gojenia się ran i dających początek np. komórkom naskórka. Dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny przekonuje o stosunkowo łatwym sposobie ich pozyskiwania (np. z podskórnych fragmentów tkanki tłuszczowej) i ich niebagatelnym potencjale regeneracyjnym.

W wydaniu, które trzymają Państwo w ręku, polecam również tekst lek. med. Klaudii Rubas oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Maj. Autorki komentują wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, które dotyczą leczenia trądziku pospolitego, szeroko omawiając problem etiopatogenezy zmian, właściwej diety terapeutycznej oraz leczenia miejscowego. Ponadto charakteryzują bardzo istotny aspekt, jakim jest właściwa pielęgnacja skóry trądzikowej oraz prezentują wybrane leczenie wspomagające.

Redakcja dwumiesięcznika „Aesthetica” oraz Autorzy, z którymi współpracujemy, dokładają wszelkich starań, by każde wydanie było wypełnione praktycznymi wskazówkami oraz odpowiedziami na pytania dotyczące pojawiających się na rynku nowości. Chcemy również zachęcić Państwa do prowadzenia rozmów kulturalnych – zarówno jeśli chodzi o stałych Czytelników, jak i tych, którzy spotykają się z „Aestheticą” po raz pierwszy.

Sławomir Wilczyński
redaktor naczelny



lek. med. Radosław Małka, lek. med. Agata Pisarska
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej UM w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Farmakoterapia miejscowa łuszczycy — wskazówki w praktyce lekarskiej

Łuszczyca jest przewlekłą, mediowaną immunologicznie chorobą zapalną skóry o podłożu genetycznym, która występuje u około 1-3% populacji europejskiej^[1,2]. Może pojawić się w każdym wieku i występuje z taką samą częstością u obu płci. Etiologia łuszczycy nie została w pełni poznana.

Rozwój schorzenia uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi, jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi. Wyróżnia się dwa typy genetyczne łuszczycy zwykłej. Typ I (młodzieńczy, dziedziczny), z początkiem choroby zwykle przed 40. rokiem życia., charakteryzuje się częstszym występowaniem wśród członków rodziny, ciężkim przebiegiem z licznymi nawrotami i stanowi ok. 75% wszystkich przypadków zachorowań na łuszcycę zwykłą. Przy typie II (dorośli, sporadyczny), gdzie pierwsze objawy ujawniają się zwykle po 40. roku życia, ze szczytem zachorowań w 60. roku życia, rzadko obserwuje się występowanie rodzinne i stanowi on ok. 25% zachorowań na łuszcycę zwykłą^[3,4]. Istotą procesu chorobowego jest wzmożona liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyśpieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu naskórka są następstwem zaburzenia funkcji limfocytów T. Obserwuje się ekspansję i pobudzenie

limfocytów T-pomocniczych CD4+ (Th), produkujących cytokiny stanu zapalnego (TNF- α , IL-17, IL-22)^[5-7]. Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników zewnętrznych i wewnętrznych (Tab. I).

Istotną rolę w wywoływaniu objawów łuszczycy odgrywają czynniki endogenne. Wysiew łuszczycy są często prowokowane przez:

- infekcje (zakażenia bakteryjne, m.in. paciorkowcami beta-hemolizującymi, *Mycobacterium tuberculosis*);
- zakażenia wirusowe (wirus ospy wietrznej, wirus wścieklizny, HIV, HPV, HSV);
- pasożyty (np. *Toxoplasma gondii*);
- łagodne urazy (drapanie, kolczykowanie, tatuaże);
- nasilony stres;
- niektóre leki (beta-blokery, lit);
- urazy mechaniczne^[3,4,7].

Istniejące ogniska bakteryjne mogą prowokować zarówno pierwszy rzut choroby, jak stymulować kolejne jej nawroty. Dlate-

Tab. 1. Czynniki prowokujące wystąpienie łuszczycy^[3,4,7].

Rodzaj czynników	Przykłady
Czynniki endogenne	• infekcje (antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze); • leki (pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, beta-blokery, ACE-blokery, rzadko: niektóre NLPZ, substancje biologicznie czynne – interferony, interleukiny); • czynniki psychogenne (stres psychiczny); • czynniki endokrynne (hipokalcemia, wahania hormonalne w okresie ciąży lub menopauzy); • dieta, alkohol, papierosy.
Czynniki egzogenne	• łagodne urazy zdrowej lub zmienionej już skóry – określane mianem objawu Köebnera (zadrapanie, kolczykowanie, tatuaże); • czynniki fizyczne (promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia, leczenie akupunkturą); • czynniki chemiczne (oparzenia chemiczne, ekspozycja na substancje toksyczne); • dermatozy zapalne (ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty, odczyny powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych).

go u chorych z łuszczycą należy wykluczyć potencjalne ogniska zapalne (zęby, migdałki, zatoki, układ moczowo-płciowy)^[3]. Aktualnie łuszczycę klasyfikowana jest jako choroba zapalna o charakterze układowym z potencjalną obecnością poważnych chorób towarzyszących. Przewlekły i układowy stan zapalny w przebiegu łuszczycy jest możliwą przyczyną występowania chorób współistniejących, takich jak zapalenie stawów i choroby układu krążenia. Jednocześnie u pacjentów z łuszczycą podkreśla się zwiększone ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość, hiperlipidemia), a także chorób serca (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca)^[5,8]. Kli-

nicznie wyróżnia się trzy podstawowe typy łuszczycy:

- łuszczycę zwykłą (łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*),
- erytrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*, ciężka postać łuszczycy o ostrym przebiegu, w którym uogólniony stan zapalny skóry obejmuje przynajmniej 90% jej powierzchni)^[3,4].

Najczęstszą odmianą jest łuszczycę zwykłą (plackowata), która dotyczy od 80 do 85% chorych^[4,6,7]. Aktualnie, zgodnie z europejskim konsensusem leczenia, łuszczycę dzieli się na łuszczycę łagodną, gdy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) jest mniejsze lub równe 10 punktów oraz BSA (*Body Surface Area*) jest mniejsze lub równe 10%. W leczeniu łuszczycy łagodnej rekomendowane są preparaty miejscowe. Jeśli PASI, BSA i DLQI wynoszą powyżej 10 u pacjentów rozpoznaje się łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej – poza terapią miejscową zalecane jest dołączenie leczenia ogólnego lub fototerapii^[1].

Leczenie miejscowe

Łuszczycę nadal pozostaje chorobą, w której stosowane leczenie prowadzi do uzyskania remisji zmian, nie eliminuje choroby na stałe i musi być prowadzone z okresowymi przerwami do końca życia^[1]. Zgodnie z wytycznymi ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) u większości chorych z łagodniejszymi postaciami łuszczycy (zajmującymi nie więcej niż 20-25% powierzchni skóry) wystarczające jest leczenie miejscowe^[1]. Do leków stosowanych miejscowo w łuszczycę zwykłą (plackowatą) należą:

- preparaty keratolityczne (zawierające mocznik, kwas salicylowy lub siarkę),

- dziegiecie,
- pochodne ditranolu (cygnolina, antralina),
- miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe,
- pochodne witaminy D3 (kalcypotriol, takalcytol),
- preparat złożony: kalcypotriol/dipropionian betametazonu,
- inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus),
- retinoidy (tazaroten).

Preparaty keratolityczne (zmiękczejące i usuwające łuskę)

Zazwyczaj terapia rozpoczynana jest od gotowych lub recepturowych preparatów keratolitycznych, które usuwają łuskę oraz umożliwiają lepszą penetrację kolejnych preparatów leczniczych. Preparaty kwasu salicylowego (stosowane w stężeniach 5-10%), mocznika lub siarki powodują złuszczenie korneocytów poprzez osłabianie połączeń międzykomórkowych. Dostępne są preparaty keratolityczne złożone, zawierające w swym składzie mocznik oraz kwas acetylosalicylowy^[9-11].

Tab. 2. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej skóry gładkiej według konsensusu PTD^[1].

Leczenie rekomendowane (pierwszego rzutu)	• pochodne witaminy D₃ (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionian betametazonu), • cygnolina, • monoterapia pochodnymi witaminy D₃, • leki keratolityczne*.
Leczenie alternatywne (drugiego rzutu)	• glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania**, • pochodne witaminy A (0,1% tazaroten), • dziegiecie.

* leki keratolityczne wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek.
 **glikokortykosteroidy powinny być stosowane jedynie przez krótki czas.

Dziegiecie

Uzyskiwane podczas suchej destylacji węgla kamiennego, drewna lub kory różnych gatunków drzew i krzewów (np. sosny, brzozy). Preparaty dziegciowe mają mocny, nieprzyjemny zapach i brunatne zabarwienie. Ze względu na swój charakter redukują cy mają właściwości antyproliferacyjne. Prowadują zmniejszenie podziałów mitotycznych keratynocytów warstwy podstawnej i normalizację procesu rogowacenia. Najczęściej używaną pochodną dziegci jest prodermina stosowana w różnych podłożach i stężeniach (1-10%.) lub dziegieć sosnowy^[3,4].

Pochodne ditranolu (cygnolina, antralina)

Preparaty zawierające cygnolinę posiadają najsilniejsze właściwości redukujące. Działają antyproliferacyjnie, hamują syntezę DNA i białek. Stosowane są m.in. w monoterapii, w tzw. leczeniu minutowym jako preparaty o stężeniu 0,1-2%. Łączone są często z kwasem salicylowym, który zwiększa skuteczność działania preparatów antyprolifera-

Tab. 3. Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy według konsensusu PTD^[1].

Leczenie rekomendowane (pierwszego rzutu)	• pochodne witaminy D₃ w połączeniu z glikokortykosteroidem (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) na podłożu żelowym, • glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek.
Leczenie alternatywne (drugiego rzutu)	• dziegiecie w postaci szamponów, • pochodne witaminy D₃ w monoterapii, • spirytus cygnolinowy.

cyjnych. Nie należy stosować preparatów zawierających cygnolinę na zmiany wysiękowe, erytrodermiczne, podrażnione i w okolicy fałdów skórnych ze względu na możliwe silne podrażnienie skóry^[3,4].

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GKS) wykazują działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne, zmniejszają rumień i świąd skóry. Działanie przeciwzapalne GKS jest wywołane przez zahamowanie syntezy wielu cytokin prozapalnych, zahamowanie proliferacji limfocytów T, B i komórek Langerhansa, zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, zwiększenie aktywności endonukleaz i obojętnej endopeptydazy oraz regulację funkcji eozynofilów. Często łączy się je z innymi lekami miejscowymi, np. kalcypotriolem, inhibitorami kalcyneuryny, dziegciami, cygnoliną. Stosuje się różne schematy działania – terapię przerywaną, pulsową, weekendową^[12].

Pochodne witaminy D3 (kalcypotriol, takalcytol)

Kalcypotriol i takalcytol są syntetycznymi analogami witaminy D3. Poprzez swoje receptory wewnątrzkomórkowe działają antyproliferacyjnie, immunomodulująco i przeciwzapalnie. Kalcypotriol wykazuje większą skuteczność w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej niż preparaty dziegciowe i cygnolina, z porównywalną skutecznością do miejscowych kortykosteroidów. Leczenie kalcypotriolem jest pozbawione działań niepożądanych typowych dla miejscowych kortykosteroidów^[13,16].

Preparat złożony: kalcypotriol/dipropionian betametazonu

Analog witaminy D3 (kalcypotriol) i miejscowy steryd (dipropionian betametazonu)

mają różny mechanizm działania. Kalcypotriol normalizuje funkcjonowanie naskórka (indukcja różnicowania i hamowanie proliferacji keratynocytów) oraz zmniejsza stan zapalny. Dipropionian betametazonu działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo i immunosupresyjnie. Kalcypotriol/dipropionian betametazonu jest bardziej skuteczny niż stosowanie każdego składnika osobno. Preparat złożony cechuje duża skuteczność, łatwość stosowania oraz mniej działań niepożądanych. Preparat skojarzony aplikuje się raz na dobę, ma on bardzo dobre właściwości kosmetyczne (zwłaszcza żel). Powierzchnia skóry, na którą stosowany jest lek, nie powinna być większa niż 30% powierzchni ciała. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, poprawa kliniczna uzyskiwana jest już w pierwszych 2 tygodniach leczenia, a maksymalna skuteczność w ciągu 4 tygodni. Rekomenduje się stosowanie leku 4 tygodnie na owłosioną skórę głowy oraz 8 tygodni na pozostałe obszary. Po zakończeniu leczenia zalecana jest terapia proaktywna 1-2 razy w tygodniu celem ograniczenia nawrotów choroby. Połączenie kalcypotriol/dipropionian betametazonu jest rekomendowane przez PTD do leczenia miejscowego łuszczycy plackowatej skóry gładkiej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego oraz do miejscowego leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy^[1,13-17]. W listopadzie ubiegłego roku preparat wszedł na listę leków refundowanych z odpłatnością wysokości 30%, dzięki czemu stał się szerzej dostępny dla pacjentów z łuszczycą.

Inhibitory kalcyneuryny

Takrolimus i pimekrolimus mają udowodnioną skuteczność oraz posiadają rekomendacje do miejscowego leczenia łuszczycy skóry twarzy oraz łuszczycy odwróconej. Zgodnie z wytycznymi ekspertów PTD rekomendowane są w leczeniu łuszczycy twarzy jako leczenie pierwszego rzutu^[1].

Preparaty nawilżające (emolienty, humektanty)

W terapii łuszczycowej niezbędne jest stosowanie emolientów i humektantów. Emolienty działają zmiękczająco, zwiększają hydratację keratynocytów. Zasadniczą ich rolą jest tworzenie warstwy ochronnej. Uzupełniają na powierzchni skóry także lipidy naskórka. Stosowanie emolientów odgrywa pomocniczą rolę w normalizacji hiperprolifracji, działają one przeciwzapalnie za pośrednictwem fizjologicznych lipidów. Zmniejszają również nasilenie złuszczenia i redukują uporczywy świąd^[9-11].

Humektanty należą do nieokluzyjnych substancji nawilżających. Zalicza się do nich glicerol, kwas hialuronowy, kwas mlekowy, alfa-hydroksykwasy (tzw. AHA, np. kwas laktobionowy) oraz glikole^[9-11].

Laser ekscimerowy, pulsowy laser barwnikowy

W przypadku pojedynczych i opornych zmian łuszczykowych wykazano korzyści z leczenia laserem ekscimerowym lub pulsowym laserem barwnikowym^[18,19].

Miejscowe preparaty są lekami z wyboru w leczeniu łuszczy łagodnej. Istnieje wiele preparatów różniących się mechanizmem i siłą działania oraz głębokością penetracji. W celu maksymalnego zredukowania działań niepożądanych należy dobrać odpowiedni preparat stosowany miejscowo, uwzględniając rozległość zmian oraz okolicę zmienioną chorobowo. Ponadto kluczowe jest znaczenie leczenia dwuetapowego. W pierwszym etapie leczenia stosuje się preparaty keratolityczne, które usuwają łuskę. W drugim etapie leczenia rekomenduje się preparaty antyproliferacyjne. W przypadku preparatów złożonych z pochodnych witaminy D3 (kalcipotriol) oraz glikokortykosteroidu (dipropionian betametazonu) rekomendowanych jako terapia pierwsze-

go rzutu istotne jest podkreślenie znaczenia terapii proaktywnej (stałe profilaktyczne aplikowanie leku dwa razy w tygodniu) ze względu na mniejsze ryzyko nawrotu choroby.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G i wsp.: Leczenie łuszczyki zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012;99:83-96.
2. Pastuszka M., Tyc-Zdrojewska E., Uczniak S., Bienias W., Kaszuba A.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę łuszczyki. *Post Dermatol Alergol* 2001, supl. 3, 117-131.
3. Łuczowska M., Żaba R.: Łuszczyca. *Przew Lek* 2005, 7:38-49.
4. Christophers E, Mrowietz U. Łuszczyca. W: *Dermatologia Braun-Falco*. Tom 1. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (red.). Głiński W, Czarnecka-Operacz M, Krasowska D, Serwin AB, Wolska H (red. wyd. pol.). Czelej, Lublin 2010; 526-46.
5. Reich K.: The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar;26 Suppl 2:3-11.
6. Griffiths CE, Barker JN: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-71.
7. Boehncke WH, Schön MP: Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983-94.
8. Romańska-Gocka K.: Farmakoterapia łuszczyki. *Terapia i Leki* Tom 65 ; 9:647-654.
9. Gelmetti C.: Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 Suppl 1: 7-12.
10. Fluhr J.W., Cavallotti C, Berardesca E.: Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clinics Dermatol* 2008; 26: 380-386.
11. Jacobi A., Mayer A., Augustin M.: Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther* 2015, published online.
12. Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A.: Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases – the recommended standards. *Family Medicine Forum* 2009, vol. 3, nr 5, 347-358.
13. Reich A, Szepietowski J.: Rola połączenia kalcipotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczyki zwyczajnej w świetle aktualnych badań. *Forum Dermatologicum* 2016;2:1-5.
14. Kragballe K, van de Kerkhof P.: Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for the treatment of psoriasis on the body and scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:10-21.
15. Wu JJ, Lynde CW, Kleyn CE, Iversen L, et al.: Identification of key research needs for topical therapy treatment of psoriasis – a consensus paper by the International Psoriasis Council. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30(7):1115-9.
16. van de Kerkhof P, de Peuter R, Ryttev J, Jansen JP: Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jan; 27(1):225-38.
17. Murphy G, Reich K: In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25 Suppl 4:3-8.
18. Wollina U, Koch A, Scheibe A, Seme B, Streit I, Schmidt WD: Targeted 307 nm UVB-excimer light vs. topical dithranol in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jan;26(1):122-3.
19. Hadi SM, Al-Quran H, de Sá Earp AP, Hadi AS, Lebwohl M: The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *Photomed Laser Surg*. 2010 Oct;28(5):693-5.

esthetica



lek. med. Igor A. Bednarski¹
dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak^{1,2}
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt^{1,2}

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

Fototerapia łuszczycy – możliwości i perspektywy

Łuszczyca jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób zapalnych, która dotyka, według dostępnych danych, od 0,45 do aż 4,6% populacji ogólnej^[1]. Schorzenie to, chociaż rzadko jest stanem zagrożenia życia, nawet w łagodnych przypadkach powoduje olbrzymie problemy z jego jakością.

Ze względu na przewlekły i długotrwały charakter łuszczycy oraz jej stygmatyzujący efekt osoby chore cierpią także z powodu zaburzeń lękowych, zaburzeń nastroju (przede wszystkim depresji), dysfunkcji seksualnych, a także zaburzeń odżywiania się bądź snu^[2]. Ponadto łuszczyca zwiększa ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz jest związana ze zwiększoną śmiertelnością u chorych z ciężką jej postacią. Mimo wielu badań dokładna przyczyna łuszczycy pozostaje wciąż nieznana. Wszystkie przesłanki wskazują jednak, że łuszczyca jest chorobą o podłożu immunologicznym, w której zasadniczym zaburzeniem jest przyspieszenie czasu przejścia keratynocytów z warstwy podstawnej do warstwy rogowej naskórka^[3]. Badania wskazują także, że łuszczyca jest chorobą wieloczynnikową, w której rozwoju olbrzymią rolę mogą odgrywać zarówno czynniki genetyczne, jak

i środowiskowe. Z tego też powodu leczenie łuszczycy jest często wielokierunkowe – obejmuje leki redukujące stan zapalny, usuwające łuskę lub ukierunkowane molekularnie.

Ogólnie przyjętą w medycynie zasadą jest wybór metody leczenia maksymalnie ograniczającej aktywność choroby z minimalną ilością działań niepożądanych. Z tego powodu metoda leczenia łuszczycy jest pochodną wielu czynników: nasilenia choroby, chorób towarzyszących, stosowanych leków, współpracy lekarza z pacjentem oraz oczekiwań samego pacjenta co do skutków leczenia. Możliwe interwencje obejmują terapię miejscową, wykorzystanie światła ultrafioletowego (fototerapia), tradycyjną farmakoterapię oraz leki biologiczne. W przypadku łuszczycy łagodnej (występującej u około 80% pacjentów) bardzo często skuteczne okazuje się leczenie miejscowe, jednak w łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej

(20% pozostałych pacjentów) taka terapia może okazać się niewystarczająca. Dobrą i uznaną metodą dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie miejscowe i z bardziej zaawansowanymi postaciami łuszczycy może być terapia światłem, czyli fototerapia. Leczenie światłem było znane już od czasów starożytnych, jednak nie wynikało to z geniuszu ówczesnych lekarzy, a raczej z faktu otaczania szczególnym kultem bóstw solarnych (Ra, Helios, Szamasz, Apollo). Fototerapię opartą na solidnych podstawach naukowych wprowadził do kanonu medycyny pod koniec XIX wieku Niels Finsen, wykorzystując ją w leczeniu gruźlicy skóry, za co zresztą został uhonorowany Nagrodą Nobla w dziedzinie Fizjologii i Medycyny^[4]. Fototerapia pozostaje nadal złotym standardem leczenia łuszczycy ze względu na kilka cech wyróżniających ją spośród innych metod leczenia. Po pierwsze fototerapia wykazuje wysoką skuteczność, po drugie jest kosztoszczędna, a po trzecie jest bezpieczną i względnie pozbawioną działań niepożądanych formą terapii. W przypadku leczenia UVR ogólnoustrojowe działanie immunosupresyjne jest mniejsze niż przy stosowaniu terapii biologicznych i systemowych.

Istnieją trzy główne rodzaje fototerapii obecnie stosowane w leczeniu łuszczycy: terapia szerokopasmowym promieniowaniem ultrafioletowym typu B (*broadband-ultraviolet B*, BB-UVB), wąskopasmowym ultrafioletem B (*narrowband-UVB*, NB-UVB) oraz terapia wykorzystująca połączenie psoralenów z promieniowaniem ultrafioletowym typu A (PUVA)^[5]. W ostatnich latach popularność wśród lekarzy i pacjentów zdobywa także terapia niebieskim światłem LED (*light-emitting diode*) o długości fali wynoszącej 453 nm. Wyniki badań nad nią są obiecujące i wskazują, że może być ona równie efektywna, co dotychczas stosowane formy fototerapii. Terapia z wykorzystaniem szerokiego pasma UVB została wprowadzona w latach czterdziestych XX wieku. Trzydzieści lat później, ze względu na pojawiające się do-

wody dotyczące działań niepożądanych BB-UVB, wprowadzono NB-UVB oraz terapię PUVA. Innymi, zdecydowanie rzadszymi formami fizykalnych terapii łuszczycy, są klimatoterapia i balneoterapia. Klimatoterapia polega na czasowej relokacji pacjenta w okolice Morza Martwego w celu codziennych kąpiei (zarówno morskich, jak i słonecznych). Leczenie trwa zazwyczaj około 4 tygodni i – jak wskazują dotychczasowe badania – może zmniejszać nasilenie łuszczycy nawet o 75%. Balneoterapia natomiast wykorzystuje kąpiele w wodzie o wysokim stopniu zasolenia, jednak jest metodą dyskusyjną i nie istnieją jednoznaczne dowody potwierdzające jej skuteczność lub wyższość nad innymi formami terapii łuszczycy. Klasyczna fototerapia jest aplikowana w kabinach, w których ekspozycja na UV trwa od kilku sekund do kilku minut, dwa do pięciu razy na tydzień. Początkowa dawka fototerapii ustalana jest na podstawie minimalnej dawki rumieniotwórczej (*minimal erythematous dose*, MED), określanej na podstawie najniższej dawki promieniowania powodującej widoczny rumień po 24 godzinach od ekspozycji^[6,7].

Wśród przedstawionych metod fototerapii najczęściej stosowanymi są terapia PUVA oraz leczenie z wykorzystaniem NB-UVB^[6]. Chociaż według przeglądu systematycznego dokonanego przez Cochrane Collaboration ich skuteczność jest na podobnym poziomie, przesłanki do ich stosowania są odmienne^[1]. Wytyczne Amerykańskiej Akademii Dermatologii (American Academy of Dermatology, AAD) zalecają obecnie NB-UVB jako fototerapię pierwszego rzutu w łuszczycy, przede wszystkim ze względu na łatwość jej stosowania i mniejszą ilość działań niepożądanych. Dopiero w przypadku niepowodzenia NB-UVB powinno wdrożyć się PUVA^[7,8]. Dla terapii PUVA podstawowym warunkiem jest użycie środka fotouczulającego (psoralenu) w postaci doustnej, kąpiei, lub kremu/żelu przed rozpoczęciem zasadniczej fototerapii UVA. Terapia PUVA ma działanie przeciwza-

palne, antyproliferacyjne i jest wysoce skuteczna w leczeniu łuszczycy – całkowita lub częściowa redukcja aktywności choroby zostaje osiągnięta, w zależności od źródła, w 79%-90% leczonych przypadków. Terapia PUVA powoduje także działania niepożądane. Najczęstszym efektem ubocznym są nudności i wymioty, często zmuszające pacjentów do przerwania i zamiany terapii. Ponadto istniejące dane literaturowe wskazują na wyraźną korelację pomiędzy skumulowaną ekspozycją na PUVA a zwiększonym ryzykiem raka skóry i przedwczesną fotodegradacją skóry. Chociaż korelacja nie jest zależnością przyczynowo-skutkową, wytyczne British Association of Dermatologists sugerują, by liczbę PUVA-terapii ograniczyć do około 150 zabiegów na całe życie w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na nieczerniakowe nowotwory skóry^[9]. Jednakże analiza dwóch badań kohortowych z udziałem 944 uczestników leczonych kąpielą PUVA „nie wykazała zwiększonego ryzyka raka kolczystokomórkowego skóry w średnim okresie obserwacji wynoszącym 14,7 roku”, co może przemawiać za tym, że kąpiel PUVA jest prawdopodobnie bezpieczniejsza niż PUVA doustna^[10], jednak wciąż nie przeprowadzono żadnych badań sprawdzających tę hipotezę.

Nowe kierunki fototerapii łuszczycy

Mimo wykorzystywania fototerapii od ponad 70 lat wciąż obserwuje się dynamiczny rozwój fototerapii łuszczycy, głównie ze względu na najnowsze odkrycia w dziedzinie immunologii, fotobiologii, a także leczenia biologicznego. Chociaż w ostatnich latach leczenie biologiczne zrewolucjonizowało terapię łuszczycy, fototerapia wciąż odgrywa ważną rolę w podgrupie pacjentów z ciężką, oporną na leczenie postacią choroby. W kilku badaniach wykazano skuteczność stosowania skojarzonego leczenia etanerceptem i NB-UVB. W badaniach tych oceniano pacjentów bez wcześniejszego leczenia łuszczycy i z niezadowalającą odpowiedzią na etanercept lub NB-UVB. Skojarzenie terapii zarówno skróciło czas terapii, jak i zwiększyło efektywność leczenia^[11,12]. Również połączenie NB-UVB z innymi lekami biologicznymi – adalimumabem^[13] i ustekinumabem^[14] było skuteczne i dobrze tolerowane, jednak niezbędne są dalsze, długoterminowe badania kliniczne. Kolejnym ważnym kierunkiem rozwoju fototerapii łuszczycy jest wykorzystanie niebieskiego światła w lampach LED. Ze względu na fakt, że naświetlanie pasmem UV wiąże się z szeregiem działań niepożądanych, które wynikają



**ZDROWIE I PIĘKNO SKÓRY
W RĘKACH PROFESJONALISTÓW**



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

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

z uszkodzenia DNA oraz włókien elastynowych i kolagenowych, rozpoczęto badania nad potencjalnymi zamiennikami pasma UV. Obiecującym surogatem UV w leczeniu łuszczycy okazało się niebieskie światło. W używanych powszechnie klasycznych lampach fluorescencyjnych emisja niebieskiego światła wiązała się także ze śladową emisją promieniowania ze spektrum UV. Wdrożenie lamp LED wyeliminowało ten problem i pozwoliło uzyskać pasmo pozbawione UV. W badaniach wykorzystujących linie komórkowe wykazano, że niebieskie światło pozbawione spektrum UV redukuje wytwarzanie cytokin przez komórki dendrytyczne oraz normalizuje proliferację fibroblastów i keratynocytów^[15,16]. Obserwacje te zostały potwierdzone w szeregu badań klinicznych wykorzystujących przeznaczone do użytku domowego urządzenie emitujące przy pomocy LED niebieskie światło o długości fali wynoszącej 453 nm. Co więcej, nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych, a w opinii pacjentów leczenie to było bardzo dobrym zamiennikiem dotychczasowej terapii światłem UV i lekami topicznymi^[17,18]. Do tej pory terapia niebieskim światłem była wykorzystywana w trądziku, żółtaczce noworodkowej (neonatal jaundice, NJ), a także zespole Criglera-Najjara. Niemniej jednak brakuje długookresowych badań bezpieczeństwa stosowania niebieskiego światła w łuszczycy. Istnieją pojedyncze prace na temat rozwoju znamion barwnikowych u dzieci poddawanych fototerapii z powodu NJ, lecz ze względu na ich niewielką liczbę i niewielkie grupy badanych nie- możliwa jest precyzyjna analiza tego związku.

