



lek. Małgorzata Orylska

lek. Aleksandra Znajewska-Pander

dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

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

Derm-Art, Naukowo-Badawczy i Naukowo-Szkoleniowy Ośrodek Dermatologii Estetycznej,
Dermatologii i Fotodermatologii w Gdyni

Terapia łuszczycy – kiedy włączyć leczenie systemowe?

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą ok. 1-3% ogólnej populacji, a według najnowszych danych nawet do 8,5%. Ostatnie lata przyczyniły się do znacznego postępu w leczeniu tej dermatozy, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą o umiarkowanym i dużym nasileniu. Rozpoznanie łuszczycy plackowatej zwykle opiera się na podstawie obrazu klinicznego i nie stanowi dużej trudności, natomiast leczenie jest wyzwaniem zarówno dla lekarza, jak i pacjenta.

Powszechnie wiadomo, że łuszczyca istotnie obniża jakość życia, a u chorych stwierdza się ograniczenie sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego. Często są oni wycofani społecznie, unikają korzystania z basenów, wspólnych łaźni i pryszniców, opalania się czy uprawiania sportu. Rezygnują nawet z wizyty u fryzjera. Łuszczyca negatywnie oddziałuje także na życie seksualne chorych. Dyskomfort jaki

choroba powoduje u pacjenta nie zawsze koreluje z jej zaawansowaniem, co więcej, może zmieniać się na różnych etapach życia.

Coraz liczniejsze i powszechniej dostępne możliwości leczenia ogólnego stawiają nowe wyzwania przed lekarzami sprawującymi opiekę nad chorymi na łuszczycę. Szacuje się, że u 70-80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych.



Ryc. 1. 55-letnia chora z ciężką łuszczycą plackowatą w trakcie kwalifikacji do leczenia adalimumabem.



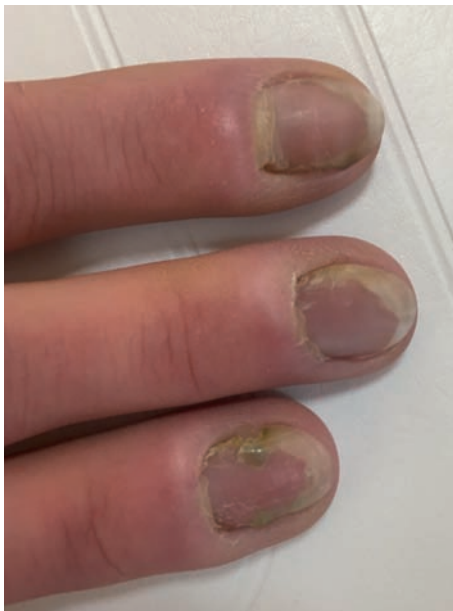
Ryc. 2. Szczególna lokalizacja łuszczycy – twarz. Ta nieduża powierzchnia zmian jest solidną podstawą do włączenia leczenia systemowego).

U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. W Polsce lekami zarejestrowanymi do leczenia ogólnego łuszczycy są: metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) oraz leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab, iksekizumab i sekukinumab). Klasyczne leczenie ogólne jest dostępne w rejonowych Poradniach Dermatologicznych, natomiast leczenie biologiczne prowadzą placówki o wyższym stopniu referencyjności.

Podstawą wyboru odpowiedniej terapii jest właściwa ocena zaawansowania choroby. Za łuszczycę łagodną uznaje się wszystkie przypadki, w których zmiany skórne nie zajmują więcej niż 10% całkowitej powierzchni ciała (*body surface area* – BSA < 10%), ich nasilenie określone wskaźnikiem PASI (*Psooriasis Area and Severity Index*) nie przekracza 10 pkt, a negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów jest co najwyżej umiar-

kowany (jakość życia oceniona wskaźnikiem *Dermatology Life Quality Index* – DLQI < 10 pkt). Warto podkreślić, że w szczególnych sytuacjach klinicznych może być wskazane leczenie ogólne, nawet jeśli pacjent nie spełnia kryterium łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej. Są to m.in. istotne zajęcie przez chorobę widocznych okolic ciała, skóry owłosionej głowy oraz okolic narządów płciowych. Ważne jest również zajęcie rąk i/lub stóp, czy też niemożność wykonywania pracy zawodowej z powodu zmian łuszczycowych.

Poza rozległością zmian skórnych oraz kwestionariuszem jakości życia w doborze leku klasycznego należy uwzględnić także plany prokreacji. Zastosowanie metotreksatu zobowiązuje pacjentów zarówno płci żeńskiej, jak i męskiej do stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia oraz co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeszcze dłuższy okres karencji obowiązuje, ale już tylko kobiety leczone acytretyną i wynosi



Ryc. 3. Zmiany paznokciowe charakterystyczne dla łuszczycy: onycholiza, plamy olejowe.

aż 3 lata od zakończenia leczenia. Wyjątek stanowi cyclosporyna, którą w razie najwyższej konieczności mogą stosować także kobiety w ciąży (kategoria C).

W polskich warunkach dostępność leczenia biologicznego jest warunkowana wysokimi kosztami terapii. Z tego względu do leczenia kwalifikowani są pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą, u których wykazano nieskuteczność lub nietolerancję co najmniej dwóch (w wieku 6-18 lat co najmniej jednej) metod klasycznej terapii ogólnej (szczegółowe kryteria kwalifikacji omówiono w tabeli poniżej). Docelowo, podobnie jak w innych krajach europejskich, nowoczesne metody leczenia łuszczycy (leki biologiczne i nowe substancje drobnocząsteczkowe) powinny być dostępne dla możliwie dużej liczby pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej oraz z łuszczycą w szczególnych lokalizacjach (paznokcie, skóra głowy, okolica anogenitalna). Z dotychczasowych wiadomości, w ostatnich miesiącach

okres terapii został zrównany dla wszystkich leków biologicznych i wynosi obecnie 96 tygodni.

Taka sytuacja wymusza na praktykujących dermatologach baczność obserwacji pacjenta i dokumentację kolejnych etapów leczenia, które w przyszłości mogą umożliwić pacjentowi udział w programie lekowym. W tym miejscu nie sposób nie wspomnieć, że łuszczycę należy traktować jako ogólnoustrojowy proces zapalny, a obowiązkiem dermatologa jest nie tylko leczenie zmian skórnych, lecz także diagnostyka i monitorowanie współistniejących zaburzeń. Liczne badania epidemiologiczne dowodzą częstszego współistnienia zaburzeń metabolicznych (insulinooporności, dyslipidemii aterogennej, nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego) u chorych na łuszczycę, zwłaszcza o ciężkim przebiegu^[1]. Okazuje się, że łuszczycą i miażdżycą mają podobny mechanizm patogenetyczny, który znalazł swoje odzwierciedlenie w koncepcji marszu łuszczycowego^[2]. Wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia może zapobiegać rozwojowi towarzyszących zaburzeń metabolicznych. W tym wskazaniu największe zasługi ma metotreksat, który w udowodniony sposób działa przeciwmiażdżycowo, a także obniża ryzyko sercowo-naczyniowe. Ponadto współistniejące zaburzenia metaboliczne istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów leczenia ogólnego lekami konwencjonalnymi i zmniejszają skuteczność leczenia biologicznego.

Również wszystkie przypadki aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) wymagają rozpoczęcia terapii ogólnej. Ocenia się, że u ok. 5-30% pacjentów z łuszczycą występuje łuszczycowe zapalenie stawów, przy czym choroba stawów może pojawić się zarówno u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska łuszczycy na skórze i/lub paznok-

Tab. 1. Kryteria kwalifikacji do programu leczenia biologicznego.

Wiek	≥18 r.ż. ≥6 r.ż. w przypadku terapii etanerceptem
Nasilenie zmian łuszczykowych	PASI > 10 adalimumab, etnercept, infliksimab PASI > 18 ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab BSA > 10 DLQI > 10
Brak poprawy po zastosowaniu min. 2 metod „klasycznej” terapii ogólnej	Metotreksat w dawce 15 mg/tydz., ocena po 3 miesiącach Cyklosporyna w dawce 3-5 mg/kg/dobę, ocena po 3 miesiącach Acytretyna w dawce ≥0,5 mg/kg mc/dobę, ocena po 2 miesiącach PUVA*, ocena po 3 miesiącach
Pacjenci mający przeciwwskazania do „klasycznej” terapii ogólnej	
Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane „klasycznej” terapii ogólnej uniemożliwiające jej kontynuację	

* PUVA – fototerapia z wykorzystaniem miejscowych lub doustnych psoralenów.

ciach^[3]. Ze względu na to, że u części pacjentów z łuszczycą w trakcie przebiegu choroby obserwuje się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, łuszczycę stawową), a także ze względu na dane świadczące o tym, że dolegliwości stawowe są w tej grupie chorych nierzadko diagnozowane błędnie lub z dużym opóźnieniem^[4,5], wszyscy pacjenci z łuszczycą raz w roku powinni być oceniani pod kątem ewentualnego wystąpienia ŁZS.

Podobnie w przypadku izolowanej łuszczycy paznokci leki miejscowe często są niewystarczające i pacjenci muszą stosować leki ogólne. Wskazaniem do rozpoczęcia le-

czenia ogólnego przy niepowodzeniu terapii miejscowej jest obecność nasilonych zmian paznokciowych (onycholiza z pod paznokciową hiperkeratozą lub dystrofia obejmująca ≥50% powierzchni płytki) w obrębie przynajmniej 3 płytek paznokciowych palców rąk^[6].

Podsumowując, decyzja o leczeniu łuszczycy powinna opierać się na ocenie ciężkości choroby, jakości życia i chorób współistniejących. Leki biologiczne bez wątpienia zmieniają i będą zmieniać sytuację pacjentów chorych na łuszczycę. Wysokie koszty leczenia stopniowo będą ulegać zmianie, a lecze-

Tab. 2. Leki rekomendowane przy współistnieniu łuszczycy i innych chorób.

Schorzenia współistniejące	Lek rekomendowany	Lek niewskazany
ŁZS	MTX, iTNF, anty-IL-17, ustekinumab, Apremilast(?)	Acitretyna, CsA, Anty-IL-23?
Otyłość	MTX, apremilast, infliximab, ustekinumab, anty-IL-17	CsA, acytretyna
Choroby sercowo-naczyniowe	MTX, iTNF (wyj. NYHA III/IV)	CsA, acytretyna
Stwardnienie rozsiane	Ustekinumab, anty-IL-17	iTNF
Liszaj rumieniowaty	MTX, CsA, Ustekinumab	iTNF
Nieswoiste zapalenia jelit	MTX, CsA, iTNF (mniej etanercept)	Acytretyna, Anty-IL-17
Nowotwory skóry	Acytretyna, iTNF	MTX, CsA

nie biologiczne docelowo przestanie być leczeniem „ostatniej szansy”. Co więcej, badania dotyczące powiązania genetyki i chorób towarzyszących z łuszczycą mogą przynieść informacje pozwalające na bardziej zindywidualizowane podejście do leczenia. Z tego względu szerzenie wiedzy o terapii lekami biologicznymi jest niezwykle istotne dla wszystkich praktykujących dermatologów.

Powyżej omówiono także szereg wskazań do systemowego leczenia łuszczycy przy użyciu klasycznych leków ogólnych. Mimo braku refundacji leczenia w przypadku pacjentów, u których zmiany łuszczycowe nie zajmują odpowiednio dużej powierzchni lub znajdują się jedynie w tzw. szczególnych lokalizacjach, koszty leczenia są możliwe do poniesienia dla coraz szerszej grupy pacjentów. Sytuacja wygląda podobnie również w przypadku adalimumabu, który jest jednym z najdłużej obserwowanych leków biologicznych z powodzeniem stosowanym w leczeniu łuszczycy.

Szansa na poprawienie jakości życia pacjentów cierpiących na łuszczycę, jaką przynosi leczenie systemowe, wymaga nieustannego pogłębiania wiedzy przez lekarzy dermatologów. Rosnąca dostępność leków biologicznych nie degraduje jednak w pełnym stopniu klasycznej terapii ogólnej. Dopiero szerokie spojrzenie na postać łuszczycy, współistniejące jednostki chorobowe i wpływ na jakość życia pozwala dobrać odpowiednią terapię.

Piśmiennictwo:

1. Strohal R., Kirby B., Puig L.: Psoriasis Expert Panel: Psoriasis beyond the skin: an expert group consensus on the ma-

nagement of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 1661-1669.

2. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B.: The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011, 20, 303-307.
3. Michalek I.M., Loring B., John S.M.: A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 205-212.
4. Radtke M.A., Reich K., Blome C., Rustenbach S., Augustin M.: Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23, 683-691.
5. Augustin M., Eissing L., Langenbruch A., Enk A., Luger T., Maaßen D., et al.: The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res* 2016, 308, 389-400.
6. Armstrong A.W., Tuong W., Love T.J., Carneiro S., Grynszpan R., Lee S.S., et al.: Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol* 2014, 41, 2306-2314.
7. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):43-53.

dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński

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

Zastosowanie takrolimusu w medycynie estetycznej

Takrolimus należy do inhibitorów kalcyneuryny. Wiąże się z wewnątrzkomórkowym białkiem FK-BP, tworząc kompleks, który wiąże i hamuje kalcyneurynę. Kalcyneuryna jest istotna w procesie transkrypcji interleukiny (IL) -2 przez limfocyty T, a także IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak IFN- γ , GM-CSF oraz TNF- α . Kompleks takrolimus/białko FK-BP, hamuje wytwarzanie IL-2. Jest to autokrynnny wzrostem czynnik dla limfocytów T takrolimus, hamujący ich aktywację i proliferację, dzięki czemu może być stosowany w leczeniu dermatoz o podłożu zapalnym^[1-3].

Takrolimus miejscowo stosuje się przede wszystkim w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci od 2. r.ż. Należy jednak zauważyć duże zainteresowanie wykorzystania takrolimusu off-label w takich dermatozach jak: bielactwo, łuszczyca twarzy, fałdów i narządów płciowych, łojotokowe zapalenie skóry, przewlekłe zapalenie skóry dłoni, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj płaski, liszaj twardzinowy i toczeń rumieniowaty skórny^[4].

Coraz częściej wykorzystuje się również leki miejscowe zawierające takrolimus w medycynie estetycznej. Wynika to z dwóch przyczyn: wysokiej skuteczności takrolimusu oraz stosunkowo mało nasilonych działań niepożądanych, zwłaszcza w porównaniu do glikokortykosteroidów. Obecnie lekiem z wyboru w leczeniu większości powikłań po zabiegach medycyny estetycznej są glikokortykosteroidy. Należy jednak podkreślić, że ma-

ją one stosunkowo dużo działań niepożądanych. Ponadto szczególnie łatwo ulegają absorpcji przez skórę w okolicach twarzy, a obecny stan zapalny dodatkowo zwiększa ich penetrację. Powoduje to stosunkowo wysokie ryzyko działań niepożądanych, m.in. takich jak zaniki skóry, zmiany hiper- i hipopigmentacyjne, trądzik, hipertrychozę, teleangiektazje. W przypadku inhibitorów kalcyneuryny działania niepożądane obejmują: pieczenie, świąd w miejscu podania, ciepło, rumień, ból, podrażnienie, parestezje, wysypkę w miejscu podania oraz zakażenia skóry wywołane wirusem *Herpes simplex*, a także zapalenie mieszków włosowych, świąd, parestezje i dyzestezje^[5,6].

Takrolimus może być zastosowany m.in. w terapii alergii na śródskórnienie podane wypełniacze zawierające kolagen. W badaniach Moody i wsp. opisano zastosowanie 0,1% takrolimusu wraz z glikokortykosteroidami w terapii nadwrażliwości na podanie wypeł-

niacza kolagenowego. Autorzy podkreślają, że ważnym aspektem stosowania w podobnych wskazaniach takrolimusu jest jego wysoki profil bezpieczeństwa oraz addytywna rola w stosunku do glikokortykosteroidów^[7].

Wskazuje się również rolę takrolimusu w zapobieganiu powstawaniu blizn. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym (króliki) oceniano efekty mikroskopowe, makroskopowe i skutki uboczne takrolimusu w prewencji powstawania blizn przerostowych^[8]. W tym wypadku stosowano maść w stężeniach 0,1% i 0,03%, która była aplikowana dwa razy dziennie na uszkodzoną skórę. Rany leczone takrolimusem w stężeniach 0,1% i 0,03% w porównaniu z kontrolą wykazały niższy poziom i średni stopień pogrubienia w obrębie rany. Pozytywny efekt uzyskano również w odniesieniu do średniej grubości blizny oraz stężenia limfocytów, neutrofilii i eozynofili. Wyższą skutecznością cechował się lek o stężeniu 0,1%, dla którego średnie stężenie limfocytów było istotnie statystycznie niższe w ranach niż dla maści zawierającej 0,03% takrolimusu. Należy jednak podkreślić, że takrolimus w obu ocenianych stężeniach zmniejszył nasilenie zmian zapalnych i pozytywnie zmienił makroskopowy wygląd blizny. Wykazano również, że jego stosowanie jest bezpieczne bez systemowych lub lokalnych działań niepożądanych. Ograniczeniem w w/w badaniu była natomiast jego długość – zaledwie 30 dni^[8]. Dowiedziono również skuteczności takrolimusu w leczeniu pooparzeniowych blizn hipertroficznym u dzieci^[9].