Podsumowanie

Fototerapia jest wysoce skuteczną, bezpieczną oraz kosztosłefektywną formą terapii łuszczycy. Chociaż jest jedną z najdłużej wykorzystywanych metod leczenia tej choroby, jej rozwój wciąż jest dynamiczny, czego dowodzą

dziesiątki badań publikowanych każdego roku. Oprócz stosowania od kilkunastu lat klasycznych metod fototerapii prowadzone są badania nad wykorzystaniem zarówno innych długości fal światła, jak i próby łączenia fototerapii z lekami biologicznymi. Badań tego typu jest jednak zbyt mało, by można było wprowadzić na stałe te sposoby leczenia do codziennej praktyki dermatologicznej. Obiecującym i bezpiecznym, ze względu na eliminację pasma UV, sposobem terapii wydaje się być terapia niebieskim światłem emitowanym przez LED.

Piśmiennictwo:

1. X. Chen, M. Yang, Y. Cheng, G.J. Liu, M. Zhang, Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis, in: M. Zhang (Ed.), *Cochrane Database Syst. Rev.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2013.
2. B.I.R.C. Ferreira, J.L.P.D.C. Abreu, J.P.G. Dos Reis, A.M.D.C. Figueiredo, Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders: A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation., *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 9 (2016) 36–43.
3. Frank O. Nestle, Psoriasis, *N Engl J Med.* (2009) 496–509. doi:10.1056/NEJMr0804595.
4. L.K. Tan S Y, Niels Finsen (1860–1904): Gift of light, *Singapore Med J.* 52 (2011).
5. F. Almutawa, L. Thalib, D. Hekman, Q. Sun, I. Hamzavi, H.W. Lim, Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 31 (2015) 5–14.
6. D. Mehta, H.W. Lim, Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines, *Am. J. Clin. Dermatol.* 17 (2016) 125–133.
7. E. Racz, E.P. Prens, Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis, *Dermatol. Clin.* 33 (2015) 79–89.
8. H.W. Lim, N. Silpa-archa, U. Amadi, A. Menter, A.S. Van Voorhees, M. Lebwohl, Phototherapy in dermatology: A call for action, *J. Am. Acad. Dermatol.* 72 (2015) 1078–1080.
9. D. Pathirana, A. Ormerod, P. Saia, C. Smith, P. Spuls, A. Nast, J. Barker, J. Bos, G.-R. Burmester, S. Chimenti, L. Dubertret, B. Eberlein, R. Erdmann, J. Ferguson, G. Girolomoni, P. Gisondi, A. Giunta, C. Griffiths, H. Höngsmann, M. Hussain, R. Jobling, S.-L. Karvonen, L. Kemeny, I. Kopp, C. Leonardi, M. MacCarone, A. Menter, U. Mrowietz, L. Naldi, T. Nijsten, J.-P. Ortonne, H.-D. Orzechowski, T. Rantanen, K. Reich, N. Reytan, H. Richards, H. Thio, P. van de Kerkhof, B. Rzany, European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 23 (2009) 1–70.
10. L. Naldi, Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies, *Clin. Dermatol.* 28 (2010) 88–92.
11. P.G. Calzavara-Pinton, R. Sala, M. Arisi, M.T. Rossi, M. Venturini, B. Ortel, Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis, *Br. J. Dermatol.* 169 (2013) 130–136.
12. T. Gambichler, C. Tigges, N. Scola, J. Weber, M. Skrygan, F.G. Bechara, P. Altmeyer, A. Kreuter, Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6/weeks, *Br. J. Dermatol.* 164 (2011) 1383–1386.
13. P. Wolf, A. Hofer, W. Weger, T. Posch-Fabian, A. Gruber-Wackernagel, F.J. Legat, 311-nm ultraviolet B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 27 (2011) 186–189.
14. P. Wolf, W. Weger, F.J. Legat, T. Posch-Fabian, A. Gruber-Wackernagel, M. Inzinger, W. Salmhofer, A. Hofer, Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial, *Br. J. Dermatol.* 166 (2012) 147–153.
15. J. Liebmman, M. Born, V. Kolb-Bachofen, Blue-Light Irradiation Regulates Proliferation and Differentiation in Human Skin Cells, *J. Invest. Dermatol.* 130 (2010) 259–269.
16. M.R. Fischer, M. Abel, S. Lopez Kostka, B. Rudolph, D. Becker, E. von Stebut, Blue light irradiation suppresses dendritic cells activation in vitro, *Exp. Dermatol.* 22 (2013) 558–560.
17. S. Pfaff, J. Liebmman, M. Born, H.F. Merk, V. von Felbert, Prospective Randomized Long-Term Study on the Efficacy and Safety of UV-Free Blue Light for Treating Mild Psoriasis Vulgaris., *Dermatology* 231 (2015) 24–34.
18. A. Weinstabl, S. Hoff-Lesch, H.F. Merk, V. von Felbert, Prospective randomized study on the efficacy of blue light in the treatment of psoriasis vulgaris., *Dermatology* 223 (2011) 251–9.



lek. med. Klaudia Rubas
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek
Szepietowski

Komentarz do aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczących leczenia trądziku pospolitego

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące trądziku zwyczajnego, pochodzące z 2012 roku, są cennym źródłem informacji dla lekarzy dermatologów. Mogą również posłużyć lekarzom innych specjalizacji, zwłaszcza medycyny rodzinnej oraz pediatrom, gdyż trądzik jest bardzo powszechnym zjawiskiem.

Niezmiernie ważne jest właściwe podejście do pacjenta i skuteczne leczenie tej choroby, ponieważ powoduje ona obciążenie psychiczne pacjentów porównywalne do tego, jakie niosą ze sobą choroby systemowe, np. cukrzyca, padaczka czy astma^[1]. Schorzenie to prowadzi do niskiej samooceny i obniżenia jakości życia^[2]. W skrajnych przypadkach dewastujący wpływ choroby podstawowej na psychikę pacjenta może nawet prowadzić do prób suicydalnych^[3].

Przyjmuje się, że 80-100% osób pomiędzy 11. a 30. rokiem życia zostaje dotkniętych trądzikiem. Co więcej, zwrócono uwagę, że u ok. 50% pacjentów zmiany mogą utrzymywać się nawet w wieku dorosłym. Z obserwacji i danych literaturowych wynika, że w ostatniej dekadzie zwiększył się średni wiek osób zgłaszających się do lekarza z tym

problemem. Trądzik osób dorosłych definiuje się jako obecność zmian trądzikowych po 25. roku życia i dotyczy on w szczególności kobiet^[4]. Oczywiście spektrum zmian klinicznych jest bardzo szerokie: wyróżniono trądzik zaskórnikowy, grudkowo-krostkowy, ropowiczy, bliznowaciejący oraz rzadsze postacie (takie jak piorunujący czy z wydrapania). Istotnymi problemami są bliznowacenie i przebarwienia pozostające po ustępujących zmianach, które dotyczą ok. 15% pacjentów. Bliznowacenie wynika zazwyczaj z głębokiego umiejscowienia zmian zapalnych, ale może powstać również z bardziej powierzchownych zmian u pacjentów z tendencją do bliznowacenia^[7]. Blizny mogą charakteryzować się zwiększoną zawartością kolagenu (hipertroficzne lub keloidy) bądź zmniejszeniem ilości kolagenu (blizny zanikowe)^[7].

W komentowanych wytycznych szeroko omówiono problem etiopatogenezy, na którą składają się: łojotok, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizację przez bakterie *Propionibacterium acnes* oraz rozwój stanu zapalnego. Podkreśla się jednak, że procesy te są siecią powiązań, a nie linearną sekwencją zdarzeń. Przyjmuje się, że istnieje szereg czynników o udowodnionym negatywnym wpływie na przebieg choroby, tj. hormony płciowe (okres przedmiesiączkowy), leki (steroidy anaboliczne, glikokortykosteroidy, ACTH, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwdepresyjne, przeciwgruźlicze, halogenki, witamina B12 i barbiturany). Istnieją także czynniki, które być może zaostrzają przebieg choroby, jednak ich wpływ jest nadal dyskusyjny, np. dieta, słońce czy palenie papierosów. Dieta jest zagadnieniem często podejmowanym przez pacjentów. W związku z tym autorzy konsensusu sugerują, by rozważyć zbilansowaną dietę, redukując pokarmy o wysokim indeksie glikemicznym na rzecz pożywienia bogatszego w białko. Hiperglikemiczna dieta zwiększa bowiem poziom IGF1, który wydaje się odgrywać rolę w patogenezie trądziku zwyczajnego^[5].

Leczenie miejscowe jest podstawową formą terapii i może być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Niezmiennie ważną zasadą jest unikanie stosowania antybiotyków w monoterapii, gdyż nasila to lekooporność. Leki miejscowe nakłada się na całą powierzchnię skóry twarzy, a nie tylko punktowo, wskutek czego lek oddziałuje również na mikrozaskórnik. Do leków wykorzystywanych w monoterapii należą: retinoidy, nadtlenek benzoilu i kwas azelainowy. Za granicą dostępny jest również miejscowy preparat z 7,5% dapsonem, który także znajduje zastosowanie w leczeniu zmian trądzikowych^[6].

Retinoidy miejscowe powodują normalizację keratynizacji oraz wykazują działanie

keratolitycznie i przeciwzapalne, a w minimalnym jedynie stopniu hamują funkcje gruczołów łojowych. Co więcej, zwiększają penetrację innych leków stosowanych miejscowo. W terapii miejscowej stosuje się tretynoinę, izotretynoinę, adapalen i tazaroten. Istotnym z punktu widzenia dobrej współpracy lekarz-pacjent jest uprzedzenie pacjenta o zaostrzeniu zmian skórnych podczas pierwszego miesiąca stosowania retinoidu miejscowego oraz o działaniach niepożądanych, takich jak podrażnienie skóry, rumień, złuszczenie, pieczenie i świąd. Objawy te można częściowo zmniejszać, stosując niekomedogenne środki nawilżające. Ponadto należy przestrzec pacjenta przed występującą podczas leczenia nadwrażliwością na światło, w związku z którą wymagane jest stosowanie fotoprotekcji. Przed włączeniem preparatu u kobiety w okresie rodowym należy wykluczyć ciążę – tretynoina i adapalen należą do kategorii C według FDA, a izotretynoina i tazaroten do kategorii X.

Nadtlenek benzoilu ma działanie komedo- i keratolityczne, przeciwbakteryjne, a co najważniejsze – cechuje się brakiem powstawania lekooporności pomimo długotrwałej terapii. Ta cecha sprawia, że staje się użytecznym lekiem w monoterapii, ale także w leczeniu skojarzonym z antybiotykami (celem zmniejszenia lekooporności). Nie wpływa na produkcję łoju^[8]. Podobnie jak retinoidy może dawać objawy podrażnienia miejscowego, rzadko natomiast odpowiada za alergiczne kontaktowe zapalenie skóry^[9].

Kwas azelainowy działa przeciwzapalnie i antybakteryjnie w kierunku *P. acnes* i *S. epidermidis* oraz słabo keratolitycznie. Kwas azelainowy redukuje ilość *P. acnes* na powierzchni skóry i w mieszkach włosowych^[8]. Co więcej, dzięki hamowaniu melanogenezy, ma zastosowanie w leczeniu przebarwień pozapalnych. Podobnie jak nadtlenek benzoilu nie wywołuje antybiooporności.

W odniesieniu do miejscowej antybiotykoterapii autorzy konsensusu rekomendują klindamycynę, erytromycynę oraz cykliczny węglan erytromycyny. Powszechnie podkreśla się jednak narastającą antybiotykooporność bakterii *P. acnes* w stosunku do stosowanych antybiotyków^[1,7,9]. Antybiotyki miejscowe są obecnie mniej skuteczne niż 15 lat temu^[9], dlatego wprowadzono zalecenia, które mają zapobiegać dalszemu szerzeniu się antybiotykooporności. Leczenie miejscowym antybiotykiem stosuje się do czasu, gdy zmiany zapalne ustąpią. Nie należy stosować go dłużej niż 12 tygodni, a w razie nieskuteczności po tym czasie konieczna jest zmiana na lek zewnętrzny bądź antybiotyków doustny. Antybiotyk miejscowy powinno się łączyć z nadtlenkiem benzoilu (BPO, *benzoyl peroxide*) lub stosować BPO przez 5-7 dni między okresami leczenia antybiotykiem. Należy unikać równocześnie stosowania antybiotykoterapii miejscowej i ogólnej bez nadtlenku benzoilu, gdyż skutkuje to rozwojem antybiotykooporności, a nie poprawia efektów leczenia. W razie trądziku u kobiet ciężarnych rekomendowane antybiotyki miejscowe to klindamycyna i erytromycyna (kat. B).

W konsensusie podkreślono wiele zalet terapii skojarzonej, która zwiększa skuteczność i skraca czas leczenia. Można stosować leki naprzemiennie z poszczególnych grup, aplikować różne preparaty w różnych porach dnia lub stosować preparaty łączone typu 2w1. Podstawowa strategia to łączenie antybiotyku z BPO lub ewentualnie z retinoidem miejscowym. Patrząc od strony praktycznej, dla pacjenta najwygodniejszym jest stosowanie preparatów łączonych. W Polsce mamy do wyboru 6 zarejestrowanych połączeń substancji czynnych: nadtlenek benzoilu 3% + klindamycyna 1%, nadtlenek benzoilu 5% + klindamycyna 1%, nadtlenek benzoilu 2,5% + adapalen 0,1%, tretynoina 0,025% + erytromycyna 4%, izotretynoina

0,05% + erytromycyna 2%, erytromycyna 4% + octan cynku 1,2%.

Połączenie BPO 3% lub 5% i klindamycyny 1% cechuje się znaczną efektywnością, a podczas jego stosowania nie notowano lekooporności. Pierwsze efekty działania widoczne są już po 2 tygodniach od włączenia leczenia. Terapię tą cechuje również lepsza tolerancja w porównaniu z połączeniem BPO i adapalenu^[7]. W Polsce niedostępne jest połączenie BPO z erytromycyną. Połączenie adapalenu i BPO to jedyne w Polsce połączenie retinoidu z BPO, które istotnie szybciej redukuje liczbę zmian niż jego poszczególne składowe.

Podstawowym wskazaniem do leczenia ogólnego są umiarkowane i ciężkie postaci trądziku. Co jednak istotne, wskazania te można rozszerzyć do przypadków o mniejszym nasileniu, jeśli chorobie towarzyszy istotny spadek jakości życia, a także do przypadków z bliznowaceniem i przebarwieniami.

W przypadku antybiotyków ogólnych rekomenduje się grupę tetracyklin i makrolidów, a lekami z wyboru są limecyklina oraz doksyacyklina. Limecyklina ma najmniejsze z grupy tetracyklin działanie fotouczulające. Włączając tetracykliny, należy poinformować pacjenta, aby przyjmował lek godzinę przed lub dwie po posiłku. Produkty chelatujące, zwłaszcza nabiał, powodują bowiem, że tetracykliny tracą swoje właściwości biologiczne. Nie należy również łączyć tetracyklin z retinoidami systemowymi, gdyż może to skutkować rozwojem *pseudotumor cerebri*. W przypadku doksyacykliny należy pamiętać o jej silnym działaniu fototoksycznym. Jak wielokrotnie podkreślano, bezwzględnie należy unikać łączenia antybiotyków ogólnych z zewnętrznymi. Zalecając terapię ogólną, miejscowo rekomenduje się BPO lub retinoidy. Maksymalny czas leczenia to 3 miesiące, a pierwsze efekty ocenia się po 6-8 tygodniach. Tetracyklin nie stosuje się w ciąży i w trakcie kar-

mienia oraz przed 12. rokiem życia – w tych szczególnych przypadkach grupą zalecaną są makrolidy.

W konsensusie wiele uwagi poświęcono zastosowaniu doustnej izotretynoiny. Lek ten jest bardzo skuteczny w leczeniu trądziku, ponieważ działa na wszystkie podstawowe czynniki patogenetyczne. Wskazaniem do zastosowania izotretynoiny są nie tylko ciężkie i bardzo ciężkie postaci trądziku, trądzik piorunujący i piodermia twarzy, ale również ciężkie i średnio nasilone postaci, które nie reagują na terapię konwencjonalne oraz trądzik z nawrotami po leczeniu konwencjonalnym. Ponadto wskazaniem jest także średnio nasilony trądzik grudkowo-krostkowy, który nie poprawia się po 2-3 cyklach konwencjonalnej, trzymiesięcznej antybiotykoterapii o 50% w stosunku do stanu wyjściowego. Izotretynoinę należy włączyć również wtedy, gdy trądzik ma tendencję do bliznowacenia oraz gdy towarzyszy mu nasilony łojotok. Terapię można także rozważyć w łżejszych postaciach trądziku, gdy chorobie towarzyszą dysmorfobia lub inne zaburzenia psychiczne, a nawet skłonności samobójcze, spowodowane psychicznym obciążeniem, jakie niesie za sobą choroba podstawowa.

Rekomendowana dawka dobową mieści się w zakresie 0,5-1,0 mg na kilogram masy ciała na dobę, a dawka kumulacyjna to 120-150 mg na kilogram masy ciała na jeden cykl leczenia. Początkowa dawka rekomendowana to 0,5 mg na kilogram masy ciała na dobę, którą można stopniowo zwiększać. Podczas terapii nie jest wymagane leczenie miejscowe. U około 58,9-66,5% przypadków uzyskuje się trwałą remisję choroby. Izotretynoina doustna cechuje się większą skutecznością w leczeniu ciężkiej postaci guzkowej trądziku niż antybiotyki ogólne czy leczenie miejscowe^[7]. Terapię izotretynołą można w razie potrzeby powtórzyć, ale dopiero po 6 miesiącach od zakończenia ostatniego cy-

klu leczenia. Warto zaznaczyć, że nawroty mają zazwyczaj słabsze nasilenie niż wyjściowa postać trądziku.

W czasie terapii izotretynołą można spodziewać się klasycznych działań niepożądanych określanych jako *ro-dermatitis*, zależnych od dawki. Najczęściej występujące to: suchość czerwieni wargowej (100% pacjentów), suchość skóry (94,97%), rumień twarzy (66,21%), krwawienie z nosa (47,26%), zapalenie czerwieni wargowej (41,78%)^[10]. Warto uprzedzić o nich pacjenta i wskazać sposoby, które mogą minimalizować dokuczliwe objawy, m.in. nawilżanie emolientami całego ciała (z ominięciem miejsc, gdzie występują zmiany trądzikowe), stosowanie preparatów sztucznych łez, a także rezygnację z ze szkieł kontaktowych. Ponadto należy stosować fotoprotekcję. Inne, rzadziej występujące, działania niepożądane to: bóle mięśni, świąd skóry, nasilone złuszczenie naskórka, zmęczenie, bóle głowy i bóle stawów^[10].

Niezmiernie ważna jest świadomość teratogenności leku – może on spowodować poronienia samoistne, porody przedwczesne i wady rozwojowe, których ryzyko wynosi 20%. Dlatego też, poza wykluczeniem ciąży (oznaczenie beta HCG z moczu lub z surowicy), u pacjentki w okresie rozrodczym należy dopilnować podpisania oświadczenia, że przez cały okres leczenia oraz miesiąc od zakończenia nie zajdzie w ciążę i że będzie stosować skuteczną antykoncepcję. Nie opisano poretinoidowych uszkodzeń płodu w przypadku, gdy izotretynoinę stosuje ojciec dziecka.

Inne badania, które należy zlecić przed włączeniem leczenia, to morfologia, pełny lipidogram, poziom aminotransferaz, a w szczególnych przypadkach poziom glukozy, fosfatasy zasadowej oraz CPK. Badania te powtarza się po miesiącu, a następnie, w razie braku odchyleń, co 3 miesiące w trakcie terapii. Leczenie należy przerwać w przypadku wzrostu

aminotransferaz ponad 3 razy powyżej normy, a także przy wzroście cholesterolu całkowitego powyżej 300 mg/dl oraz trójglicerydów powyżej 500 mg/dl (według niektórych autorów przerywa się terapię dopiero przy wzroście cholesterolu powyżej 500mg/dl, a TAG powyżej 800 mg/dl). Przy odchyleniach w lipidogramie niższych od wyżej wymienionych, ale podwyższonych w stosunku do norm, zaleca się modyfikację diety.

Istotna jest również świadomość interakcji między izotretynoiną a innymi lekami. Co więcej, efektywność izotretynoiny może zmniejszać alkohol. Ostrożność należy zachować również w przypadku leczenia ketokonazolem, pochodnymi imidazolowymi, kwasem salicylowym, indometacyną, karbamazepiną. Jak już wcześniej wspomniano, należy bezwzględnie unikać połączeń izotretynoiny z tetracyklinami (ryzyko *pseudotumor cerebri*). Ważne, aby po 2 do 4 tygodni od zakończenia terapii izotretynoiną zastosować leczenie podtrzymujące miejscowym retinoidem przez około 6 miesięcy. Można zwiększać siłę jego działania oraz częstotliwość aplikacji. Takie działanie zapobiega nawrotom, podtrzymuje efekt terapii oraz działa redukująco na pozostałe blizny lub przebarwienia.

W przypadku kobiet skuteczną linią terapii może być również zastosowanie doustnej antykoncepcji. Większość dostępnych na rynku preparatów antykoncepcyjnych opiera się na działaniu zwiększonej dawki estrogenów w stosunku do progestagenów, co skutkuje zmniejszeniem stężenia androgenów i działaniem przeciwtrądzikowym. Pierwsze efekty działania następują po 3 miesiącach stosowania tabletek antykoncepcyjnych, z największą poprawą po 6 miesiącach stosowania^[11].

Lekiem, który może być stosowany w pojedynczych przypadkach (zwykle u kobiet z zaburzeniami metabolizmu androgenów po 30. roku życia w trądziku wieku do-

roślego), jest spironolakton. Jest on jednak stosowany w tym wskazaniu *off-label*, o czym należy poinformować wcześniej pacjenta. Można łączyć go z tabletkami antykoncepcyjnymi oraz z miejscowymi retinoidami – takie połączenia są efektywne i dobrze tolerowane^[11]. Do najpowszechniejszych działań niepożądanych należą zaburzenia miesiączkowania, bóle głowy i zmęczenie^[13]. Dawka to 50 do 100 mg, większe mogą powodować nadmierne owłosienie, pogrubienie głosu, zaburzenia miesiączkowania, a u mężczyzn ginekomastię i spadek potencji. Spironolakton może powodować hiperkaliemię, jednak obecnie nie ma wskazań do monitorowania stężenia potasu u zdrowych kobiet między 18. a 45. rokiem życia^[12].

Obszernymi zagadnieniami są również właściwa pielęgnacja skóry trądzikowej oraz leczenie wspomagające. Do zmywania skóry rekomenduje się płyny micelarne, pianki i żele oraz delikatne mydła o kwaśnym pH. Istotne jest także nawilżanie skóry, przy czym należy unikać kremów tłustych oraz podłoży silnie olejowych. Preparaty z zawartością betahydroksykwasów oraz alfahydroksykwasów działają korzystnie poprzez działanie przeciwłojotokowe.

Dobrym działaniem cechują się także peelingsi chemiczne, np. z zastosowaniem kwasu salicylowego, pirogronowego, glikolowego i roztwór Jessnera. Zwraca się jednak uwagę, że zabiegi te mogą być wykonywane jedynie przez dermatologów lub chirurgów plastyków z odpowiednim doświadczeniem. Chemiczne peelingsi z kwasu glikolowego są dobrze tolerowaną i skuteczną opcją leczenia aktywnych zmian trądzikowych, natomiast kwas salicylowy jest lepszym wyborem w przypadku pacjentów z wyższym fototypem skóry, ponadto cechuje się szybszym działaniem niż kwas glikolowy^[14].

Pacjentki często pytają o możliwość wykonywania makijażu w czasie leczenia. Nie

jest on przeciwwskazany, jednak preparaty użyte do tego celu nie mogą mieć działania komedogennego, a w czasie wykonywania makijażu należy zastosować podstawowe zasady higieny. Jednocześnie zwraca się uwagę, że zabiegi mechanicznego oczyszczania skóry powinny być zaniechane, gdyż mogą prowadzić do szpecących blizn. W przypadku występowania torbieli ropnych dopuszczalny jest drenaż wykonywany przez lekarza z użyciem odpowiednich narzędzi i środków odkażających.

Podsumowując, leczenie trądziku jest zwykle procesem wielomiesięcznym, a na sukces składają się: dobra ocena stanu klinicznego, prawidłowy dobór leczenia oraz właściwa pielęgnacja skóry, a także uzyskanie zaufania pacjenta (co skutkuje jego dobrą współpracą z lekarzem). Po uzyskaniu wyleczenia niejednokrotnie konieczna jest likwidacja przebarwień pozapalnych i blizn. Obecnie dąży się jednak do jak najwcześniejszego włączenia skutecznego leczenia, które będzie zapobiegać m.in. bliznowaceniu.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A. i wsp. : Trądzik zwyczajny : patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl. Dermatol., 2012 ; 99 : 649-673.
2. Gieler U, Gieler T, Kupfer JP.: Acne and quality of life: impact and management. J EADV, 2015 ; 29 : 12-4.
3. Madhulika A. Gupta, Daiana R. Pur , Branka-Vujcic, Aditya K. Gupta : Suicidal behaviors in the dermatology patient. Clin. Dermatol., 2017; 35 : 302-311.
4. Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S.: Acne in woman. BJD, 2015 ; 172 : 20-6.
5. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. : Insu-

lin-Like Growth Factor-I Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. AD, 2017 ; 29 : 20-25.

6. Zaina T. Al-Salama, Emma D. Deeks: Dapsone 7.5% Gel: A Review in Acne Vulgaris. AJCD, 2017, 18 : 139-145.
7. Nast A., Dreno B., Bettoli V. i wsp.: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J EADV, 2012; 26: 1-29.
8. Kosmadaki M., Katsambas A., : Topical treatment for acne. Clin. Dermatol., 2017; 35: 173-178.
9. J.L. López-Estebanza, P. Herranz-Pintob, B. Drénoc,: Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain., AEDV, 2017; 108: 120-131.
10. Brzeziński P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J. : Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review., Dermatol. ther., 2017.
11. Trivedi M.K., Shinkai K., and Murase J.E.: A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women, Int J Womens Dermatol. 2017; 3: 44-52.
12. Plovanih M., Weng Q.Y., Mostaghimi A : Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. JAMA Dermatol. 2015; 151: 941-944.
13. Shaw J.C., White L.E. Long-term safety of spironolactone in acne: Results of an 8-year follow-up study. J Cutan Med Surg. 2002; 6 : 541-545.
14. Hassanain Al-Talib, Alyaa Al-khateeb, AyadHameed, and Chandrika Murugaiah: Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris: An Bras Dermatol. 2017 , 92: 212-216.

prof. dr hab. n. med. Romuald Olszański¹
dr n. farm. Bogusław Pilarski²

¹Kierownik Zakładu Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego

²Cerko Sp. z o.o. Sp. K. Gdynia, PL

Emolienty – klasyfikacja oraz konsekwencje kliniczne

Z uwagi na powszechność występowania suchej skóry oraz stopień złożoności przyczyn tego problemu terapeutycznego, niezbędne są wiedza i staranność w wyborze odpowiedniej terapii oraz właściwej pielęgnacji skóry. Bez względu na przyczyny występowania suchej skóry emolienty powinny stanowić ważny element w procesie terapeutycznym^[1,2]. Zgodnie z rekomendacjami EADV w przypadku AZS zalecana ilość emolientu stosowanego na skórę to 250 g tygodniowo. Ekspertcy podkreślają coraz częściej, że emolienty powinny stać się preparatami z wyboru we wszystkich stanach patologicznych skóry manifestujących się jej suchością. W związku z tym szeroka wiedza w zakresie dostępnych na rynku emolientów z punktu widzenia ich klasyfikacji, składu oraz postaci farmaceutycznych wydaje się być szczególnie przydatną.

Emolienty stanowią bardzo ważny element postępowania terapeutycznego dla różnych stanów skóry. Pomimo tak istotnej roli przypisywanej emolientom w leczeniu różnych dermatoz, w wielu krajach brakuje znormalizowanych procedur postępowania z tą grupą preparatów. W 2011 roku w Polsce opublikowane zostało stanowisko grupy ekspertów odnoszące się do emolientów w leczeniu wielu dermatoz^[1]. Sama definicja emolientu często jest różna w zależności od autorów. Emolient, od łacińskiego słowa *emolliere*, oznacza zmiękczać, ale może się odnosić zarówno do gotowego preparatu, jak i składnika produktu przeznaczonego do stosowania miejscowego. Na potrzeby niniejszego artykułu autorzy różnicują składniki wchodzące w skład preparatów (a ich funkcja opisywana jest jako emolient) od goto-

wych preparatów, często przez producentów określanych jako emolienty.

Emolient opisać należy jako substancję o charakterze lipofilowym, nierozpuszczalną w wodzie, która pozostawiona na skórze sprawia, że ta staje się wygładzona, natłuszczona, zmiękczona oraz bardziej elastyczna. Emolienty stanowią jednocześnie istotny parametr w nawilżeniu skóry, co zostanie przedstawione w dalszej części artykułu. Zwykle składniki emolientyjne stanowią od kilku do nawet 30% składu w formułacjach typu olej w wodzie (typ emulsji o/w), natomiast w przypadku emulsji w/o (woda w oleju) stanowią mogą nawet ponad 50% składu formułacji. Funkcja emolientu w formułacji może być bardzo różna – od wpływu na konsystencję, poprzez natłuszczenie, nawilżenie, aż po pełnienie roli emulgatora. Nie-

Tab. 1. Powszechnie występujące emolienty w formu-
lacjach przeznaczonych do pielęgnacji
skóry suchej.

Emolient – typ	Przykład	Uwagi
Oleje mineralne, węglowodory	wazelina, parafina	Odporne na oksydację i hydrolizę
Naturalne i syntetycz- ne węglowodory	skwaleny, izoheksadekan	Nienasycone węglowodory ulegają oksydacji i produkty rozkładu mogą wykazywać działania drażniące oraz komodogenne
Alkohole tłuszczowe	alkohol cetearylowy, oktylododekanol	Stabilne w formu- lacjach
Naturalne i syntetycz- ne kwasy tłuszczowe	Kwasy: stearynowy, palmitynowy olejowy, linolowy i inne	Wysoce stabilne w formu- lacjach
Estry proste i złożone	mirystynian izopropylu	Ulegają hydrolizie
Naturalne i syntetycz- ne trójglicerydy	Olej z oliwek, trójgliceryd kaprylowo-kaprynowy	Estry kwasów tłuszczowych i glicerolu mogą hydrolizować

jednokrotnie emolienty mogą odgrywać istotną rolę na etapie wchłaniania przezskór-
nego substancji biologicznie aktywnych.

Klasyfikacja emolientów

Klasyfikacja emolientów oparta jest o ich strukturę chemiczną. W celu przybliżenia tego zagadnienia, typowe emolienty najczęściej występujące w formu-
lacjach zestawiono w tabeli 1^[3].

Funkcja oraz mechanizm działania emolientów

Często emolientom przypisuje się, jako pierwsze i podstawowe, działanie nawilżające. Aby zróżnicować mechanizm działania nawilżającego emolientów w stosunku do powszechnie stosowanych humektantów, posłużmy się schematem, który obrazuje rycinie 1.

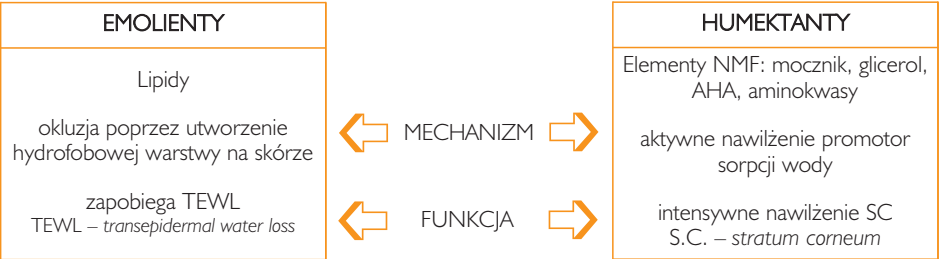
W przypadku emolientów działanie nawil-

żające jest konsekwencją hamowania przezskórnej utraty wody (TEWL) jako efekt utworzenia na skórze warstwy hydrofobowej. Humektanty z kolei zatrzymują wodę poprzez aktywne jej wiązanie, np. poprzez wiązania wodorowe woda-humektant. Najsilniejsze wiązania tworzą: mocznik, alkohole wielowodortlenowe (np. glicerol, glikol propylenowy i inne) oraz niskocząsteczkowe substancje chemiczne, które często wcho-
dzą w skład naturalnego czynnika nawilżającego (NMF).

Podział emolientów

W literaturze przedmiotowej można za-
uważyć różne klasyfikacje emolientów. Spotykane podziały to określenie emolientów m.in. jako:

- natłuszczające – wytwarzają na powierzchni skóry warstwę ochronną;
- wygładzające – wyrównują powierzchnię naskórka;



Ryc. 1. Mechanizm działania oraz funkcja emolientów i humektantów.

- blokujące – uniemożliwiają przezskórną utratę wody;
- emolienty absorbujące wodę (humektanty).

Podział ten wydaje się być nieprecyzyjny, gdyż nie sposób oddzielnie traktować efektu wygładzenia i natłuszczenia, a już z samej definicji wynika, że emolienty to substancje/produkty zapobiegające utracie wody w mechanizmie TEWL, co przedstawiono na rycinie 1.

W niniejszej pracy przedstawiamy podział emolientów, mając na uwadze konsekwencje kliniczne. Proponujemy zatem podział na obojętne i aktywne:

- Emolienty obojętne – funkcja ochronna bariery naskórkowej i nawilżenie w mechanizmie hamowania TEWL.
- Emolienty o profilu intensywnie nawilżającym – ochrona bariery naskórkowej i nawilżenie w mechanizmie hamowania TEWL oraz poprzez humektanty obecne w formulacji. W tej grupie emolientów istotnym składnikiem są substancje aktywne odpowiedzialne za wiązanie wody w *stratum corneum* (mocznik, mleczan sodu, cukry proste, alkohole wielowodorotlenowe, aminokwasy, sole mineralne i inne).
- Emolienty o profilu łagodzącym (przeciwzapalnym i przeciwświądowym) – chronią barierę naskórkową, działają nawilżająco oraz posiadają w swoim składzie substancje aktywne – niesterydowe przeciwzapalne i/lub przeciwświądowe (polidokanol, mocznik, pochodne kwasu glicerytinowego) lub ekstrakty roślinne o różnym stopniu złożoności.

Wybór emolientu

Mając do dyspozycji ogromną ilość preparatów dermokosmetycznych dostępnych na rynku aptecznym (94 produkty na rynku aptecznym w 2014 roku) i chcąc dokonać wyboru pod kątem konkretnego celu terapeutycz-

nego, warto kierować się przede wszystkim ich składem^[4]. Tak jak każda skóra jest inna, tak również każdy specyfik w grupie emolientów jest różny z uwagi na skład i główne kierunki działania: okluzja, wygładzenie skóry, natłuszczenie, nawilżenie, łagodzenie podrażnień czy likwidacja świądu. Bez względu na klasyfikację emolientów ich podstawowym zadaniem jest utrzymanie prawidłowej funkcji bariery naskórkowej poprzez wygładzenie, natłuszczenie, nawilżenie oraz dostarczenie niezbędnych lipidów przyjaznych dla samej bariery. Warto podkreślić, że, z uwagi na budowę chemiczną bariery naskórkowej, skład lipidów bariery jest ściśle określony i wyraża się w prostej proporcji matematycznej 1:1:1 (odpowiednio dla składowych: kwas tłuszczowy: cholesterol: ceramidy). Kryterium jakościowe emolientu powinno być w związku z tym w zgodzie z powyżej zapisaną regułą. Oznacza to, że składniki podłoża preparatów dermokosmetycznych powinny jak najlepiej współpracować z składnikami bariery naskórkowej.

Emolienty/Humektanty interakcje

Składniki nawilżające (humektanty) stanowią niezwykle ważny element składu przede wszystkim ze względu na fakt, że mogą w sposób zasadniczy wpływać na skuteczność działania emolientów. Ma to szczególne znaczenie w sytuacji, kiedy obserwuje się niedobór składników NMF.

Najnowsze badania naukowe podkreślają znaczącą rolę mocznika oraz AHA (alfa-hydroksy kwasy), a w szczególności kwasu mlekowego, w odniesieniu do bariery naskórkowej oraz procesu nawilżania skóry. Wykazano, że zarówno mocznik, jak i kwas mlekowy stymulują ekspresję enzymów zaangażowanych w syntezę ceramidów. Dodatkowo kwas mlekowy wpływa na podwyższenie poziomu lipidów w S.C. (*stratum corneum*), a także poprawia funkcję bariery naskórkowej oraz redukuje prawdopodobieństwo infekcji oraz podrażnień skóry^[5].

Stosowanie emolientów

Rekomendacje EADV z 2012 roku podkreślają zasadność regularnego stosowania emolientów zarówno u dzieci, jak i dorosłych. W przypadku stosowania emolientu u dzieci zalecana ilość to minimum 250 g emolientu w postaci kremu, maści lub innej formy galenowej tygodniowo. U dorosłych osób rekomendowana ilość to 500-600 g tygodniowo, nakładana na skórę 2-3 razy dziennie^[6]. Emolienty powinny stać się produktami z wyboru we wszystkich stanach klinicznych manifestujących się objawem suchej skóry (*dry skin syndrome*). Podkreślić należy, że emolienty stanowią postępowanie uzupełniające w takich przypadkach jak łuszczyca, AZS, zaburzenia rogowacenia i inne. Warto zwrócić także uwagę na wiele innych przyczyn, które w konsekwencji dają objaw suchej skóry^[6,7].

Przyczyny występowania objawów suchej skóry:

- atopowe zapalenie skóry,
- łuszczyca,
- zaburzenia rogowacenia,
- choroby metaboliczne – głównie cukrzyca,
- zaburzenia hormonów tarczycy,
- menopauza,
- choroby nowotworowe narządów wewnętrznych,
- niedobór witamin: A,D,C,E,
- deficyt żelaza,
- rzadziej występujące zmiany w przypadkach chorób naczyń obwodowych oraz dysfunkcji nerek.

Przyczyną suchości skóry może być również stosowana terapia, np. retinoidami, chemioterapia, leczenie nadciśnienia tętniczego i inne.

Emolienty w AZS powinny być stosowane wraz z leczeniem podstawowym sterydami w celu zminimalizowania ilości aplikowanych preparatów sterydowych oraz regeneracji uszkodzonej bariery naskórkowej^[9]. Problem

suchej skóry staje się więc problemem interdyscyplinarnym i ciągle jest przedmiotem badań naukowych w wielu ośrodkach na świecie.

Podsumowanie

Emolienty powinny stanowić ważny element w postępowaniu terapeutycznym we wszystkich stanach chorobowych skóry manifestujących się jej nadmierną suchością oraz skłonnościami do łuszczenia się. Mogą stanowić ważny element pielęgnacji skóry wpływający na jej kondycję w trakcie i po terapii sterydowej^[9]. Z uwagi na coraz większą liczbę preparatów w tej grupie emolientów, rekomendując emolient warto zwracać uwagę na jego skład, główny kierunek działania, a nadrzędnym kryterium powinien być cel, jaki mamy osiągnąć w wyniku zaplanowanej terapii. Skuteczność kliniczna zależy nie tylko od wyboru odpowiedniego preparatu, ale także od prawidłowego stosowania. Wybór emolientu oraz sposób aplikacji powinien być zrozumiany oraz przestrzegany przez pacjenta w celu osiągnięcia zaplanowanego celu terapeutycznego.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kaszuba A., Adamski Z., Placek W., Salomon J. Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów; *Dermatologia Kliniczna* 2011; 13,4: 209-213.
2. Moncrieff M. Cork S. Lawton S. Kokiet C. Clark C. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clinical and Experimental Dermatology* 2013; 38:231-238.
3. Jari T Alander. Chemical and Physical Properties of Emollients. 2012; chapter 26: 399-417; *Treatment of Dry Skin Syndrome*; Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2012.
4. Pytkowska K. Arct J. Polski rynek emolientów aptecznych. 2016; DOI: 10.13140/RG.2.1.2700.2484.
5. Bristow I. Emollients in the care of the diabetic foot. *The Diabetic Foot Journal* 2013; 16: 63-66.
6. Ersner S. Maguire S. Nicol N. Penzer R. Peters J. Best practice in emollient therapy. *Dermatological Nursing* 2012; 11 (4) 60-79.
7. Bristow I. Emollients and the foot. *Podiatry* 2013, Vol. 16 Issue 2, Special section p1
8. Jałowska M. Adamska K. Leczenie objawów i dolegliwości wywołanych suchością skóry. *Aestetica*. 2017; 2 (20): 86-90.
9. Mack M.C. Nebus J. Leczenie chorych na atopowe zapalenie skóry: rola emolientów. *Dermatologia po Dyplomie* 2013, 4,4: 49-66



dr n. med. Marcin Bieńkowski

Kliniki Bieńkowsy Esteticmed.pl w Bydgoszczy i Częstochowie

Leczenie chorób skóry z wykorzystaniem systemu fotomodulacji LED

Światło LED jest znane i wykorzystywane w medycynie od wielu lat. Pojawienie się na rynku systemów fotomodulacji LED wysokimi dawkami energii zrewolucjonizowało metody leczenia, zapewniając im wyższą skuteczność i jednocześnie znacznie skracając czas terapii. LPL – Led Pulsed Light, koreańskiej firmy Daejin Medicine, należy do ścisłej czołówki medycznych systemów stosowanych do fototerapii (m.in. na rynku medycyny estetycznej).

Czym jest fototerapia?

Fototerapia to dział fizykoterapii, metoda leczenia światłem wykorzystująca jego naturalne (helioterapia) lub sztuczne (aktynoterapia) źródła promieniowania. W leczeniu schorzeń i problemów dermatologicznych stosowane są lampy LED, które wykorzystują wiązkę światła widzialnego w zakresie od 380 do 780 nm. Światło to generowane jest przez diodę elektroluminescencyjną. W Klinikach Bieńkowsy® fototerapia została wprowadzona do oferty zabiegowej w 2009 roku.

Leczenie światłem LED związane jest z przenikaniem odpowiedniej długości fali

do wnętrza skóry bez jej przegrzania – głębokość penetracji fali zależy od długości użytej wiązki światła oraz od stanu fizjologicznego skóry. Światło LED, emitowane w materiale półprzewodnikowym, w wyniku ruchu elektronów wnika głęboko w skórę i stymuluje komórki do przemian biochemicznych, przyspiesza metabolizm na poziomie mitochondriów i redukuje stres oksydacyjny (eliminuje wolne rodniki) odpowiedzialny za uszkodzenia błon komórkowych (peroksydacja ich lipidów) i starzenie się tkanek. Fototerapia – w zależności od długości fali – redukuje ból i stany zapalne, skraca czas gojenia po zabiegach i urazach, wykazuje działanie antybakteryjne,

eliminuje przebarwienia, spłyca zmarszczki (poprzez stymulację syntezy kolagenu i elastyny) i ujędźnia skórę. Odpowiednio przeprowadzona terapia pozwala również na wyraźne zredukowanie rozstępów. Efektem jest widoczna poprawa wyglądu i kondycji skóry. Warto wykorzystywać tę metodę po wszelkich zabiegach wymagających gojenia w celu poprawy komfortu, skrócenia rekonwalescencji i ograniczenia ryzyka powikłań.

Jak wygląda zabieg?

Terapia z wykorzystaniem systemu LPL, w zależności od wskazań, trwa od 5 do 15 minut i jest bezbolesna. Stanowi to 50% czasu trwania sesji zabiegowej wykonywanej innymi systemami LED. W rękach doświadczonego zespołu jest metodą zupełnie bezpieczną i wolną od objawów niepożądanych. Nie wymaga też okresu rekonwalescencji – bezpośrednio po sesji leczniczej pacjent może wrócić do normalnego funkcjonowania.

Innowacja w fototerapii LED

Terapia LPL posiada certyfikat Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków

(FDA). System LPL pozwala na jednoczesną emisję kilku długości fali światła o różnym zastosowaniu klinicznym i przy wyższej gęstości energii oraz mocy niż w dotychczasowych systemach (stosujących nawet pojedynczą długość fali). Dzięki temu możliwe jest uzyskanie synergii działania światła (terapia skojarzona), a w konsekwencji – zwiększenia efektu terapeutycznego.

Leczenie chorób skóry wymaga impulsów światła o odpowiedniej mocy. Energia, która faktycznie przenika do skóry, to tylko 5-10% generowanej energii całkowitej, dlatego impuls musi być wystarczająco mocny, aby był skuteczny.

System LPL wykorzystuje 3 główne długości fal świetlnych w jednym urządzeniu:

- światło niebieskie (długość fali 415 nm) – oddziałuje na naskórek i powierzchowną warstwę komórek skóry, zmniejsza objawy trądziku młodzieńczego oraz różowatego (działanie przeciwbakteryjne), zwalcza łupież, przyspiesza wzrost włosów, wzmacnia pigmentację skóry;
- światło czerwone (długość fali 635 nm) – poza naskórkiem działa także na głębiej położoną warstwę (skórę właściwą), znajduje zastosowanie w leczeniu oznak



Ryc. 1. System LPL.



Ryc. 2. Fotomodulacja LED po zabiegu lasero-terapii z powodu blizn potrądzikowych.

starzenia, ran oparzeniowych oraz jako leczenie wspomagające gojenie we wszystkich typach laseroterapii (m.in. lasery frakcyjne, naczyniowe) oraz po zabiegach operacyjnych. Wiązka ta szczególnie pobudza mikrokrążenie skórne, w wyniku czego dochodzi do zwiększonej podaży tlenu i substancji odżywczych do komórek skóry oraz usprawnia odprowadzenie metabolitów ich przemiany materii. Opóźnia powstawanie zmarszczek (pobudza fibroblasty skórne do syntezy kolagenu), nasila procesy regeneracji;

- światło podczerwone (długość fali 830 nm) – wywiera wpływ na wszystkie warstwy skóry oraz tkanki położone głębiej, zwiększając przepływ krwi poprzez aktywację nieczynnych dotychczas kapilar, w wyniku czego nasila procesy metabolizmu komórkowego. Dzięki temu pobudzane są procesy biologiczne, usuwane są toksyny. Stosowane w leczeniu wszelkich ran i urazów (oparzeń, stłuczeń).

Wybrane wskazania do zabiegu:

- wiotkość skóry,
- oparzenia,
- rozstępy skórne,
- opryszczka,
- łuszczyca,
- trądzik różowaty, młodzieńczy,
- zmiany barwnikowe,
- stany depresyjne,
- poszerzone pory,
- utrata włosów,
- zaburzenia pigmentacji (w tym bielactwo).

Przeciwwskazania:

- jaskra,
- ciąża,
- nowotwory,
- otwarte rany,
- gorączka,
- ciężkie zakażenia wirusowe i grzybicze,
- choroba afektywna dwubiegunowa,
- reakcje alergiczne na światło,
- stosowanie leków fotouczulających.



KLINIKA BIEŃKOWSCY
esteticmed[®].pl

dr Ilona Wnuk-Bieńkowska & dr n. med. Marcin Bieńkowski

LASEROTERAPIA
MEDYCYNĄ ESTETYCZNĄ
CHIRURGIA ESTETYCZNA
GINEKOLOGIA ESTETYCZNA
DERMATOCHIRURGIA
HI-TECH MEDISPA

www.esteticmed.pl

Klinika Bydgoszcz ul. Cicha 17, tel. +48 721 666 777, bydgoszcz@esteticmed.pl
Klinika Częstochowa ul. Wysockiego 39/7, tel. +48 665 601 212, czestochowa@esteticmed.pl



Rozmowa z Karoliną Sozańską,
Dyrektor Zarządzającą Holistic Clinic w Gdyni

Skuteczność ultradźwięków w redukcji tkanki tłuszczowej – MCI Plus

- **„Aesthetica”:** *Jaki jest cel zastosowania aparatu MCI Plus?*
- **Karolina Sozańska:** Aparat MCI Plus wykorzystywany jest u pacjentów z miejscowym nadmiarem tkanki tłuszczowej oraz cellulitu, np. na brzuchu czy przyśrodkowej lub zewnętrznej części ud. Urządzenie to może być stosowane na całe ciało. W przypadku okolic twarzy możliwa jest redukcja tkanki tłuszczowej na podbródku. Co więcej, w naszej Klinice wykorzystujemy je do podtrzymania efektów u pacjentów po liposukcji. Według dystrybutora jesteśmy pierwszą placówką w Polsce, która stosuje taką terapię skojarzoną.
- **A:** *Jaki jest mechanizm działania zastosowanych w aparacie ultradźwięków?*
- **K.S.:** Mechanizm działania aparatu polega na wykorzystaniu jednocześnie interferencji oraz wzmocnienia nakładających się na siebie fal ultradźwiękowych na głębokości około 1-4 cm w głąb skóry. Głowica zabiegowa wyposażona jest w dwa emitery ultradźwięków, których specyficzne ułożenie – nachylenie w stosunku do siebie pod kątem około 130°-150° – intensyfikuje działanie fal. Dwie skolimowane wiązki ultradźwięków wnioskują do poziomu tkanki tłuszczowej i wzmacniają się w obrębie komórek tłuszczowych (adipocytów). Aktywnym obszarem zabiegowym nie jest małe ograniczone ognisko (jak w typowych aparatach ultradźwiękowych z pojedynczym emiterym), a szeroka strefa przecinania się wiązek.
- **A:** *Czy skuteczność ultradźwięków w redukcji tkanki tłuszczowej została naukowo udowodniona?*

- **K.S.:** W pracy „Noninvasive body contouring: biological and aesthetic effects of low-frequency, low-intensity ultrasound device” Tonucci LBI, Mourao DM, Ribeiro AQ, Bressan J. oceniają biologiczne i estetyczne efekty działania ultradźwięków o niskiej częstotliwości w zmniejszaniu miejscowych złogów tłuszczu i poprawie konturów ciała. W badaniach wzięło udział 20 kobiet, które poddano niskoczęstotliwościowym zabiegom ultradźwięków na okolicę brzucha. Skuteczność tej techniki została określona poprzez ocenę zmian w pomiarach antropometrycznych i składzie ciała, zdjęciach i kwestionariuszu satysfakcji klienta. Bezpieczeństwo techniki nakładania określano poprzez ocenę cech klinicznych i wyniki badań biochemicznych. Po pięciu sesjach zabiegowych odnotowano znaczące zmniejszenie, średnio o 1,5, 2,1 i 1,9 cm w obwodach tali, brzucha i okolicy poniżej pępka. Nie stwierdzono istotnych zmian w poziomach wolnych kwasów tłuszczowych, insuliny, enzymów wątrobowych lub profilu lipidów ocenianych w badaniach krwi.
- **A:** *Jakie są szczególne zastosowania tego aparatu?*
- **K.S.:** MCI PLUS jest innowacyjną platformą, która, wykorzystując jednocześnie zjawisko interferencji oraz wzmocnienia nakładających się na siebie fal ultradźwiękowych, jest stosowana do walki z miejscową otyłością i cellulitem. Szczególne wskazania do zabiegu to: usuwanie otyłości miejscowej, redukowanie zmian cellulitowych, redukcja obwodu wybranej partii ciała, pobudzanie mikrokrążenia oraz pośredni drenaż limfatyczny. Dzięki połączeniu ultradźwięków i specjalnych olejków o bogatym składzie (sonoforeza) skóra pacjentów staje się również mocno napięta i wygładzona.
- **A:** *Czy aparat ma wymagane certyfikaty i świadectwa niezbędne dla tego typu urządzeń?*
- **K.S.:** Oczywiście – aparat jest urządzeniem medycznym z certyfikatem CE. Spełnia więc wszelkie wymagania europejskie w zakresie ochrony zdrowia oraz środowiska. Otrzymał również certyfikat FDA – organizacji, której przepisy dopuszczające urządzenia medyczne do sprzedaży są bardzo rygorystyczne. Ten certyfikat uznawany jest na całym świecie jako dowód wysokiej jakości, bezpieczeństwa i spełnienia wszelkich standardów.
- **A:** *Czy urządzenie posiada jakieś ele-*

menty lub części, które szybko się zużywają?

- **K.S.:** W tego typu urządzeniu muszą występować elementy, które się zużywają. W tym przypadku to 2 emiterzy, których siła z czasem słabnie. Jeśli dojdzie do takiej sytuacji, na ekranie urządzenia zostanie wyświetlony odpowiedni komunikat. Dzięki regeneracji przez producenta możliwa będzie jednak dalsza praca.
- **A:** *Jak szybko po zabiegu liposukcji pacjenci korzystają z MCI Plus?*
- **K.S.:** Jest to zależne od indywidualnego planu terapii po liposukcji. Najczęściej to siódma doba po wykonanym zabiegu.
- **A:** *Ile zabiegów potrzebuje dany pacjent?*
- **K.S.:** Liczba zabiegów ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta, najczęściej wystarczą 4. Maksymalnie w jednej serii zabiegowej można wykonać 6 zabiegów na partię objętą miejscowym nadmiarem tkanki tłuszczowej.
- **A:** *Czy jest to bolesny zabieg?*
- **K.S.:** Odczucia każdego pacjenta są indywidualne. Niektórzy odczuwają siłę ultradźwięków jako przyjemny zabieg z wykorzystaniem ciepła, a in-

ni – jako bardzo wysoką temperaturę w obrębie opracowywanego obszaru na ciele. Podczas zabiegu z wykorzystaniem ultradźwięków możliwe jest także odczuwanie mrowienia w miejscu działania emiterów z głowicy.

- **A:** *Jak trwałe są efekty takiego zabiegu?*
- **K.S.:** Efekty zabiegu zależne są od codziennego funkcjonowania i diety pacjenta. Jeżeli utrzymuje on bilans energetyczny odpowiedni do zapotrzebowania swojego organizmu, to efekty zabiegu są trwałe. Należy pamiętać, że zabiegi wyszczuplające nie zastępują tych inwazyjnych, np. liposukcji. Są uzupełnieniem zabiegu liposukcji (podczas której komórki tłuszczowe są mechanicznie odsysane z tkanki podskórnej). Podczas zabiegu z użyciem aparatu MCI Plus błony komórek tłuszczowych są uszkodzane, przez co tracą swoją aktywność. Uszkodzone komórki tłuszczowe są metabolizowane w organizmie podczas aktywności fizycznej pacjenta lub stosowanej diety z ujemnym bilansem energetycznym. Podczas tak zaplanowanych zabiegów we współpracy z pacjentem można uzyskać znakomite efekty terapii.
- **A:** *Jakie są przeciwwskazania do zabiegu?*

- **K.S.:** Przeciwwskazania to:
- ciąża,
 - karmienie piersią,
 - choroby nowotworowe,
 - poważna niewydolność nerek lub wątroby,
 - ostre lub przewlekłe stany zapalne,
 - obecność rozrusznika serca,
 - wkładka antykoncepcyjna, spirala starszej generacji,
 - nadczynność tarczycy,
 - obecność metalowych implantów,
 - mikroaparat słuchowy.
- **A:** *Czy zabieg może być wykonywany w każdej porze roku?*
- **K.S.:** Tak, zabieg wykonuje się niezależnie od pory roku.
- **A:** *Jakie są potencjalne działania niepożądane?*
- **K.S.:** Ważna jest prawidłowa kwalifikacja do zabiegu. Jeżeli terapeuta przeprowadzi odpowiedni wywiad, dostosuje się do bezwzględnych przeciwwskazań oraz umiejętnie posługuje się sprzętem, wówczas ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych zostaje zminimalizowane.
- **A:** *Czy stosowanie innych zabiegów po liposukcji jest potrzebne?*
- **K.S.:** Tak, po zabiegu liposukcji łączy się zabiegi ultradźwiękowe, manualny drenaż limfatyczny i masaż próżniowy. W ten sposób możliwe jest działanie dwuetapowe: szybka redukcja obrzęku limfatycznego oraz wygładzenie ewentualnych nierówności i zwłóknień na powierzchni skóry.
- **A:** *Dziękujemy za rozmowę.*

HOLISTIC CLINIC Gdynia, pierwsza filia warszawskiej **HOLISTIC CLINIC**
już w **Trójmieście!**



Al. Zwycięstwa 241/6, 81-521 Gdynia ■ TRITUM Business Park, Nowe Orłowo
+48 796771170 ■ www.holisticclinic.pl/gdynia

dr n. o zdr. Edyta Krzych-Fałta
prof. dr hab. Bolesław Samoliński

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Wydziału Nauki o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Bolesław Samoliński

Glikokortykosteroidy w postaci aerozoli

Alergia stanowi poważny problem współczesnej medycyny i zdrowia publicznego. Szacuje się, że blisko 40% ogółu polskiej populacji choruje na choroby alergiczne, w tym: 25% – alergiczny nieżyt nosa, 12% – objawy astmy, 5% – stale leczona astma oskrzelowa, 13% – alergia pokarmowa 9% – atopowe zapalenie skóry^[1]. Obserwowana różnica względem badanych regionów (miasto i wieś) dotyczy wszystkich postaci chorób alergicznych.