Takrolimusu próbuje się również używać w leczeniu zaburzeń barwnikowych. W tym wypadku może być on stosowany jako lek podstawowy lub działanie wspomagające terapię. W badaniach Chen i wsp.^[10] oceniano skuteczność terapii łączonej: takrolimusu i frakcyjnego lasera CO₂ w usuwaniu bielactwa. Czterdziestu pięciu pacjentów z bielactwem losowo podzielono na dwie grupy:

grupę leczoną (T) i kontrolną[®], a każdą grupę dalej podzielono na trzy podgrupy (twarz, tułów i kończyny oraz dłonie i stopy) zgodnie z lokalizacją bielactwa. Obie grupy stosowały miejscowo krem zawierający 0,1% takrolimusu, ale grupa T była dodatkowo poddawana jednemu zabiegowi lasera frakcyjnego CO₂ co miesiąc. Po 6 miesiącach obserwowano skuteczność kliniczną, działania niepożądane i wyniki repigmentacji. Wykazano, że leczenie bielactwa za pomocą lasera frakcyjnego CO₂ w połączeniu z takrolimusem jest znacznie skuteczniejsze^[10].

W innym badaniu^[11], metaanalizie terapii bielactwa wyłącznie z wykorzystaniem takrolimusu, wskazuje się na jego wysoką skuteczność przy minimalnym ryzyku działań niepożądanych. Analiza 29 badań przeprowadzonych w latach 2002-2014, gdzie poddano leczeniu sumarycznie 709 pacjentów wskazuje, że najlepsze wyniki uzyskano zwłaszcza w przypadku zmian w okolicy głowy, aplikując maść z 0,1% takrolimusem dwa razy dziennie. Odsetek pacjentów nieodpowiadających wahał się od 0% do 14%. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane – zgłoszono jedynie miejscowe, słabo nasilone działania niepożądane^[11].

Takrolimus został również z sukcesem zastosowany w piodermii zgorzeliowej po zabiegu rekonstrukcji piersi^[12]. Piodermia zgorzeliowa (PZ) jest rzadką, niezakaźną dermatozą zapalną zwykle związaną z zaburzeniami autoimmunologicznymi. Rany mogą naśladować infekcję martwiczą, a diagnoza jest zwykle ustalana po niepowodzeniu terapii antybiotykowej. Leczenie PZ obejmuje glikokortykosteroidy i inne leki miejscowe stosowane w leczeniu trudno gojących się ran. W niniejszym badaniu zastosowano prednizolon i takrolimus po jednostronnym zmniejszeniu piersi, w wyniku którego wyindukowano PZ. Może ono być bardzo poważnym powikłaniem operacji piersi. Należy podkreślić, że zastosowanie miejscowego ta-

królimusu może zmniejszyć potrzebę przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów (GKS), a tym samym minimalizować przede wszystkim działanie atrofogenne GKS^[12].

Próbuje się również wykorzystać 0,1% takrolimus w postaci preparatu złożonego wraz z 0,075% tazarotenenem, 20% kwasem azelainowym oraz 10% tlenkiem cynku do terapii ostudy^[13]. Obecnie najpopularniejszą metodą leczenia ostudy są preparaty zawierające glikokortykosterydy. Niemniej jednak powodują one, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii, nieodwracalne działania niepożądane, m.in. takie jak: zaniki skóry i zmiany naczyniowe (teleangiektazje). W niniejszych badaniach wykazano, że GKS mogą być skutecznie zastąpione przez takrolimus, co równocześnie minimalizuje ryzyko nieodwracalnych działań niepożądanych^[13].

Podsumowując, należy zauważyć, że takrolimus jest bardzo obiecującym lekiem do stosowania miejscowego w niwelowaniu działań niepożądanych po procedurach medycyny estetycznej. W wielu miejscach może zastępować glikokortykosterydy, które posiadają stosunkowo dużo nieodwracalnych działań niepożądanych. Jednocześnie można wykorzystać takrolimus w leczeniu m.in. zmian barwnikowych oraz prewencji/terapii blizn. Niemniej jednak działania te na obecnym etapie są off-label i wymagają potwierdzenia w liczniejszych, randomizowanych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo:

- Schutte-Nutgen K., Tholking G., Suwelack B., Reuter S. Tacrolimus – Pharmacokinetic Considerations for Clinicians. *Curr Drug Metab.* 2018;19(4):342-350. doi:10.2174/1389200219666180101104159.
- Nasr I.S. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2000 May;25(3):250-4.
- Cather J.C., Abramovits W., Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin.* 2001 Jan;19(1): 119-37.
- Guenther L., Lynde C., Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *J Cutan Med Surg.* 2019 Sep/Oct;23(4 suppl):27S-34S. doi: 10.1177/1203475419857668. Review.
- Mayba J.N., Gooderham M.J. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017 May/Jun;21(3):227-236. doi: 10.1177/1203475416685077. Epub 2016 Dec 27.
- Ohtsuki M., Morimoto H., Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *J Dermatol.* 2018 Aug; 45(8): 936-942. doi: 10.1111/1346-8138.14501. Epub 2018 Jun 21.
- Moody B.R., Sengelmann R.D. Topical tacrolimus in the treatment of bovine collagen hypersensitivity. *Dermatol Surg.* 2001 Sep; 27(9): 789-91.
- Menezes M.C.S., Vasconcellos L.S., Nunes C.B., Alberti L.R. Evaluation of the use of tacrolimus ointment for the prevention of hypertrophic scars in experimental model. *An Bras Dermatol.* 2019 Mar-Apr;94(2): 164-171. doi: 10.1590/abd1806-4841.20197490. Epub 2019 May 9.
- Berman B., Viera M.H., Amini S., Huo R., Jones I.S. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *J Craniofac Surg.* 2008 Jul;19(4):989-1006. doi: 10.1097/SCS.0b013e318175f3a7.
- Chen W., Zhou Y., Huang F.R., Luo D., Wang D.G. Preliminary study on the treatment of vitiligo with carbon dioxide fractional laser together with tacrolimus. *Lasers Surg Med.* 2018 Oct;50(8):829-836. doi: 10.1002/lsm.22821. Epub 2018 Apr 10.
- Sisti A., Sisti G., Oranges C.M. Effectiveness and safety of topical tacrolimus monotherapy for repigmentation in vitiligo: a comprehensive literature review. *An Bras Dermatol.* 2016 Apr;91(2):187-95. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164012.
- Doren ELI, Aya-ay M.L. Pyoderma gangrenosum following breast reduction: treatment with topical tacrolimus and steroids. *Aesthet Surg J.* 2014 Mar;34(3):394-9. doi: 10.1177/1090820X13520448. Epub 2014 Jan 21.
- Kirsch B., Hoesly P.M., Jambusaria A., Heckman M.G.I., Diehl N.N., Sluzevich J.C. Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Tazarotene, Azelaic Acid, Tacrolimus, and Zinc Oxide for the Treatment of Melasma: A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019 May;12(5):40-45. Epub 2019 May 1.

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

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

Mometazon w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry i innych dermatoz

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) od lat 50-tych XX wieku stanowią podstawową opcję terapeutyczną w leczeniu chorób skóry. Furoinian mometazonu (FM) to szeroko stosowany lek należący do grupy mGKS. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi znajduje on zastosowanie w terapii dermatoz glikokortykosterydozależnych, w tym łojotokowego zapalenia skóry. Ponadto dostępne są doniesienia wskazujące na możliwość aplikacji miejscowej furoinianu mometazonu w przypadkach liszaja trądzikowego, zespołu Sweeta, łysienia plackowatego, liszaja płaskiego, stulejki, naczynek powierzchownych, bielactwa, ostudy, skórnych odczynów białaczkowych w przebiegu zespołu Downa, świerzbiączki guzkowej, zmian wypryskowych, neurodermitu, a także w formie profilaktyki popromiennego zapalenia skóry.

Tak szeroka gama możliwości terapeutycznych FM wynika z działania leku: minimalizującego nasilenie odczynu zapalnego i dolegliwości świądowych, wazokonstrykcyjnego, antyproliferacyjnego, immunosupresyjnego oraz przeciwalergicznego. Niewątpliwą zaletą jest jednokrotna aplikacja preparatów w ciągu dnia oraz dostępność substancji czynnej w trzech postaciach: kremie, maści i roztworze, które można aplikować bezpośrednio na skórę gładką i owłosioną oraz na błony śluzowe. Wiąże się to ze zwiększeniem skuteczności terapii w związku z wpływem na adherence, czyli współpracę chorego, *com-*

pliance – przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz *persistence*, rozumiane jako wytrwałość pacjenta w kontynuacji leczenia.

Wprowadzenie

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) od lat 50-tych XX wieku stanowią podstawową opcję terapeutyczną w leczeniu chorób skóry. Furoinian mometazonu (FM) na rynku farmaceutycznym dostępny jest od roku 1987. Jest to szeroko stosowany lek należący do grupy mGKS. Zgodnie z klasyfikacją uwzględniającą okres dopuszczenia mGKS

do użytku, siłę działania i bezpieczeństwo stosowania, FM plasuje się obok budesonidu, alklometazonu, prednikarbatu, aceponianu metyloprednisolonu i propionianu flutikazonu w IV generacji^[1]. Amerykańska klasyfikacja według Bologna i wsp., uwzględniająca postaci farmakologiczne preparatów FM i ich stężenia, została przedstawiona w Tabeli 1. Zwraca uwagę znacznie niższa siła działania preparatów mometazonu w formie emulsji i kremu^[2].

Niewątpliwą zaletą furoinianu mometazonu jest jednokrotna aplikacja preparatów w ciągu dnia oraz dostępność substancji czynnej w trzech postaciach: roztworze, kremie i maści, które można aplikować bezpośrednio na skórę gładką i owłosioną oraz na błony śluzowe. Wiąże się to ze zwiększeniem skuteczności terapii w związku z wpływem na *adherence*, czyli współpracę chorego, *compliance* – przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz *persistence*, rozumiane jako wytrwałość pacjenta w kontynuacji leczenia.

Działanie miejscowe

FM wykazuje działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, przeciwalergiczne, wazokonstrykcyjne, antyproliferacyjne oraz minimalizujące odczucie świądu. Pierwsze, wczesne efekty zastosowania leku wynikają z rozwoju mechanizmów pozagenomowych, które prowadzą do nasilenia reakcji genomowych zachodzących w późniejszych etapach. Szczególnie istotna w aspekcie terapii zapalnych chorób skóry wydaje się zdolność mGKS do hamowania fosfolipazy A2, produkcji lipokortyny, wazokortyny i wazoregulin oraz wpływ na komórki nacieku zapalnego i wydzielanie mediatorów zapalnych (cytokin, interleukin: 1, 4, 5, 6, czynnika martwicy nowotworów- α)^[3]. Wykazano, że dzięki wyjątkowej budowie chemicznej, furoinian mometazonu posiada od 4 do 6 razy większą aktywność przeciwzapalną w po-

równaniu do miejscowo aplikowanego walerianu betametazonu, mGKS o podobnej sile działania^[4,5]. Ponadto stosowanie furoinianu mometazonu powodowało znacznie szybsze ustępowanie zapalnych zmian rumieniowych wywołanych promieniowaniem UV-B aniżeli preparaty zawierające dipropionian betametazonu (0,1%) oraz walerian betametazonu (0,1%)^[6].

Terapia mGSK dermatoz o nadmiernym wskaźniku proliferacji naskórka wymaga zahamowania mitoz, jednak często może prowadzić do atrofii, która jest poważnym działaniem niepożądanym tej grupy leków. Konieczne wydaje się więc sięganie po preparaty bezpieczne oraz osiągnięcie odpowiedniego efektu antyproliferacyjnego. Kersch i wsp. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z udziałem zdrowych uczestników, którzy przez 6 tygodni jednokrotnie w ciągu dnia na niezmienioną chorobowo skórę nakładali 0,1% furoinian mometazonu w maści. Efekt FM był porównywalny do stosowania dwa razy dziennie maści zawierających hydrokortyzon 0,1% lub prednikarbat 0,25%. Odstąpienie od aplikacji preparatów skutkowało powrotem grubości skóry do wartości wyjściowych po upływie 3 tygodni^[7]. Ciekawe wnioski wynikają z pracy Katz i wsp., którzy porównywali potencjał atrofogeny furoinianu mometazonu (maść 0,1%) oraz hydrokortyzonu (maść 1%). U 50 chorych z łuszczycą stosowanie badanych substancji wykazało większą skuteczność terapeutyczną FM przy minimalnym zaniku skóry, stwierdzonym na podstawie oceny wzrokowej dla obu substancji^[8]. Ponadto, mometazon w kremie po 4-12 tygodniach aplikacji miejscowej doprowadził do remisji klinicznej dermatoz wrażliwych na terapię mGKS u wszystkich osób objętych badaniem (n=33), powodując niewielki zanik skóry jedynie u 4^[9]. Di Nardo i wsp. opublikowali wyniki badań, w których porównywano wpływ różnych miejscowych glikokor-

tykosteroidów na grubość skóry oraz ustępowanie zmian o charakterze kontaktowego zapalenia skóry. 0,1% FM w postaci kremu wykazywał podobną skuteczność do kremu zawierającego klobetazon 0,05% oraz znacznie mniejszą w porównaniu do propionianu klobetazonu w kremie 0,05%^[10].

Działanie ogólne

Największą obawę wynikającą ze stosowania mGKS budzi ich absorpcja systemowa i supresja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA), zaangażowanej w regulację wielu procesów fizjologicznych, w tym metabolicznych, immunologicznych, neurologicznych, psychologicznych oraz związanych z prawidłową odpowiedzią organizmu na zagrożenie i stres^[11]. Z uwagi na lipofilny charakter FM i szczególną budowę chemiczną, związek ten posiada zdolność do przenikania przez naskórek i skórę właściwą, gdzie osiąga stężenia terapeutyczne i wykazuje aktywność biologiczną. Duże powinowactwo furoinianu mometazonu do receptora dla mGKS wpływa na minimalną absorpcję leku do krwioobiegu, co ogranicza ryzyko wystąpienia ogólnych działań niepożądanych^[12]. Ponadto na wysoki profil bezpieczeństwa FM wpływa jego szybki metabolizm wątrobowy^[13]. W wielu badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry oraz innymi dermatozami, którzy stosowali FM raz dziennie do 3. miesięcy, nie wykazano istotnego statystycznie obniżenia poziomu kortyzolu w surowicy^[12]. Higashi i wsp. wykazali, że furoinian mometazonu to lek o niewielkim potencjale wywoływania ogólnych działań niepożądanych. 5 zdrowych mężczyzn przez 5 kolejnych dni na 20 godzin nakładało na skórę górnej części tułowia FM pod opatrunkiem okluzyjnym. W dokonanych pomiarach laboratoryjnych nie stwierdzono

obniżenia surowiczego stężenia kortyzolu^[14]. Visscher i wsp. w przeprowadzonym randomizowanym badaniu z udziałem 12 mężczyzn w wieku 18-45 lat, którzy przez 30 dni stosowali maślan hydrokortyzonu oraz FM pod opatrunkiem okluzyjnym, wykazali dobrą tolerancję obu metod terapii oraz silniejszy, ale przejściowy efekt hamujący funkcjonowanie osi HPA przez furoinian mometazonu^[15]. Z kolei Kecskés i wsp. w podwójnie zaślepionym badaniu porównującym działanie aceponianu metyloprednizolonu i furoinianu mometazonu potwierdzili wysoką skuteczność obu preparatów w łagodzeniu zmian zapalnych oraz wykazali podobne ryzyko supresji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. W przypadku FM autorzy stwierdzili większą liczbę działań niepożądanych o charakterze miejscowym (zmiany zanikowe, nasilenie teleangiektazji)^[16]. Istotne wydaje się, że obserwowanemu w badaniach klinicznych zahamowaniu osi HPA przez FM, które oceniano laboratoryjnie pomiarami kortyzolu, nigdy nie towarzyszyły objawy takie jak zmęczenie, nudności, wymioty, utrata masy ciała^[12].

Możliwości zastosowania furoinianu mometazonu w dermatologii

Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS)

Łojotokowe zapalenie skóry to powszechnie występująca, przewlekła dermatoza, w przebiegu której dochodzi do remisji i nawrotów zmian. Kluczowe jest więc zastosowanie odpowiednio dopasowanej terapii i wdrożenie działań profilaktycznych. Leczenie powinno być ukierunkowane na łagodzenie objawów obiektywnych oraz subiektywnych, takich jak świąd i pieczenie. Substancje czynne, wchodzące w skład preparatów przeznaczonych do terapii ŁZS wykazują działanie przeciwgrzybicze, cytostatyczne, złuszczone i przeciwzapalne. Zgodnie z re-

komendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, miejscowe glikokortykosteroidy zalecane są w przypadkach znacznie nasilonych zmian zapalnych z towarzyszącym świądem i pieczeniem. Prowadzą do szybkiej poprawy klinicznej. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ich stosowanie powinno być dokładnie rozważone^[17,18].

Leczenie miejscowe preparatami w postaci szamponów, roztworów, płynów, żeli i kremów jest wystarczające w większości przypadków. Podkreśla się, że uzyskanie zadowalającego efektu terapeutycznego jest możliwe, gdy pacjent przestrzega zaleceń lekarskich i unika czynników zaostrzających zmiany chorobowe. Niewątpliwie na poprawę współpracy chorego ma dobór odpowiedniego podłoża, uwzględniający preferencje chorego oraz lokalizację zmian chorobowych^[19].

Badania naukowe wykazały, że furoinian mometazonu w roztworze 0,1% stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u chorych z ŁZS, szczególnie w leczeniu zmian w obrębie skóry owłosionej głowy. Warto podkreślić zalety stosowania tej formacji w tym wskazaniu. Do niewątpliwych korzyści należy łatwa, szybka i wygodna dla chorych aplikacja. Ponadto ta postać wymaga minimalnej konieczności manualnego rozprowadzenia preparatu i jest uznawana za „niebrudzącą”, co podkreśla wartość kosmetyczną roztworów. Dzięki specjalnej końcówce dozującej istnieje możliwość stosowania na okolicę zmienioną chorobowo substancji czynnej w pożądanej ilości. Charakter płynny roztworu pozwala na równomierną aplikację leku. Brak bezpośredniego kontaktu w trakcie nakładania leku wiąże się z minimalnym mechanicznym drażnieniem skóry. Dość istotna jest wysoka wydajność preparatu i płynące z niej korzyści ekonomiczne dla chorych. Niewątpliwie satysfakcja pacjentów z określonej metody leczenia wiąże się z większym przestrzeganiem zaleceń lekarskich

i tym samym zwiększa efektywność terapeutyczną.

Warto również podkreślić powierzchniowe działanie roztworów, znacząco ograniczające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych miejscowych glikokortykosteroidów oraz absorpcji systemowej. Zwraca się uwagę na działanie przeciwgrzybicze glikolu propylenowego, który stanowi jeden ze składników preparatu furoinian mometazonu w roztworze. Za skuteczność FM odpowiada efekt przeciwzapalny i łagodzący zaburzenia funkcjonowania bariery naskórkowej^[20-22].

W podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 54 pacjentów Hersle i wsp. wykazali, że w porównaniu do szamponu z ketokonazolem 2%, leczenie FM znacznie wcześniej pozwala obserwować poprawę kliniczną. Równocześnie wskazali, że mGKS jest skuteczniejszy w łagodzeniu objawów takich jak świąd, rumień lub złuszczenie^[23].

W przeprowadzonym przez Medansky`ego i wsp. randomizowanym badaniu klinicznym porównywano skuteczność FM oraz hydrokortyzonu. Wykazano, że po 22 dniach leczenia, zmiany rumieniowe i złuszczone były znacznie mniej nasilone u pacjentów stosujących mometazon. W ocenie lekarzy to FM wykazywał większą skuteczność wyrażoną odpowiednimi wskaźnikami poprawy i remisji wykwitów. Działania niepożądane (teleangiektazje, ścieńczenie skóry) odnotowano w przypadku obu grup chorych (dla furoinianu mometazonu u 6 z 59 pacjentów, dla hydrokortyzonu u 1 z 58 chorych)^[24].

Atopowe zapalenie skóry (AZS)

W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych wielokrotnie potwierdzono skuteczność FM w leczeniu zmian skórnych występujących w przebiegu atopowego zapalenia skóry^[25]. Islam i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie z udziałem 40. pacjentów z AZS. W grupie badawczej chorzy

jednokrotnie w ciągu dnia stosowali FM, grupa kontrolna aplikowała na zmienioną chorobowo skórę wazelinę białą. Po upływie 4 tygodni terapii u osób stosujących mometazon stwierdzono znaczącą poprawę kliniczną, ocenioną za pomocą wskaźnika nasilenia choroby SCORAD^[26]. Pei i wsp. oceniali skuteczność preparatów zawierających FM oraz propionianu flutikazonu w połączeniu z mokrymi opatrunkami u dzieci z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Wykazali, że stosowanie obu substancji prowadzi do poprawy klinicznej, a dołączenie mokrych opatrunków zwiększa skuteczność terapeutyczną, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie^[27]. Kapadia i wsp. potwierdzili skuteczność kliniczną, dobrą tolerancję i wysoki profil bezpieczeństwa preparatów FM w postaci kremu, maści i lotionu w leczeniu zmian wypryskowych u pacjentów pediatrycznych, w tym u niemowląt^[28]. Vernon i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania, do którego włączono 48 dzieci z rozpoznaniem AZS. Przez 6 tygodni uczestnicy stosowali miejscowo FM raz na dobę lub hydrokortyzon dwukrotnie w ciągu doby. Wykazano znacznie lepszą efektywność terapeutyczną preparatów mometazonu, szczególnie widoczną w przypadkach zmian obejmujących ponad 1/4 powierzchni ciała. W wykonanych pomiarach kortyzolu w surowicy chorych stosujących FM nie stwierdzono znaczących odchyleń od normy^[29]. Ponadto Khan i wsp. w badaniu porównującym skuteczność FM w leczeniu zmian atopowych oraz takrolimusu wykazali wysoką efektywność terapeutyczną obu preparatów^[30].

Łuszczyca

Furoinian mometazonu wykazuje skuteczność w leczeniu aktywnych zmian łuszczykowych oraz w formie terapii proaktywnej podtrzymującej remisję^[31]. Gual i wsp.

przeprowadzili wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie z udziałem chorych z łuszczyką skóry owłosionej głowy o umiarkowanym i łagodnym nasileniu. Stwierdzono, że pacjenci preferują stosowanie mometazonu w formie emulsji bezalkoholowej w porównaniu do żelu z kalcypotriolem i betametazonem. Ponadto u 95 pacjentów, aplikujących FM, stwierdzono mniejszą częstość występowania podrażnień skóry na palcach rąk, natomiast skuteczność terapii oraz poprawa jakości życia w obu grupach były porównywalne^[32]. FM w kremie wykazywał podobną skuteczność w ustępowaniu zmian łuszczykowych do dwukrotnie aplikowanego w ciągu dnia kremu z acetonidem triamcynolonu (0,1%) oraz znacznie lepszą poprawę kliniczną w stosunku do trzykrotnie stosowanego kremu z acetonidem fluocynolonu (0,025%)^[33]. Ponadto w przypadku leczenia zmian łuszczykowych skóry owłosionej głowy, FM w lotionie był bardziej skuteczny od stosowanych dwa razy dziennie lotionów zawierających walerian betametazonu (0,1%) lub acetonid triamcynolonu (0,1%)^[34, 35].

Kontaktowe zapalenie skóry

Furoinian mometazonu to mGKS o niewielkim potencjale sensytyzacji^[25]. Ponadto wykazuje skuteczność w leczeniu zmian o charakterze alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (*allergic contact dermatitis* (ACD)). Gradolfo i wsp. w randomizowanym zaślepionym badaniu z udziałem 129 pacjentów z rozpoznaniem ACD, w którym porównywali efektywność terapeutyczną FM w kremie oraz walerianu betametazonu w maści 0,1%, potwierdzili skuteczność obu preparatów bez statystycznej różnicy. Autorzy podkreślili zalety FM, do których należała konieczność aplikacji leku jeden raz na dobę, co wpływało na lepszą współpracę chorych oraz minimalizowało ryzyko rozwoju powikłań leczenia^[36].

Tab. 1. Amerykańska klasyfikacja według Bolognia i wsp., uwzględniająca postaci farmakologiczne preparatów FM i ich stężenia.

Klasa	Przykłady mGKS
Klasa I Ultrasilne	Propionian klobetazolu 0,05% żel, maść, krem, emulsja, areosol, szampon Dipropionian betametazonu 0,05% żel, maść Fluocinonid 0,1% krem Propionian halobetazolu 0,05% krem, maść
Klasa II Bardzo silne	Furoinian mometazonu 0,1% maść Amcinonid 0,1% maść Dipropionian betametazonu 0,05% krem, żel, maść, emulsja Propionian klobetazolu 0,05% płyn Fluocinonid 0,05% żel, maść, krem, roztwór Acetonid triamcinolonu 0,5% maść Halcyonoid 0,1% maść, krem, roztwór
Klasa III Bardzo silne	Amcinonid 0,1% krem, emulsja Acetonid triamcinolonu 0,1% maść, 0,5% krem Propionian flutikazonu 0,005% maść Dipropionian betametazonu 0,05% krem, emulsja
Klasa IV Średnio silne	Furoinian mometazonu 0,1% krem, emulsja Walerian hydrokortyzonu 0,2% maść
Klasa V Średnio silne	Dipropionian betametazonu 0,05% płyn Piwalan klotrolonu 0,1% krem Propionian flutikazonu 0,05% krem, emulsja Maślan hydrokortyzonu 0,1% maść, krem, emulsja Walerian hydrokortyzonu 0,2% krem Prednikarbat 0,1% maść, krem Acetonid triamcinolonu 0,025% maść, 0,1% emulsja
Klasa VI Słabe	Dipropionian alklometazonu 0,05% maść, krem Acetonid triamcinolonu 0,1% krem Dezonid 0,05% żel, krem, maść, emulsja
Klasa VII Słabe	Preparaty zawierające hydrokortyzon, deksametazon oraz prednizolon

Inne dermatozy

Furoinian mometazonu to lek osiągający skuteczność w leczeniu wielu chorób dermatologicznych. Na uwagę zasługuje zastosowanie FM u dzieci z liszajem twardzinowym w różnym stopniu zaawansowania. Kiss i wsp. przeprowadzili badanie wśród chłopców z odmianą *balanitis xerotica obliterans*, w którym porównywano efektywność terapeutyczną mometazonu z placebo stosowanym przez 5 tygodni, wykazując poprawę u chorych w grupie badawczej oraz pogorszenie zmian w grupie kontrolnej^[37]. Pileggi i wsp. podjęli próbę oceny skuteczności aplikacji mGKS przez 8 tygodni u chłopców ze

stulejką. Autorzy obserwowali całkowite ustąpienie zmian chorobowych u 88% objętych badaniem dzieci (49 z 56 chłopców)^[38]. Villanueva-Sánchez i wsp. opisali dobry efekt terapeutyczny u 54-letniej kobiety z rozległymi zmianami o morfologii liszaja płaskiego błony śluzowej jamy ustnej, u której przez 20 dni 3-krotnie w ciągu dnia zalecono stosowanie mometazonu^[39]. Sommer i wsp. zastosowali miejscowo mometazon u pacjentki z zespołem Sweet'a, u której zmiany chorobowe w postaci krost pojawiły się na skórze stóp i dłoni^[40]. Alam i wsp. wykazali, że u pacjentów z łysieniem plackowatym dołączenie do miejscowo aplikowanego furoinianu mometazonu maści zawierającej kalcypotriol

0,005% prowadzi do uzyskania lepszych efektów terapeutycznych niż stosowanie FM w monoterapii^[41]. Burch i wsp. opisali dwa przypadki noworodków z zespołem Downa, u których rozwinęły się skórne odczyny białaczkowe w postaci rozsianych krost. U jednego z nich zastosowanie mometazonu pozwoliło uzyskać poprawę kliniczną^[42]. W rekomendacjach dotyczących powikłań radioterapii, FM to lek zalecany w profilaktyce popromiennego zapalenia skóry, łagodzący świąd oraz uczucie dyskomfortu^[43]. Istnieją doniesienia o skuteczności mometazonu w leczeniu zmian bielactw u osób dorosłych^[44] i dzieci^[45]. Zastosowanie FM w terapii skojarzonej może prowadzić do ustępowania ostudy^[46].

Zastosowanie preparatów miejscowych furoinianu mometazonu u dzieci, kobiet w ciąży oraz w okresie laktacyjnym

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi furoinian mometazonu można stosować miejscowo u dzieci od drugiego roku życia^[47]. Lane w publikacji dotyczącej efektywności i bezpieczeństwa mGKS w leczeniu AZS u dzieci podkreślił minimalne ryzyko rozwoju miejscowych oraz ogólnych działań niepożądanych podczas terapii FM. Równocześnie zwrócił uwagę na konieczność jednokrotnej aplikacji leku w ciągu dnia, co wpływa na znaczące ograniczenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz poprawę współpracy pacjentów i ich rodziców^[48]. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych, do których włączono ponad 300 niemowląt i dzieci z atopowym zapaleniem skóry z zaleceniem stosowania FM w kremie 0,1% jeden raz dziennie, wskazywały na znacznie wyższą skuteczność terapeutyczną leku w porównaniu do dwukrotnej w ciągu dnia aplikacji 0,05% dipropionianu alklometazonu oraz 0,05% propionianu flutikazonu.

Lek należy do kategorii B. Ze względu na brak odpowiednich danych u kobiet w ciąży

i w okresie karmienia piersią można go stosować, gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Nie ustalono czy aplikowany miejscowo FM ulega systemowej absorpcji i sekrecji do mleka kobiecego. Dlatego w okresie laktacyjnym należy zachować szczególną ostrożność oraz rozważyć tymczasowe przerwanie karmienia piersią na czas terapii mGKS^[12,49].

Wnioski

Furoinian mometazonu to lek należący do grupy mGKS. Wykazuje działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, przeciwalergiczne, wazokonstrykcyjne, antyproliferacyjne oraz zmniejsza odczucie świądu. Lek znajduje zastosowanie w terapii wielu chorób skóry. Duże powinowactwo FM do receptora dla mGKS wpływa na minimalną absorpcję związku do krwioobiegu, co ogranicza ryzyko wystąpienia systemowych działań niepożądanych. Jednokrotna aplikacja leku w ciągu dnia oraz dostępność substancji czynnej w trzech postaciach: roztworze, kremie i maści wpływają na zwiększenie skuteczności terapii w związku z wpływem na współpracę chorego, przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz wytrwałość w kontynuacji leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Katsambas A., Lotti T., Dessinioti C., et al. (red.). European Handbook of Dermatological Treatments. Third Edition, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015; 1433-1443.
2. Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V. (red.). Dermatology. Third Edition. Saunders Elsevier; 2012; 2075-2088.
3. Jaworek A.K., Wojas-Pelc A. Znaczenie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. Część I. Farmacja współczesna 2017; 10: 91-99.
4. Shapiro E.L., Gentles M.J., Tiberi R.L. i wsp. 17-Heteroaryl esters of corticosteroids. 2. 11 beta -hydroxy series. J Med Chem 1987; 30: 1581-1588.
5. Popper T.L., Gentles M.J., Kung T.T. i wsp. Structure-activity relationships of a series of novel topical corticosteroids. J Steroid Biochem Mol Biol 1987; 27 (4-6): 837-843.
6. Bjerring P. Comparison of the bioactivity of mometasone furoate 0.1% fatty cream, betamethasone dipropionate 0.05% cream and betamethasone valerate 0.1% cream in humans inhibition of UV-B-induced inflammation monitored by laser doppler blood flowmetry. Skin Pharmacol 1993; 6 (3): 187-192.
7. Kerscher M.J., Hart H., Korting H.C. i wsp. In vivo assessment of the atrophogenic potency of mometasone furoate, a newly developed chlorinated potent topical glucocorticoid as compa-