Z przeprowadzonych badań w ramach projektu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wynika, że szczególnie w grupie małych dzieci w wieku 6-7 i 14-15 lat obserwuje się średnio 3,5-krotnie częstsze ryzyko atopowego zapalenia skóry w aglomeracjach wielkomiejskich^[2]. Najprawdopodobniej zjawisko to jest podyktowane wpływem szeregu czynników zewnątrz- i wewnętrzz pochodnych (w tym zanieczyszczeń powietrza), które stanowią swoiste adiuwanty reakcji zapalnej dla cytowanych chorób alergicznych.

Glikokortykosteroidy podawane miejscowo stanowią doskonałą alternatywę w leczeniu chorób nie tylko o podłożu alergicznym. Kwalifikowane są jako leki z wyboru w terapii dermatoz skórnych^[3]. Wykazują działanie przeciwalergiczne, przeciwzapalne i immunosupresyjne po-

przez hamowanie aktywności limfocytów T i B, mastocytów, eozynofików, syntezę cytokin pozapalnych i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów^[4]. Co więcej, przez syntezę lipokortyny I, prowadzą do zmniejszenia stężenia kwasu arachidonowego^[5]. Oddziaływanie na różne poziomy reakcji zapalnej sprawia, że odnajdują zastosowanie w chorobach skóry o różnym podłożu, w tym: atopowym i kontaktowym zapaleniu skóry, liszaju płaskim i kolagenozie^[6].

Historia stosowanych glikokortykosteroidów sięga lat pięćdziesiątych. Terapia wprowadzona przez Sulzberga i Wittena początkowo opierała się na stosowaniu naturalnego hormonu kory nadnerczy, którego działanie zostało z czasem zmodyfikowane chemicznie celem wzmocnienia efektu leczenia i minimalizacji ryzyka

Tab. 1a. Substancje czynne w postaci aerozoli [na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego].

	Dawka	Wskazania	Przeciwwskazania
Deksametazon (Dexapolcort)	0,28 mg (aerozol na skórę, zawiesina) stosowana 2-4 razy dziennie w równych odstępach czasu.	Alergiczne choroby skóry, ostry wyprysk kontaktowy, odczyn po ukąszeniach komarów, pokrzywka, liszaj pokrzywkowaty, oparzenia I stopnia.	Nadwrażliwość na deksametazon, wirusowe, grzybicze lub bakteryjne choroby skóry, trądzik pospolity i różowaty, zapalenie skóry wokół ust, odczyn po szczepieniach ochronnych, nowotwory skóry i stany przednowotworowe.
Działania niepożądane			
Interakcje z innymi lekami. Nie stwierdzono interakcji stosowanego deksametazonu i innych preparatów. Wyjątkiem jest jednoczesne używanie miejscowo dwóch preparatów ze względu na potencjalne ryzyko wzrostu stężenia substancji czynnej. Lek może być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko z wyraźnych wskazań lekarskich. Deksametazon nie wpływa na zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn w gospodarstwach domowych czy w miejscu pracy. Stosunkowo rzadko występują objawy niepożądane: świąd skóry, zaczerwienienia i wysuszenia w miejscu aplikacji substancji czynnej, wysypka, odbarwienie skóry, wtórne zakażenie skóry i zapalenie mieszków włosowych.			

działań ubocznych^[5]. Należy zaznaczyć, że terapia stosowana długotrwale niesie potencjalne ryzyko miejscowych działań niepożądanych, np. ścieńczeń skóry, teleangiektazji, rozstępów czy rozwoju trądziku posteroიდowego^[3,5].

Deksametazon (Dexapolcort) [Tab. 1a] jako fluorowana pochodna prednizonu

wykazuje silne działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i obkurczające naczynia krwionośne^[7] (blisko sześciokrotnie silniejsze od samego prednizonu).

Również preparaty skojarzone (glikokortykosteroid i antybiotyk [Tab. 1b., Tab. 1c.]) dostępne na polskim rynku dobrze sprawdzają się w terapii derma-

Tab. 1b. Substancje czynne w postaci aerozoli [na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego].

	Dawka	Wskazania	Przeciwwskazania
Neomycyna	11,72 mg/g (aerozol na skórę, zawiesina) stosowana 2-3 razy dziennie w równych odstępach czasu.	Ropne choroby skóry, ropne powikłania chorób alergicznych skóry (w połączeniu z kortykosteroidami), zakażone niewielkie odmrożenia i oparzenia.	Nadwrażliwość na neomycynę, uszkodzone powierzchnie skóry z sączącymi zmianami skórnymi, owrzodzenia żylakowate.
Działania niepożądane			
Interakcje z innymi lekami. Nie zaleca się stosowania neomycyny z lekami ototoksycznymi i neurotoksycznymi ze względu na ryzyko toksycznego wpływu substancji czynnej na organizm człowieka. Podobnie jednoczesne stosowanie dwóch preparatów miejscowo niesie potencjalne ryzyko wzrostu stężenia substancji czynnej. Lek może być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko i wyłącznie z wyraźnych wskazań lekarskich. Neomycyna nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn w gospodarstwach domowych czy w miejscu pracy. Objawy niepożądane stosowania neomycyny: świąd skóry, zaczerwienienia i wysuszenia w miejscu aplikacji substancji czynnej, wysypki, zaciemnienie skóry. Długotrwale stosowana może wywołać alergię kontaktową.			

toz w przebiegu wtórnych nadkażeń bakteryjnych^[3].

Przykładem wspomnianego leczenia przyczynowego jest Polcortolon TC – preparat będący zawiesiną zawierającą dwie substancje czynne: tetracyklinę (antybiotyk) o działaniu przeciwbakteryjnym i triamcynolon (kortykosteroid) o działaniu przeciwzapalnym, przeciwświądowym i obkurczającym naczynia krwionośne^[7].

Skuteczność leczenia chorób skórnych w dużej mierze jest zależna od rodzaju zastosowanego preparatu oraz jego podłoża, które stanowi bazę dla aplikowanego leku. Obecnie dobrą alternatywą dla wspomnianej terapii są aerozole lecznicze, które wykazują działanie przeciwświądowe, wysuszające i okluzyjne na zmiany skórne^[5]. Aeroszol leczniczy stanowi układ koloidalny, w którym ośrodkiem dyspersyjnym jest powietrze a substancją rozproszoną ciecz. Wyróżnia się aerozole lecznicze inhalacyjne (do użytku wewnętrznego) i natryskowe. Substancje czynne (antybiotyki, leki przeciwbakteryjne, przeciw-

grzybiczne, glikokortykosteroidy, preparaty zawierające glikokortykosteroid i antybiotyki) stosowane w postaci aerozoli niewątpliwie wykazują pewną przewagę nad tradycyjnymi postaciami leku (maść, krem) ze względu na m.in. łatwość aplikacji, jej powtarzalność, a także minimalizowanie działań niepożądanych. Samo działanie glikokortykosteroidów na powierzchnię skóry zależne jest od szeregu innych czynników poza wcześniej wymienionymi, np. warunków środowiskowych czy miejsca aplikacji (istotne są grubość warstwy rogowej i/lub tkanki podskórnej czy obecność gruczołów łojowych)^[5].

Zalety glikokortykosteroidów w postaci aerozoli

Istnieje cała gama zalet stosowania glikokortykosteroidów w postaci aerozoli leczniczych w terapii chorób skóry. W porównaniu z innymi, tradycyjnie występującymi postaciami leków (np. zasyпки, maści

Tab. 1c. Substancje czynne w postaci aerozoli [na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego].

	Dawka	Wskazania	Przeciwwskazania
Chlorowodorek tetracykliny + acetonid triamcynolonu (Polcortolon TC)	23,12 mg + 0,58 mg/g (aeroszol na skórę, zawiesina) stosowana 2-4 razy dziennie w równych odstępach czasu.	Miejscowe leczenie stanów zapalnych skóry w przebiegu takich chorób jak: alergiczne choroby skóry z wtórnym zakażeniem bakteryjnym , oparzenia i odmrożenia I stopnia, owrzodzenie podudzi.	Nadwrażliwość na substancje czynne, wirusowe, grzybicze lub gruczłowe zapalenie skóry, trądzik zwykły lub różowaty, nowotwór skóry bądź stan przedrakowy, zapalenie skóry wokół ust, odbytu i narządów płciowych.
Działania niepożądane			
Interakcje z innymi lekami. Nie jest zalecane, aby lek był stosowany miejscowo jednocześnie z innymi preparatami ze względu na potencjalne ryzyko wzrostu stężenia substancji czynnej. Nie może być stosowany w czasie ciąży i podczas karmienia piersią. Substancje czynne nie wpływają na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn w gospodarstwach domowych czy w miejscu pracy. Objawy niepożądane: świąd skóry, pieczenie i wysuszenie w miejscu aplikacji substancji czynnych, wysypki, zmiany zanikowych skóry. Długotrwale stosowany może wywołać reakcje alergiczne i skórne reakcje nadwrażliwości na światło.			

i papki) wykazują one wiele wyróżniających je cech. Do tych najbardziej – w znaczeniu medycznym – zaliczyć można:

- równomierny rozkład substancji czynnej,
- łatwe i wygodne zastosowanie również na owłosioną skórę i fałdy skórne,
- brak mechanicznego drażnienia chorej powierzchni podczas aplikacji,
- pożądane miejscowe działanie łagodzące, np. świąd czy pieczenie skóry,
- dobra tolerancja leczenia i minimalizacja działań niepożądanych.

Aerozole lecznicze stosowane w chorobach skóry stanowią wygodną dla chorego postać leku. Aplikacja substancji czynnej bezpośrednio w miejscu występowania zmian skraca drogę oraz czas jej rozprzestrzeniania się i wchłaniania, wyklucza prawie całkowicie działanie ogólnoustrojowe (możliwe interakcje z innymi lekami) oraz eliminuje bezpośrednie działanie na narządy wewnętrzne. Glikokortykosteroidy w postaci aerozoli leczniczych pozwalają również na precyzyjne i jednocześnie szybkie i łatwe miarkowanie substancji leczniczej (aplikator) oraz zawierają określoną dawkę leku. Opakowanie ciśnieniowe, zastosowane w większości dostępnych preparatów, jest ochroną dla substancji leczniczej przed wpływem czynników zewnętrznych, tj. promieniowania UV, utleniania, hydrolizy. Czynniki te w tradycyjnie stosowanych postaciach leków mogą wpływać negatywnie na strukturę, skład czy nawet działanie samego preparatu. Przewagą nad wyżej wymienionymi i niewątpliwą zaletą aerozoli jest także ich zabezpieczenie przed wtórnymi zakażeniami mikrobiologicznymi leku.

Piśmiennictwo:

1. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. *Alergologia Polska*. 2014; 1:10-18.
2. Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Piekarska B i wsp. Allergies in urban versus countryside settings in Poland as part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) – challenging early diagnosis of the screening. *Adv Dermatol Allergol* 2016;XXXIII(5):359-68. doi: 10.5114/pdia.2016.61338.
3. Stypczyńska E, Zegarska B. Rola glikokortykosteroidów w postaci aerozoli w dermatologicznych schorzeniach skóry. *Aesthetica* 2016,17:20-23.
4. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. Glikokortykosteroidy w postaci aerozoli w leczeniu chorób alergicznych skóry. *Aesthetica* 2015,10:12-15.
5. Jankowska-Konsur A, Maj J. Rola glikokortykosteroidów w postaci aerozoli w leczeniu chorób skóry. *Aesthetica* 2016 14,10-17.
6. Sikorska M, Nowicki R. Zastosowanie glikokortykosteroidów w postaci aerozoli w leczeniu alergicznych chorób skóry. *Aesthetica* 2015,11:5-8.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexapolcort.

dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Zastosowanie komórek macierzystych izolowanych z tłuszczu w gojeniu się ran

Komórki macierzyste – inaczej komórki pnia (ang. stem cells) to komórki zdolne do potencjalnie nieograniczonej liczby podziałów, samoodnawiania się i do różnicowania się do innych typów komórek.

Wyróżnia się komórki macierzyste embrionalne (ang. *embryonic stem cells*, *ES cells*), płodowe (ang. *foetal stem cells*) oraz dorosłego organizmu (ang. *adult stem cells*). Pierwsze z wymienionych pochodzą z wewnętrznej masy blastocysty. Z kolei do płodowych komórek macierzystych zalicza się komórki tkanek płodowych oraz komórki krwi pępowinowej, płynu owodniowego, w tym komórki hemopoetyczne, komórki łożyska oraz mezenchymalne komórki macierzyste. Obecność komórek macierzystych w przypadku dorosłego człowieka stwierdza się w większości tkanek i jako tkankowo specyficzne mogą to być komórki multi-, di-, oraz unipotencjalne. Dodatkowo w szpiku kostnym i tkance tłuszczowej w dużej ilości obecne są komórki hemopoetyczne i mezenchymalne^[1-12]. Biorąc pod uwagę stopień potencji, komórki macierzyste dzieli się z kolei na toti-, pluri-, multi- i unipotencjalne.

Ludzkie komórki macierzyste mogą być potencjalnie pozyskiwane z embrionów ludzkich uzyskiwanych metodą zapłodnienia *in vitro* lub uzyskiwanych metodą klonowa-

nia, z tkanki płodu po poronieniu czy aborcji, z krwi pępowinowej, łożyska lub płynu owodniowego podczas porodu oraz z tkanek dorosłego organizmu. Istotne znaczenie regeneracyjne w medycynie, w tym w procesie gojenia się ran, odgrywają mezenchymalne komórki macierzyste.

Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC)

Mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells* – MSC) stanowią, jak wspomniano, cenne narzędzie medycyny regeneracyjnej i mogą być wykorzystane m.in. w leczeniu zmian zwyrodnieniowych stawów czy do rekonstrukcji tkanek kostnych i chrzęstnych, w terapii chorób układów sercowo-naczyniowego oraz dokrewnego. Wykorzystuje się je również w chirurgii plastycznej i medycynie estetycznej. Cechą wymienionych komórek jest multipotencjalność – zdolność do różnicowania się w różne typy wyspecjalizowanych komórek ludzkiego ciała, a także zdolność do

szybkiego namnażania i regeneracji. Do zabiegów z wykorzystaniem komórek macierzystych należą: przeszczepy własnej tkanki tłuszczowej, uzupełnianie ubytków tkanki podskórnej uwarunkowanych występowaniem zespołu Romberga czy terapią przeciwnowotworową, przeszczepy tkanki kostnej (np. kranioplastyka – uzupełnianiu ubytków pokrywy czaszki), ortopedyczne operacje rekonstrukcyjne, wypełnianie ubytków tkanki kostnej (np. po resekcji nowotworów żuchwy), operacje rozszczepu podniebienia, przeszczepy skóry, a w przypadku medycyny estetycznej także operacje piersi, wypełnianie ubytków po usunięciu implantów, rekonstrukcja gruczołu piersiowego po mastektomii czy leczenie łysienia. Warto podkreślić, że MSC mają również zastosowanie w leczeniu niegojących się ran przewlekłych, takich jak odleżyny, zmiany skórne u chorych na cukrzycę czy rany powstałe z powodu niedokrwienia lub infekcji, a także w terapii głębokich oparzeń.

Ze względów etycznych embrionalne komórki macierzyste nie mają obecnie zastosowania klinicznego. Podobnych dylematów nie dostarcza na pewno stosowanie komórek macierzystych pochodzących z dorosłego organizmu, zaś dzięki autologicznemu pochodzeniu stanowią one doskonały materiał dla terapii komórkowej.

Obecność komórek mezenchymalnych potwierdzono w większości tkanek ludzkich takich jak krew pępowinowa, płyn owodniowy, łożysko, szpik kostny, serce i tkanka tłuszczowa^[13-15].

Mezenchymalne komórki macierzyste można pozyskiwać z miazgi zębów, błon płodowych, szpiku kostnego oraz tkanki tłuszczowej. Dotychczas pierwszym i głównym źródłem MSC był szpik kostny. Niestety jego pobieranie jest związane z dość inwazyjną i bolesną procedurą. Obecnie duże nadzieje wiąże się z wykorzystaniem odkrytych w 2000 roku multipotencjalnych MSC

w tkance tłuszczowej^[15-23]. Warto zaznaczyć, że tkanka tłuszczowa charakteryzuje się dużą zawartością komórek macierzystych, które można w dość łatwy sposób pozyskać, wyizolować i namnożyć^[24]. Ponadto tkanka tłuszczowa jako źródło komórek macierzystych spełnia także kryteria, jakie stawia się komórkom macierzystym wykorzystywanym do celów klinicznych, a mianowicie komórki takie powinny cechować duża dostępność i minimalnie inwazyjny proces pobierania, żywotność i możliwość różnicowania się w wyspecjalizowane typy komórek potomnych niezależnie od wieku dawcy oraz możliwość skutecznych i bezpiecznych przeszczepów autologicznych i allogenicznych.

Tkanka tłuszczowa – źródło mezenchymalnych komórek macierzystych

Jak wspomniano wcześniej, komórki macierzyste w największej ilości są obecne w tkankach płodowych i jednocześnie to one cechują się największymi zdolnościami do regeneracji, jednakże ze względów etycznych komórki macierzyste wykorzystywane w zabiegach pozyskiwane są od osób dorosłych. Do tych celów wykorzystuje się przede wszystkim mezenchymalne komórki macierzyste, których najlepiej dotychczas poznanym źródłem jest szpik kostny. Jednak z uwagi na specyfikę metody pobierania szpiku kostnego i konieczność rdzeniowego lub całkowitego znieczulenia oraz ze względu na możliwość uzyskania tą drogą niewielkiej liczby komórek mezenchymalnych (około 1 na 105 adherentnych komórek łącznotkankowo-naczyniowego zrębu) alternatywnym źródłem mezenchymalnych komórek macierzystych zrębu, oprócz szpiku kostnego, okostnej, tkanki mięśniowej czy błony stawowej, stała się tkanka tłuszczowa, którą można pozyskiwać drogą liposukcji lub lipektomii (chirurgicznego wycięcia tkanki) pod-

czas operacji chirurgicznych okolic brzucha planowanych i laparoskopowych. Tkanka tłuszczowa, podobnie jak szpik kostny, jest pochodzenia mezodermalnego i zawiera heterogenną populację komórek zrębu, a jej dodatkową zaletą jest dostępność i obfitość. Co więcej, komórki macierzyste tkanki tłuszczowej stosunkowo łatwo rozmnaża się w hodowli, a same komórki powoli się starzeją (nawet do 15 i więcej pasaży)^[25]. Szacuje się, że z tkanki tłuszczowej można pozyskać nawet 100 do 1000 razy więcej komórek macierzystych (z 300 ml tkanki tłuszczowej uzyskuje się 2–3 razy 10⁸ ADSCs) niż ze szpiku kostnego. Tkanka tłuszczowa jest jednocześnie tanim i nieograniczonym rezerwuarem komórek macierzystych^[26,27]. Liczba komórek macierzystych uzyskiwanych z tkanki tłuszczowej jest w znacznym stopniu zależna od miejsca pobierania tkanki – jeśli jest to tkanka sutka, to wydajność wynosi około 300 tys. komórek na 1 g tkanki, a w przypadku tkanki okolicy brzucha nawet 700 tys. na 1 g tkanki^[28,29]. Szacuje się, że komórki macierzyste tkanki tłuszczowej występują średnio w stężeniu ~50 tys. komórek na ml tkanki tłuszczowej (około 7% komórek w tkance rozpuszczonej enzymatycznie), co stanowi 100 razy większą liczbę niż liczba mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) izolowanych ze szpiku kostnego^[30]. Wspomniane wcześniej zabiegi liposukcji są dobrze tolerowane i nie wiążą się z wysokim ryzykiem powikłań (tylko ~0,1%)^[31], zaś pobieranie tkanki tłuszczowej tą metodą nie wpływa bezpośrednio na przeżywalność komórek – komórki przeżywają w 98–100%^[32-34]. Jak wspomniano, tkanka tłuszczowa w porównaniu do szpiku kostnego może być pobierana w dużych ilościach i zawierać tym samym dużą liczbę komórek macierzystych^[30].

W tkance tłuszczowej białej i brunatnej obecne są somatyczne komórki macierzyste pochodzenia mezenchymalnego^[35]. Komórki zrębu pozyskiwane z tkanki tłuszczowej cha-

rakteryzują się zdolnością do adherencji do plastiku, tworzenia form przypominających kolonie fibroblastów, a przede wszystkim dużą zdolnością do proliferacji i różnicowania się w adipocyty, chondrocyty, mioblasty i osteoblasty. Ponadto komórki te wykazują ekspresję wielu wspólnych antygenów powierzchniowych z komórkami pochodzącymi ze szpiku kostnego^[36]. Do markerów powierzchniowych wspólnych dla komórek ASC i komórek macierzystych zrębu szpiku należą CD9 (białko tetraspan), CD10 (neuralna endopepsydaza), CD13 (aminopeptydaza), CD29 (integryna b1), CD49d (integryna a4), CD44 (receptor kwasu hialuronowego), CD54 (ICAM-1, cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1), CD55 (czynnik przyspieszający rozkład), CD59 (układ dopełniacza), CD71 (receptor transferyny), CD73 (ekto-5-nucleotydaza), CD90 (Thy-1), CD105 (endoglin), CD106 (cząsteczka adhezji komórkowej naczyń), CD144 (VE-cadheryna), CD146 (MUC-18), CD166 (cząsteczka adhezji komórek aktywowana limfocytami; ALCAM), aktywna mięśni gładkich, wimentyna, markery hematopoetyczne CD14, CD31 i CD45 oraz VEGFR-2 i białka I klasy głównego układu zgodności tkankowej HLA-ABC. W odróżnieniu od komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego komórki macierzyste tkanki tłuszczowej nie zawierają markerów CD11b (integryna ab), CD18 (integryna b2), CD50 (ICAM-3, cząsteczka adhezji międzykomórkowej 3), CD56 (NCAM, cząsteczka adhezji komórek nerwowych), CD62 (selektyna E), CD104 (integryna a4), CD116 (receptor Fc) oraz białka II klasy głównego układu zgodności tkankowej^[13,18,50]. Obserwowano także różnice w ekspresji dwóch markerów – CD49d (komórki ASC pozytywne) i CD106 (komórki ASC negatywne). W przypadku komórek MSCs zależności te były odwrotne. Porównanie immunofenotypów ludzkich ASC i MSC wskazuje, że są one w 90% jednakowe^[37].

Komórki macierzyste pozyskiwane z tkanki tłuszczowej określa się mianem ADSC (ang. *adipose derived stem cell*), ADAS (ang. *adipose derived adult stem*), ADSC (ang. *adipose derived stroma cells*), ASC (ang. *adipose stroma cells*), AdMSC (ang. *adipose mesenchymal stem cells*, *lipiblasty*, *pericyty*, *pre-adipocyty*) czy PLA (ang. *processed lipoparaspirate cells*). W celu ujednolicenia nazewnictwa International Fat Applied Technology Society wskazuje na termin *adipose-derived stem cells* (ASCs) jako właściwy dla komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej, co pozwala na odróżnienie ASCs od adherentnych komórek macierzystych/komórek progenitorowych szpiku kostnego, mezenchymalnych komórek macierzystych i multipotentnych mezenchymalnych komórek zrębu (MSCs)^[38]. Mogą one być wykorzystywane zarówno w terapii leczniczej, jak i regeneracyjnej. Udowodniono ponadto, że komórki te w reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi mogą wykazywać właściwości immunosupresyjne^[39]. Dzięki identyfikacji markerów powierzchniowych ASC możliwa jest izolacja populacji komórek macierzystych bezpośrednio z heterogennej, a do tego celu wykorzystuje się cytometrię przepływową i immunomagnetyczne kulki^[40].

Terapie z wykorzystaniem komórek macierzystych w chorobach skóry są nadal eksperymentalne, choć prowadzone są intensywne badania nad ich wykorzystaniem w leczeniu dystroficznej odmiany pęcherzowego oddzielania się naskórka, tocznia rumieniowatego układowego, bielactwa, różnych typów łysienia, owrzodzeń i trudno gojących się ran^[41].

Zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu ran

Dzięki enzymatycznemu trawieniu tkanki tłuszczowej i usunięciu adipocytów uzyskuje się frakcję SVF, która dotychczas była stosowana z sukcesem, np. w uzupełnianiu prze-

szczepów tłuszczu, leczeniu nietrzymania moczu czy ran przewlekłych^[42-45].

Jedną z podstawowych funkcji komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej jest stymulacja angiogenezy przez różnicowanie w komórki śródbłonka. Ponadto ADSCs mogą stymulować powstawanie fibroblastów, jak i same przekształcać się w fibroblasty, a w odpowiednich warunkach także w keratynocyty. Wiadomo, że ich podanie mobilizuje również inne komórki macierzyste, w tym komórki macierzyste naskórka, co jest warunkowane m.in. wytworzeniem określonych czynników wzrostu – np. czynnika wzrostu naskórka (EGF), czynnika wzrostu dla fibroblastów (bFGF), czynnika wzrostu dla hepatocytów (HGF), transformującego czynnika wzrostu (TGF-β), czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), czynnika wzrostu dla keratynocytów (KGF), a także różnych cytokin (m.in. IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TGF-α)^[46].

Proces gojenia się rany jest złożony i jednocześnie uzależniony od obecności określonego typu komórek, czynników wzrostu, cytokin oraz elementów macierzy zewnątrzkomórkowej. Szczególnie istotne znaczenie w procesie gojenia ran odgrywają komórki macierzyste dające początek komórkom progenitorowym i zróżnicowanym, a wśród najważniejszych wymienić należy komórki macierzyste naskórka, skórne prekursorzy fibroblastów, komórki macierzyste pochodzące ze szpiku kostnego oraz z tkanki tłuszczowej. Aktywność wspomnianych komórek jest regulowana przez mikrośrodowisko, a konkretnie obecne w nim czynniki wzrostu (EGF, FGF, PDGF, TGF i VEGF)^[47]. Okazuje się, że istotne znaczenie ma także rusztowanie tkankowe powstałe z pozbawionych komórek tkanek, które wpływa na różnicowanie komórek macierzystych w komórki i struktury charakterystyczne dla tkanki, z której przygotowano taką matrycę. Stąd też wszczepiając rusztowania tkankowe wzbogacone dodat-

kowo w odpowiednie cytokiny i ligandy dla molekuł adhezyjnych, możliwe jest odtwarzanie tkanek i narządów *in vitro*. Tego rodzaju strategia jest również stosowana w przypadku leczenia ran skóry^[48].