- red to other topical glucocorticoids old and new. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 187-189.
8. Katz H.I., Prawer S.E., Watson M.J. i wsp. Mometasone furoate ointment 0.1% vs. hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. Atrophogenic potential. *Int J Dermatol* 1989; 28: 342-344.
 9. Kelly J.W., Cains G.D., Rallings M. i wsp. Safety and efficacy of mometasone furoate cream in the treatment of steroid responsive dermatoses. *Australas J Dermatol* 1991; 32 (2): 85-91.
 10. Di Nardo A., Giusti G., Mantovani L., et al. Inhibition of elicitation of contact dermatitis in humans by mometasone furoate: evaluation by means of 20-MHz B scanning associated with image analysis. *Dermatology* 1997; 195: 137-141.
 11. Nagalski A., Kiersztan A. Fizjologia i molekularny mechanizm działania glikokortykoidów. *Postepy Hig Med Dosw* (online), 2010; 64: 133-145.
 12. Spada F., Barnes T.M., Greive K.A. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):e168-e174.
 13. Molin S., Abeck D., Guilabert A. et al. Mometasone furoate: a well-established topical corticosteroid now with improved galenic formulations. *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.* 2013; 4: 184.
 14. Higashi N., Katagiri K. Percutaneous absorption of 0.1% mometasone furoate ointment fate, excretion and adrenocortical suppression. *Skin Res* 1990; 32 (3): 395-402.
 15. Visscher H.W., Ebels J.T., Roders G.A. i wsp. Randomised crossover comparison of adrenal suppressive effects of dermal creams containing glucocorticosteroids. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48 (2): 123-125.
 16. Kecskés A., Heger-Mahn D., Kuhlmann R.K. i wsp. Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal antiinflammatory activity. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 576-580.
 17. Baran E., Szepletowski J., Maleszka R. et al.: Łojotokowe zapalenie skóry i łupież: konsensus postępowania terapeutycznego. Wytyczne rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne. *Dermatol Klin* 2006; 8: 229-234.
 18. Buczek A., Wcisło-Dziadecka D., Sierant K., Brzezińska-Wcisło L. Co nowego w etiologii i terapii łojotokowego zapalenia skóry. *Post N Med* 2018; XXXI(1A): 49-54.
 19. Rathi S.K., D'Souza P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. *Indian J. Dermatol.* 2012; 57:251-259.
 20. Gip L., Lindberg L., Nordin P., et al. Clinical study of mometasone furoate cream 0.1% compared to hydrocortisone butyrate cream 0.1% in treatment of atopic and seborrheic dermatitis. *Today's Ther Trends*. 1990;8:21-34.
 21. Viglioglia P., Jones M.L., Peets E.A. Once-daily 0.1% mometasone furoate cream versus twice-daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses. *J Znt Med Res*. 1990;18:460-467.
 22. Cabrera H.N., Azulay R.D., Vega M.E. Single-blind efficacy and safety study in seborrheic dermatitis patients comparing once-daily applications of mometasone furoate lotion 0.1% and twice-daily applications of Betnovate® Lotion 0.1%. Data on file (186-121). Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey.
 23. Medansky R., Lepaw M., Shavin J., Zimmerman E., Jones M., Peets E. i wsp. Mometasone furoate cream 0.1% vs. hydrocortisone cream 1% in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 1992;3:125-128.
 24. Hersle K., Mobacken H., Nordin P. Mometasone furoate solution 0.1% compared with ketoconazole shampoo 2% for seborrheic dermatitis of the scalp. *Curr Ther Res Clin Exp* 1996 Jul; 57: 516-22.
 25. Prakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs*. 1998 Jan;55(1):145-163.
 26. Islam M.Z., Ali M.E., Wahab M.A., Khondker L., Siddique M. R. U. Efficacy of Topical Mometasone Furoate 0.1% Cream in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Medicine Today*, 2014; 26(1):36-40.
 27. Pei A.Y., Chan H.H., Ho K.M. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(4):343-348.
 28. Kapadia N., Ghouri S. Efficacy, safety and tolerability of mometasone furoate 0.1% cream, ointment and lotion in childhood eczema. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2008;18:93-96.
 29. Vernon H.J., Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:603-607.
 30. Khan A., Khondker L., Afroze D. Comparative efficacy of topical mometasone furoate 0.1% cream vs topical tacrolimus 0.03% ointment in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2014;24 (1):57-62.
 31. Nowicki N. red. Doświadczenia własne ośrodków klinicznych – furoinian mometazonu. *Medical Education* 2015, 1-16.
 32. Gual A., Pau-Charles I., Molin S. Topical treatment for scalp psoriasis: Comparison of patient preference, quality of life and efficacy for non-alcoholic mometasone emulsion versus calcipotriol/betamethasone gel in daily clinical practice. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):228-234.
 33. Medansky R.S., Bressnick R., Cole G.W., et al. Mometasone furoate ointment and cream 0.1 percent in treatment of psoriasis: comparison with ointment and cream formulations of fluocinolone acetonide 0.025 percent and triamcinolone acetonide 0.1 percent. *Cutis* 1988 Nov; 42: 480-485.
 34. Swinehart J.M., Barkoff J.R., Dvorkin D., et al. Mometasone furoate lotion once daily versus triamcinolone acetonide lotion twice daily in psoriasis. *Int J Dermatol* 1989 Dec; 28: 680-681.
 35. Vanderploeg D.E., Cornell R.C., Binder R., et al. Clinical trial in scalp psoriasis. Mometasone furoate 0.1% applied once daily vs betamethasone valerate lotion 0.1% applied twice daily. *Acta Ther* 1989 Apr; 15: 145-152.
 36. Grandolfo M., Vena G.A., Angelini G., Bianchi B. Mometasone furoate versus betamethasone valerate in the treatment of allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12(2):178-180.
 37. Kiss A., Csontai A., Pirot L., Nyirady P., Merksz M., Kiraly L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *Journal of Urology* 2001;165(1):219-220.
 38. Pileggi F. de O., Vicente Y.A. Phimotic ring topical corticoid cream (0.1% mometasone furoate) treatment in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2007;42(10):1749-1752.
 39. Villanueva-Sánchez F.G., Escalante-Macias L.H., Zambrano-Galván G., Cuevas-González J.C., Maya-García I.A. Liquefied buccal. Reporte de un caso y revisión de la literatura [Oral lichen planus. Case report and literature review]. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(4):424-430.
 40. Sommer S., Wilkinson S.M., Merchant W.J., Goulden V. Sweet's syndrome presenting as palmoplantar pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 2):332-334.
 41. Alam M., Amin S.S., Adil M., Arif T., Zahra F.T., Varshney I. Comparative Study of Efficacy of Topical Mometasone with Calcipotriol versus Mometasone Alone in the Treatment of Alopecia Areata. *Int J Trichology*. 2019;11(3):123-127.
 42. Burch J.M., Weston W.L., Rogers M., Morelli J.G. Cutaneous pustular leukemoid reactions in trisomy 21. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(3):232-237.
 43. Wong R.K., Bensadoun R.J., Boers-Doets C.B., et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2933-2948.
 44. Comparison of efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment and 0.1% mometasone furoate cream for adult vitiligo: A single-blind pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(5), AB159.
 45. Köse O., Arca E., Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat*. 2010;21(3):133-139.
 46. Godse K.V., Zawar V. Mometasone menace in melasma. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):324-326.
 47. Mometazon (furoinian mometazonu) (mometasone furoate). Dostępny w: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=567>.
 48. Lane A.T. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1997, 8(1), 24-27.
 49. Medansky R.S., Brody N.I., Kanof N.B. et al. Clinical investigations of mometasone furoate – a novel, nonfluorinated, topical corticosteroid. *Sem. Dermatol*. 1987; 6: 94-100.



lek. Tomasz Stein

dr n. med. Magdalena Jałowska

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

Zastosowanie leków recepturowych we współczesnej dermatologii

Obecny rynek apteczny daje nam szeroki wachlarz leków gotowych w składzie i ilości praktycznie w większości pokrywającej potrzeby pacjentów dermatologicznych. Obserwując ten intensywny wzrost oraz komercjalizację aptek można by przypuszczać, że z użycia zostaną wyparte leki recepturowe. Mimo ogromnego rozwoju koncernów farmaceutycznych, leki recepturowe nadal cieszą się popularnością w wielu gałęziach medycyny – ginekologii, pediatrii, laryngologii, a zwłaszcza dermatologii.

Zasada działania, podłoża

Skóra to duży sprawnie działający narząd, który można objąć terapią miejscową. Jej powierzchnia wynosi 1,5-2 m². Pasaż leków zawartych w podłożach odbywa się dwiema drogami: przez przydatki skóry i przez warstwę rogową naskórka. Większość substancji czynnych zatrzymywana jest w warstwie rogowej naskórka (na głębokości do 10 mikrometrów), część wnika do skóry

właściwej. Leki przenikające do głębszych warstw mogą ulegać resorpcji do naczyń chłonnych lub włosowatych albo mogą być pochłonięte przez histiocyty.

Przenikanie przez skórę leków miejscowych poza budową chemiczną leku i podłożem samego leku zależy od grubości i nawilżenia warstwy rogowej naskórka. Najłatwiej wnikają one z podszew stóp i płytek paznokciowych, najłatwiej z błon śluzowych, powiek, skóry twarzy oraz skóry moszny.

Ważną rolę w doborze składu leku recepturowego pełni podłoże. Wybór danego podłoża powinien być dostosowany do danego schorzenia, jak i konkretnego pacjenta. Zgodnie z zasadą w dermatologii – „tłuste na suche, mokre na mokre” u pacjentów np. z łuszczycą stosuje się podłoża o właściwościach lipofilowych – maści, kremy lipofilowe, pasty zapewniające głębokie wniknięcie składników aktywnych. W przypadku zmian wysiękowych i sączących sprawdzają się aerozole, opatrunki wilgotne. Dobór podłoża zależy również od obszaru ciała, na który chcemy zastosować dany preparat i tak np. na twarz najlepsze będą kremy, na kończyny i tułów maści i kremy, a na skórę owłosioną głowy żele i roztwory.

Zalety leków recepturowych

Skóra ma bardzo dobrze rozwinięty układ immunologiczny i tutaj na pierwszy plan wysuwa się zaleta leków recepturowych – zawierają one małą ilość składników w porównaniu do leków gotowych, nie zawierają substancji zapachowych, konserwantów, dodatkowych substancji pomocniczych, na które skóra może reagować odczynem zapalnym, nadwrażliwością, a jest to bardzo ważna kwestia jeśli chodzi o naruszoną barierę naskórkową z jaką mamy do czynienia u pacjentów dermatologicznych. Kolejnym plusem jest możliwość indywidualizacji terapii u poszczególnych pacjentów. W przypadku leku recepturowego lekarz ściśle określa skład danego preparatu, stężenie substancji czynnych odpowiednie do stanu zaawansowania i rodzaju zmian skórnych. Dzięki recepturze

można zastosować preparaty, których brak w asortymencie leków gotowych (np. popularna cygnolina stosowana w leczeniu łuszczycy), co jest kolejną zaletą preparatów robionych.

Wady leków recepturowych

Mimo wielu widocznych zalet dla lekarzy, a zwłaszcza dla pacjentów, leki recepturowe mają też swoje wady. Najważniejszą z nich jest ciężka do zachowania czystość mikrobiologiczna preparatów, co jest wynikiem braku konserwantów – przewrotnie wcześniej opisane jako zaleta. Dodatkowo należy je zużyć w jak najkrótszym czasie od sporządzenia, ze względu na krótką trwałość i przydatność do użycia. Kolejnym minusem jest nieakceptowalność kosmetyczna np. obecność tłustej warstwy na skórze i nieprzyjemny zapach, co wpływa na komfort psychiczny pacjenta. Wymóg otrzymania recepty na lek robiony może skłonić pacjenta do wyboru gotowego preparatu w aptece. Nie każdy pacjent ma szybki dostęp do apteki specjalizującej się w recepturze. Oczekiwanie na lek recepturowy opóźnia rozpoczęcie terapii.

Gotowe odpowiedniki leków recepturowych

Od kilku lat przemysł farmaceutyczny i kosmetologiczny odpowiada na zapotrzebowania konsumentów. Pacjenci zwracają uwagę na skład produktów, poszerzają wiedzę na temat konserwantów dodawanych do leków, potencjalnie karcynogennych lub toksycznych składników. Widzimy renesans czasami zapomnianych receptur. I tu konkretny

farmaceutyczne tworzą gotowe produkty będące odpowiednikami leków robionych. Preparaty gotowe poddawane są długotrwałym badaniom w aspekcie dyspersji składników i zgodności recepturowej. Gotowe preparaty mają właściwie dobrane podłoża, stabilne, które nie zmieniają aktywności zawartych w nich leków. Są akceptowalne kosmetycznie przez pacjentów i łatwe do stosowania, nanoszenia na skórę i rozprowadzania. Dostępne są od ręki w większości aptek, terapia może być rozpoczęta od razu po wizycie u specjalisty dermatologa. Gotowe leki recepturowe mają bardzo przystępną cenę dla chorego. Szeroki wachlarz produktów pozwala na wybór odpowiedniego preparatu dla danego pacjenta i jego problemu dermatologicznego. Jednym z pierwszych gotowych preparatów recepturowych jest maść Linomag – opracowana przez prof. Józefa Kubicza z Kliniki Dermatologii we Wrocławiu i dr Michała Misiaka z II Kliniki Chirurgii we Wrocławiu. Profesor Kubicz już w latach 50. badał właściwości olejów roślinnych, które to badania umożliwiły mu opracowanie receptury. Maść Linomag bazująca na oleju lnianym zalecana jest we wspomaganiu leczenia wyprysku, wyprzeniach, w stanach nadmiernej suchości, łuszczycy, zapaleniu skóry z podrażnienia. Maść Linomag może być stosowana zarówno u osób dorosłych, jak również u dzieci i niemowląt.

Na rynku dostępne są gotowe kremy recepturowe z witaminą A i E – kosmetyki do codziennej pielęgnacji skóry wrażliwej, suchej, często ulegającej podrażnieniom i z tendencją do nadmiernego rogowacenia.

Połączenie witaminy A+E z cholesterolem, który jest naturalnym składni-

kiem skóry, zapewnia natłuszczenie i nawilżenie. Cholesterol jest naturalnym składnikiem lipidów naskórka, stanowi komponent spoiwa wypełniającego przestrzenie międzykomórkowe w warstwie rogowej. Krem z cholesterolem działa wspomagająco u pacjentów cierpiących na atopowe zapalenie skóry. Przeznaczony jest do codziennej pielęgnacji i ochrony skóry suchej, wrażliwej z dużą skłonnością do podrażnień i nadmiernego złuszczenia naskórka. Podłoże cholesterolowe jest bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów, nie wchodzi w interakcje z innymi składnikami. Tworzy film okluzyjny.

W gotowych preparatach obecny jest również ichtiol. Pierwszy raz ichtiol został użyty w dermatologii w 1882 r. przez niemieckiego lekarza Paula Gersona Unnę. Naturalny ichtiol jest produktem destylacji łupków bitumicznych i sulfonowania destylatu. Obecnie w recepturze wykorzystuje się ichtiol syntetyczny, który powstaje poprzez sulfonowanie oleju lub jest mieszaniną tio kwasów. Ichtiol wykazuje działanie: przeciwzapalne, ściągające, przeciwłojotokowe, przeciwbakteryjne (wobec bakterii G-dodatnich). Preparat stanowi wsparcie dla skóry skłonnej do atopii, łagodzi też jej swędzenie.

W codziennej praktyce dermatologicznej często używany jest także kwas borny. W przyrodzie kwas borowy występuje pod postacią minerału – sassolinu. Wykazuje działanie lekko ściągające, wysuszające, antyseptyczne. Jest składnikiem gotowych kremów wspomagających leczenie stanu zapalnego skóry. Kwas borny ułatwia ziarninowanie. Połączenie kwasu bornego z witaminą A+E jest bardzo pomocne w leczeniu skóry podrażnionej.

W dermatologii bardzo często stosujemy produkty z mocznikiem. W swojej naturalnej postaci jest jednym ze składników odpowiedzialnych za prawidłowe nawilżenie skóry. Należy do grupy substancji określanych jako NMF. Mocznik w zależności od stężenia wykazuje działanie nawilżające 5-10%, w stężeniach 10-30% – rozrywa wiązania wodorowe keratyny, ułatwiając wnikanie w głąb skóry substancji aktywnych kosmetyków albo leków. W stężeniu powyżej 30% działa złuszcząco. W stężeniach 2-5% wykorzystywany jest w produktach do skóry atopowej, stosowanych również na twarz. W połączeniu z witaminą A+E w stężeniu 15% redukuje szorstkość skóry w okolicach z nadmiernym rogowaceniem – łokcie, kolana. W stężeniach 30% zalecany jest do stosowania na nadmierne rogowacenie na stopach.

Połączenie witaminy A+E z tormentiolem ma działanie przeciwzapalne i ściągające, łagodzi podrażnienia. Dodatkowo beżowa kolorystyka zmniejsza widoczność zmian rumieniowych na skórze. Dodatek tormentiolu normalizuje pracę gruczołów łojowych.

Leki recepturowe od wielu lat są ważnym ogniwem leczenia miejscowego chorób dermatologicznych. Ich receptury opracowane kilkanaście lat temu w dalszym ciągu są aktualne i wykorzystywane we współczesnej dermatologii. Gotowe preparaty recepturowe zapewniają pacjentowi szybki dostęp do tego rodzaju terapii.

Piśmiennictwo:

1. Baran W., Szepietowski J. Terapia w Dermatologii, PZWL, 2019.

2. Farmakopea Polska XI. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2017.

3. Farmakologia Danysza. Kompendium farmakologii i farmakoterapii, Andrzej Danysz i Włodzimierz Buczek, Edra Urban & Partner, Warszawa 2016.

4. Altmeyer P., Bergmeyer V., Wienand W.: Analysis of compound prescriptions by practicing dermatologists. A study of 72,615 prescriptions for patients insured by the North Rhine – Westphalia BKK. *Hautarzt* 1997, 48: 12-20.

5. Forslind B. A domain mosaic model of the skin barrier. *Acta Derm. Venerol.*, 1994, 74:1-6.

6. Bartkiewicz P., Adamski Z. Znaczenie ichtiolu we współczesnej dermatologii – przegląd literatury. *Derm. Prakt.* 2013, 5:19-24.

7. Celleno L. Topical urea in skincare: A review *Dermatol Ther.* 2018,31.

8. Mont M., Motta S.: Topical preparations and vehicles. W: *European handbook of dermatological treatments* (red. A.D. Katsambas T.U. Lotti) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1999.

9. Maść na wszystko. *Gazeta.pl Wrocław*, 2005-05-18.

10. Olek-Hrab K., Adamski Z. Zewnętrzne zastosowanie witaminy A i E w dermatologii. *Dermatologia praktyczna*, 2019;6: 43-47.

dr n. med. Piotr Bera, spec. chirurgii ogólnej i naczyniowej

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Poznaniu
Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Angiologii w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Teleangiektazje, skleroterapia, kompresjoterapia. Zastosowanie materiałów uciskowych we flebologii estetycznej

Kompresjoterapia to oddziaływanie na tkanki kończyn górnych i dolnych ciśnieniem generowanym przez odpowiednio dopasowane materiały uciskowe w celu uzyskania działania profilaktycznego, jak i leczenia chorób układu żylnego oraz limfatycznego. Doświadczenia zdobyte przez klinicystów stosujących kompresję na przestrzeni wieków decydują o zasadności wdrażania tej terapii w nowoczesnych schematach leczniczych.

Obecnie kompresjoterapia stanowi podstawową metodę postępowania w łagodzeniu objawów, leczeniu przewlekłej niewydolności żylnych oraz owrzodzeń żylnych kończyn dolnych. Jest niezwykle istotnym elementem terapii zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, której celem jest uniknięcie objawów zespołu pozakrzepowego, a w sytuacji jego wystąpienia pozwala zredukować jego następstwa. W przypadku obrzęku limfatycznego redukcja obwodu kończyny uzyskana dzięki zastosowaniu technik drenażu limfatycznego może być utrzymana tylko dzięki regularnemu stosowaniu materiałów kompresyjnych. Materiały uciskowe w postaci pończoch lub bandaży są zalecane jako opatrunki stanowiące integralną część zabiegów, których celem jest leczenie czy też poprawa kosmetyki w przebiegu niewydolności żylnych na każdym z klinicznych etapów choroby – od C1 do C6 wg klasyfikacji CEAP.