Szacuje się, że nawet do 50% ciężkich, przewlekłych ran skóry nie poddaje się leczeniu dostępnymi obecnie metodami. Wiadomo, że fizjologicznie za odnowę naskórka odpowiedzialne są komórki macierzyste zlokalizowane w jego warstwie podstawnej. W przypadku uszkodzenia skóry w jej regeneracji uczestniczą dodatkowo, szczególnie w pierwszym etapie, komórki macierzyste regionu „wybrzuszenia” mieszkającego. Komórki mogą być podawane pacjentom w postaci zawiesiny, nowego naskórka lub też w postaci złożonego substytutu skór nego^[47]. Wiadomo, że komórki macierzyste mogą być wykorzystane w procesie gojenia ran towarzyszących cukrzycy, w przebiegu niewydolności krążenia, rozległych oparzeń. Mezenchymalne komórki macierzyste poza tym, że wykazują zdolność do proliferacji i wydzielania czynników wzrostu (VEGF, bFGF, KGF), wykazują także działanie przeciwzapalne dzięki stymulowaniu uwalniania cytokin przeciwzapalnych oraz hamowaniu aktywności cytokin prozapalnych. Jest to szczególnie istotne w przypadku długotrwałego leczenia ran, ponieważ nasilenie stanu zapalnego może znacząco utrudniać proces regeneracji tkanek. Ponadto, oprócz stymulacji gojenia ran, komórkom tym przypisuje się zdolność do zmniejszania tendencji do tworzenia zniekształcającego bliznowacenia i blizn przerostowych^[49,50]. W chwili obecnej w procesie gojenia się ran wykorzystywane są komórki macierzyste naskórka, szpiku kostnego oraz pochodzące z tkanki tłuszczowej. Możliwe jest podawanie pacjentowi populacji komórek wzbogaconych w komórki macierzyste i progenitorowe w różnej postaci – bezpośredniej aplikacji na ranę (np. jako zawiesina), iniekcji (naczynia obwodowe),

dożylnie oraz na odpowiednim rusztowaniu biologicznym. Najczęściej stosowanymi komórkami są namnożone *in vitro* autologiczne komórki progenitorowe naskórka, ale prowadzone są także intensywne badania z wykorzystaniem MSCs (głównie pochodzenia szpikowego), ASCs lub HSCs w leczeniu ran^[47]. W wielu badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano, że podawanie ADSC poprawia gojenie się ran dzięki zwiększonemu przyspieszeniu zamykania rany, redukuje bliznowacenie, sprzyja syntezie kolagenu, angiogenezie i poprawia wytrzymałość na rozciąganie. We wspomnianych próbach klinicznych ADSC wykazały duży potencjał w leczeniu przewlekłych ran ze względu na zwiększone wydzielanie czynników wzrostu indukujących angiogenezę^[51]. Zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo* wykazały, że ASC nie tylko różnicują się do keratynocytów, fibroblastów i komórek śródbłonka, czego dowodem są morfologia, ekspresja markerów powierzchniowych i ekspresja określonych genów, ale także wydzielają kilka rozpuszczalnych czynników, pozytywnie wpływających na proces gojenia się ran w sposób parakrynowy^[52]. Wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez lekarzy z Japonii wskazują, że w przypadku 18 z 20 pacjentów doszło do całkowitego zagojenia ran, podczas gdy zastosowanie tradycyjnych metod wiązało się z jedynie 50% skutecznością^[52-55].

Podsumowanie

Wykorzystanie w terapii komórek macierzystych pozyskiwanych z organizmów dorosłych nie stanowi problemu etycznego. Dodatkowo komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej spełniają wszystkie wymogi stawiane MSC przez International Society for Cellular Therapy, The International Federation of Adipose Therapeutics and Sciences i inne^[56,56]. Niewątpliwą zaletą komórek macierzystych pochodzących

z tkanki tłuszczowej jest również stosunkowo łatwy sposób ich pozyskiwania – np. z aspiratów liposukcji lub podskórnych fragmentów tkanki tłuszczowej^[58]. Tkanka tłuszczowa jest bogatym źródłem dorosłych mezenchymalnych komórek macierzystych wykazujących potencjał regeneracyjny^[59] i właściwości gojenia ran^[60,61]. Komórki macierzyste wywodzące się z tkanki tłuszczowej zwiększają gojenie ran, różnicując w endogenne komórki skóry, zwiększając migrację nabłonkową i proliferację fibroblastów, pobudzając angiogenezę, wydzielając cytokiny i czynniki wzrostowe (insulinopodobny czynnik wzrostowy, czynnik wzrostu hepatocytów, czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń), a także zmniejszając powstawanie blizn^[62].

Piśmiennictwo:

1. Evans MJ, Kauffman MH.: Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos, *Nature* 1981; 292: 154–156.
2. Thomson J.A, Itskovitz J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM.: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science* 1998; 282(5391), 1145–1147.
3. Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N.: Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(21), 11307–11312.
4. In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, Kanhai HH.: Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells* 2004;22:1338–1345.
5. Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, Bennett PR, Bellantuno I, Fisk NM.: Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow, *Blood* 2001;98:2396–2402.
6. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells, *Science* 1999;284:143–147.
7. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al.: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow 2002 *Nature*; 418: 41–49.
8. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, Mizuno H, Alfonso ZC, et al.: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002;13:4279–4295.
9. De Coppi P, Bartsch GJr, Siddiqui MM et al.: Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol* 2006; 25:100–106.
10. Bieback K, Kern S, Kluter H, Eichler H.: Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004;22:625–634.
11. Lee OK, Kuo TK, Chen WM, Lee KD, Hsieh SL, Chen TH. 2004.: Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood* 103:1669–1675.
12. Beltrami AP, Cesselli D, Bergamin N et al.: Multipotent cells can be generated in vitro from several adult human organs (heart, liver, and bone marrow). *Blood* 2007;110:3438–3446.
13. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells, *Science* 1999;284:143–147.
14. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al.: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow 2002 *Nature*; 418: 41–49.
15. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, Mizuno H, Alfonso ZC, et al.: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002;13:4279–4295.
16. Banaś A, Yamamoto Y, Teratani T, Ochiya T. Stem cell plasticity: Learning from hepatogenic differentiation strategies. *Developmental Dynamics* 2007;236:3228–3241.
17. Banaś, Teratani T, Yamamoto Y, Tokuhara M, Takeshita F, Osaki M, Kawamata M, Kato T, Okochi H, Ochiya T. IFATS Collection: In vivo therapeutic potential of human Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells (AT-MSCs) after transplantation into mice with liver injury. *Stem Cells* 2008; 26:2705–2712.
18. Seo MJ, Suh SY, Bae YC, Jung JS.: Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328:258–264.
19. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso ZC, Schreiber RE, Fraser JK, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med* 2005;54:132–141.
20. Dicker A, Le Blanc K, Astrom G, Van Harmelen V, Gotherstrom C, Blomqvist L, Arner P, et al.: Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. *Exp Cell Res* 2005;308:283–290.
21. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, Halvorsen YD, Wilkison WO, Gimble JM, Rice HE.: Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:371–379.
22. Cao Y, Sun Z, Liao L, Meng Y, Han Q, Zhao RC.: Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:370–379.
23. Rodriguez AM, Pisani D, Dechesne CA, Turc-Carel C, Kurzenne JY, Wdziekonski B, Villageois A et al.: Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse. *J Exp Med* 2005;201:1397–1405.
24. Banaś A. Komórki macierzyste – perspektywy i zagrożenia. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2010; 2:117–127.
25. Safford K.M., Safford S.D., Gimble J.M., Shetty A.K., Rice H.E.: Characterization of neuronal/glial differentiation of murine adipose-derived adult stromal cells. *Exp. Neurol.*, 2004; 187: 319–328.
26. Ogilari K.S., Marinowicz D., Brum D.E., Loth F.: Stem cells in dermatology. *An Bras Dermatol* 2014, 89, 286–292.
27. Koźlik M., Wójcicki P.: The use of stem cells in plastic and reconstructive surgery. *Adv Clin Exp Med* 2014, 23, 1011–1017.
28. Fraser J.K., Zhu M., Wulur I., Alfonso Z.: Adipose-derived stem cells. *Methods Mol. Biol.*, 2008; 449: 59–67.
29. van Harmelen V., Skurk T., Hauner H.: Primary culture

- and differentiation of human adipocyte precursor cells. *Methods Mol. Med.*, 2005; 107: 125–135.
30. James AW, Zara JN, Zhang X, i wsp.. Perivascular stem cells: a prospectively purified mesenchymal stem cell population for bone tissue engineering. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(6):510-519.
 31. Housman T.S., Lawrence N., Mellen B.G., George M.N., Filippo J.S., Cerveny K.A., DeMarco M., Feldman S.R., Fleischer A.B.: The safety of liposuction: results of a national survey. *Dermatol. Surg.*, 2002; 28: 971–978.
 32. Oedayrasingh-Varma M.J., van Ham S.M., Knippenberg M., Helder M.N., Klein-Nulend J., Schouten T.E., Ritt M.J., van Milligen F.J.: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*, 2006; 8: 166–177.
 33. Lalikos JF, Li YQ, Roth TP, Doyle JW, Matory WE, Lawrence WT. Biochemical assessment of cellular damage after adipocyte harvest. *J Surg Res.* 1997;70 (1):95-100.
 34. Schreml S, Babilas P, Fruth S, i wsp.. Harvesting human adipose tissue-derived adult stem cells: resection versus liposuction. *Cytotherapy*. 2009;11(7):947-957.
 35. Skalska U., Kontny E., Prochorec-Sobieszek M., Maśliński W.: Intra-articular adipose-derived mesenchymal stem cells from rheumatoid arthritis patients maintain the function of chondrogenic differentiation. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51, 1757-1764.
 36. Jezierska-Woźniak K, Nosarzewska D., Tutas A., Mikołajczyk A., Okliński M., Jurkowski MK. Wykorzystanie tkanek tłuszczowych jako źródła mezenchymalnych komórek macierzystych. *Postępy Hig Med Dosw* 2010; 64:326-332.
 37. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P., De Ugarte D.A., Huang J.L., Mizuno H., Alfonso Z.C., Fraser J.K., Benhaim P., Hedrick M.H.: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol. Biol. Cell.*, 2002; 13: 4279–4295.
 38. Gimble J.M., Katz A.J., Bunnell B.A.: Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ. Res.*, 2007; 100: 1249–1260.
 39. Yanez R., Lamana M.L., Garcia-Castro J., Colmenero I., Ramírez M., Bueren J.A.: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells*, 2006; 24: 2582–2591.
 40. Gimble J.M., Katz A.J., Bunnell B.A.: Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ. Res.*, 2007; 100: 1249–1260.
 41. Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Maksymowicz W. Znaczenie i wykorzystanie komórek macierzystych w dermatologii. *Przegl Dermatol* 2016; 103:309–315.
 42. Sterodimas A, de Faria J, Nicaretta B, Boriani F. Autologous fat transplantation versus adipose-derived stem cell-enriched lipografts: a study. *Aesthet Surg J.* 2011;31(6):682-693.
 43. Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, i wsp.. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases. *Int J Urol.* 2012;19(7):652-659.
 44. Akita S, Yoshimoto H, Akino K, i wsp.. Early experiences with stem cells in treating chronic wounds. *Clin Plast Surg.* 2012;39(3):281-292.
 45. Zhu M, Zhou Z, Chen Y, i wsp.. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg.* 2010;64(2):222-228.
 46. Tobita M., Orbay H., Mizuno H.: Adipose-derived stem cells: current findings and future perspectives. *Discov Med.* 2011, 11, 160-170.
 47. Pikula M., Langa P., Kosikowska P., Trzonkowski P, Komórki macierzyste i czynniki wzrostu w gojeniu ran. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2015; 69:874-885.
 48. Philip D, Chen SS, Fitzgerald W, Orenstein J, Margolios L, Kleinman HK.: Complex extracellular matrices promote tissue-specific stem cell differentiation, *Stem Cells* 2005;23:288–296.
 49. Li X., Hamada T., Ohata C., Furumura M., Hashimoto T.: Potential mesenchymal stem cell therapy for skin diseases. *Exp Dermatol* 2013, 22, 515-516.
 50. Meirelles Lda S., Nardi N.B.: Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Front Biosci* 2009, 14, 4281-4298.
 51. Toyserkani N.M., Christensen M.L., Sheikh S.P., Sorensen J.A. Adipose-Derived Stem Cells: New Treatment for Wound Healing? *Ann. Plast. Surg.* 2015;75:117–123.
 52. Shingyochi Y., Orbay H., Mizuno H. Adipose-derived stem cells for wound repair and regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(9):1285-92.
 53. Koźlik, Maciej, and Piotr Wójcicki. The Use of Stem Cells in Plastic and Reconstructive Surgery. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* 23.6 (2013): 1011-1017.
 54. Reichenberger MA, Mueller W, Schafer A: Adipose Derived Stem Cells Protect Skin Flaps Against Ischemia-Reperfusion Injury. *Stem Cell Rev Rep* 2012, 8, 854–862.
 55. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, Tan J, Fishbein MC, Chen PS, March KL: IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function. *Stem Cells* 2009, 27, 230–237.
 56. Yoshimura K, Asano Y, Aoi N, Kurita M, Oshima Y, Sato K, Inoue K, Suga H, Eto H, Kato H, Harii K: Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *Breast J* 2010, 16, 169–175.
 57. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, i wsp.. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy.* 2013;15 (6):641-648.
 58. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, i wsp.. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-317.
 59. Kim E.H., Heo C.Y.: Current applications of adipose-derived stem cells and their future perspectives. *World J Stem Cells* 2014, 26, 65-68.
 60. Kapur S.K., Dos-Anjos Vilaboa S., Llull R., Katz A.J. Adipose tissue and stem/progenitor cells: Discovery and development. *Clin. Plast. Surg.* 2015;42:155–167.
 61. Conde-Green A., Marano A.A., Lee E.S., Reisler T., Price L.A., Milner S.M., Granick M.S. Fat Grafting and Adipose-Derived Regenerative Cells in Burn Wound Healing and Scarring: A Systematic Review of the Literature. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016;137:302–312.
 62. Negenborn V.L., Groen J.W., Smit J.M., Niessen F.B., Mullender M.G. The Use of Autologous Fat Grafting for Treatment of Scar Tissue and Scar-Related Conditions: A Systematic Review. *Plast. Surg. Nurs.* 2016;36:131–143.
 63. Tartarini D, Mele E. Adult Stem Cell Therapies for Wound Healing: Biomaterials and Computational Models. *Front Bioeng Biotechnol.* 2016; 3:206.



lek. med. Damian Łasocha

NZOZ Centrum Flebologii w Warszawie

Endowaskularna ablacja niewydolnych żył kończyn dolnych za pomocą systemu neoV 1470

Przewlekła niewydolność żylna (*insufficiencia venorum chronica*, CVI) to stan będący wynikiem długotrwałego zastoju krwi żyłnej w obrębie żył kończyn dolnych. Najczęstszą przyczyną wstecznego przepływu żylnego (refluku) oraz zalegania krwi w naczyniach jest pierwotne lub wtórne (pozakrzepowe, pozapalne) uszkodzenie zastawek. Prowadzi to do ich dysfunkcji, a w efekcie do wzrostu ciśnienia wewnątrz naczyń i ich poszerzenia.

Początkowo przewlekła niewydolność żylna objawia się uczuciem tzw. ciężkości nóg, często z towarzyszącymi obrzękami podudzi i licznymi teleangiektazjami w obrębie skóry (popularnie zwanymi pajęczkami). Wraz z rozwojem choroby kolejno pojawiają się kurcze mięśni łydek oraz bóle, a poszerzające się niewydolne żyły stają się bardziej widoczne. Nadmiernie wypełnione krwią żyły, coraz bardziej zdeformowane i kręte, tworzą żylaki. W zaawansowanych stadiach, kiedy sąsiadujące tkanki są coraz mniej zaopatrzone w substancje odżywcze, następuje degradacja skóry i tkanki podskórnej. Na skórze zaobserwować można liczne zmiany troficzne (przebarwienia, atrofię, blizny), a w późniejszym czasie mogą tworzyć się również owrzodzenia żyłne, czyli trudno gojące się rany.

Do klasyfikacji stopni zaawansowania choroby powszechnie stosuje się skalę CEAP (tzw. klasyfikację hawajską), która umożliwia punktową kwalifikację zmian na podstawie objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P). Należy pamiętać, że rozwój objawów przewlekłej niewydolności żyłnej jest wieloletni i ma charakter postępujący, a ich nasilenie koreluje najczęściej ze średnicą dysfunkcyjnej żyły.

Z punktu widzenia populacyjnego przewlekła niewydolność żylna jest schorzeniem powszechnym. Szacuje się, że w Polsce dotyczy 47% kobiet oraz 37% mężczyzn, przy czym znaczącą przewagę kobiet zauważa się w młodszych grupach wiekowych (poniżej 35. roku życia). Co istotne, 60% pacjentów z niewydolnością żylną nigdy nie podejmuje

leczenia^[1]. Oprócz płci żeńskiej do pozostałych czynników ryzyka zalicza się: obciążony wywiad rodzinny, liczne ciążę, otyłość, długotrwałą pracę w pozycji siedzącej lub stojącej oraz przyjmowanie środków antykoncepcyjnych^[2].

Choć do rozpoznania choroby najczęściej wystarczy badanie fizykalne, od wielu lat złotym standardem w diagnostyce przewlekłej niewydolności żyłnej jest ultrasonografia dopplerowska żył kończyn dolnych. Pozwala ona uwidocznienie dysfunkcyjne żyły, ocenić ich wymiary i stopień refluksu. Niejednokrotnie umożliwia także ustalenie przyczyny powstania niewydolności (np. poprzez uwidocznienie wewnątrznaczyniowych zmian pozakrzepowych). Badanie USG-Doppler jest koniecznością przed wyborem najefektywniejszej metody leczenia. Pozwala zaplanować terapię, ustalając kolejność ingerencji w niewydolne żyły. Jest także narzędziem oceny efektów terapii.

Przez dziesięciolecia rekomendowaną metodą leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej w obrębie układu powierzchownego żył było chirurgiczne usunięcie zmienionej żyły. W Polsce nadal jest to preferowana

metoda terapii opłacanej ze środków publicznych. Jednak rozwój technologii diagnostycznych i terapeutycznych umożliwił wprowadzenie małoinwazyjnych metod wewnątrznaczyniowych, które znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu schorzeń żył. Metody wewnątrznaczyniowe nie usuwają chorych żył, jak to ma miejsce w chirurgii, a doprowadzają do ich zniszczenia i wyłączenia z krwioobiegu. Odbywa się to za pomocą środków chemicznych, energii lasera, fal o wysokiej częstotliwości, pary wodnej czy niskiej temperatury. Na świecie najczęściej stosowaną metodą jest endowaskularna ablacja laserowa (EVLA – EndoVenous Laser Ablation). Zabieg polega na wprowadzeniu światłowodu do wnętrza zmienionego naczynia. Następnie impulsy z generatora energii laserowej przenoszone są za pośrednictwem światłowodu do wnętrza żyły i poprzez bezpośredni kontakt z wewnętrzną ścianą naczynia powodują jej termiczne uszkodzenie. Całość zabiegu wykonywana jest pod kontrolą ultrasonografu, co zapewnia precyzję i niezbędne bezpieczeństwo ablacji.

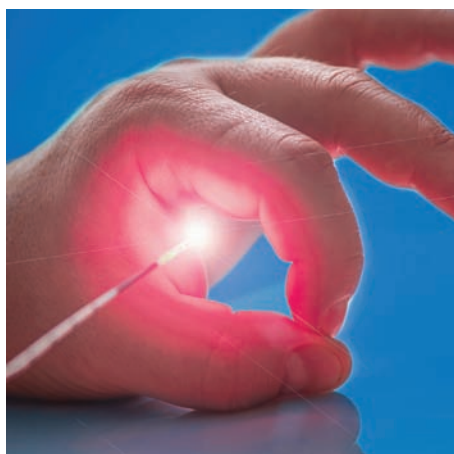
Od czasu wprowadzenia EVLA w leczeniu niewydolności żyłnej w 1998 roku nastąpił



Ryc. 1. Tkanki żyły składają się głównie z wody, dlatego staje się ona doskonałym chromoforem do pochłaniania energii lasera o długości 1470 nm.

jej dynamiczny rozwój. Kluczowym okazało się użycie laserów o długości fali 1470 nm, które szybko wyparły starszą generację laserów 980 nm. Różnice w długości fali decydują, jakie elementy tkanki pochłaniają większość energii dostarczanej przez światłowód. W przypadku długości fali 980 nm elementami tymi są cząsteczki hemoglobiny zawarte we krwi, natomiast przy 1470 nm są to cząsteczki wody. W przypadku lasera 1470 nm pochłanianie przez wodę komórkową energii lasera jest 40 razy większe niż w przypadku laserów starszej generacji. Pozwala to zmniejszyć energię użytą do zabiegu, nie obniżając jego skuteczności. Mniejszy termiczny uraz tkanek przy zachowaniu wysokiej efektywności ablacji leczonych żył oznacza mniej powikłań, mniej bólu w czasie zabiegu i po nim oraz szybszą rekonwalescencję pacjentów^[3,4].

W przeprowadzonych badaniach porównujących obie długości fali udowodniono, że laser 1470 nm jest skuteczniejszy w kontekście długotrwałego zamknięcia żyły. Ponadto stwierdzono mniejszą ilość powikłań pozabiegowych w porównaniu do lasera 980 nm^[5].



Ryc. 2. Światłowód radialny uwalnia energię w kształcie pierścienia (wokół światłowodu), a nie punktowo (na wprost), powodując jednolodne, delikatne, a jednocześnie trwale uszkodzenie ściany naczynia.

Kolejnym znaczącym odkryciem była zmiana dystrybucji wiązki lasera w końcówce światłowodu. Światłowód liniowy (*bare fibers*) zastąpiono światłowodami radialnymi (jedno- lub dwupierścieniowymi), które pozwoliły na dostarczanie energii w bezpośredniej styczności z wewnętrzną ścianą naczynia. Poprzez lepszą dystrybucję energii zmiana ta umożliwiła zmniejszenie całkowitej energii używanej w trakcie ablacji, a jednocześnie redukcję działań niepożądanych, przede wszystkim zakrzepowych^[6].

Coraz większą rolę zaczyna też odgrywać kąt emisji wiązki z końcówki światłowodu. Bardzo dobre efekty uzyskuje się przy kącie 60 stopni, a maksymalna energia 10 W pozwala na skuteczne zamknięcie naczynia, bez konieczności ablacji dwupierścieniowej, która, oprócz długości 1470 nm, w drugim pierścieniu wykorzystuje uznaną za bardziej inwazyjną długość fali 980 nm.

Najnowszy laser neoVI470 jest urządzeniem do wykonywania zabiegów ablacji laserowej głównych pni żył powierzchownych (odpiszczelowej lub odstrzałkowej),



Ryc. 3. Zabieg endowaskularnej ablacji niewydolnej żyły odpiszczelowej laserem neoVI470 w Centrum Flebologii.

których niewydolność jest przyczyną powstawania żylaków.

Przygotowanie do zabiegu, poza dokładną diagnostyką ultrasonograficzną, sprowadza się do wykonania badań laboratoryjnych z krwi oceniających układ krzepnięcia oraz funkcje narządów ważnych dla życia. W przypadku pacjentów obarczonych chorobami współistniejącymi konieczna może okazać się konsultacja internistyczna.

Zabieg poprzedza podanie płynu tumescyjnego miejscowo znieczulającego skórę i tkankę podskórną (*Tumescent Local Anesthesia* – TL) za pomocą pompy. Oprócz działania przeciwbólowego procedura ta odsuwa żyłę od sąsiadujących tkanek oraz obkurcza ją. Żyła lepiej przylega do światłowodu, co zwiększa skuteczność zabiegu i zmniejsza ryzyko krwaków i zakrzepów. Następnie lekarz pod kontrolą USG ustala miejsce wprowadzenia światłowodu oraz zaznacza przebieg żył, które mają być poddane zabiegowi. Włókno wprowadza się do uszkodzonej żyły poprzez port naczyniowy. Dla większego komfortu pacjenta małe nacięcie w skórze (3-5 mm), najczęściej w okolicy wewnętrznej strony podudzia, jest dodatkowo znieczulane miejscowo.

Włókna laserowe Corona 360 umożliwiają radialną emisję energii lasera pod optymalnym kątem 60 stopni. Dostępne są w wersji 1,8 mm (600 μ m – dostosowane do większych żył) oraz Slim o przekroju 1,3 mm (600 μ m – do żył o mniejszym przekroju). Zintegrowana (nieklejona) główka światłowodu zwiększa bezpieczeństwo zabiegu.

Włókno podczas zabiegu jest stopniowo wysuwane z żyły, punkt po punkcie deponując energię w tkankach leczonej żyły. Postępy zabiegu obserwowane są na monitorze USG. Włókno posiada specjalny system znaczników laserowych umożliwiających kontrolę tempa dozowania energii laserowej.

Po zamknięciu głównego pnia jest możliwość dodatkowego zamknięcia krętych, niewydolnych żył za pomocą podania leków sklerotyzujących naczynia lub poprzez zabieg miniflebektomii, czyli usunięcia żył z drobnych nacięć w skórze.

Cały zabieg jest procedurą krótką i trwa około pół godziny. Jest przeprowadzany w trybie ambulatoryjnym, co oznacza, że pacjent nie pozostaje w klinice i wraca do domu od razu. Bezpośrednio po zabiegu wymagane jest stosowanie kompresjoterapii, najczęściej poprzez noszenie w pierwszym tygodniu w dzień i noc specjalistycznych pończoch w 3. lub 2. klasie ucisku, a następnie tylko w ciągu dnia – według zaleceń operatora. Dodatkowo jako profilaktykę przeciwzakrzepową zaleca się iniekcje podskórne heparyn drobnocząsteczkowych (do samodzielnego wstrzyknięcia przez pacjentów).

Od pierwszego dnia wskazane są również spacer i aktywny tryb życia. Należy unikać długiego stania oraz siedzenia z opuszczonymi nogami. Najczęściej pacjenci nie stosują żadnych leków przeciwbólowych, a większość nie korzysta ze zwolnień lekarskich.

Podobnie jak w przypadku każdych interwencji medycznych po zabiegach ablacji mogą pojawić się powikłania lub działania niepożądane. Krwaki w tkance podskórnej oraz niewielkie obrzęki ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni. Związane z nimi dolegliwości bólowe można zmniejszyć, stosując wyroby uciskowe oraz maści czy kremy z heparyn. Ewentualne drętwienia nóg związane są z utrzymywaniem pończochy uciskowej przez całą dobę. Można je wyeliminować poprzez utrzymywanie aktywnego trybu życia, w tym przede wszystkim codzienne spacer. U niektórych pacjentów – zazwyczaj leczonych w miesiącach letnich – może utrzymywać się zaczerwienienie skóry. Objaw utrzymuje się przez okres 2-3 miesięcy i ustępuje wraz ze spadkiem temperatury

otoczenia. W wyniku zabiegów na żyłach (które stanowią w organizmie sieć połączonych ze sobą naczyń) mogą pojawić się wtórne zmiany pod postacią pajączków. Wymaga to powtórnej diagnostyki i dodatkowego zabiegu skleroterapii lub laseroterapii przezskórnej. Podczas zabiegu w żyłach zawsze znajduje się pewna objętość krwi, dlatego jego efektem może być lokalne pojawienie się zakrzepów i wtórnego zapalenia (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych). Żyły w tym miejscu są wtedy twarde i bolesne. Wskazane jest odbycie wizyty kontrolnej celem usunięcia pozostałych jeszcze krwinków (odbarwienie). Minimalizuje to powstanie przebarwień na skórze. Porażenie nerwu w leczeniu żyłaków związane jest z zamykaniem głównego pnia żylnego poniżej kolana. Tutaj nerw biegnie bardzo blisko żyły i łatwo o jego uszkodzenie. Objawia się to brakiem lub osłabieniem czucia skórno, parestezjami (pieczenie, swędzenie, drętwienie) czy wręcz nerwobólami. Stosowanie techniki zamykania żyły do wysokości najczęściej 2/3 podudzia ogranicza ten typ powikłania.

Najgroźniejszym, ale niezmiernie rzadkim, powikłaniem jest pojawienie się zakrzepowego zapalenia żył głębokich. Objawia się ono silnymi bólami, zaczerwienieniem i napięciem skóry oraz obrzękiem podudzia i wzrostem temperatury. Objawy te nie zmniejszają się po spacerze i w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami. Powikłanie to wymaga natychmiastowego kontaktu z lekarzem i wydłużenia czasu leczenia lekami przeciwzapalnymi oraz pochodnymi heparyny.

Należy także wspomnieć, że w przypadku zamykania niewydolnych głównych pni żylnych może po pewnym czasie dojść do ich rekanalizacji, czyli ponownego udroźnienia światła naczynia. W takim przypadku wymagane jest poddanie się kolejnemu zabiegowi. Z tego powodu pacjenci

edukowani są w zakresie regularnych kontroli stanu żył, np. raz do roku.

Z uwagi na rodzaj znieczulenia, obrazowanie i kontrolowanie zabiegu na monitorze USG, małej urazowości oraz krótkiego czasu trwania zabiegu niewiele jest przeciwwskazań do wykonania procedury EVLA. Nie można wykonać jej u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą tętnic obwodowych, zaburzeniami krzepliwości, w przypadku czynnej zakrzepicy, u ciężarnych, a także u pacjentów niemobilnych.

Technika endowaskularna wyklucza kwalifikację pacjentów, u których żyły są znacznie zwężone, mają kręty przebieg lub występują zrosty. Także w przypadku znacznej niewydolności żyłnej i wynikającej z tego dużej średnicy pni żylnych osiągnięcie trwałej ablacji może być trudne. Wówczas rekomenduje się wybór tradycyjnych metod chirurgicznych.

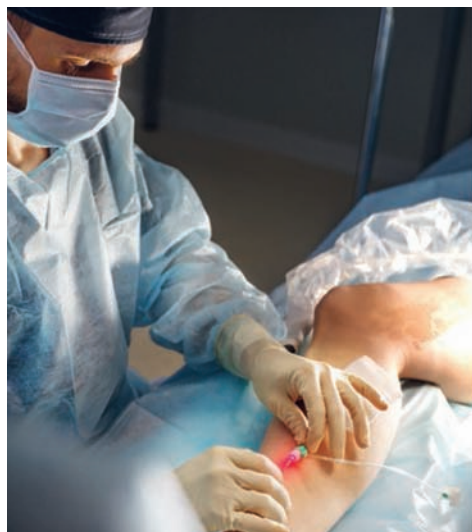
Warto podkreślić, że wiek nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu. Jego mała urazowość oraz rodzaj znieczulenia pozwalają wręcz rekomendować tę metodę u pacjentów w zaawansowanym wieku. Także w przypadku występujących owrzodzeń podudzi laseroterapia wewnątrzżylna może być z powodzeniem stosowana, co znacznie przyspiesza gojenie się ran.

Endowaskularna ablacja laserowa jest zabiegiem mniej inwazyjnym niż klasyczne chirurgiczne procedury leczenia niewydolności żyłnej. Uwagę zwracają przede wszystkim niższy procent komplikacji pozabiegowych, krótszy czas rekonwalescencji i dobre efekty kosmetyczne zabiegu. Biorąc pod uwagę skuteczność porównywalną z tradycyjną operacją, w wielu krajach EVLA stała się terapią pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej^[7]. Nowoczesny i niewielkich rozmiarów NeoV 1470 (wyprodukowany 5 lat temu), z uwagi na swoje parametry, wysoką skuteczność, a także minimalne ryzyko powi-

kłań stał się złotym standardem leczenia żyłaków wynikających z niewydolności żylnych głównych pni żył powierzchniowych w takich krajach jak Niemcy i Holandia. Od niemalże dwóch lat zabiegi te są dostępne w Polsce. Pierwsze wykonano w październiku 2015 roku w Centrum Flebologii w Warszawie.

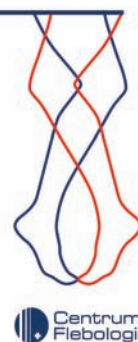
Piśmiennictwo:

1. Jawień A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of CVI in Poland. *Phlebology* 2003; 18: 110–122.
2. Frołow M, Masłowski L. Choroby żył obwodowych [w:] *Interna Szczeklika*. Kraków 2015, pp 504-507.
3. Can Caliskan K, Cakmakci E, Celebi I, Basak M. Endovenous 1470 nm laser treatment of the saphenous vein: early report of pain assessment. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2013 Apr;54(2):263-7.
4. Pannier F, Rabe E, Rits J, Kadiss A, Maurins U. Endovenous laser ablation of great saphenous veins using a 1470 nm diode laser and the radial fibre-follow-up after six months. *Phlebology*. 2011 Feb;26(1):35-9. doi: 10.1258/phleb.2010.009096. Epub 2010 Dec 9.
5. Masayuki H, MD, PhD, Tomohiro O, MD, PhD, Hiromitsu S, MD, PhD, Shintaro S, MD, PhD and Shoji S, MD, PhD. Comparison of 1470 nm Laser and Radial 2ring Fiber with 980 nm Laser and Bare-Tip Fiber in Endovenous Laser Ablation of Saphenous Varicose Veins: A Multicenter, Prospective, Randomized, Non-Blind Study. *Ann Vasc Dis* Vol. 8, No. 4; 2015; pp 282–289.
6. Masayuki H, MD, PhD and Nobuhisa K, MD, PhD. Comparison of Bare-Tip and Radial Fiber in Endovenous Laser Ablation with 1470 nm Diode Laser. *Ann Vasc Dis* Vol. 7, No. 3; 2014; pp 239–245.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. NICE clinical guideline 168. 2013.



choroby żył i obrzęki

ul. Witoszyńskiego 5
03-983 Warszawa
801 000 655
22 613 62 56
centrumflebologii.pl



dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Preparaty wspomagające leczenie żylaków kończyn dolnych

W przypadku przewlekłej niewydolności żyłnej (PNŻ) dochodzi do wystąpienia objawów zastoju krwi w układzie żylnym kończyn dolnych, co jest spowodowane wstecznym przepływem żylnym, zwężeniem lub niedrożnością żył. Inna definicja mówi z kolei, że jest to utrwalone zaburzenie odpływu krwi żyłnej z kończyn dolnych lub patologiczne zmiany w obrębie skóry i tkanki podskórnej, wtórne w stosunku do zastoju krwi żyłnej^[1].

Przewlekła niewydolność żylna

Przewlekłą niewydolność żylną definiuje się także jako wrodzone lub nabyte nieprawidłowe funkcjonowanie układu żylnego wynikające z niewydolności zastawek żylnych z/lub bez towarzyszących zaburzeń odpływu krwi żyłnej, mogące obejmować układ żył powierzchownych lub głębokich^[2]. W przypadku populacji europejskiej (w wieku 30-70 lat) częstość występowania zaburzeń funkcjonowania układu żylnego kończyn dolnych wynosi odpowiednio 25-50% (różnego stopnia żylaki), 10-15% (żylaki widoczne), 5-15% (przewlekła niewydolność żylna) i 1% (owrzodzenia żylakowe). Odnotowuje się jedno nowe zachorowanie na 1000 osób na rok. W przypadku populacji polskiej liczbę zachorowań szacuje się na 38 000.

Przyczyny występowania żylaków kończyn dolnych

PNŻ to schorzenie o wieloczynnikowej

etiologii, które wynika z niewydolności zastawek (ilościowej i jakościowej, pierwotnej lub wtórnej), nieprawidłowości w budowie ścian żylnych, działania hormonów na ścianę żylną, zaburzenia aktywności enzymów, zwiększonej pojemności żyłnej, efektu syfonowego, zaburzenia statyki stopy, nieprawidłowości powięzi i goleni, zaburzeń mięśniowych, porażenia kończyn, porażenia cieśni w przedziałach mięśniowych, czynnika dziedzicznego, siedzącego trybu życia, nadciśnienia żylnego, refluksu żylnego w obrębie układu żył powierzchownych i głębokich, rozwoju żylaków, zaburzeń w obrębie mikrokrażenia, rozwoju owrzodzenia żylnego^[3].

Terapia przewlekłej niewydolności żyłnej

W przypadku PNŻ stosuje się terapię ogólnoustrojową oraz miejscową. Jedną z metod terapii miejscowej jest kompresoterapia.

Znaczenie kompresoterapii

Kompresoterapia, czyli leczenie uciskowe, to podstawowa metoda stosowana w eliminowaniu objawów niewydolności żyłnej. Polega na stosowaniu bandaży o różnym stopniu rozciągliwości, pończoch elastycznych (od podkolanówek do rajstop, dostępnych w 4 klasach ucisku), a w przypadku pacjentów z zespołem pozakrzepowym, żyłnymi owrzodzeniami podudzi oraz u niesprawnych i starszych chorych – opatrunków adhezyjnych^[4]. Kompresoterapia jest bezpieczną, bezinwazyjną i wartościową metodą o potwierdzonej klinicznie skuteczności w łagodzeniu objawów i zapobieganiu rozwojowi powikłań żyłaków kończyn dolnych. W przypadku tej metody wyróżnia się dwie fazy leczenia – zmniejszenie przekrwienia i terapię podtrzymującą. Dzięki jej zastosowaniu obserwuje się redukcję obrzęków, pobudzenie mikrokrążenia (wzrost przepływu, poprawa drenażu limfatycznego, zmniejszenie bólu), zmniejszenie średnicy żył, wzmożenie pompy żyłnej, zmniejszenie refluku, obniżenie nadciśnienia żylnego. Ponadto jest skuteczna w leczeniu owrzodzeń i prewencji zespołu pozakrzepowego^[5].

Zastosowanie preparatów roślinnych

Inną metodą wspomagającą leczenie zabiegowe żyłaków kończyn dolnych jest farmakoterapia z zastosowaniem leków flebotropowych. Stosuje się substancje o różnym mechanizmie działania, w przypadku których wspólnymi wywieranymi efektami terapeutycznymi są poprawa mikrokrążenia, zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyń krwionośnych, poprawa przepływu krwi i limfy oraz działanie przeciwzapalne. Wyróżnia się leki flebotropowe naturalne i syntetyczne. Wśród leków pochodzenia naturalnego znajdują się z kolei benzopirony (np. diosmina, hesperydyna i rutyna), saponiny (np. ruscyna, escyna), alkaloidy sporyszu

(dihydroergotamina i dihydroergokrzystyna) i wyciągi z innych roślin^[6]. Najczęściej stosowaną grupą substancji roślinnych są flawonoidy, takie jak diosmina i jej pochodne, hesperydyna oraz rutyna i jej pochodne.

Ruszczyk kolczasty (*Ruscus aculeatus*)

Ruszczyk kolczasty, inaczej myszopłoch kolczasty, to roślina wykazująca m.in. aktywność w stosunku do układu krążenia. Pozyskuje się z niej wysuszone, całe lub rozdrobnione podziemne części – kłącze, które według wymogów Farmakopei VIII powinno zawierać nie mniej niż 1 % sapogenin w przeliczeniu na ruskogeniny (mieszanina neoruskogeniny i ruskogeniny). Kłącze ruszczyka zawiera saponiny sterydowe (stanowiące około 4-6% – ruscyna, ruskogenina, neoruskogenina, ruskozzyd), alkaloidy (sparteina, tyramina), flawonoidy, fitosterole (sitosterol, stigmasterol, kampesterol), benzofuran, nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas lignocerowy), kumaryny, kwas glikolowy, triterpeny, olejek eteryczny, związki mineralne i żywice^[7].

Istnieją dowody, że wyciąg z ruszczyka zwiększa napięcie ścian naczyń żylnych, zmniejsza adhezję leukocytów i komórek wielojądrzastych do śródbłonna. Dodatkowo zmniejsza również wynaczynienie białek w przypadku pojawienia się obrzęku, a także zwiększa przepływ żylny i ciśnienie powracającej krwi żyłnej. Działanie obkurczające względem naczyń żylnych ze zmianami żyłkowatymi jest zależne od dawki i ulega nasileniu pod wpływem ciepła. Niniejsze działanie jest związane z bezpośrednim pobudzaniem receptorów postsynaptycznych oraz uwolnieniem noradrenaliny z zakończeń nerwowych. Zaobserwowano ponadto, że wyciąg z ruszczyka warunkuje także wzrost ciśnienia żylnego krwi, zwiększenie napięcia ścian naczyń krwionośnych (związane z pobudzeniem receptorów postsynaptycznych oraz

uwalnianiem noradrenaliny z zakończeń nerwowych), a także zapobiega zastojowi krwi i limfy w naczyniach dzięki nasilaniu ich przepływu. Dodatkowo zapobiega występowaniu obrzęków i wysięków oraz działa wzmacniająco i uszczelniająco względem naczyń krwionośnych i przyczynia się do ich obkurczania.

Warto zaznaczyć, że zawarte w ruszczyku saponiny wzmacniają i tonizują naczynia krwionośne i działają również przeciwzapalnie, a także hamują nadmierne poszerzanie się naczyń żylnych i zapobiegają powstawaniu ich nieszczelności. Saponiny wykazują również działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe, dzięki czemu warunkują eliminowanie dokuczliwego świądu i pieczenia towarzyszącego stanowi zapalnemu żył. Związki te stabilizują też podłoże, w którym osadzone są naczynia żylne nóg.

Istotne znaczenie ma także pozyskiwana z ruszczyka ruskogenina o właściwościach przeciwwysiękowych i przeciwzapalnych, która również warunkuje zwiększenie napięcia naczyń żylnych, poprawę krążenia krwi żyłnej oraz ochronę struktury naczyń krwionośnych i limfatycznych^[8,9].

Kolejny składnik obecny w kłęczu ruszczyka – saponozydy – przeciwdziała z kolei zwężeniu naczyń indukowanemu noradrenaliną i zapewnia przywrócenie prawidłowego przepływu krwi.

Istnieją wyniki badań potwierdzające, że ekstrakt z ruszczyka warunkuje zwiększenie kurczliwości izolowanych ścian naczyń żylnych i uszczelnienie naczyń na drodze hamowania aktywności elastazy, dzięki czemu zapewniony jest jednocześnie łatwiejszy przebieg procesów resorpcji oraz zmniejszania obrzęków i wysięków. Wyniki innych badań klinicznych potwierdzają także skuteczność preparatów z kłęczu ruszczyka u pacjentów cierpiących z powodu przewlekłego bólu pochodzenia żylnego i z opuchlizną nóg uwarunkowaną złym krążeniem żylnym. Potwierdzono także korzystne działanie ekstraktu z kłęczu ruszczy-

ka w schorzeniach wynikających z zastoju krwi w kończynach dolnych oraz opuchlizny w obrębie stawów skokowych i stóp. Wskazuje się również na trzykrotnie silniejsze działanie ekstraktu z kłęczu ruszczyka w porównaniu do trzymetylohesperydyny w przywracaniu prawidłowej funkcji mięśni gładkich naczyń żylnych. Ruszczyk kolczasty jest często stosowany w skojarzeniu z hesperydyną, wykazującą zdolność zmniejszania przepuszczalności naczyń włosowatych^[10-12].

Hesperydyna

Hesperydyna jest naturalnie występującym glikozydem flawanonu zbudowanym z flawanonu hesperetyny i disacharydu rutynozy. Zalicza się ją do tzw. czynników kapilarnych typu P. Duże ilości hesperydyny występują w owocach cytrusów – zwłaszcza pomarańczach i cytrynach oraz zielonych warzywach^[13].

Hesperydyna jest przeciwutleniaczem (przedłuża też działanie witaminy C chroniącej ściany naczyń przed działaniem wolnych rodników)^[14], wykazuje także działanie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe oraz działa ochronnie na naczynia krwionośne (m.in. zmniejsza ich przepuszczalność). Istnieją również dowody potwierdzające jej wpływ na stężenie cholesterolu (obniżanie).

Mechanizm ochronnego działania hesperydyny względem naczyń krwionośnych nie został całkowicie poznany. Wiadomo, że hesperydyna zmniejsza nie tylko przepuszczalność drobnych naczyń, ale również sama lub w kooperacji z hesperetyną wykazuje działanie ochronne względem komórek śródbłonna naczyń, chroniąc je przed niedotlenieniem na drodze stymulacji określonych enzymów mitochondrialnych (m.in. dehydrogenazy bursztynianowej)^[13]. Hesperydyna poprawia także elastyczność naczyń krwionośnych, zabezpieczając je przed uszkodzeniem i dodatkowo poprawia napięcie ścian naczyń żył-

nych. Potwierdzono również, że wywiera korzystny wpływ na mikrokążenie, zwiększając przepływ i dotlenienie krwi, zapobiegając tym samym tworzeniu się zastojów krwi w żyłach i powstawaniu obrzęków. Ponadto hamuje aktywację leukocytów i zapobiega występowaniu zjawiska tzw. pułapki leukocytarnej i migracji leukocytów^[15-22].

Warto zaznaczyć, że hesperydyna w kombinacji z glikozydem flawonowym tworzy diosminę, która również jest wykorzystywana w leczeniu niewydolności żyłnej^[13,23-28].

Diosmina

Diosmina to naturalnie występujący glikozyd, analog naturalnego flawonoidu, który można uzyskać z owoców cytrusowych i roślin z rodziny *Rutaceae*. Związek ten jest przekształcany przez florę jelitową w diosmetynę, wchłanianą następnie szybko z przewodu pokarmowego. Diosmina wykazuje zdolność zmniejszania przepuszczalności naczyń krwionośnych i jednocześnie warunkuje wzrost napięcia ściany naczyń. Dzięki hamowaniu adhezji leukocytów do ściany naczyń zmniejsza także wydzielanie mediatorów zapalenia, wykazując tym samym działanie przeciwzapalne^[29]. Wpływ diosminy na zwiększenie napięcia ściany żył jest pośredni – poprzez hamowanie aktywności enzymu rozkładającego noradrenalinę (przy czym wzrost napięcia żylnego jest zależny od podanej dawki). Dodatkowo diosmina poprawia odpływ chłonki, wpływa na obniżenie ciśnienia limfatycznego i zwiększenie liczby czynnych naczyń limfatycznych^[30,31].

Diosmina jest najczęściej stosowana w dawce 450-900 mg na dobę, a jej skuteczność została potwierdzona w zmniejszaniu takich objawów jak uczucie ciężkości nóg, obrzęki i kurcze łydek^[32].

Wyniki wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych dowodzą, że diosmina w dobowej dawce 900 mg w połącze-

niu ze 100 mg hesperydyny, oprócz standardowego postępowania warunkującego oczyszczenie owrzodzenia i leczenie uciskowe, zwiększa również o 47% szansę zagojenia się owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 10 cm^[32,33]. Wyniki innych badań przeprowadzonych z udziałem 36 tys. pacjentów wskazują zaś na redukcję objawów związanych z PNŻ w przypadku 97% pacjentów i całkowite ustąpienie dolegliwości u 27% pacjentów. W niniejszym badaniu analizowano także tolerancję diosminy, stwierdzając występowanie działań niepożądanych jedynie u nieco ponad 2% pacjentów^[32]. W innym dużym międzynarodowym badaniu RELIEF, przeprowadzonym w 23 krajach europejskich z udziałem pacjentów leczonych preparatem diosminy i hesperydyny wykazano znaczącą poprawę i redukcję obrzęków nóg oraz wzrost jakości życia^[34]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym z udziałem 256 chorych na PNŻ i leczonych preparatem diosminy w dawce 600 mg na dobę^[35].

Pochodne rutyny

Pochodne rutyny działają ochronnie wobec ścian naczyń włosowatych, zmniejszając przepuszczalność małych naczyń, przyczyniając się do ograniczenia powstawania obrzęków i powodując jednocześnie wzrost napięcia i elastyczności ściany naczyń krwionośnych. Dodatkowo, podawane w dużych dawkach, zwiększają plastyczność błony komórkowej erytrocytów i przeciwdziałają agregacji trombocytów, co wpływa na poprawę warunków przepływu krwi w małych naczyniach. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem betahydroksyetylorutozydu wykazano jego udział w ograniczaniu stopnia mikroangiopatii i zwiększonego przesączania włóściwego oraz w redukowaniu obrzęków u chorych z niewydolnością żylną, którzy odbywają długie podróże lotnicze^[36,37]. Do preparatów tej grupy należą: Venoruton, Venotrex, Troxeratio.

Eskulina

Eskulina to substancja występująca przede wszystkim w korze kasztanowca. Wykazuje zdolność hamowania aktywności hialuronidazy, dzięki czemu poprawia szczelność i elastyczność drobnych naczyń krwionośnych. Ponadto eskulina zmniejsza lub zatrzymuje krwawienia. Wchodzi w skład preparatów Esceven, Aescufen forte oraz Sapoven T (zawiera dodatkowo rutynę)^[38].

Escyna

Escyna jest głównym czynnym biologicznie składnikiem owoców kasztanowca. Wykazuje działanie przeciwobrzękowe (mechanizm nie do końca wyjaśniony) i przeciwwysiękowe, a także zdolność zwiększania kurczliwości i napięcia ściany naczyń żylnych^[39].

Alkaloidy sporyszu

Jednym z preparatów z grupy alkaloidów sporyszu jest dihydroergokrystyna będąca antagonistą receptorów serotoninergicznym w rozgałęzieniach tętnic szyjnych. Ponadto wykazuje ona częściowe działanie antagoni-

styczne względem receptorów α -adrenergicznych, szczególnie w obrębie naczyń żylnych. Dihydroksyerokrystyna jest m.in. stosowana w leczeniu choroby żyłnej oraz zakrzepowego zapalenia żył. Na rynku farmaceutycznym dostępny jest preparat złożony Venacorn, zawierający dihydroergokrystynę, eskulinę i rutozyd^[38].

Inne wyciągi roślinne

Do innych wyciągów roślinnych należą proantocyjanidole uzyskiwane z pestek białych winogron. Na rynku dostępny jest preparat Endotelon, który wykazuje działanie ochronne względem ściany naczyń krwionośnych i limfatycznych. Ponadto warunkuje on zmniejszenie przepuszczalności i zwiększenie napięcia ściany naczyń^[38].

Podsumowanie

W przypadku populacji europejskiej częstość występowania zaburzeń funkcjonowania układu żylnego kończyn dolnych wynosi odpowiednio 25-50% (różnego stopnia żylaki), 10-15% (żylaki widoczne), 5-15% (przewlekła niewydolność żylna) i 1%

(owrzodzenia żylakowe). Leczenie żylaków kończyn dolnych obejmuje m.in. stosowanie kompresoterapii oraz preparatów farmaceutycznych pochodzenia naturalnego. Na rynku farmaceutycznym dostępne są leki pochodzenia naturalnego zawierające benzopirony (np. diosmina, hesperydyna i rutyna), saponiny (np. ruscyna, escyna), alkaloidy sporyszu (dihydroergotamina i dihydroergokrystyna) czy wyciągi z innych roślin^[40]. Do najczęściej stosowanych substancji roślinnych należą flawonoidy, takie jak diosmina i jej pochodne, hesperydyna oraz rutyna i jej pochodne.

Piśmiennictwo:

- Adhikari A., Criqui MH., Wool V. i wsp. The epidemiology of chronic venous diseases. *Phlebology* 2000; 15:2-18.
- Porter JM., Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21:635-45.
- Ramelet A.A., Monti M. *Flebologia Przewodnik*. Gdańsk 2003; 3:40-45.
- Jantet G. i RELIEF Study Group. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2002; 53: 245-256.
- Partsch H. New developments in the management of chronic venous disease. *Phlebology* 2002; 37:41.
- Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement. *Circulation* 2000; 102:126-163.
- Achim M., Balica G., Vlase L. i wsp. Topical dosage forms containing fluidextract of *Ruscus aculeatus*: formulation, preparation and physical characterization *Clujul Med*. 2010; 83(1):99-103.
- Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J., [red.]. *Fitoterapia i leki roślinne*. PZWL, Warszawa, 2007.
- Lauresseguies H., Vilain P. Pharmacological activities of *Ruscus* extract on venous smooth muscle. *Int. Angiol*. 1984; 3:70-73.
- Kakkos SK., Allaert FA. Efficacy of *Ruscus* extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2017; 36(2):93-106.
- Maswadeh HM., Semreen MH., Naddaf AR. Anti-inflammatory activity of *Achillea* and *Ruscus* topical gel on carrageenan-induced paw edema in rats *Acta Pol. Pharm. Drug Res*. 2006; 63(4):277-280.
- Nowak G. Surowce roślinne stosowane w chorobach układu krążenia i serca. *Herba Pol*. 2009; 55(2).
- Hendler SS., Rorvik D. i wsp. *PDR for Nutritional Supplements*. Montvale, NJ: Medical Economics 2001; 208-211.
- Hirata A., Murakami Y., Shoji M., Kadoma Y. Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression. *Anticancer Res*. 2005; 25 (5):3367-3374.
- Bouskela E., Donyo K.A. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology* 1997; 48:391-399.
- Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2005; 3:1-9.
- Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2005; 30:198-208.
- Korthuis R.J., Gute D.C. Postischemic leukocyte/endothelial cell interactions and effect of Daflon 500 mg. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp*. 1997; 17 (supl. 1): 11-17.
- Bouskela E., Donyo K.A. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology* 1997; 48: 391-399.
- Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2005; 3:1-9.
- Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2005; 30:198-208.
- Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation*, 2000, 102, 126-163.
- Miyake Y., Yamamoto K., Tsujihara N., Osawa T. Protective effects of lemon bioflavonoids on oxidative stress in diabetic rats. *Lipids*. 1998; 33:689-695.
- Montforte MT., Trovato A., Kirjavainen S. i wsp. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (Note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *Farmaco*. 1995; 50:595-599.
- Tanaka T., Makita H., Kawabata K. i wsp. Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by the naturally occurring flavonoids, diosmin and hesperidin. *Carcinogenesis*. 1997; 18:957-965.
- Monograph. Diosmin, *Altern Med. Rev* 2004; 9: 308-11.
- McHale N.G., Hollywood M.A. Control of lymphatic pumping: Internet of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1994; (supl. 1): 23-25.
- Allegra C., Bartolo M. Jr, Cassini D. i wsp. Microlymphography assessment of Daflon 500 mg activity in patients with chronic venous insufficiency. *Lymphology* 1998; 31: 12-16.
- Chudek J. Skuteczność tolerancja diosminy w leczeniu chorób z przewlekłą niewydolnością żylną w codziennej praktyce klinicznej; *Problemy Medycyny Rodzinnej*, 2008, 10, 4, 45-51.
- Gliński W., Chodnicka B., Roszkiewicz J., Bogdanowski T., Lecewicz – Toruń B., Kaszuba A., Bowszyc J., Nowak A., Wnorowski J., Wąsik F., Glińska-Ferenz M., Strzyga P., Pachocki R. The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomized study. *Phlebology*, 1999, 14, 151-157.
- Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: An update of the available evidence. *Current Vascular Pharmacology*, 2009, 7, 303-308.
- Batchvarov I.V., Batselova M.G., Damyanov I.I. One- year diosmin therapy (600mg) in patients with chronic venous insufficiency – results and analysis. *J Biomed Clin Res.*, 2010, 3, 51-54.
- Cesarone M.R., Belcaro G., Pellegrini L. i wsp. HR, 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (Venoruton): rapid relief of signs/symptoms in chronic venous insufficiency and microangiopathy: a prospective, controlled study. *Angiology* 2005; 56: 165-172.
- Cesarone M.R., Belcaro G., Ricci A. i wsp. Prevention of edema and flight microangiopathy with Venoruton (HR), (0-[beta-hydroxyethyl]-rutosides) in patients with varicose veins. *Angiology* 2005; 56: 289-293.
- Neubauer-Geryk J., Bieniaszewski L. Przewlekła choroba żylna — patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie. *Choroby Serca i Naczyni* 2009; 6(3):135-141.
- Ramelet A.A., Monti M. *Flebologia, Przewodnik*. Via Medica, Gdansk 2003.
- Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation*, 2000, 102, 126-163.



mgr Joanna Wólczyńska

Konsultant Aurea Pharma

Problemy skórne jako skutek szkodliwego działania promieni UV

Od lat trzydziestych ubiegłego stulecia uważano opaleniznę za atrakcyjną. Mahoniowa skóra i wysportowana sylwetka kojarzone były ze zdrowym stylem życia, więc latem korzystano ze słońca, a zimą – z solariów.

Dziś wiedza na temat szkodliwego działania słońca na skórę jest rozpowszechniona, a opalenizna stała się passe. Przykład daje wiele znanych kobiet ze świata filmu, które pielęgnują swą jasną cerę i są przeciwniczkami intensywnego opalania się (m.in. Renee Zellweger, Anne Hathaway i Nicole Kidman). Aktorki w wywiadach podkreślają, że receptą na ładną skórę jest używanie kremów ochronnych, gdyż słońce szkodzi skórze i ją postarza.

Dzięki słońcu skóra produkuje jednak niezbędną do życia witaminę D, która chroni organizm przed wieloma chorobami. Słońce sprzyja też poprawie nastroju. Trzeba jednak z niego (oraz solarium) umiejętnie korzystać. Gdy skóra wystawiona jest zbyt długo na działanie ostrego promieniowania, może dojść do oparzenia: najpierw pojawiają się obrzęk i ostre zaczerwienienie (tzw. rumień), pieczenie, ból i pęcherze, niekiedy z towarzyszącą wysoką gorączką. Po pewnym czasie następuje przesuszenie skóry do

tego stopnia, że zanika jej elastyczność, powstają strupy i siateczka rozszerzonych naczyń krwionośnych oraz zmarszczki. Pojawia się elastozą, która polega na zaburzeniu syntezy białek odpowiedzialnych za prawidłową budowę włókien sprężystych. U niektórych osób występuje nadwrażliwość na promienie ultrafioletowe, zwana uczuleniem na słońce. W skrajnych przypadkach może dojść do rozwoju nowotworu skóry, a nawet raka złośliwego – czerniaka. Niestety zachorowań jest coraz więcej.

Jak pielęgnować skórę po opalaniu?