Mimo braku twardych danych wynikających z badań randomizowanych, które wyjaśniałyby mechanizmy spodziewanych, korzystnych wyników wdrażania kompresji, znajduje ona zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Słuszność takiego postępowania potwierdzają pojedyncze badania kliniczne oraz opinie specjalistów.

Teleangiektazje, czyli pajęczki naczyniowe stanowią jedno z podstawowych zagadnień flebologii estetycznej. Są to zmiany dotyczące naczyń żylnych zlokalizowanych anatomicznie śródskórnym i tuż pod skórą. Są one wyraźnie widoczne na skórze (tele – widoczne na odległość; angio – naczynie; ektazja – poszerzenie). W zależności od rozmiarów mówimy o teleangiektazjach – średnica od 0,1 mm do 0,4 mm lub wenulektazjach – średnica >0,4 mm do 1 mm oraz o żyłach siatkowatych o średnicy od 1 mm do 3 mm. Kolor omawianych naczyń zależy od głębo-

kości położenia w stosunku do powierzchni skóry, średnicy oraz połączenia z naczyniem odżywczym determinującym objętość przepływającej krwi. Ze względu na przyczynę powstawania wyróżnia się cztery rodzaje teleangiektazji:

1. Samoistne – barwa szkarłatna, brak naczynia odżywczego.
2. Izolowane – ich pojawienie się nie jest związane z niewydolnością żylną, zwykle posiadają naczynie odżywcze.
3. W przebiegu niewydolności żyłnej – towarzyszą zwykle niewydolnym dopływom głównych pni, posiadają niewydolną żyłę odżywczą.
4. Wtórne – pojawiają się po wcześniejszych zabiegach na układzie żylnym lub w następstwie urazów, ich pojawianie się nie jest w pełni wyjaśnione.

Pajęczki naczyniowe odbierane przez pacjentki jako niedoskonałość skóry stanowią przyczynę poszukiwania pomocy w gabinetach flebologicznych czy medycyny estetycznej. Czy można jednak traktować ten objaw wyłącznie jako kwestię izolowanej niedoskonałości naczyń skóry? Biorąc pod uwagę przyczyny powstawania powyższych zmian, objawy kliniczne zgłaszane przez pacjentki oraz wspólny cel pacjenta i lekarza, czyli jak najlepszy efekt kosmetyczny po zastosowanym leczeniu, zawsze należy myśleć o pajęczkach jak o pierwszych symptomach przewlekłej niewydolności żyłnej. Ustalając przyczynę pojawiania się pajęczek istotny jest wywiad nakierunkowany na konkretne dolegliwości o charakterze bólu, wzmożonego ucieplenia skóry, czy bardziej nasilonych objawów typowych dla przewlekłej niewydolności żyłnej w bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych. Zgłaszane przez pacjentki dolegliwości są kojarzone z widocznymi na skórze zmianami, jednak w 30% przypadków, objawy te są następstwem przewlekłej niewydolności żyłnej w bardziej zaawanso-

wanym stadium, a pajęczki naczyniowe są tylko „wierzchołkiem góry lodowej”. Należy zwrócić uwagę na możliwy, dominujący wpływ hormonów (estrogen i progesteron) – ich wahania podczas cyklu miesięcznego w czasie lub po ciąży, czy też ich stosowanie w ramach doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej. Podatność ściany żyłnej na działanie hormonów jest obserwowana na poziomie klasy C1 przewlekłej niewydolności żyłnej i tłumaczy zdecydowanie częstsze pojawianie się tego problemu wśród kobiet. Badanie ultrasonograficzne z zastosowaniem podwójnego obrazowania oraz funkcji Dopplera powinno być za każdym razem pierwszym krokiem w celu ustalenia potencjalnej przyczyny powstawania pajęzków naczyniowych. Ocenie należy poddać zarówno układ żylny głęboki, jak również naczynia układu powierzchownego oraz żyły przesywające, poszukując cech niewydolności. Spływ krwi z teleangiektazji następuje do żyły odpiszczelowej, żyły odstrzałkowej, żyły przednio-bocznej uda, żyły okalającej biodro powierzchownej oraz do żył sromowych zewnętrznych i tylnych przyśrodkowych. Kolejnym krokiem dopełniającym diagnostykę ultrasonograficzną jest próba odnalezienia naczynia odżywczego w tkance podskórnej dzięki zastosowaniu głowicy liniowej o częstotliwości 16 MHz-20 MHz. Według wielu autorów rozpoznanie niewydolności w zakresie wyżej wymienionych układów jest niezwykle istotne i determinuje kolejne kroki terapeutyczne, kierując w pierwszej kolejności działania na leczenie niewydolności „wyższych” pięter układu żylnego. Jak już zaznaczono, szacuje się, że niewydolność układu powierzchownego lub żył przesywających można rozpoznać u 30% pacjentek zgłaszających się z powodu „defektu kosmetycznego”.

W leczeniu „pajęzków naczyniowych” należy rozważyć kilka metod leczenia, rozpoczynając od najmniej inwazyjnej. Wśród uznanych, skutecznych metod leczenia wy-

Aries
VITALITY TEXTILES

Imię i nazwisko, wiek chorego _____

rozmiar _____ kolor _____

Avicenum 140

☐ 1. klasa kompresji 18-21 mmHg

PODKOLANÓWKI ☐

RAJSTOPY ☐

POŃCZOCHY ☐

Avicenum 140 www.avicenum.eu

Avicenum 360 / 520

☐ 2. klasa kompresji (380) 23-32 mmHg ☐ 3. klasa kompresji (520) 34-46 mmHg

PODKOLANÓWKI ☐ **POŃCZOCHY** ☐

czubek zamknięty czubek otwarty ☐ czubek zamknięty czubek otwarty ☐

RAJSTOPY ☐ **MONOPOŃCZOCHA** ☐

Avicenum 360 / 520 PRAWA ☐ LEWA ☐

Rozmiar		Obwód w punktach					
nowy	stary	S	M	L	XL	XXL	
1	2	20-24	25-27	30-32	33-35	38-40	
2	3	24-27	27-29	30-32	33-35	38-40	
3	4	27-29	30-32	33-35	36-38	40-42	

Długość		Długość	
nowy	stary	normal	long
1	2	40-42	42-44
2	3	42-44	44-46
3	4	44-46	46-48

ROZMIAR

Obwód nogi w punkcie:											
nowy	stary	a	b	b1	c	d	e	f	g	h	t
S-	1	19-25	20-25	25-30	32-38	31-37	33-39	37-42	42-53	100	70
S	1	19-25	20-25	25-30	32-38	31-37	33-39	37-42	42-53	100	70
S+	1+	19-25	20-25	25-30	32-38	31-37	33-39	37-42	42-53	100	70
M-	2-	22-28	23-28	28-33	35-41	34-40	36-42	40-48	47-57	110	80
M	2	22-28	23-28	28-33	35-41	34-40	36-42	40-48	47-57	110	80
M+	2+	22-28	23-28	28-33	35-41	34-40	36-42	40-48	47-57	110	80
L-	3-	25-31	26-31	31-36	38-44	37-43	39-45	45-53	52-62	120	90
L	3	25-31	26-31	31-36	38-44	37-43	39-45	45-53	52-62	120	90
L+	3+	25-31	26-31	31-36	38-44	37-43	39-45	45-53	52-62	120	90
XL-	4-	28-34	29-32	34-39	41-47	40-46	42-48	49-57	57-67	130	100
XL	4	28-34	29-32	34-39	41-47	40-46	42-48	49-57	57-67	130	100
XL+	4+	28-34	29-32	34-39	41-47	40-46	42-48	49-57	57-67	130	100
XXL	5	31-37	32-35	37-42	44-50	43-49	45-51	57-65	67-77	150	120

Długość		Długość	
nowy	stary	normal	long
1	2	40-42	42-44
2	3	42-44	44-46
3	4	44-46	46-48

PUNKTY MIERZENIA

a - obwód stopy
b - obwód nad kostką
b1 - obwód 10 cm nad kostką
c - obwód łydki
d - obwód pod kolanem
e - obwód nad kolanem
f - obwód uda (środek uda)
g - obwód uda (ok. 5 cm. poniżej kroku)
h - obwód boku
t - obwód pasa
A-D - długość nogi od pięty do obwodu D
A-G - długość nogi od pięty do obwodu G

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

różnic można przeskórne zabieg z użyciem lasera oraz bardziej inwazyjną metodę – skleroterapię. Celem skleroterapii jest wpływ środka obliterującego na śródbłonek zmniejszonego naczyń. Wywołanie przejściowego stanu zapalnego, obrzęku komórek i w końcowym etapie włóknienie i zanik naczyń. Ten idealny schemat przebiegu leczenia nie zakłada powstania zakrzepicy w leczonych naczyniach. Ten cel osiąga się dzięki zastosowaniu technik opróżniających naczynie z krwi przed podaniem sklerozantu oraz utrzymanie możliwie małego światła naczyń w trakcie początkowego etapu bezpośrednio po zabiegu, co można uzyskać stosując ucisk za pomocą terapii kompresyjnej. Głównym celem stosowania pozabiegowej kompresjoterapii jest:

- uzyskanie jak najlepszego efektu kosmetycznego – skuteczne zamknięcie naczyń,
- uniknięcie wystąpienia niepożądanych objawów (przebarwienia skóry, zakrzepica w obliterowanym naczyniu),
- profilaktyka przeciwzakrzepowa.

Dane uzyskane z prac nad wpływem kompresjoterapii na układ żylny i na mikrokrążenie skórne oraz prace porównujące efekty skleroterapii z brakiem kompresji, które stanowiły podstawę do umieszczenia leczenia uciskiem w zaleceniach wielu towarzystw naukowych w tym *American Venous Forum*, *Society for Vascular Surgery*, *American College of Phlebology*. Nadal jednak istnieją niewyjaśnione do końca problemy związane ze stosowaniem terapii uciskowej. Najważniejsze z nich to rodzaj materiału uciskowego – pończochy czy opaski elastyczne, stopień ucisku, czas zalecanej kompresji, konieczność stosowania dodatkowych, punktowych opatrunków w miejscach wykonanej skleroterapii. Artykuły zawarte w bazie PubMed opublikowane w ostatnich latach próbują wyjaśniać te wątpliwości. Na podstawie prac porównujących wyniki skleroterapii pod względem efektu kosmetycznego oraz wystąpienia działań niepożądanych postuluje się stosowanie gotowych do użycia materiałów uciskowych w postaci pończoch zamiast sto-

sowania opasek, ze względu na trudną do przewidzenia siłę ucisku pod opaską elastyczną oraz powstawanie obszarów o różnej sile ucisku. Oceniano wpływ stopnia kompresji na redukcję występowania przebarwień i mattingu oraz znaczenie stosowania opatrunków uciskowych w uzyskaniu ostatecznego korzystnego efektu terapeutycznego. Uzyskane dane wskazywały na zdecydowanie lepszy efekt skleroterapii wspartej terapią uciskową ze wskazaniem na większą skuteczność przy stosowaniu II klasy kompresji (23-32 mmHg) w porównaniu z I klasą (18-21 mmHg). W jednym z badań uzyskano lepszy efekt kosmetyczny w postaci mniejszej liczby przebarwień w następstwie stosowania pończoch z I klasą ucisku przez 3 tygodnie w stosunku do pończoch II klasy ucisku stosowanych przez tydzień. W odniesieniu do pojawiania się zmian zakrzepowych w obliterowanych naczyniach również korzystne jest zalecanie kompresji, zamiast jego brak, jak również zastosowanie wyższej, tj. II klasy kompresji. W odniesieniu do czasu zalecanej kompresji terapia długoterminowa (kilkanaście dni do kilku tygodni) przynosi lepsze efekty terapeutyczne oraz zmniejsza ryzyko powikłań w stosunku do terapii krótko terminowej (kilka dni). Obecny stan wiedzy na temat wpływu kompresji na efekt skleroterapii nie jest kompletny, wymagane są dalsze, dobrze zaprojektowane badania, które pozwolą uporządkować zalecenia.

Jak wynika z przedstawionych badań jako opatrunki kompresyjne po skleroterapii zalecane są materiały I i II klasy ucisku. W celu uzyskania jak najlepszych efektów istotny jest właściwy dobór wielkości stosowanej pończochy. Bardzo wygodna pod tym względem, jak również z uwagi na wysoką jakość materiału, jest linia produktów *Avicenum* firmy Aries. Produkty z tej linii oferują komfort wyboru w zakresie trzech długości pończoch lub rajstop. Po ustaleniu klasy ucisku, bardzo dużym ułatwieniem przy wyborze pończochy są gotowe tabele rozmiarów

zawierające pomocne schematy. Powyżej tabela opisująca produkty uciskowe z linii *Avicenum*.

Najlepiej dobrane pod względem klasy ucisku i rozmiaru materiały uciskowe nie działają, jeżeli nie są noszone. Z tego powodu najważniejsze jest wytłumaczenie celowości kompresjoterapii oraz uzyskanie pełnej akceptacji ze strony pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. M. Kielar, M. Noszczyk; Teleangiektazje. W: Chirurgia tętnic i żył. W. Noszczyk (red.), PZWL.
2. A. Jawień, M.T.Szewczyk; Kompresjoterapia.
3. Goldman M.P. Sclerotherapy: Treatment of varicose and telangiectatic leg veins. 2nd ed. Mosby-Year Book, St Louis 1995:1-519.
4. P.D.C. Smitha; Mikrokrążenie w chorobach żył.
5. A. Sieroń, L. Cierpka, Z. Rybak, A. Stanek; Podręcznik angiologii.
6. Fedor Lurie MD, PhD Brajesh K. Lal MD Pier Luigi Antignani MD John Blebea MD, MBA Ruth Bush MD, JD, MPH Joseph Caprini MD Alun Davies MD Mark Forrestal MD Glenn Jacobowitz MD Evi Kalodiki MD Lois Killewich MD Joann Lohr MD Harry Ma MD Giovanni Mosti MD Hugo Partsch MD Thom Rooke MD Thomas Wakefield MD; Compression therapy after invasive treatment of superficial veins of the lower extremities: Clinical practice guidelines of the American Venous Forum, Society for Vascular Surgery, American College of Phlebology, Society for Vascular Medicine, and International Union of Phlebology Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders Volume 7, Issue 1, January 2019, Pages 17-28.
7. M. Kielar; Metody leczenia teleangiektazji. W: Chirurgia po Dyplomie 2013; 8 (2): 25-31.



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

Katedra i Klinika Dermatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski
Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Połączenie kwasu fusydowego z betametazonem w wybranych schorzeniach dermatologicznych

Zakażenia skóry i tkanek miękkich należą do najczęstszych chorób spotykanych w codziennej praktyce dermatologicznej. Zazwyczaj mają one łagodny przebieg i w większości przypadków leczenie miejscowe antybiotykiem lub połączeniem antybiotyku z glikokortykosteroidem jest leczeniem z wyboru. Ma to udowodnioną skuteczność i zapobiega wystąpieniu działań niepożądanych związanych z terapią ogólną^[1].

Wprowadzenie

Większość infekcji bakteryjnych skóry leczona jest za pomocą miejscowej antybiotykoterapii (w postaci maści lub kremu). Postępowanie takie ma wiele korzyści: lek stosowany jest tylko w miejscu zakażenia, co jest bezpieczniejsze w porównaniu do leczenia ogólnego.

Kwas fusydowy

Wśród wielu antybiotyków stosowanych miejscowo jednym z najczęściej wybieranych jest kwas fusydowy, wyizolowany po raz pierwszy w 1960 r. z pleśni *Fusidium coccineum*^[6,9]. W formie tabletek został on wprowadzony w 1962 r., a jako zawiesina w 1963 r. Dwa lata później, bo w 1965 r. kwas fusydo-

wy stał się dostępny w formie maści, a zastosowanie kremu było możliwe od 1982 r. Antybiotyk jest dobrze rozpuszczalny zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach. Jego działanie polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych, poprzez połączenie z czynnikiem elongacji G (ang. *elongation factor* G, EF-G). EF-G jest odpowiedzialny za wydłużanie syntezy łańcucha peptydowego, zatem połączenie z nim powoduje zatrzymanie syntezy białek, a co za tym idzie śmierć komórki.

W niższych stężeniach kwas fusydowy wykazuje działanie bakteriostatyczne, a w wyższych bakteriobójcze^[9]. Efekt bakteriostatyczny polega na hamowaniu syntezy protein bakteryjnych w rybosomach, prowadząc do uszkodzenia ich ściany komórkowej. Stężenia na poziomie 0,03-0,12 mg/ml niemal całkowicie hamują wzrost szczepów *S. aureus*.

Spektrum działania leku jest wąskie i obejmuje szczególnie szczepy: *Staphylococcus aureus*, zarówno metycylinowrażliwe (MSSA), jak i metycylinooporne (MRSA), paciorkowce (*Streptococci spp.*), *Corynebacteria spp.*, *Neisseria spp.* (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *Fucibet Lipid: Propionibacterium acne*) niektóre szczepy bakterii *Clostridium spp.* i *Bacteroides spp.*^[6]. W leczeniu najczęściej stosuje się miejscową drogę podawania. Jest to korzystne ze względu na działanie leku jedynie w miejscu podania oraz ograniczenie powstawania oporności krzyżowej. Kwas fusydowy jest dobrze tolerowany, rzadko powoduje podrażnienie skóry po podaniu miejscowym. Antybiotyk jest mniej alergenny w porównaniu do innych antybiotyków np. z grupy aminoglikozydów (tj. neomycyny). Częstość wystąpienia alergii kontaktowej po zastosowaniu neomycyny to 1,0-1,4%^[15]. W przeciwieństwie do neomycyny czy gentamycyny nie powoduje ryzyka alergii krzyżowych na inne antybiotyki stosowane miejscowo^[6]. Szczególne znaczenie ma to w przypadku pacjentów z przewlekłymi dermatozami (np. atopowe zapalenie skóry, alergiczny wy-

prysk kontaktowy, wyprysk zastoinowy). W tej grupie pacjentów stwierdza się wyższe niż w populacji zdrowej ryzyko do wywołania alergii kontaktowej na neomycynę^[15,16].