Skoro skóra została wystawiona na ostre słońce lub zbyt częste korzystanie z solarium, warto zadbać o nią po opalaniu. Najważniejsze są odpowiednie nawilżanie oraz natłuszczenie z wykorzystaniem np. kremów z mocznikiem, alantoiną, kwasem hialuronowym, koenzymem Q10, masłem Shea, oli-

wą z oliwek czy witaminą E, które łagodzą skutki działania słońca. Koją również podrażnienia i zaczerwienienia, wygładzają naskórek i zapobiegają jego złuszczeniu. Zawarte w kremie przeciwutleniacze neutralizują także wolne rodniki i hamują proces starzenia się skóry.

RadioProtect

Od 10 lat po opalaniu słonecznym, radioterapii, zabiegach laserowych oraz solarium stosowany jest specjalistyczny dermokosmetyk – krem RadioProtect – zawierający naturalne, ziołowe składniki (m.in.: resweratrol, sylibinę, skwalen, panthenol i oliwę z oliwek). Krem działa kojąco i łagodząco, a także zmniejsza uczucie gorąca i pieczenia. Skutecznie pielęgnuje oraz natłuszcza skórę, która odzyskuje swój naturalny komfort, pozostaje gładka i elastyczna. Po rozprowadzeniu pozostawia na skórze delikatną warstwę ochronną i dobrze się wchłania, nie dając efektu bieleń. Aby doprowadzić skórę do pełnego zdrowia, powinno się go stosować kilka razy dziennie, szczególnie na noc, gdyż wtedy skóra najlepiej się regeneruje. Stosowanie kremu jest także konieczne w przypadku spalenia skóry w czasie radioterapii. Radioprotect stosowany jest więc w szpitalach onkologicznych do pielęgnacji skóry podrażnionej po naświetlaniu promieniami jonizującymi. Co więcej, od sierpnia 2010 każdy żołnierz polski, wyjeżdżając na misję NATO i ONZ, otrzymuje krem RadioPro-

tect jako część wyposażenia leczniczo-profilaktycznego.

Składniki aktywne preparatu RadioProtect

Myristyl Myristate – czynnik biologiczny z oleju kokosowego ułatwiający tworzenie na stosowanej powierzchni cienkiego filmu okluzyjnego. Pełni funkcję swoistego opatrunku chroniącego skórę przed nadmiernym odparowywaniem wody z głębszych jej warstw, a także przed szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi. Efekty to wyraźny wzrost uwodnienia warstwy rogowej oraz wygładzenie powierzchni skóry. Uzupełnia również lipidy naskórka wymyte przez mydła czy inne środki czyszczące z recepturalnymi syntetycznymi detergentami, alkoholem etylowym lub innymi składnikami mogącymi naruszyć tę barierę.

Olivem – silny emulgator i zagęszczacz opracowany z naturalnej oliwy, kompatybilny z szeroką gamą kosmetyków i aktywnych składników w dużym zakresie pH (od 3 do 12). Jest bezpieczny i testowany klinicznie, hipoalergiczny, zapewnia kremowi doskonałą smarowność bez efektu bieleń.

Panthenol (witamina B5) – hydrofilowa substancja nawilżająca. Działa przeciwzapalnie, przyspiesza procesy regeneracji naskórka, nadaje skórze uczucie gładkości, bierze udział w budowie komórek i odpowiada za rozwój układu nerwowego. Chroni i pielęgnuje wysuszoną, podrażnioną i uszkodzoną skórę, działa łagodząco, chłodząco, zwiększa też elastyczność i nawilżenie skóry. Należy do silnie działających stymulantów wzrostu i odnowy naskórka i skóry właściwej, wykazując silne działanie gojące przy różnego rodzaju uszkodzeniach skóry i błon śluzowych. Hamuje procesy starzenia się skóry i odgry-

RadioProtect



wa podstawową rolę w procesie podziału komórek.

Squalene – zastosowany w preparatach do pielęgnacji skóry tworzy na powierzchni warstwę okluzyjną (film), która zapobiega nadmiernemu odparowywaniu wody z powierzchni (jest to pośrednie działanie nawilżające), przez co kondycjonuje, czyli zmiękcza i wygładza skórę i włosy. Proces mycia powoduje usunięcie m.in. substancji tłuszczowych, dlatego stosuje się substancje renowujące, które odbudowują barierę lipidową. Jest składnikiem płaszcza lipidowego ludzkiej skóry, ma właściwości antybakteryjne i przeciwgrzybicze.

Reynoutria japonica extract (t-resveratrol), czyli resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) – fitoaleksyna, czyli czynnik antybiotyczny (fitoncyd) w układzie odpornościowym rośliny, jest polifenolem, który wykazuje właściwości antyoksydacyjne, zapobiega powstawaniu wolnych rodników i nadtlenków. Działa antymutagenie, wymiatając wolne rodniki i nadtlenki, wykazuje dodatkowo wpływ przeciwnowotworowy. Hamuje również wydzielanie łoju, aktywizuje i przedłuża życie komórek, a także ma działanie przeciwgrzybicze.

Silybum marianum extract (80% silybin) – działa promieniochronnie poprzez ochronę DNA przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV. Posiada silniejsze działanie antyoksydacyjne niż witaminy E i C: nie tylko zabezpiecza tkanki przed nowotworem, ale również spowalnia, a nawet hamuje wzrost guzów. Stosuje się w łagodzeniu ran (np. cukrzycowych), w przypadku odmrożeń i oparzeń czy nadmiernego wysuszenia naskórka. Działa przeciwzapalnie i przeciwutleniająco, zmiata wolne rodniki działające na komórkę z zewnątrz i od wewnątrz, wykazuje działanie przeciwnowotworowe na skórę, stabilizuje strukturę błon komórkowych, spo-

ChemoDry B6®



walnia proces rogowacenia gruczołów łojowych i naskórka, zmniejsza reakcje autoagresji immunologicznej i ma działanie przeciwwirusowe. Działa również antybakteryjnie i przeciwgrzybiczo, zmniejsza zaczerwienienia skóry, rozjaśnia ją oraz wzmacnia jej zdolności regeneracyjne. Znajduje również zastosowanie w kosmetykach anti-aging.

ChemoDry B6

W przypadku procedur medycznych, które działają na skórę wyniszczająco, powinno się używać specjalistycznych kremów znajdujących na co dzień zastosowanie w praktyce klinicznej do pielęgnacji skóry nadmiernie wysuszonej lub zniszczonej (jak w przypadku chemioterapii, np. w tzw. zespole ręka-stopa). Wszystkie te zadania spełnia dostępny w aptekach krem ChemoDry B6.

Krem ten znalazł również zastosowanie w tzw. stopie cukrzycowej, łuszczycy, AZS, różnego rodzaju wypryskach czy podrażnieniach skóry. Patrząc na skład, stosowanie go jako kremu anti-aging także ma uzasadnione wskazanie.

Składniki aktywne preparatu ChemoDry B6

Alantoina – stosowana w kremach nawilżających. Ułatwia gojenie się ran, łagodzi objawy łuszczycy, działa przeciwzapalnie i ściągająco, przyspiesza regenerację skóry. Jest

aesthetica

heterocykliczną pochodną mocznika.

Pyridoxine (witamina B6) – stosowana w kremach odżywczych, przeciwmarszczkowych, regenerujących oraz do cery trądzikowej. Umożliwia zachowanie zdrowego wyglądu skóry, zatrzymuje wodę w organizmie.

Tocopherol (witamina E) – witamina ta ma działanie silnie antyoksydacyjne. Chroni warstwę tłuszczową naskórka, poprawia ukrwienie skóry, wspomaga leczenie trądziku i toczkowego zapalenia skóry, zapewnia stabilizację i właściwą przepuszczalność błon komórkowych. Dobrze wnika w skórę, odżywia ją, zmniejsza jej wrażliwość na promieniowanie UV. Ma także działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe, zwiększa elastyczność tkanki łącznej, wygładza i nawilża skórę.

Sodium hyaluronate – unikalną właściwością hialuronianu sodu jest wysoka zdolność wiązania wody i jej zatrzymywania. Jedna cząsteczka kwasu jest w stanie związać 200-500 cząsteczek wody. Dobrze nawodniony naskórek staje się gładki, jędrny i elastyczny. Składnik tworzy film na powierzchni skóry, powodując lokalnie silne podwyższenie wilgotności warstwy rogowej naskórka, zwiększa też przenikanie substancji czynnych w głąb skóry (zwiększa przepuszczalność naskórka), utrzymuje wilgoć i ogranicza TEWL, czyli transepidermalną utratę wody. Co więcej, kondycjonuje skórę, czyli zmiękcza ją i wygładza. Spadek ilości kwasu hialuronowego w wyniku fotostarzenia skóry jest jedną z przyczyn wysuszenia i pomarszczenia starczej skóry.

Ubiquinone – (koenzym Q10) – uzupełnia trzy podstawowe antyoksydanty. Występuje naturalnie w skórze. Podobnie jak witamina E bierze udział w procesach metabolicznych, m.in. w regeneracji witaminy C w skórze.

Butyrospermum Parkii – (masło shea, masło karite, masło z masłosza) – stosowany

w preparatach do pielęgnacji skóry tworzy na powierzchni warstwę okluzyjną (film), która zapobiega nadmiernemu odparowywaniu wody z powierzchni (pośrednie działanie nawilżające), przez co kondycjonuje, czyli zmiękcza i wygładza skórę oraz nadaje połysk. Wykazuje też działanie regenerujące.

Olive oil – oliwa z oliwek jest doskonałym nośnikiem rozpuszczalnych w tłuszczach witamin, takich jak np. witamina E oraz skwalen. Zawiera: m.in. kwas oleinowy, kwas linolowy, kwas palmitynowy, kwas linolenowy, kwas stearynowy, witaminę E. Witaminy w tej formule odgrywają ważną rolę, działając przeciwstarzeniowo. Witamina E znana jako mocny przeciwutleniacz przeciwdziała starzeniu się skóry oraz chroni ją przed negatywnym działaniem wolnych rodników. Stosowana przy suchej, źle ukrwionej, dojrzałej, tłuszczącej się, pękającej skórze. Oliwka ma właściwości poprawiające ukrwienie.

Caprylic/Capric Triglycerides – mieszanina roślinnych kwasów tłuszczowych, która zawiera w sobie najlepsze własności oleju kokosowego i palmowego (są zestryfikowane z gliceryną). Trójgliceryd kaprynowo-kaprylowy, emolient, ułatwia rozprowadzanie kosmetyku, zmiękcza i wygładza naskórek, tworzy warstwę okluzyjną. Olej neutralny szczególnie polecany dla skóry wrażliwej, skłonnej do przesuszania. Substancja natłuszczająca, wygładzająca, zapewniająca prawidłową ochronę. Sprawia, że skóra jest miękka, elastyczna i gładka. Lipid ten posiada również właściwości konserwujące.

Sucha, marszcząca się skóra

To efekt zaniku naturalnych włókien kolagenowych, redukcji tkanki podskórnej i naturalnej podściółki tłuszczowej, przez co skóra staje się cienka i wiotka. Aktualnie wiel-

kim wsparciem dla utrzymania pożądanego wyglądu jest kwas hialuronowy. Wykorzystywany jest w mezoterapii, podczas której wprowadza się pod skórę również inne, aktywnie działające substancje, np. witaminy, aminokwasy, krzemionkę. Także podczas zabiegu zwanego hydrobalansem pod skórę wstrzykiwany jest kwas hialuronowy wzbogacony o inne składniki, które pobudzają komórki do produkcji kolagenu i elastyny. Zabiegi te nawilżają skórę, pomagają w likwidacji efektu jej starzenia oraz skutków silnego działania słońca. Pomaga również stosowanie kwasu hialuronowego w kremach.

Plamy i piegi na skórze

Silne promieniowanie słoneczne i zbyt częste korzystanie z solarium nie tylko wysuszają, ale także niszczą skórę i powodują pojawienie się plam (głównie na twarzy i rękach) oraz piegów. Trudno jest je usunąć, a leczenie zależy od wielkości i natężenia przebarwień. W takich przypadkach należy stosować odpowiednie kremy, np. te zawierające hydrochinon. Skutecznie działają też retinoidy, które nie powodują odbarwień skóry. Ich mechanizm działania polega na zaburzeniu wytwarzania melaniny. Znacznie szybciej plamy można próbować zlikwidować w gabinecie kosmetycznym lub u lekarza dermatologa. Proponowane zabiegi to głębokie złuszczenie naskórka kwasem glikolowym lub kojowym, tzw. chemabrazja lub mikrodermabrazja – czyli ścieranie mechaniczne warstwy rogowej naskórka.

Wykorzystanie lasera do likwidacji przebarwień

Specjaliści przekonują, że to jeden z najbardziej efektywnych, a zarazem najszybszych

sposobów usunięcia przebarwień. Na czym polega jego działanie? W trakcie zabiegu lekarz wykorzystuje impulsy lasera, które docierają do głębszych warstw skóry, usuwając zmiany pigmentacyjne rozległe i mniejsze, głębokie i płytkie, a także nawracające. Światło lasera wybiórczo pochłaniane jest przez melaninę, podgrzewa komórki zawierające barwnik, niszcząc je. Bezpośrednio po zabiegu przebarwienie ciemnieje i powstaje na nim strup, który po 3-4 dniach złuszcza się samoczynnie. Aby uzyskać najlepszy efekt należy wykonać serię od 3 do 5 zabiegów, chociaż w niektórych przypadkach już jeden pozwala osiągnąć zadowalający efekt. Oprócz laserów można zastosować również tzw. zabiegi paralaserowe, wykorzystujące energię świetlną IPL. Do wszystkich zabiegów laserowych pacjentów kwalifikuje lekarz. Działania niepożądane mogą obejmować objawy podrażnienia termicznego lub podrażnienia skóry, które wymagają zastosowania odpowiednich, specjalistycznych dermokosmetyków, np. wcześniej omawianego kremu RadioProtect.

Zarówno RadioProtect, jak i ChemoDry B6 zostały stworzone przez polskiego farmaceutę. W 2016 roku oba kosmetyki otrzymały KONSUMENCKIE NAGRODY ZAU-FANIA „ZŁOTY OTIS 2016”.

Co więcej, posiadają opatentowany skład i technologię wytwarzania, a jej wytwórcy otrzymali nagrodę Polish Exclusive za stworzenie wyjątkowych na polskim rynku preparatów.

Tekst powstał w oparciu o artykuł opublikowany w „Gazecie Farmaceutycznej” IX 2014 s.48,49 pt. „Sprzątanie” po słońcu autorstwa Anny Sukmanowskiej.

prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Krioterapia i kriodestrukcja w chorobach skóry

Krioterapia (ze stgr. *κρυο* *krýos* – zimny oraz ze stgr. *θεραπεία* *therapeía* – leczenie) to forma leczenia za pomocą niskich temperatur. W pierwszej fazie występują skurcz obwodowych naczyń krwionośnych i mięśni oraz spowolnienie przepływu krwi i przemiany materii, a w fazie drugiej – reakcja obronna polegająca na gwałtownym rozszerzeniu naczyń krwionośnych i zwiększeniu przepływu krwi.

W wyniku działania krioterapii miejscowej dochodzi do zwiększonego dopływu składników odżywczych i tlenu oraz nasilenia produkcji mediatorów przeciwzapalnych do komórek. W rezultacie zmniejszeniu ulegają ból i stan zapalny, szybciej regenerują się uszkodzone tkanki, mięśnie ulegają rozluźnieniu, przyspiesza się przemiana materii oraz następuje pobudzenie układu nerwowego i odpornościowego. Tkanki nie ulegają zniszczeniu, a jedynie dochodzi do ich stymulacji.

Kriochirurgia jest metodą leczenia polegającą na miejscowym, kontrolowanym niszczeniu tkanek (kriodestrukcja) poprzez ich zamrażanie.

Historia leczenia niskimi temperaturami

Najwcześniejsza wzmianka o leczeniu przez obniżanie temperatury pochodzi ze starożytnego Egiptu (ok. 2500 r. p.n.e.)

i mówi o stosowaniu zimnych okładów w celu zmniejszenia stanu zapalnego. Hipokrates (460-370 r. p.n.e.) zaobserwował, że oziębianie redukuje ból, obrzęk i krwawienie spowodowane urazem. Z 25 r. n.e. pochodzi podany przez Celsusa opis martwicy skóry poddanej działaniu zimna, a z lat siedemdziesiątych n.e. przekazy Galena o utracie czucia po oziębieniu^[1].

Za początek współczesnej krioterapii uznaje się pracę Arnotta z 1855 roku o wpływie niskiej temperatury na zmiany nowotworowe. Przełomem, który umożliwił wykorzystanie niskich temperatur w lecznictwie, było skroplenie powietrza i innych gazów w końcu XIX wieku. W 1885 roku Gerhardt, jako pierwszy dermatolog, wykorzystał niską temperaturę do leczenia gruźlicy skóry^[1-3].

Prekursorem wykorzystania niskich temperatur skroplonego powietrza przy usuwaniu znamion i zmian skórnych był Campbell White, który w 1899 roku podał do wiadomo-

mości publicznej informację o udanych próbach leczenia tym sposobem m.in. brodawek, znamion, liszaja rumieniowatego i stanów przedrakowych skóry. Termin krio-terapia wprowadził w 1902 roku niemiecki dermatolog Juliusberg. On też jako pierwszy zastosował kriospray w postaci natrysku sprężonego dwutlenku węgla. Pusey w 1907 roku opublikował wyniki leczenia raków nabłonkowych (skóry i krtani) śniegiem dwutlenkowęgłowym, a Giraudeau w 1925 roku przedstawił wyniki leczenia pastą śniegową trądziku i naczynek. Około 1950 roku odstąpiono od użycia ciekłego tlenu ze względu na jego łatwopalność, a przez to i ryzykowność zabiegu. W tym samym czasie Allington wprowadził do praktyki klinicznej ciekły azot (-196°C). Rozwój nowoczesnej kriochirurgii datuje się od 1961 roku, kiedy amerykańscy chirurdzy Cooper i Lee zastosowali ciekły azot w talamotomii. W tym samym roku Krwawicz z Lublina jako pierwszy przeprowadził krioekstrakcję soczewki w leczeniu zaćmy. W 1965 roku dermatolog Torre udoskonalił urządzenie natryskowe do ciekłego azotu, aby mogło być używane z końcówkami kriosondy o różnych kształtach i rozmiarach. Torre leczył tą metodą wiele typów raka komórek podstawnych i płaskonabłonkowych. Lata siedemdziesiąte, osiemdziesiąte i dziewięćdziesiąte przyniosły burzliwy rozwój kriochirurgii i sprawiły, że stała się ona jedną z najczęstszych form zabiegowego leczenia chorób skóry. W XXI wieku została jednak wyparta przez inne techniki, głównie laserowe i terapię fotodynamiczną. Dla pokolenia, które w tych trzech dekadach stosowało kriochirurgię, jest to metoda niezastąpiona^[1-3].

Podstawowe informacje dotyczące krioterapii i kriochirurgii

Niską temperaturę do celów terapeutycznych uzyskuje się w aparatach do krio-

chirurgii. Są to urządzenia chłodzone ciekłym azotem, podtlenkiem azotu, dwutlenkiem węgla i oparte na zjawisku termoelektrycznym. Najczęściej stosowanymi czynnikami chłodzącymi są ciekły azot o temperaturze wrzenia $-195,8^{\circ}\text{C}$ i podtlenek azotu o temperaturze wrzenia $-88,7^{\circ}\text{C}$ ^[1,2,4].

Metody kriochirurgii dostosowuje się do pacjenta w zależności od wskazania i celu, jaki operator chce osiągnąć. W niektórych sytuacjach (np. leczenie brodawek okołopaznokciowych) wciąż można stosować zamrażanie przy pomocy tamponów nasączonych ciekłym azotem lub wacików nałożonych na końcówkę natryskową krioaplikatora na podtlenek azotu (*deep steak*)^[1-4].

Na duże powierzchnie przekraczające średnicę 2,5 cm można stosować metodę natryskową, szczególnie jeżeli zmiany są płaskie i nie naciekają głęboko (*keratosis solaris*, *morbus Bowenii*, *erythroplasia Queyrat*). W przypadku zmian głębokich (rak postawonokomórkowy, brodawki, naczyniaki) zamraża się aplikatorami zamkniętymi (metoda kontaktowa)^[1-3,5-9].

Aplikatory te wymagają odkażania w roztworze odkażającym i sterylizacji. Końcówka aplikatora może być odkażona za pomocą chusteczki nasączonej alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym (3-4% propanolem). Po zastosowaniu na błonę śluzową, kontakcie z krwią lub powierzchnią zainfekowaną należy ją bezwzględnie sterylizować, odkręcając końcówkę aplikatora, umieszczając w woreczku i sterylizując wyłącznie parowo w temperaturze 134°C i nie dłużej niż 3 minuty. Nie należy wyciągać na zimne powietrze z gorącego autoklawu – konieczne jest odczekanie do ustabilizowania temperatury. Stosowanie gorącego aparatu grozi eksplozją części szklanych. Sterylizacja gorącym i suchym powietrzem może zniszczyć końcówkę krioaplikatora. Nigdy nie wolno przekraczać temperatury 134°C i czasu 3 minut. Należy stosować wyłącznie autokla-

wy zgodne z normą EN 13060 i 285. Ograniczniki metalowe i plastikowe należy sterylizować jak inne narzędzia medyczne wykonane z tych materiałów^[1].

Środki ostrożności przy użytkowaniu cieczy kriogenicznych

Podstawowym zagrożeniem związanym ze stosowaniem cieczy kriogenicznych, jakimi są ciekły azot i podtlenek azotu, jest fakt, że ciecze i para osiągają bardzo niskie temperatury i charakteryzują się dużym współczynnikiem ekspansji. Do odmrożenia, które obejmuje głębokie tkanki, może dojść bardzo szybko, w wyniku nieprzestrzegania podstawowych wytycznych zabiegowych (np. niewłaściwy dobór głowicy czy źle przygotowany obszar skóry poddawany krioterapii). Daje ono objawy bardzo podobne do oparzenia. Podtlenek azotu jest przechowywany w szczelnych butlach podobnie jak tlen, natomiast ciekły azot musi być przechowywany w zbiornikach ciśnieniowych z dwoma zaworami lub w zbiornikach otwartych zamykanych luźno dopasowanym korkiem. Trzeba pamiętać, że ciecze te są bez zapachu i bez barwy, a po odparowaniu mogą znajdować się w powietrzu w niebezpiecznym nadmiarze^[1].

Ocenę strefy zamrożenia można określić precyzyjnie jedynie za pomocą termopar wprowadzonych do skóry. Najlepszą metodą szacunkową jest ocena rąbka lodowego wytworzonego wokół kontaktowego krioplikatora. Uważa się, że do 3 mm marginesu odpowiada wymrożeniu na taką samą głębokość, jak na to wskazuje margines. Wielkość kuli lodowej układa się elipsoidalnie wokół końcówki kontaktowej. Przy natrysku głębokość strefy zmrożenia jest trudna do określenia. Niezwykle ważny jest pomiar czasu rozmrażania, który powinien być przynajmniej dwukrotnie dłuższy niż czas zamrażania^[1,2].

Podstawowe zmiany komórkowe i tkankowe pod wpływem zamrożenia

Stopień uszkodzenia tkanek prowadzący do martwicy zależy od czasu zamrażania, szybkości spadku temperatury i szybkości rozmrażania. Wypadkową tych elementów jest czas ekspozycji komórek na temperaturę poniżej punktu zamarzania. Z tego powodu tak ważne są czas ekspozycji komórek na temperatury poniżej punktu zamarzania danej tkanki i wartość temperatury najniższej osiągniętej w tkance docelowej. Należy pamiętać, że łuska, sucha skóra, gruba warstwa rogowa i uwarstwiony strup są złymi przewodnikami izolującymi tkanki leżące głębiej od schłodzenia^[1-3].

Nasilenie zmian po zamrożeniu zależy od składu komórkowego i struktury tkanki, osmolarności, przewodnictwa cieplnego i unaczynienia. Do uszkodzenia tkanek dochodzi poprzez tworzenie kryształków lodu w czasie zamrażania, zmiany stężenia elektrolitów i odwodnienia cytoplazmy komórek, procesu rekrystalizacji w czasie rozmrażania, stazy naczyniowej spowodowanej zwężeniem naczyń i zatrzymaniu ruchu plazmy pod wpływem niskich temperatur^[1-3].

Pod wpływem zamrożenia i rozmrożenia skóry dochodzi do powstania rumienia, w obrębie którego w czasie od kilku godzin do 2 dni tworzy się pęcherz. W dniu pęcherza występuje martwica, a miejsce wymrożone goi się poprzez ziarninowanie i naskórkowanie, pozostawiając bliznę. Przy krótkotrwałym do 5-6 sekund powierzchownym mrożeniu powstają płytkie pęcherze na granicy skórno-naskórkowej, które goją się z pozostawieniem odblasków^[1-3].

Wskazaniem do leczenia metodą kriodestrukcji są przede wszystkim raki, stany przedrakowe, choroby wirusowe skóry, zmiany naczyniowe i łagodne rozrostowe zmiany skórne.

**Kriochirurgia nowotworów skóry –
wskazania i przeciwwskazania**

Schorzenia, które są wskazaniami do kriochirurgii: *carcinoma basocellulare*, *carcinoma spinocellulare*, choroba Bowena, *erythroplasia Queyrat*, *basal-cell fibroepithelioma Pinkus*, *carcinoma adeno-cysticum*, mięsak Kaposiego oraz *leiomyosarcoma*.

Rodzaj zmian, które są wskazaniami do kriochirurgii: wykwitły o wyraźnych klinicznie granicach potwierdzone dermatoskopowo i/lub diagnostyką fotodynamiczną, liczne wykwitły, guzy o średnicy do 2 cm, ogniska nowotworowe położone nad tkanką chrzęstną i kostną oraz zmiany zainfekowane.

Kriochirurgii nowotworów nie należy wykonywać w następujących lokalizacjach: małżowiny uszne, nos, powieki, wargę górną, skroń, mostek, tułów (poza rakiem podstawnkomórkowym powierzchownym, wieloogniskowym Arninga), kończyny oraz skóra owłosiona głowy.

Względny przeciwwskazaniem do kriochirurgii nowotworów są natomiast: guzy przekraczające średnicę 2 cm, nawroty po innych metodach leczenia, ogniska położone w miejscach o wysokim ryzyku nawrotu, guzy na kończynie dolnej, nowotwory nacieka-

jące chrząstkę lub okostną, twarżynopodobne utkanie raka podstawnkomórkowego oraz brak doświadczenia osoby wykonującej zabieg.

Zabieg powinna poprzedzić biopsja diagnostyczna w celu rozpoznania charakteru nowotworu, jego postaci, sposobu naciekania i określenia głębokości nacieku. Głębokość nacieku nowotworowego najlepiej jest określić ultrasonograficznie z zastosowaniem sondy (głowicy) o częstotliwości 20-50 MHz. Podstawowymi zasadami kriodestrukcji tkanki nowotworowej są szybkie zamrożenie, powolne rozmrażanie i ponowne zamrożenie. Cykle te należy powtórzyć przynajmniej dwukrotnie. Jeżeli dostępne są przyrządy do pomiaru temperatury za pomocą termopar, należy wprowadzić sondę pod dno nacieku nowotworowego i wykonać pomiar. Temperatura w tym miejscu powinna osiągnąć przynajmniej -50°C ^[1-3,5-7]. Do leczenia raków skóry stosuje się metodę kontaktową lub metodę natryskową przy użyciu ograniczników. Raki podstawnkomórkowe typu *Carcinoma basocellulare multicentricum Arningi*, powierzchowne na brzuchu i plecach usuwa się metodą natryskową w zależności od kształtu i wielkości albo tak zwaną techniką „na ślimaka” lub „miejsce przy miejscu”. Dysza krioapli-

Tab. 1. Przeciwwskazania do krioterapii^[1-3,5].