Kwas fusydowy stosowany miejscowo osiąga stężenie terapeutyczne również w głębszych warstwach skóry właściwej, penetruje do tkanki podskórnej, także przez skórę nieuszkodzoną, osiągając stężenie terapeutyczne na poziomie nieosiągalnym dla słabiej penetrujących antybiotyków miejscowych, takich jak mupirocyna czy gentamycyna^[2,6]. Szczególnie przydatne jest to w leczeniu takich dermatoz jak: zapalenie mieszków włosowych, figówka oraz zanokcica, gdzie zakażenie toczy się w głębszych warstwach skóry. Wchłanianie kwasu fusydowego przez skórę nieuszkodzoną w badaniu na zwierzętach wynosiło 1,3%^[10]. Penetracja kwasu fusydowego do miejsc zmienionych chorobowo jest porównywalna z miejscowymi kortykosteroidami^[18].

Oporność

Narastająca antybiotykooporność stanowi istotny problem współczesnej medycyny^[3]. Aby zminimalizować jak najbardziej ryzyko oporności powinno stosować się antybiotyki o jak najwęższym spektrum działania. Wąskie spektrum działania kwasu fusydowego minimalizuje ryzyko występowania oporności^[6,9]. Większość zakażeń skóry wywołana jest przez *S. aureus*, zatem stosowanie antybiotyków o szerszym spektrum działania w tego typu zakażeniach wydaje się nieuzasadnione. W Europie oporność na kwas fusydowy jest niska i wynosi ok 1-2%^[6,9], jednak w zależności od lokalizacji rozpowszechnienie *S. aureus* opornego na kwas fusydowy (FRSA) wynosi od 0,3 do 52,5%^[7]. Oporność na kwas fusydowy wg danych literaturowych jest większa u pacjentów z przewlekłymi chorobami skóry ze względu na częstsze stosowanie antybiotykoterapii miejscowej w tej grupie chorych. W celu ograniczenia rozprzestrzeniania się

oporności zaleca się przestrzeganie czasu leczenia, który wynosi maksymalnie 14 dni^[5]. Mechanizm oporności na kwas fusydowy polega głównie na powstawaniu zmian w obrębie białka EF-G. Wykryto pięć genów oporności: fusA, fusB, fusC, fusD i fusE^[6].

Nie wykazano występowania oporności krzyżowej pomiędzy kwasem fusydowym i innymi antybiotykami. Prawdopodobną przyczyną jest fakt, że kwas fusydowy należy do grupy własnej, a jego struktura chemiczna jest odmienna od innych klas antybiotyków, jak np. β -laktamy, aminoglikozydy czy makrolidy^[9].

Wstępne wyniki badań wykazują również, że kwas fusydowy może rozpuszczać biofilm gronkowców, co jest pomocne w leczeniu nawracających lub uporczywych infekcji bakteryjnych^[20].

Preparat złożony (kwas fusydowy z walerinianem betametazonu)

Zaletą kwasu fusydowego jest występowanie w preparatach złożonych w połączeniu z glikokortykosteroidami^[3]. Na polskim rynku dostępne są preparaty zawierające kwas fusydowy w połączeniu z hydrokortyzonem lub walerinianem betametazonu^[6,17]. Takie połączenie jest szczególnie wskazane w przypadku wtórnych zakażeń skóry ze względu na dodatkowe właściwości przeciwpalne, przeciwalergiczne, przeciwświądowe, obkurczające naczynia. 0,1% walerinian betametazonu jest glikokortykosteroidem charakteryzującym się średnio silnym działaniem według klasyfikacji amerykańskiej^[2]. Klasyfikacja europejska umieściła preparat 0,1% walerinianu betametazonu w klasie III, należącej do silnie działających glikokortykosteroidów^[3]. Wchłanianie przez nieuszkodzoną skórę wynosi ok. 10%^[10]. Wiele badań potwierdza skuteczność leczenia skojarzonego w zakażonym atopowym zapaleniu skóry, dodatkowo pokazujące wyższość skojarzenia kwasu fusydo-

wego z kortykosteroidem niż z innymi antybiotykami. Leczenie takie jest bezpieczne i może powodować jedynie łagodne skutki uboczne^[17, 21].

Podłoże

Dla osiągnięcia dobrego efektu terapeutycznego oraz lepszej współpracy z pacjentem ważny jest również odpowiedni dobór podłoża preparatu^[3]. W ostatnim czasie nowością na rynku jest połączenie kwasu fusydowego z betametazonem w kremie lipidowym. Korzyści z takiego podłoża mogą odnieść szczególnie pacjenci wymagający dodatkowego nawilżenia skóry w przebiegu chorób takich jak np. wyprysk przewlekły lub AZS. Podłoże kremu zawierającego walerinian betametazonu z kwasem fusydowym zostało wzbogacone w lipidy, które poprawiają nawilżenie skóry i wzmacniają barierę naskórkową, której defekt jest jednym z elementów patogenezы AZS. Krem lipidowy zapewnia efekt okluzji podobny do maści, jednak bez pozostawienia tłustej warstwy^[6]. Może zwiększyć penetrację leku oraz zapewnić lepszą współpracę z pacjentem^[6].

Duże, wieloośrodkowe badanie kliniczne porównało skuteczność oraz bezpieczeństwo połączenia: kwas fusydowy+betametazon w podłożu będącym kremem lipidowym w porównaniu do kwasu fusydowego z betametazonem na klasycznym podłożu. Skuteczność obu preparatów była taka sama przy bardziej komfortowym i akceptowalnym przez pacjentów działaniu w przypadku lipokremu^[17].

Zastosowanie

Kwas fusydowy stosowany jest zarówno w pierwotnych, jak i wtórnych zakażeniach skóry. Gdy do nadkażenia bakteryjnego dochodzi na podłożu zmienionej chorobowo skóry zaleca się stosowanie preparatu złożonego z glikokortykosteroidem^[2].

Pierwotne zakażenie skóry

Bakterie Gram-dodatnie mogą powodować następujące zakażenia skóry:

- zapalenie mieszków włosowych,
- czyraki,
- zanokcica bakteryjna,
- liszajec zakaźny.

Liszajec zakaźny jest chorobą występującą w dwóch odmianach: forma pęcherzowa i niepęcherzowa^[1,3]. Częstsza w praktyce klinicznej jest forma niepęcherzowa, będąca konsekwencją zakażenia *S. pyogenes*, *S. aureus* lub zakażenia mieszanego. Choroba najczęściej zajmuje twarz, w szczególności okolice jamy ustnej i nosa. Odmiana pęcherzowa liszajca zakaźnego jest wywołana przez toksyny *Staphylococcus aureus* i często zajmuje tułłów, pośladki i okolice wyprzeniowe^[1]. Zgodnie z obowiązującymi standardami, na podstawie danych zgromadzonych przez przegląd *Cohrane*, w liszajcu zakaźnym udowodniono przewagę antybiotykoterapii miejscowej nad ogólną^[4]. Jednym z zalecanych antybiotyków miejscowych jest kwas fusydowy w monoterapii stosowany dwa razy dziennie przez 7-12 dni^[1,4]. Kolejnym zakażeniem skóry, w którym skuteczny jest kwas fusydowy, jest zapalenie mieszków włosowych. Choroba najczęściej jest wywoływana również przez *S. aureus*. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry odmianą choroby jest wypryskowe zapalenie skóry brody^[3]. W leczeniu oprócz antybiotyku ogólnego lub miejscowego obejmującego swoim spektrum *S. aureus* przy nasilonym stanie zapalnym, stosuje się miejscowy glikokortykosteroid.

Wtórne zakażenie skóry

Zakażenia wtórne charakteryzują się nadkażeniem bakteryjnym pierwotnie niezakażonych chorób dermatologicznych, m.in. atopowego zapalenia skóry, kontaktowego

zapalenia skóry, łuszczycy, wyprysku prze-wlekłego i zakażenia ran. Zdarza się, że współistnieje także ze zmianami w przebiegu opryszczki zwykłej, półpaśca, świerzbu, ukąszeń stawonogów. Zakażenia wtórne szczególnie rozwijają się w przebiegu chorób skóry, w których dochodzi do uszkodzenia bariery naskórkowej. W tych wskazaniach należy rozważyć zastosowanie antybiotyku miejscowego^[5]. W przypadkach, które przebiegają z nasilonym stanem zapalnym w przebiegu dermatoz o podłożu alergicznym, lekiem pierwszego wyboru powinno być połączenie antybiotyku miejscowego z glikokortykosteroidem^[2]. W literaturze opisywano skuteczność jako leczenie drugiego rzutu *folliculitis decalvans*, łącząc leczenie ogólne z miejscowo stosowanym kremem z kwasem fusydowym oraz betametazonem^[12].

Podsumowanie

Zakażenia bakteryjne skóry są często spotykane zarówno w praktyce dermatologicznej, jak i pediatrycznej, chirurgicznej oraz w medycynie rodzinnej. Lekami pierwszego rzutu są zazwyczaj antybiotyki miejscowe, co ogranicza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jednym z częściej stosowanych antybiotyków jest kwas fusydowy, który charakteryzuje się wysoką skutecznością przy niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Połączenia kwasu fusydowego z glikokortykosteroidami w preparatach złożonych są szczególnie przydatne w leczeniu wtórnych zakażeń skóry.

Piśmiennictwo:

1. Hartman-Adams H., Banvard C., Juckett G. Impetigo: Diagnosis and Treatment. American Family Physician 2014; 90:4; 229-235.
2. Sidbury R., Tom W.L., Bergman J.N. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Ma-

- nagement and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
3. Braun-Falco O., Plewig F., Wolf H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatologia*. T.I. Czelej, Lublin 2017.
 4. Koning S., van der Sande R., Verhagen A.P., et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (1):CD003261.
 5. Topical antibiotics: very few indications for use. *Best Practice Journal* 2014 Oct; 64.
 6. Girolomoni G., Mattina R., Manfredini S. et al. Fusidic acid betamethasone lipid cream. *Int J Clin Pract* 2016, 70 (Suppl. 184), 4-13.
 7. Błażewicz I., Jaśkiewicz M., Bauer M. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? *Adv Dermatol Allergol* 2017; 34 (6): 553-560.
 8. Kaszuba A., Maj J. *Praktyka dermatologiczna*. Termedia, Poznań 2016.
 9. Machado Curbete & Hérída M., Nunes Salgado R. A Critical Review of the Properties of Fusidic Acid and Analytical Methods for Its Determination, *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 2016, 46:4, 352-360.
 10. Degim I.T., Hadgraft J., Houghton E., Teale P. In vitro percutaneous absorption of fusidic acid and betamethasone 17-valerate across canine skin. *Br J Dermatol*. 2003; 148(5): 1010-1017.
 11. O'Neill A. J., Larsen A. R., Skov R. et al. Characterization of the Epidemic European Fusidic Acid-Resistant Impetigo Clone of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007; 5: 1505-1510.
 12. Pimenta R., Borges-Costa J. Successful Treatment with Fusidic Acid in a Patient with Folliculitis Decalvans. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2019;27(1):49-50.
 13. Cluzel C., Pralong P., Logerot S., et al. Lethal Lyell's syndrome induced by fusidic acid. *Annales de Dermatologie et de Venereologie* 2016; 143(3):215-218.
 14. Deljehier T., Pariente A., Miremont-Salamé G et al. Rhabdomyolysis after co-administration of a statin and fusidic acid: an analysis of the literature and of the WHO database of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 May;84(5):1057-1063.
 15. Menezes de Pádua C.A., Schnuch A. et al. Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2005; 14 (10): 725-733.
 16. Erfurt-Berge C., Geier J., Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis – new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 2017; 77(3): 151-158.
 17. Larsen F.S., Simonsen L., Melgaard A., Wendicke K., Henriksen A.S. An efficient new formulation of fusidic acid and betamethasone 17-valerate (fucidort lipid cream) for treatment of clinically infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 62-68.
 18. Schöfer H., Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: An updated review. *Eur J Dermatology*. 2010; 20(1): 6-15.
 19. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25:1-5.
 20. Venkatesan N., Perumal G., Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria. *Future Microbiol* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Jul 23]; 10(11): 1743-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517598>.
 21. Poyner T.F., Dass B.K. Comparative efficacy and tolerability of fusidic acid/hydrocortisone cream (Fucidin® H cream) and miconazole/hydrocortisone cream (Daktacort® cream) in infected eczema. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 1996 Jul 1 [cited 2018 Jul 23];7:S23-30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092699599600027X>.

lek. Karolina Polak-Kokoszka

lek. Katarzyna Podolec

prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Rola bariery naskórkowej w chorobach skóry

Podstawową funkcją skóry jest tworzenie bariery oddzielającej organizm od środowiska zewnętrznego, za co w głównej mierze odpowiada naskórek. Bariera naskórkowa odgrywa wiele istotnych funkcji, przede wszystkim utrzymuje odpowiednie nawilżenie, reguluje przepuszczalność, stanowi barierę ochronną przed działaniem promieniowania ultrafioletowego oraz mikroorganizmów. Odbiera bodźce zarówno mechaniczne, jak i czuciowe^[1].

Funkcja barierowa skóry

Niezbędnym i najważniejszym elementem warunkującym sprawność i integralność bariery naskórkowej jest prawidłowo funkcjonująca warstwa rogowa (*stratum corneum*, SC)^[2]. Składa się ona ze spłaszczonych, pozbawionych jąder korneocytów otoczonych wysoce hydrofobowymi lipidami, głównie ceramidami, cholesterolem oraz wolnymi kwasami tłuszczowymi zabezpieczającymi przed utratą wody. W warstwie rogowej naskórka występuje również naturalny czynnik nawilżający NMF (*Natural Moisturizing Factor*), który ma wysokie powinowactwo do wody, a składa się m.in. z aminokwasów, białka oraz mocznika^[3].

Różnorodne czynniki zewnętrzne i stany chorobowe niszczą strukturę warstwy rogowej naskórka, prowadząc do aktywacji stanu zapalnego poprzez mechanizmy takie jak: wzrost produkcji cytokin prozapalnych, wzrost pH skóry, pobudzenie aktywności

keratynocytów, wzrost aktywności proteaz naskórkowych czy pobudzenie receptorów PAR-2 (*protease activated receptor 2*)^[4]. Rozwijający się w obrębie skóry stan zapalny pogłębia uszkodzenie bariery naskórkowej, czego efektem jest suchość skóry (*xerosis*). Skóra przybiera nieestetyczny wygląd, łuszczy się, jest szorstka, wykazuje zmniejszoną elastyczność oraz tklliwość. Pacjent może doświadczać uczucia świądu, klucia, mrowienia, a nawet dolegliwości bólowych^[5].

Do chorób przebiegających z pierwotnym defektem bariery naskórkowej należą schorzenia genetyczne (m.in. atopowe zapalenie skóry, rybia łuska, rogowiec) oraz suchość skóry związana z procesem starzenia. Natomiast z wtórnym do rozwijającego się stanu zapalnego defektem bariery naskórkowej mamy do czynienia w wyprysku prze-wlekłym, łuszczycy, łupieżu czerwonym mieszkowym oraz erytrodermii. Należy w tym miejscu wymienić również inne stany przebiegające z uszkodzeniem warstwy

Tab. 1. Schematy terapii z użyciem emolientów^[4].

Metoda terapii	Sposób postępowania	
Terapia ciągła	Glikokortykosterydy (GKS) i emolient stosowane codziennie Optymalny godzinny odstęp między preparatami GKS: raz dziennie Emolient: minimum 2-3 razy dziennie	
Terapia naprzemienna (przerywana)	GKS: 1-2 razy dziennie (co drugi, co trzeci dzień lub raz w tygodniu przez dwa kolejne dni – terapia weekendowa) Emolient: minimum raz dziennie w dni z GKS minimum 2 razy dziennie w dni bez GKS	
Terapia Proaktywna*	Okresy zaostrzeń	Okresy remisji
	Lek aktywny: 2 razy dziennie (takrolimus) raz dziennie (GKS) codziennie Emolient: codziennie 2 razy dziennie (2 godz. przed lub po leku aktywnym)	Lek aktywny: 2 razy dziennie (takrolimus) raz dziennie (GKS) 2 dni w tygodniu (np. poniedziałek, piątek) na obszary najczęstszych nawrotów Emolient: codziennie minimum 2 razy dziennie
Monoterapia	Emolient codziennie minimum 2-3 razy dziennie	

* Taka terapia z zastosowaniem takrolimusu wydaje się być bezpieczniejsza, wydłuża okres remisji

ochronnej naskórka i objawem suchej skóry: schorzenia ogólnoustrojowe jak mocznica, cukrzyca, choroby tarczycy, niedobory witaminowe (A,D,C,E), terapie powodujące podrażnienie, w tym m.in. światłolecznictwo, radioterapia, terapia miejscowa lub ogólna retinoidami np. w leczeniu zmian trądzikowych^[4].

W profilaktyce i wspomaganiu leczenia chorób skóry przebiegających z defektem funkcji i/lub struktury bariery naskórkowej niezwykle istotną rolę odgrywają emolienty.