Współistnienie jednostek chorobowych, których zaostrożenie może być spowodowane miejscowym obniżeniem temperatury:	Schorzenia i procedury terapeutyczne, które uniemożliwiają prawidłowe wygojenie odczynu po zamrożeniu:	Biorąc pod uwagę lokalizację, nie poleca się wykonywania zabiegów kriochirurgii w przypadku zmian:
• pokrzywka z zimna, • krieglobulinemia, • kriefibrynogenemia, • choroba zimnych aglutynin, • rumień z zimna, • zapalenie tkanki podskórnej z zimna, • choroba i objaw Raynauda.	• choroby tkanki łącznej i autoimmunologiczne, • szpiczak mnogiej, • trombocytopenia, • agammaglobulinemia, • piodermia zgorzelinowa, • leczenie immunosupresyjne, • dializoterapia.	• na podudziach, • na wolnym brzegu skrzydełek nosa oraz w pobliżu obrąbka czerwieni wargowej (zwłaszcza wargi górnej), głównie wtedy, gdy przypadek wymaga głębokiego mrożenia – ze względu na przedłużone gojenie i ryzyko powstania blizn, • w przewodzie słuchowym – ze względu na ryzyko porażenia nerwu twarzowego.

katora nie może dotykać skóry i nie może być oddalona od skóry o więcej niż 4 mm. Uformowana w ten sposób kropla zamraża znajdującą się pod nią tkankę, przy czym każde 3-4 sekundy okresu zamrażania powodują zamrożenia 1 mm głębokości skóry. Przy 25-sekundowym czasie wymrażania głębokość penetracji dochodzi do 5-6 mm. W metodzie natryskowej aplikator należy zawsze przesuwać wokół obszaru zabiegu, zataczając małe okręgi lub posuwając się po przekątnej od granicy zmiany w kierunku środka lub odwrotnie. W przypadku mniejszych zmian (1-2 mm) można wykonywać pionowy ruch końcówki w kierunku zmiany, cały czas pamiętając, aby nie przekroczyć odległości 4 mm od tkanki, gdyż nie uzyska się wtedy efektu zamrażania. Poruszanie końcówką jest konieczne, aby zapobiec tworzeniu się kryształków lodu na powierzchni zmiany. Im bliżej zmiany znajduje się końcówka, tym większa powierzchnia ciała zostanie poddana zabiegowi i tym intensywniej zamrażana będzie zmiana^[1-3,5-9].

W przypadku miejsc trudnych, jak np. okolica oczodołowa czy powieki, niektórzy autorzy polecają łączone terapie raków podstawnomórkowych, szczególnie nawrotów po wycięciu chirurgicznym imikwimodem w połączeniu z kriodestrukcją (immunokriochirurgia). Metodę tę zastosowano u 19 chorych, w tym u 6 z nawrotami po leczeniu chirurgicznym i 2 z rakami metatypowymi. Średnica guza wynosiła 5-60 mm. Imikwimod był stosowany w jednym cyklu codziennie przez 5 tygodni, zabieg kriochirurgiczny wykonywano w 14. dniu. W 14 przypadkach uzyskano ustąpienie zmian, w 2 przypadkach (guzów o średnicy 4 cm i 6 cm) uzyskano częściową regresję^[9].

Ostatnio ukazała się praca o skutecznym leczeniu raków kolczystokomórkowych skóry metodą kriochirurgii doogniskowej. Autorzy donoszą o skutecznym leczeniu postaci guzowatej raka kolczystokomórkowego

u 4 pacjentów o średnicy od 1-2,5 cm na twarzy i kończynach. Guzy wraz z marginesem 5 mm były mrożone metodą natryskową z ogranicznikiem, a następnie wprowadzano igłę prostopadle na głębokość 1/3 i 2/3 długiej osi. W trakcie kontroli pozabiegowej (która powinna trwać 5 lat) obserwowano również węzły chłonne regionalne. Metoda ta okazała się skuteczna^[10].

Kriodestrukcja – wskazania

Do leczenia metodą kriodestrukcji wskazaniami są następujące stany przedrakowe i rozrosty łagodne: rogowacenie słoneczne, leukoplakia, brodawka łojotokowa, rogowiak kolczystokomórkowy, *acanthoma clarocellulare*, *lymphocytoma*, *syringoma*, *fibroma durum* i *molle*, cysta śluzowa, stwardnienie guzowate (choroba Bourneville'a Pringle'a), *adenoma sebaceum* oraz ziarniniak twarzy.

Te wskazania wymagają zastosowania różnych technik. W przypadku rozległych i licznych ognisk rogowacenia słonecznego wykonuje się natryskowe zamrażanie dużych powierzchni. Tego typu zabieg porównywany jest do kriopeelingu. W przypadku zmian pojedynczych wykonuje się natrysk lub kriodestrukcję kontaktową. Skóra musi być odpowiednio przygotowana. Ponieważ warstwa rogowa i strupy są izolatorem przewodzenia temperatur, należy je przed zabiegiem usunąć za pomocą maści złuszczących lub mechanicznie. W chorobie Bourneville'a Pringle'a również stosowana jest metoda natryskowa. Zabieg ten trzeba jednak powtarzać wielokrotnie^[1-3,5,6].

Kriochirurgiczne leczenie nienowotworowych zmian skórnych

Wskazaniami do kriochirurgii chorób wirusowych są: brodawki zwykłe i podeszwowe, brodawki okołopaznokciowe, brodawki mozaikowe, brodawki płaskie, kłykciny kończyste oraz mięczak zakaźny.

Kriochirurgia brodawek zwyczajnych i brodawek stóp wymaga przygotowania pacjenta. Ze względu na grubą warstwę rogową brodawek, która jest izolatorem przewodzenia, na kilka dni przed zabiegiem należy rozpocząć stosowanie 50% maści salicylowej pod okluzją oraz maści mocznikowych, aby uzyskać maksymalne zmiękczenie i spłaszczzenie. Niezalecenie tego pacjentowi jest podstawowym błędem prowadzącym do niepowodzeń w leczeniu. Przed wymrożeniem brodawek należy maksymalnie ściąć warstwę rogową, a następnie, przed samym zabiegiem, pacjent powinien zastosować 15-20-minutową kąpiel mydlaną. Zmniejszenie grubości warstwy rogowej i jej nawodnienie skraca zabieg oraz wpływa na wynik leczenia. Sam proces mrożenia powinien obejmować średnicę brodawki bez marginesu. Niezastosowanie się do powyższych zaleceń powoduje brak efektu terapeutycznego, pomimo powstania olbrzymiego pęcherza wokół brodawki lub nawet pęcherza krwistego. Po powstaniu pęcherza należy ściąć pokrywę i sprawdzić, czy w dnie znajduje się jeszcze brodawka. Tę kontrolę powinno przeprowadzić się w ciągu pierw-

szych 72 godzin – po przyschnięciu pokrywy pęcherza nie jest możliwa ocena skuteczności zabiegu. W przypadku pozostania brodawki głęboko wnikałej w skórę należy szybko ją domrozić lub skoagulować pozostałość widoczną w dnie pęcherza^[1-3,5,6].
 Leczenie kłykcin kończystych narządów płciowych i okolicy odbytu powinno być przeprowadzone według ogólnie przyjętych zasad, najlepiej kontaktowo końcówkami średnicy odpowiadającej każdej z brodawek przez około 20 sekund. Zabieg powinien być powtarzany nie rzadziej niż raz w tygodniu, aby nie pozwolić odrosnąć kłykcinom nieskutecznie wymrożonym podczas poprzedniego zabiegu. Problemem są kłykciny olbrzymie Buschke-Lowensteina, kłykciny w kanale odbytnicy, w cewce moczowej i u kobiet w ciąży^[1-3]. Kriochirurgiczne leczenie kłykcin kończystych jest uważane za jedyną skuteczną metodę w ciąży. Pacjentki chorujące na kłykciny kończyste w ciąży należą do szczególnej grupy ryzyka. Uważa się, że kombinowana metoda połączenia kriodestrukcji z proantocyjanidami (flawonoidami należącymi do naturalnych polifenoli, zawartymi np. w zielonej herbacie) zwiększa sku-

Tab. 2. Objawy niepożądane i powikłania po krioterapii^[1-3,5].

Powikłania bezpośrednie	Powikłania wczesne	Powikłania późne	Powikłania trwałe
• ból, • obrzęk, • krwawienie, • nadmierna reakcja pęcherzowa, • insuflacja gazu do tkanki, • omdlenie, • zakażenie, • reakcja gorączkowa, • inne rzadko występujące powikłania: zatrzymanie akcji serca, powstanie ziarniniaka naczyniowego w miejscu zamrażania, pęknięcie ścięgna prostownika po zamrażaniu rozległej brodawki nad proksymalnym stawem międzypaliczkowym.	• przebarwienia pozapalne, • prosaki.	• uszkodzenie nerwów (zabiegi kriochirurgiczne powodują odwracalne zaburzenia czucia bólu, dotyku i zimna, które mogą utrzymywać się do kilkunastu miesięcy w zależności od lokalizacji leczonej zmiany), • ziarniniak naczyniowy, • rzekomonowotworowy przerost blizny.	• blizna zanikowa, • wywinięcie powieki, • ubytek chrząstki, • wyłysienie, • odbarwienia.

teczność zabiegu kriochirurgii i jest bezpieczna w ciąży^[1-3,5,6,11].

Postępowanie okołozabiegowe

Pacjent godzinę przed zabiegiem powinien otrzymać doustnie lub parenteralnie środki przeciwbólowe i znieczulenie miejscowe powierzchowne kremem, żelem lub plasterem zawierającym środek znieczulający (EMLA, Ametop, Anesderm, preparat LMX4) lub tuż przed zabiegiem kriochirurgicznym mieć wykonaną krioterapię znieczulającą oparami ciekłego azotu. W przypadku brodawek okołopaznokciowych i brodawek stóp można wykonać znieczulenie przewodowe metodą Obersta lub znieczulenie nasiękowe. Po zabiegu w razie nawrotu bólu należy przeprowadzić krioterapię przeciwbólową w postaci kąpeli w zimnej wodzie, okładów z *cold packu* lub kostek lodu. W przypadku wielu brodawek należy pacjentowi podać profilaktycznie osłonę antybiotykową i miejscowo opatrunki z zastosowaniem antyseptyków. Aby nie dopuścić do nawrotu brodawek, konieczne są cotygodniowe kontrole i – w razie braku skuteczności poprzedniej kriodestrukcji – domrożenie pozostałości brodawki^[1,2].

Inne choroby wirusowe (opryszczka, półpasiec)

W opryszczce, jeżeli pacjent nie zdążył przyjąć pierwszej dawki acyklowiru w fazie prodromalnej i dojdzie do obrzęku, rumienia czy powstania pęcherzyków, krótkotrwała krioterapia natryskowa działa przeciwbólowo oraz przyspiesza ustępowanie. Podobnie w półpaścu, który rzadko bywa rozpoznawany w fazie prodromalnej, w okresie wysiewu pęcherzyków zastosowanie krioterapii natryskowej powoduje zahamowanie procesu chorobowego, a przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości bólowych^[1].

Zmiany naczyniowe

Zmiany naczyniowe, które są wskazaniami do krioterapii: naczynek jamisty, naczynek płaski, naczynek starczy, ziarniniak naczyniowy, naczynek gwiaździsty oraz naczynek rogowaciejący.

Naczyniaki jamiste, szczególnie te zlokalizowane na błonach śluzowych policzków i warg oraz języku, niezależnie od wieku dziecka stanowią wskazanie do krioterapii. Zazwyczaj wystarczające jest jedno- lub dwukrotne zamrażanie metodą kontaktową, bez wywierania większego ucisku i z aplikatorem o płaskiej powierzchni dobranym do średnicy ogniska. Czas mrożenia wynosi w tym przypadku od 60 do 120 sekund. Wywarcie wyraźnego ucisku na aplikator jest konieczne przy zmianach umiejscowionych głębiej. Większe guzy zamraża się odcinkami^[1-3]. Podstawową metodą leczenia naczynek płaskich jest natomiast laseroterapia. Mrożenie powierzchownym natryskiem ciekłego azotu przeprowadza się tylko w zmianach o intensywnie czerwonym zabarwieniu, zlokalizowanych na tułowiu lub kończynach, które są mniej podatne na leczenie laserem^[1,3]. W naczynekach starczych, zlokalizowanych na wargach, krioterapia jest postępowaniem z wyboru. Stosuje się jedno- lub dwukrotne zamrożenie metodą kontaktową w czasie 20-45 sekund. Efekt kosmetyczny jest bardzo dobry^[1]. Kriochirurgiczne leczenie ziarniniaka naczyniowego musi być poprzedzone badaniem dermatoskopowym i/lub biopsją diagnostyczną w celu różnicowania z bezbarwnikową i barwnikową guzkową odmianą czerniaka złośliwego. Zamrożenie musi być głębokie, często dwukrotne, w czasie 20-40 sekund metodą natryskową, ponieważ bujające naczynia penetrują głęboko do skóry. Zamrażanie metodą kontaktową powinno trwać dłużej^[1-3]. W naczynek gwiazdzistym zamrożenie, w porównaniu ze stosowaną zwykle elek-

trokoagulacją tętniczki środkowej lub fotokoagulacją laserem argonowym, jest równie skuteczne, ale powoduje większy odczyn miejscowy. Metoda kontaktowa wymaga zastosowania końcówek punktowych o średnicy 1-2 mm lub ostro zakończonych przez okres 15-20 sekund^[1-3,5].

Zmiany barwnikowe

Zmiany barwnikowe, które są wskazaniami do krioterapii: plamy soczewicowate, złośliwe plamy soczewicowate, znamiona komórkowe oraz *melanoma malignum*.

Plamy soczewicowate starcze można bez obaw leczyć kriochirurgicznie. W zależności od wielkości i liczby zmian można zastosować metodę kontaktową 5-6 sekund lub natryskową z ogranicznikiem. Złośliwe plamy soczewicowate należy traktować jak powierzchownego czerniaka. Dobrze wykonana kriodestrukcja nie ustępuje wynikom onkologicznym uzyskiwanym po zabiegach chirurgicznych, elektrochirurgii, laseroterapii czy radioterapii. W przypadku czerniaka leczenie kriochirurgiczne może być traktowane jako zabieg paliatywny (już dziś niestosowana kriofiksacja) przed usunięciem guza metodą chirurgiczną oraz w przypadku, kiedy pacjent ma przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego lub nie wyraża zgody na inne metody leczenia. Kriochirurgia sprawdza się natomiast w leczeniu przerzutów czerniaka do skóry. Skuteczne okazało się leczenie miejscową kriochirurgią i w połączeniu z imikwimodem loko regionalnych przerzutów czerniaka do skóry. Leczono 20 pacjentów 5 sesjami dwukrotnego wymrożenia guzów przez 20 sekund z następową aplikacją imikwimodu. 40% pacjentów odpowiedziało na leczenie całkowicie, 26% częściowo^[1-3,12].

Metody kriochirurgiczne w znamieniu barwnikowym powinny być stosowane wyjątkowo po badaniu histopatologicznym, natomiast znamię Ota i znamiona błękitne

można skutecznie leczyć krioaplikatorami punktowymi^[1,3].

Inne wskazania do krioterapii i kriochirurgii

Innymi wskazaniami do krioterapii i kriochirurgii są: *alopecia areata*, keloidy, *acne vulgaris*, *rosacea*, *granuloma annulare*, *naevus epidermalis*, *prurigo nodularis*, *neurodermitis*, *lupus erythematosus*, *elastosis perforans serpiginosa* (rogowacenie mieszkowe pętlakowate), *chondrodermatitis nodularis heilicis*, *juvenile xanthogranuloma*, *xanthoma disseminatum*, *xanthelasma*, *necrobiosis lipoidica*, *porokeratosis plantaris*, *keratosis palmoplantaris papulosa (punctata)*, wrastające paznokcie, zmiany ropne i owrzodzenia podudzi, oparzenia, *lichen sclerosus et atrophicus*, *atrophoderma perrini-passini*, *kraurosis vulva et penis*, tatuaż, grzybice tropikalne, leishmanioza, łuszczyca, *keratoacanthoma* oraz *lichen planus verrucosus*.

W łysieniu plackowatym, trądziku pospolitym, trądziku różowatym i *granuloma annulare* dobre efekty można uzyskać po kriomasażu^[1]. Powierzchnową krioterapię wykorzystywano u pacjentów z *alopecia universalis* na brwi, stosując jednocześnie na głowę immunoterapię DPCP. Po 5 miesiącach obserwowano znamienne statystycznie zagęszczenie włosów brwi^[13]. Dobre efekty uzyskuje się w leczeniu *rhinophyma* głębokim kilkukrotnym wymrożeniem kontaktowym z uciśkiem^[14]. Świerzbiczka ograniczona i ziarniak obrączkowy ustępują pod wpływem powtarzanych natrysków ciekłym azotem^[1,3].

Pozostałe schorzenia wymagają leczenia podstawowego i kriochirurgia może tylko przyspieszyć spłaszczenie zmian, natomiast nie można traktować kriochirurgicznego leczenia gruźlicy, tocznia rumieniowatego skórno czy leishmaniozy jako metody terapeutycznie skutecznej^[1].

Keloidy można leczyć kriochirurgicznie

poprzez kontaktowe mrożenie dwuminutowe z uciskiem samodzielnie, w połączeniu z doogniskowym podawaniem triamcinolonu, sprayem i doogniskową terapią^[1,15].

Hypomelanosus guttata (*porokeratosis solaris*) jest częstą nabytą leukodermą charakteryzującą się występowaniem licznych dyskretnych, okrągłych lub owalnych porcelanowobiałych plam na powierzchniach eksponowanych na słońce. Autorzy wymrozili 101 zmian u 29 pacjentów. Ocena repigmentacji odbywała się przy pomocy kolorimetru. Wyniki są obiecujące^[16].

Podjęto również próby leczenia łagodnej pęcherzycy rodzinnej Hailey-Hailey. Krioterapia została przeprowadzona w dwóch cyklach przy użyciu techniki natryskowej przez 10-15 sekund w obszarze pachwinowym oraz na mosznie i powierzchni anogenitalnej. Autorzy uzyskali reepitelizację w leczonych obszarach i stwierdzili, że krioterapia jest bardziej skuteczna niż laser CO₂^[17].

Podsumowanie

Pomimo możliwości wystąpienia opisanych wyżej powikłań kriochirurgia wciąż pozostaje metodą z wyboru w leczeniu bardzo wielu jednostek chorobowych w dermatologii. Jej niewątpliwe zalety to:

- porównawczo niskie koszty leczenia,
- niewielki odsetek objawów niepożądanych,
- zazwyczaj brak konieczności znieczulania,
- szybkie gojenie,
- bardzo dobre efekty kosmetyczne,
- możliwość wykorzystania w okolicach mniej dostępnych dla innych metod leczenia lub stanowiących przeciwwskazanie do ich użycia,
- możliwość wielokrotnego powtarzania zabiegów i stosowania w przypadku niepowodzeń po innych metodach leczenia.

Krioterapię należy uważać za bezpieczną, skuteczną oraz szybką i prostą technicznie metodę terapii, która stwarza możliwość leczenia wielu dermatoz oraz dużej liczby chorych w warunkach ambulatoryjnych.

Warunki osiągnięcia dobrych wyników leczenia to prawidłowa kwalifikacja i prawidłowo przeprowadzony zabieg. Wysoki odsetek niepowodzeń i częste powtarzanie zabiegów świadczy o nieprawidłowym przygotowaniu oraz niedostateczności wiedzy i powinno skłonić operatora do zaprzestania wykonywania zabiegów metodą krioterapii i kriochirurgii.

Piśmiennictwo:

1. Kaźmierowski M.: Kriochirurgia w chorobach skóry. Wydawnictwo Czelej Lublin 1997.
2. Placek W., Michajłowski I., Kriochirurgia w dermatologii.w: Dermatochirurgia / pod red. Adama Włodarkiewicza. Wrocław : Cornetis, 2009. 74-84.
3. Jakubiak M., Wojnarowska D. Kriochirurgia i jej zastosowanie w dermatologii. Nowa Medycyna 2003, 1, (<http://www.nowamedycyna.pl>).
4. Placek W., Włodarkiewicz A., Jasiel-Walikowska E. Thermoelektrische Kryotherapie in der dermatologie.Fortschr. Op. Dermatol. Wissenschafts-Verlag Berlin Wien 1996, (11) 252-253.
5. Wiącek S. i wsp.: Wykorzystanie technik kriochirurgicznych w dermatologii w świetle własnych doświadczeń. Nowa Klin. 1999, 6: 1178-1184.
6. Afşar F S., Erkan C D., Karaca S. Clinical practice trends in cryosurgery: a retrospective study of cutaneous lesions. Po- step Derm Alergol 2015, 32, 88-93.
7. Placek W Raki skóry. Dermatol. Now. 1999, 15, 1-9.
8. Grabias A., Placek W. Włodarkiewicz A., Szarmach H. The results of basal cell carcinomas treatment by cryosurgery.: Dermatology 2000, Vienna, 18-21 May 1993 : abs.
9. Gaitanis G, Kalogeropoulos C. D., Bassukas I. D. Cryosurgery Turing Immiquimod (Immunocryosurgery) for Periorcular Basal Cell Carcinomas: An Efficacious Minimally Invasive Treatment Alternative. Dermatology 2016, 232 17-21.
10. Lee Ch-N, Pan Sh-Ch, Lee J Y-Y, Wong T-W Successful treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with intrlesional cryosurgery Case report. Medicine 2016, 95: 39, 1-3.
11. Yang L-J., Zhu D-N., Dang Y_L Zhao X. Treatment of condylomata acuminata In pregnant women with cryotherapy combined wyto proanthocyanidins: Outcome and safety. Experimental and Therapeutic Medicine 2016, 11, 2391-2394.
12. Rivas-Tolosa N., Ortiz-Brugues A., Toledo-Pastrana T et al. Local dryosurgery and imiquimod: A successful combination for the treatment of locoregional cutaneous metastasis of melanoma: A case series J Dermatol 2016, 43, 553-556.
13. Choe SJ, Lee W-S. Efficacy of superficial cryotherapy on the eyebrows of patients with alopecia universalis malso treated with contact immunotherapy on the scalp: a prospective Split-face comparative study.International J Dermatol2017,56,184-189.
14. Kempiaak SJ, Jee PW., Pelle MT Rhinophyma treated with cryosurgery Dermatol Surg 2009, 35, 543-545.
15. Mourad B, Elfar N, Elsheikh S Spray versus intralesional cryotherapy for keloids J Dermatol Treat 2015, Early online 1-6.
16. Laosakul K., Juntongjin P. Efficacy of tip cryotherapy In the treatment of idiopathic guttatae hypomelanosis: a randomized, controlled evaluator-blinded study. J Dermatolog Treat 2016 . DOI:10.1080/ 09546634.2016.1221498.
17. Son JH, Cho Y S., Byun Y S, Chung B Y et al. The effect of cryotherapy in Hailey-Hailey DiseaseAnn Dermatol 2017,29,117-118.



Derm-Art
Dermatologia i kosmetologia

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Specjalista dermatolog - wenerolog
choroby skóry i błon śluzowych, diagnostyka
i leczenie, zabiegi estetyczne

Ul. Batalionów Chłopskich 24
81-415 Gdynia
Tel. 607 297 835 / 58 661 61 92



dr Andrzej Ignaciuk

Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Estetycznej i Anti-Aging

Przed nami XVII Międzynarodowy Kongres Medycyny Estetycznej i Anti-Aging

Już wkrótce Warszawa będzie świadkiem największego w tej części Europy wydarzenia gromadzącego najlepszych lekarzy i firmy światowej branży medycyny estetycznej i przeciwstarzeniowej. Międzynarodowy Kongres Medycyny Estetycznej i Anti-Aging to okazja do zapoznania się z najnowszymi trendami na rynku.

Tegoroczny Międzynarodowy Kongres Medycyny Estetycznej i Anti-Aging odbędzie się w dniach 6-8 października w Warszawie w hotelu Hilton – będzie to już XVII edycja tego wydarzenia. Jako współorganizator mogę z dumą podkreślić, że w trakcie 20 lat swojej historii Kongres stał się ważnym punktem w kalendarzu branży medycyny estetycznej i przeciwstarzeniowej oraz doskonałym źródłem informacji na temat nowości związanych z rynkiem.

Setki uczestników z wielu branż

Ubiegłoroczny Kongres przyciągnął ponad 900 uczestników, 100 prelegentów i 75 wystawców obecnych na 40 warsztatach i 20 sesjach. Lekarze i eksperci, których gościliśmy, byli przedstawicielami zarówno branży medycyny estetycznej, jak i dziedzin pokrewnych, takich jak dermatologia, chirurgia plastyczna, naczyniowa, endokrynologia

i inne. Również w tym roku Kongres będzie okazją do wymiany doświadczeń, nawiązania relacji biznesowych i zawarcia ciekawych znajomości zawodowych.

Jakich nowości możemy się spodziewać?

W programie Kongresu znajdą się oczywiście tematy związane z najczęściej wykonywanymi zabiegami medycyny estetycznej. Spośród ciekawostek w tej dziedzinie chciałbym zwrócić uwagę na doniesienia na temat nowego sposobu aplikacji toksyny botulinowej, tzw. mikrobotoks.

Ważnym tematem podczas Kongresu będą także substancje autologiczne, czyli własne organizmu, zwłaszcza tkanka tłuszczowa, która jest coraz częściej stosowana nie tylko jako wypełniacz, ale także jako substancja poprawiająca jakość skóry. Zastanowimy się też nad genetyką: jej wpływem na nasze funkcjo-

nowanie i długość naszego życia oraz jej użyteczność np. w dietetyce.

Oczywiście nie zabraknie też tematu powikłań po zabiegach medycyny estetycznej oraz zagadnień związanych z ginekologią estetyczną, chirurgią plastyczną czy urządzeniami operującymi różnymi źródłami energii.

Wykłady, debaty, warsztaty...

Jako organizatorzy Kongresu staramy się, by każda część wydarzenia była równie interesująca i stymulująca. Z tego powodu powtórzymy cieszące się dużym zainteresowaniem ubiegłoroczne formuły debat, a więc obrady okrągłego stołu i tzw. *boxing ring*, w którym przeciwnicy i zwolennicy danego zabiegu czy technologii będą wymieniać się argumentami za i przeciw. Uczestnicy wydarzenia będą też mieli okazję wysłuchać wykładów wyjątkowych ekspertów oraz obejrzeć

ekspozycje materiałów i sprzętów dla medycyny estetycznej wielu renomowanych firm.

Warto wziąć udział

Medycyna estetyczna to najdynamiczniej rozwijająca się gałąź medycyny. Ważne jest, aby w ogromie informacji, które codziennie zalewają ten rynek, odnaleźć to, co najważniejsze i najcenniejsze. Liczę, że potrzeba ciągłego zdobywania wiedzy i doskonalenia swoich umiejętności będzie dobrą motywacją, by wziąć udział w XVII Międzynarodowym Kongresie Medycyny Estetycznej i Anti-Aging. Jak zwykle zapewnimy wspaniałą atmosferę w przyjaznym i luksusowym otoczeniu hotelu Hilton. Zapraszamy też na wspólną zabawę w sobotni wieczór. Chcemy, aby było to spotkanie wznoszące dużo w profesjonalny rozwój lekarzy, a jednocześnie – miły element socjalny.

Prenumerata

Aby zamówić prenumeratę „Aesthetiki”, należy dokonać wpłaty na numer rachunku bankowego:
ING BANK ŚLĄSKI 55 1050 1214 1000 0022 7693 2692

Prenumerata całoroczna: 68 zł, półroczna: 35 zł.

Następnie prosimy o przesłanie potwierdzenia dokonania wpłaty na adres mailowy:

aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl.

Wraz z potwierdzeniem prosimy o przesłanie adresu wysyłki i danych niezbędnych do wystawienia faktury VAT.

Wydawca:

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

Redakcja:

Redaktor naczelny: dr n. farm. Sławomir Wilczyński
Redaktorzy: Maria Zagdańska, Hanna Majewska
<http://www.aesthetica.com.pl>
e-mail: redakcja@aesthetica.com.pl

Dyrektor ds. wydawniczych:

Maria Zagdańska – tel. 514 962 496
mariazagdanska@aesthetica.com.pl

Specjalista ds. marketingu i sekretarz redakcji:

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

Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrysiak, Eugeniusz Kotalczyk,
Krzysztof Lubos
e-mail: dtp@lion-art.com.pl

Współpraca:

prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt
prof. dr hab. n. med. Romuald Olszański
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek
prof. dr hab. n. med. Bogusław Samoliński
dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak
dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny
dr n. med. Marcin Bieńkowski
dr n. o zdr. Edyta Krzych-Falta
dr n. farm. Bogusław Piłarski
dr n. k. f. Anna Stolecka-Warzecha
lek. med. Igor A. Bednarski, lek. med. Andrzej Ignaciuk
lek. med. Damian Łasocha, lek. med. Radosław Małka
lek. med. Agata Pisarska, lek. med. Klaudia Rubas
mgr Joanna Wólczyńska, Karolina Sozańska

Korekta:

Agnieszka Łapajska