Emolienty

Emolienty (łac. *emolliere* – „zmiękczać”) to preparaty stosowane zewnętrznie, mające właściwości nawilżające, wygładzające, natłuszczające oraz uelastyczniające skórę. Stanowią mieszaniny składników hydrofobowych i hydrofilowych^[11]. Idealny emolient powinien chronić skórę przed uszkodzeniem poprzez

redukcję TEWL (*transepidermal water loss*), podrażnień, świądu oraz stymulować prawidłowe procesy różnicowania naskórka^[6]. Zaleca się stosowanie obfitej ilości emolientów tj. 200 g tygodniowo u dzieci oraz 500 g tygodniowo u dorosłych. Nałożenie preparatu powinno nastąpić w ciągu 3 minut po zakończeniu kąpieli, kiedy skóra jest jeszcze wilgotna. Po zastosowaniu emolientów maksymalny efekt pojawia się po około godzinie od aplikacji i utrzymuje się do 6 godzin, w związku z tym aplikację należy powtarzać co 4 godziny. Metody terapii z wykorzystaniem emolientów przedstawiono w tabeli 1.

Na rynku dostępne są różne formy emolientów, między innymi kremy, lotiony, maści, płyny, emulsje, pianki, olejki. Dobór odpowiedniej formuły powinien być indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta tj. jego stanu klinicznego, wieku, warunków pogodowych, upodobań pacjenta (tabela 2).

Tab. 2. Wybór produktu do pielęgnacji skóry w zależności od jej potrzeb^[6].

Potrzeba	Produkt
Twarz	Krem bogaty w wodę
Kończyny	Maść bogata w lipidy
Ostre zapalenie skóry	Krem bogaty w wodę
Przewlekłe zapalenie skóry	Maść bogata w lipidy
Lato	Krem bogaty w wodę
Zima	Maść bogata w lipidy

Składniki emolientów

Poniżej przedstawiono najważniejsze składniki emolientów, które są skierowane na różne aspekty suchej skóry, każdy z nich w szczególny sposób przyczynia się do naprawy uszkodzonej bariery naskórkowej. Stosowane są mieszaniny różnych składników, aby jak najlepiej odpowiedzieć na potrzeby skóry; należy tu wymienić^[6]:

- składniki okluzyjne wytwarzające na powierzchni naskórka płaszcz hydrofobowy, który zapobiega ucieczce wody przez parowanie. Najsilniejsze właściwości okluzyjne posiada wazelina, która zmniejsza przeznaskórkową utratę wody nawet o 90-98%^[7]. Właściwości okluzyjne posiadają również parafina, oleje mineralne, kwasy tłuszczowe, fosfolipidy, sterole, woski oraz masło shea. Masło shea pozyskiwane z nasion drzewa *Vitellaria paradoxa* wyróżnia się wśród olejów roślinnych dzięki stosunkowo wysokiej zawartości lipofilnych triterpenów, tokoferoli, steroli i fenoli, które odpowiadają za jego właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne^[8]. Znajduje swoje zastosowanie w pielęgnacji skóry suchej, atopowej, skłonnej do podrażnień.
- humektanty, czyli związki o silnych właściwościach higroskopijnych, wiążące i zatrzymujące wodę w naskórku, uwalniające warstwę rogową. Jednym z naj-

bardziej skutecznych humektantów jest gliceryna (2-10%), pozostałe składniki emolientów o właściwościach humektantów to: mocznik, mleczany, sorbitol, kwas hialuronowy oraz hydroksykwasy. Głównym przedstawicielem polihydroksykwasów jest kwas laktobionowy. Związek ten przyspiesza procesy gojenia, pobudza fibroblasty do syntezy kolagenu i elastyny, stymuluje produkcję glikozaminoglikanów, przez co uelastycznia skórę oraz doskonale sprawdza się w regeneracji naskórka po zabiegach medycyny estetycznej. Ten szczególny hydroksykwas wzmacnia ściany naczyń krwionośnych, hamując powstawanie teleangiektazji i rumienia. W dermatologii znalazł swe zastosowanie w preparatach do skóry naczyńniowej, z problemem trądziku różowatego, trądziku pospolitego, w łojotokowym zapaleniu skóry, atopowym zapaleniu skóry oraz łuszczycy^[9].

- fizjologiczne lipidy m.in. skwaleny, fosfolipidy, cholesterol, nienasycone kwasy tłuszczowe, pełnią rolę budulcową, przenikając do *stratum corneum* oraz biorą udział w szlakach sygnałowych odpowiadających za prawidłowe procesy różnicowania naskórka^[6]. Nierzadko źródłem substancji białkowych i lipidowych, w tym nienasyconych kwasów tłuszczowych, są wyciągi z nasion i oleje roślinne dodawane do emolientów. Z nasion czarnuszki siewnej (*Nigella sativa*), w wyniku tłoczenia na zimno, wytwarza się wartościowy olej, który charakteryzuje bogaty skład chemiczny^[10]. Kluczowym związkiem znajdującym się w oleju z czarnuszki jest tymochinon, który odpowiedzialny jest za jego działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne^[11]. Olej z czarnuszki z powodzeniem stosowany jest w dermatologii i kosmetologii, bowiem łagodzi podrażnienia, posiada właściwości ochronne, przyspiesza gojenie się ran i działa nawil-

żająco oraz przeciwstarzeniowo. Doskonale sprawdzi się u posiadaczy skóry wrażliwej, suchej, atopowej i dojrzałej. Olej jojoba otrzymywany jest z wycisku nasion krzewu *simondsii* kalifornijskiej, znanej też jako jojoba (*Simmondsia chinensis*). Wysoka zawartość kwasów tłuszczowych i ich estrów sprawia, że olej jojoba – z chemicznego punktu widzenia – jest dobrą opcją terapeutyczną dla dermatoz przebiegających ze zmienioną barierą naskórkową, jak np. łojotokowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, egzema, trądzik. Związek ten ma udowodnione działanie przeciwzapalne oraz bakteriostatyczne, co umożliwia jego stosowanie w infekcyjnych chorobach skóry^[12]. Z działaniem pielęgnacyjnym wyciągów roślinnych mamy do czynienia w przypadku lukrecji gładkiej (*Glycyrrhiza glabra* L.). Korzenie lukrecji zawierają wiele związków naturalnych, w tym glicyryzynę, która występuje w postaci soli kwasu glicyryzynowego^[13]. Kwas glicyryzynowy posiada zdolność do wiązania wody, zapewniając nawilżenie skóry^[14]. Związek ten posiada również właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, przez co wykorzystywany jest jako składnik kosmetyków do pielęgnacji skóry łojotokowej oraz problematycznej. Stosowany jest także jako dodatek do kosmetyków antycellulitowych, ponieważ pobudza mikrokrążenie oraz usprawnia przepływ limfy^[15].

- nowoczesne emolienty mogą również zawierać w swoim składzie substancje o działaniu przeciwświądowym (m.in. glicyna, mentol, polidokanol, lidokaina), przeciwstarzeniowym (m.in. kolagen, retinol, witaminy antyoksydacyjne, filtry przeciwsłoneczne), przeciwzapalnym, antymitotycznym, immunomodulującym (β-glukan) czy redukującym ilość biofilmu bakteryjnego (ksylitol)^[16].

Podsumowanie

Podstawowe postępowanie prowadzące do usprawnienia funkcjonowania bariery naskórkowej polega na regularnym stosowaniu środków ochronnych i emolientów, unikaniu czynników drażniących oraz optymalnej pielęgnacji skóry. Bardzo istotna jest współpraca lekarza z pacjentem oraz rola edukacji w procesie leczniczym. Wyjaśnienie nowych mechanizmów zaangażowanych w zaburzenia funkcji bariery naskórkowej skóry pozwoli wskazać nowe cele terapeutyczne i ustalić najlepszą drogę postępowania i leczenia^[16].

Piśmiennictwo:

1. S.G. Plötz, J. Ring, "What's new in atopic eczema?" Expert Opinion on Emerging Drugs, 2010, vol. 15, no. 2, 249-267.
2. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y. i wsp.: Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol., 2009, 129, 1892-1908.
3. Proksch E., Flster-Holst R., Bräutigam M. i wsp.: Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. J. Dtsch. Dermatol. Ges., 2009, 7, 899-910.
4. 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.
5. Lodén M.: Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. Am. J. Clin. Dermatol., 2003, 4, 771-788.
6. Proksch E., Lachapelle J.M. The management of dry skin with topical emollients – Recent perspectives J Dtsch Dermatol Ges. 2005 Oct;3(10):768-74.
7. Kacalak-Rzepka, Bielecka-Grzela S., Klimowicz A., Wesolowska J., Maleszka R. Sucha skóra jako problem dermatologiczny i kosmetyczny. Annales Academie Medicae Stetinensis, 2008, 54, 3, 54-57.
8. Ewa Kilian-Pięta: The liquid crystallity of the main component of a cosmetic emulsion. Regenerating and moisturizing effect of the epidermal hydro-lipid barrier Kosmetologia Estetyczna 2019 .vol. 8, 187-191.
9. Marlena Warowna, Beata Kręcis, Agnieszka Sobolewska-Samorek, Anna Hordyjewska: The role and action of lactobionic acid in the course of selected skin diseases Kosmetologia Estetyczna 6 / 2018 / vol. 7/651-65.
10. Anna Ratz-Lyko, Jacek Arct, Katarzyna Pytkowska, Sławomir Majewski: Ocena właściwości kosmetycznych ekstraktów etanolowych z wyłoków: *Oenothera biennis*, *Borago officinalis* i *Nigella sativa* Pol J Cosmetol 2014, 17(3): 246-251.
11. Agata Kaźmierczak, Dominika Wcisło-Dziadecka, Nikola Zmarzły-Health from nature – *Nigella sativa* in cosmetics and medicinal products, Post N Med 2018; XXXI(1A): 61-64.
12. Tzu-Kai Lin, Lily Zhong, Juan Luis Santiago, Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 70, 12.
13. Kamila Kucharska-Ambrożej: The primary knowledge of chemistry and biological activity of liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) Post Fitoter 2017; 18(2): 158-164.
14. CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Editors: McEwen G.N., Gottschalk T.E., Published by: The Cosmetic, Toiletry and Fragran Association, Washington, 2006.
15. Bednarczyk-Cwynar B., Zaprutko L., Trójerpenoidy w kosmetyce i kosmologii., Pol. J. Cosmetol., 2003, 4, 218-240.
16. Kalina Welz-Kubiak, Adam Reich Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry Forum Dermatologicum 2016, tom 2, nr 1, 20-23.



OLLIE – Szeroka oferta szkoleń z medycyny estetycznej

O rozwijającym się rynku szkoleń z medycyny estetycznej i ewoluujących potrzebach pacjentów rozmawiamy z Oliwią Bożek, Prezes Centrum Szkoleniowego OLLIE – lidera i jednego z prekursorów takich kursów w Polsce.

- **„Aesthetica”:** *Na czym polega wyznaczanie standardów szkoleń z medycyny estetycznej przez Centrum Szkoleniowe OLLIE?*
- **Oliwia Bożek:** Jesteśmy na rynku od prawie 10 lat, co w tej branży oznacza całą epokę. Przez ten czas zmieniła się sama medycyna estetyczna, ale nasza filozofia pozostała taka sama – oferujemy unikalne, autorskie szkolenia na wszystkich poziomach zaawansowania. Jako pierwsi wprowadziliśmy zasadę: „75% praktyki i 25% teorii”. Zajęcia odbywają się w kameralnych grupach przy dużej liczbie właściwie dobranych modelek (nawet do 25 na jednym kursie). Wykładowcami zaś są wybitni eksperci z zakresu medycyny estetycznej z bogatym doświadczeniem zawodowym i dydaktycznym oraz – co dla nas niezwykle istotne – najwyższymi standardami etyki lekarskiej.
- **A:** *Czym szkolenia organizowane przez OLLIE różnią się od innych?*
- **O.B.:** OLLIE dysponuje najszerszą ofertą szkoleń na rynku dostosowaną do indywidualnych potrzeb. Są one wpisane do rejestru szkoleń Okręgowej Izby Lekarskiej (OIL) w Warszawie i objęte punktami edukacyjnymi. Rzadko która firma może się tym pochwalić. Zapewniamy także kursy z marketingu medycznego oraz wsparcie już po szkoleniu, polegające m.in. na przekazywaniu dodatkowych materiałów i konsultacjach z wykładowcami. Ponadto udostępniamy kontakty do dystrybutorów preparatów i sprzętu medycznego.
- **A:** *Medycyna estetyczna często sprowadzana jest do toksyny botulinowej i kwasu hialuronowego. To krzywdząca opinia?*
- **O.B.:** Tyleż krzywdząca, co nieprawdziwa. Medycyna estetyczna rozwija się bardzo dynamicznie i ma do zaoferowania o wiele więcej niż tylko botoks i kwas. Coraz bardziej popularne są zabiegi z zakresu medycyny regeneracyjnej. Kiedyś królowała mezoterapia, następnie osocze bogatopłytkowe, obecnie triumfy święci fibryna bogatopłytkowa. Dzięki modzie na naturalność, dynamicznie rozwija się też rynek biostymulatorów. Pacjenci otwierają się na nowości – chętnie wybierają hydroksyapatyt wapnia czy polikaprolakton, lubią testować nowe zabiegi polecane im przez lekarzy.

- **A:** *Gdy przeglądamy ofertę OLLIE, często mamy do czynienia ze słowem „bezpieczeństwo”.*
- **O.B.:** Bezpieczeństwo, zarówno pacjenta, jak i lekarza – to podstawa medycyny. Po pierwsze, żelazną zasadą OLLIE jest przyjmowanie na szkolenia wyłącznie lekarzy z czynnym prawem wykonywania zawodu. Stoimy twardo na stanowisku, że zabiegi iniekcyjne nie powinny być wykonywane przez kosmetologów czy kosmetyczki. Po drugie, sukcesywnie rozwijamy pakiet szkoleń poświęconych szeroko pojętemu bezpieczeństwu w gabinecie medycyny estetycznej. Już kilka lat temu wprowadziliśmy kursy: „Trudne przypadki i powikłania” czy „Warsztaty doszkalające – mix zabiegów dla zaawansowanych”. W ubiegłym roku jako pierwsi w Polsce wystartowaliśmy z „Anatomią twarzy w medycynie estetycznej” i „Nagłymi stanami zagrożenia życia w gabinecie lekarskim”.
- **A:** *Jakie zabiegi warto wprowadzić do gabinetu?*
- **O.B.:** Rośnie zainteresowanie lipotransferem. Wypełnienia własną tkanką tłuszczową są coraz chętniej wybierane przez pacjentów do modelowania twarzy, ciała czy w urologii estetycznej. To zabiegi z pogranicza medycyny estetycznej i chirurgii plastycznej. Wraz z dojrzewaniem rynku medycyny estetycznej pacjenci dbają o siebie bardziej kompleksowo. Zaczynają tradycyjnie od twarzy, ale dużo troski poświęcają też poprawie kondycji skóry szyi czy dłoni. Wiele kobiet ma poporodowe wskazania do ginekologii estetycznej – leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu, obkurczania pochwy.
- **A:** *A czym lekarze mogliby jeszcze zaskoczyć pacjentów?*
- **O.B.:** Myślę, że w postrzeganiu pacjentów innowacyjne może być to, co dla lekarzy oczywiste – większa dbałość o zdrowie. Stąd też wprowadzenie przez Centrum Szkoleniowe OLLIE kursów z leczenia otyłości i nadwagi. Do tej pory nie oferowały ich żadne inne ośrodki szkoleniowe. W OLLIE szkolenia te są podzielone na 2 poziomy zaawansowania. „Leczenie otyłości i nadwagi – poziom podstawowy” obejmuje badanie fizykalne, diagnostykę oraz zalecenia z zakresu diety i farmakoterapii. Na poziomie zaawansowanym omawiane są złożone przypadki kliniczne i pacjenci bez chorób współistniejących z BMI > 40 oraz z chorobami współistniejącymi i BMI > 35.
- **A:** *Jaka jest recepta na osiągnięcie sukcesu w rozwoju gabinetu medycyny estetycznej?*
- **O.B.:** Z biegiem zbieranych doświadczeń myślę, że sukces to przede wszystkim ciężka praca oraz kompromis między odwagą a szacunkiem do oczekiwań pacjentów. Odwaga jest ważna we wprowadzaniu nowości do gabinetu, wykonywaniu nowych zabiegów i stosowaniu preparatów. Ale nie zapominajmy, że to, co robimy w gabinetach ma przede wszystkim spełniać marzenia innego człowieka.
- **A:** *Dziękujemy za rozmowę.*



Lek. Marzena Urbańska

Wykładowca w Centrum Szkoleniowym OLLIE, szkoleniowiec Laboratoires Fillmed

Szkolenia z zakresu medycyny estetycznej prowadzę od kilku lat na różnych poziomach zaawansowania. Jest to zarówno kurs „Podstawy medycyny estetycznej”, jak i „Trudne przypadki i powikłania” czy „Warsztaty doszkalające – mix zabiegów dla zaawansowanych”. Jednak niezależnie od poziomu zaawansowania uczestników szkoleń, zarówno podczas kursów, jak i pracy w gabinecie, zwracam uwagę na kilka czynników. Są to: kompleksowe podejście do pacjenta, przygotowanie indywidualnego planu terapeutycznego oraz bezpieczeństwo i jakość stosowanych preparatów. To one gwarantują skuteczność i przewidywalność procedur zabiegowych.



dr n. med. Agnieszka Surowiecka

Klinika Medical SPA by A. Surowiecka w Warszawie

Wpływ opatrunku hydrożelowego na rekonwalescencję po zabiegu mezoterapii igłowej twarzy z wykorzystaniem autologicznego koncentratu osocza

Hydrożele definiuje się najczęściej jako układy dwuskładnikowe, w których jeden ze składników jest polimerem hydrofilowym nierozpuszczalnym w wodzie z powodu połączenia jego łańcuchów w sieć przestrzenną, natomiast drugim składnikiem jest woda. W badaniu zostały użyte hydrożele chemiczne, w którym poszczególne łańcuchy polimerów (głównie PVP – poliwinylpirolidon) zostały usieciovane za pomocą wiązki elektronów. Dzięki wykorzystaniu technologii radiacyjnej, opatrunki hydrożelowe (HydroAid®) zawierające 94% wody tworzą stabilny i wytrzymały mechanicznie płat hydrożelu o grubości ok. 3 mm.

Cel

Celem projektu była ocena przydatności opatrunków hydrożelowych w zabiegach rewitalizacji z wykorzystaniem autologicznego osocza bogatopłytkowego, a w szczególności jego wpływ na zmniejszenie bólu podczas zabiegu, zniwelowanie obrzęku, zaczerwienienia i siniaków pozabiegowych.

Material i Metody

Do badania włączono 30 zdrowych ochotników zakwalifikowanych do zabiegu mezoterapii z osoczem bogatopłytkowym. Pacjenci objęci badaniem byli leczeni rutyno-

wo, bez procedur ponadstandardowych. Ryzyko i zagrożenia wynikały z istoty choroby podstawowej oraz zastosowanych metod leczenia farmakologicznego.

Kryteria włączenia:

- wiek > 18 lat,
- wskazania do zabiegu PRP na twarzy.

Kryteria wyłączenia:

- brak zgody pacjenta na udział w badaniu,
- aktywne stany zapalne,
- aktywne choroby autoimmunologiczne,
- procesy nowotworowe.

Grupę badaną stanowiły kobiety w średnim wieku 44 lat, które posiadały wskazania do wykonania zabiegu mezoterapii twarzy z zastosowaniem autologicznego koncentratu osocza.

Zabiegi wykonano autologicznym koncentratem osocza (ACP®) z użyciem podwójnych strzykawek marki Arthrex® (Arthrex, Austria). Układ Arthrex® ACP® umożliwia pozyskanie nawet dwukrotnie większego stężenia płytek niż pozostałe systemy osocza bogatopłytkowego. Nie zawiera substancji separujących, a separacja odbywa się poprzez odwirowanie, przez co jest całkowicie autologiczne i bezpieczne. W układzie Arthrex® ACP® eliminowane są leukocyty i erytrocyty, a zatem ryzyko reakcji po zabiegu jest zminimalizowane.

Po dezynfekcji twarzy przeprowadzano znieczulenie miejscowe kremem pod okluzją. Dodatkowo, na stronę badaną nakładano schłodzony opatrunek hydrożelowy (ok. 20°C) na 20 minut. Do badania wybrano opatrunki w formie maski HydroAid® (KIKGEL, Polska). Strona badana była wybierana losowo przez badacza.

Autologiczny koncentrat osocza pozyskiwany był i podawany w sposób rutynowy, mikrodepozytami śródskórnymi. Ilość mililitrów była równa między stroną badaną a kontrolną i zależała od ilości pozyskanego ACP®. Po ostrzyknięciu, resztki preparatu i krew z miejsc wkłucia były rozcierane i pozostawiane. Na stronę badaną nakładano ponownie schłodzony (ok. 20°C) opatrunek hydrożelowy na 20 minut (Ryc. 1). Następnie wykonywano zdjęcie porównujące stronę badaną do kontrolnej.

Po zabiegu pacjenci oceniali ból podczas ostrzykiwania w skali NRS – osobno dla strony badanej, osobno dla kontrolnej. Zarówno badacz, jak i pacjent oceniali ogólny wygląd skóry (w skali 1 – fatalny, 5 – bardzo dobry), zaczerwienienie, obrzęki, zasinienia i siniaki (w skali 1 – brak zmian, 5 – duże zmiany).

Wyniki

Stronę prawą oceniano w 5 przypadkach, stronę lewą również.

W ocenie badacza wygląd strony badanej był istotnie lepszy niż kontrolnej (3,6 vs 2,6; $p < 0,005$). Znacznie mniejsze było zaczerwienienie (2,3 vs 3,4; $p < 0,05$) i obrzęk (2,1 vs 3; $p < 0,05$). Nie wykryto istotnych różnic w zasinieniu i liczebności siniaków.

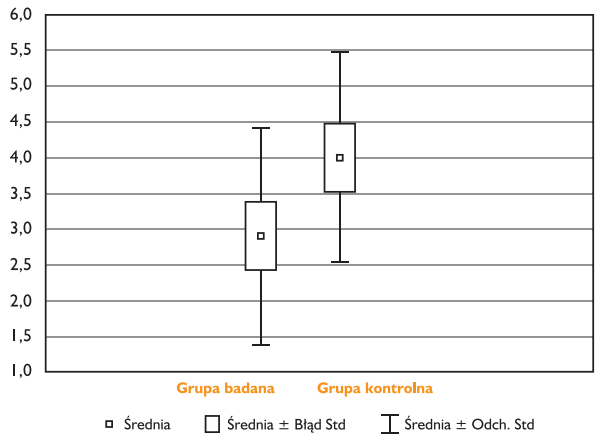
Ból podczas zabiegu w skali NRS był znacząco mniej odczuwalny po stronie badanej ($p < 0,05$) (Ryc. 2).

Po zabiegu wygląd ogólny skóry strony badanej został oceniony jako lepszy niż kontrolnej (3,4 vs 2,6; $p < 0,005$). Pacjentki uznały zaczerwienienie (2 vs 3; $p < 0,05$) i obrzęk (1,9 vs 3,3; $p < 0,05$) za istotnie mniejsze po stronie badanej. Nie widziały różnic w zasinieniu i liczebności siniaków (Ryc. 3,4,5).

Dyskusja

Do badania wykorzystano opatrunek HydroAid® (KIKGEL, Polska). To opatrunek chłodzący o grubości 3 mm, który ma postać jednolitego, przezroczystego i wytrzymałego mechanicznie płatu hydrożelu. Opatrunek został stworzony z sieci przestrzennej trzech polimerów o wysokiej zawartości wody. Dzięki temu HydroAid®, chłodząc skórę, jednocześnie ją chroni i łagodzi skutki urazów powstałych po leczeniu. Dodatkowo wspomaga gojenie uszkodzonych tkanek, tymczasem był stworzony z myślą o leczeniu oparzeń.

Hydrożele to dość młoda grupa materiałów opatrunkowych. Pierwszy hydrożel, który miał być wykorzystany do produkcji soczewek kontaktowych powstał w 1960 roku za sprawą Wichterle i Lim^[1]. Hydrożele to polimery zawierające do 96% wody^[2]. Możemy je podzielić ze względu na rodzaj wykorzystanego polimeru na naturalne oraz syntetyczne^[1]. Duża zawartość wody wpły-



Ryc. 1. Połowa maski hydrożelowej HydroAid nałożona na stronę badaną.

Ryc. 2. Wykres prezentujący poziom bólu, bez opatrunku – „grupa kontrolna” i po zastosowaniu opatrunku – „grupa badana”.



Ryc. 3. Strona badana – prawa. Zdjęcie wykonane po 20 min stosowania zimnego opatrunku hydrożelowego. Widocznie mniejszy obrzęk i zaczerwienienie po stronie badanej.

wa na właściwości opatrunków – zapewniają one odpowiednie nawilżenie rany, silnie absorbują eksudat, indukują autolizę zdewitalizowanych tkanek^[2]. Są bardzo plastyczne i miękkie, przez co atraumatyczne w użyciu^[1,2]. Co istotne, są immunologicznie obojętne^[3]. Hydrożele są dostępne w kilku postaciach, mogą być stałymi arkuszami lub półpłynnymi żelami^[4].

Hydrożele posiadają dodatkowo właściwości bakteriostatyczne. Doświadczenia

na modelach zwierzęcych udokumentowały korzystny wpływ opatrunków hydrożelowych na środowisko rany^[5]. Aby stworzyć jeszcze skuteczniejsze opatrunki i niekorzystne dla rozwoju bakterii warunki, wykorzystuje się nanocząsteczki jonizowanego srebra inkorporowane w strukturę hydrożelu^[6,7]. Badania udowadniają, że opatrunki tej technologii skutecznie hamują wzrost patogenów takich jak: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*



Ryc. 4. Strona badana – lewa. Zdjęcie wykonane po 20 min stosowania zimnego opatrunku hydrożelowego. Widocznie mniejszy obrzęk i zaczerwienienie po stronie badanej.



Ryc. 5. Strona badana – lewa. Zdjęcie wykonane po 20 min stosowania zimnego opatrunku hydrożelowego. Widocznie mniejszy obrzęk i zaczerwienienie po stronie badanej.

(MSSA i MRSA), *Candida albicans* i *Enterococcus faecalis* (VRE) oraz opóźniają powstanie biofilmu na powierzchni rany^[6]. Hydrożele zawierające nanocząsteczki srebra nie są cytotoksyczne, a nawet 82% zawartego w opatrunkach srebra uwalnianych jest przez pierwsze 72 godziny od aplikacji^[8]. Badanie Grippaudo z 2010 r. ujawniło jednak, że opatrunki hydrożelo-

we nie zmniejszały częstości występowania uogólnionych infekcji *Pseudomonas aeruginosa* wymagających stosowania dożylnych antybiotyków^[4,9].

Hydrożele przyspieszają gojenie ran oparzeniowych (oparzenia powierzchowne i pośredniej grubości) w porównaniu do standardowych procedur (opatrunki parafinowe). Badanie Guilbaunda z 1992 roku po-

kazało, że czas naskórkowania pod opatrunkiem hydrożelowym wynosił 11,92 dni, a pod zwykłą gazą 13,55 dni^[4]. Co więcej, zmiana opatrunków hydrożelowych (badanie tego samego autora z 1993 roku) powodowało mniejsze dolegliwości bólowe oraz mniejszą częstotliwość zmiany opatrunków^[4]. Podobne rezultaty były osiągane dla włókien hydrożelowych. Głównym mankamentem włókien hydrożelowych jest ich wysoki koszt.

Istnieje coraz więcej doniesień z zastosowania hydrożelowych opatrunków w medycynie estetycznej. Szczególnie w zabiegach z wykorzystaniem laserów, schłodzone hydrożele poprawiają rezultaty i odczucia pacjenta. Są całkowicie przepuszczalne dla energii i nie zmieniają parametrów zabiegu. Chronią jednak przed uszkodzeniem termicznym, zmniejszają dolegliwości bólowe i niwelują przykry zapach^[10]. Zmniejszenie odczynu i rumienia przez przezroczyste hydrożele umożliwia lepszą ocenę nawet drobnych zmian, co bywa trudne przy obrzęku^[11]. Zbyt intensywne chłodzenie podczas zabiegów może uszkodzić warstwę naskórka i spowodować, że efekty zabiegu będą różne od oczekiwanych. Hydrożele, oprócz schłodzenia, zapewniają właściwe nawilżenie, przez co chronią naskórek przed czynnikami fizycznymi^[12]. Podczas chłodzenia kriogenicznego uzyskiwana jest temperatura ok. 20,5°C na powierzchni, podczas gdy wynosi ok. 33°C na głębokości 1-3 mm. Takie różnice powodują, że działanie energii termicznej jest zależne od głębokości i różni się od siebie^[13]. Kolejnym ważnym aspektem hydrożeli jest fakt, że są one jałowe. Dzięki temu chronią miejsce zabiegowe przed infekcją, ale również zabezpieczają sprzęt (laser) przed kontaminacją^[13]. Wykorzystanie opatrunków hydrożelowych przyspiesza rekonwalescencję i minimalizuje skutki uboczne przy zabiegach laserowych^[14]. Hydrożele mają również zastosowanie w zabiegach ty-

pu mikrodermabrazja, peelingach, epilacji laserowej, zamykaniu naczynek^[14].

W swojej praktyce z powodzeniem stosuję schłodzone opatrunki hydrożelowe jako element znieczulenia do zabiegów liftingujących z wykorzystaniem nici haczykowych. Pokrycie znieczulonego nasiękowo obszaru chłodnym opatrunkiem przyspiesza znieczulenie i obniża ryzyko powstania siniaków i krwawienia. Opatrunki są jałowe, zatem nie kontaminują pola operacyjnego. Po zabiegu nakładam ponownie świeży schłodzony opatrunek, dzięki czemu po 15 minutach znika obrzęk i zaczerwienienie. Znacząco poprawia to doznania pacjenta, jak i wygląd skóry bezpośrednio po zabiegu. Dostępne są również hydrożele w postaci płatów na powieki – są wykorzystywane przy blefaroplastykach^[14].

Wnioski

Zastosowanie opatrunków hydrożelowych *HydroAid*[®] znacząco poprawia komfort i zmniejsza ból pacjenta podczas zabiegu mezoterapii z wykorzystaniem autologicznego koncentratu osocza. Ponadto poprawia wygląd skóry po zabiegu, zmniejszając obrzęk i zaczerwienienie. Wygląd ogólny skóry po zabiegu jest istotnie lepszy niż bez opatrunku, a rekonwalescencja przyspieszona.

Piśmiennictwo:

1. J. Pluta, B. Karolewicz; Hydrożele: właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. I. Charakterystyka hydrożeli; „Polimery w Medycynie”, 2/2004, str. 3-19.
2. Daunton C., Kothari S., Smith L., Steele D.; A history of materials and practices for wound management, Wound Practice and Research, Volume 20 Number 4 – November 2012, 174-184.

3. Murphy S., Skardal A., Atala A.; Evaluation of hydrogels for bio- printing applications; *Biomed Mater Res Part A* 2013;101A:272-284.
4. J. Wasiak, H. Cleland, F. Campbell, A. Spinks; Dressings for superficial and partial thickness burns; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD002106.
5. M.D. Konieczynska, J.C. Villa-Camacho, C. Ghobril, M. Perez-Viloria, K. M. Tevis, W. A. Blessing, A. Nazarian, E. K. Rodriguez, M W. Grinstaff; On-Demand Dissolution of a Dendritic Hydrogel-based Dressing for Second-Degree Burn Wounds through Thiol–Thioester Exchange Reaction; *Angew. Chem.* 2016, 128, 10138-10141.
6. M. Konop, T. Damps, A. Misicka, L. Rudnicka, Certain Aspects of Silver and Silver Nanoparticles in Wound Care: A Minireview; *Journal of Nanomaterials* Volume 2016, Article ID 7614753.
7. B. Boonkaew, P.M. Barber, S. Rengpipat, P. Supaphol, M. Kempf, J. He, V.T. John, L. Cuttle; Development and Characterization of a Novel, Antimicrobial, Sterile Hydrogel Dressing for Burn Wounds: Single-Step Production with Gamma Irradiation Creates Silver Nanoparticles and Radical Polymerization; *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* 103: 3244–3253, 2014.
8. B. Boonkaew, P. Suwanpreuksa, L. Cuttle, P. M. Barber, P. Supaphol; Hydrogels Containing Silver Nanoparticles for Burn Wounds Show Antimicrobial Activity Without Cytotoxicity; *J. APPL. POLYM. SCI.* 2014, DOI: 10.1002/APP.40215.
9. K.S.P. Jodar, V.M. Balca O,M.V. Chaud, M. Tubino, V.M.H. Yoshida, J. M. Oliveira JR, M.M.D.C. Vila; Development and Characterization of a Hydrogel Containing Silver Sulfadiazine for Antimicrobial Topical Applications; *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* 104:2241–2254, 2015.
10. J.M. Handley; Adverse events associated with nonablative cutaneous visible and infrared laser treatment; *J Am Acad Dermatol* 2006;55:482-9.
11. D. Cassuto, J-F. Molla, L. Scrimali, P. Sirago; Right-left comparison study of hydrogel pad versus transparent fluid gel in patients with dermo-cosmetic lesions undergoing non-ablative laser therapy; *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2009, iFirst Article, 1-7.
12. E. Hhaufaire-Uhoda, P. Paquet, G.E. Pierard; Dew point effect of cooled hydrogel pads on human stratum corneum biosurface; *Dermatology* 2008; 216:37-39.
13. M.O. Bodendorf, S. Grunewald, J.C. Simon, U. Paasch; Efficacy and cosmetic results of contact gel cooling of the skin during non-ablative laser procedures; *JDDG*;2008, 6:647-652.
14. W. Rybak; Zastosowanie opatrunków hydrożelowych w medycynie estetycznej; *Aesthetica*.



lek. Agnieszka Kopeć

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

Leczenie trądziku ze szczególnym uwzględnieniem suplementacji oraz roli klindamycyny w leczeniu miejscowym

Trądzik jest zapalną, wieloczynnikową chorobą skóry, w której rolę odgrywają czynniki genetyczne i hormonalne oraz bakterie beztlenowe i czynniki środowiskowe. Proces chorobowy toczy się w jednostce włosowo-łojowej. Zmiany skórne w przebiegu trądziku mogą pojawić się zarówno na twarzy, plecach, jak i w obrębie górnej części klatki piersiowej. Rzadko występuje na kończynach (głównie na ramionach i pośladkach)^[13].

W zależności od obrazu zmian wyróżnia się trądzik^[13]:

- zaskórnikowy,
- grudkowo-krostkowy,
- ropowiczy,
- bliznowcowy,
- piorunujący,
- z wydrapania.

Jeśli chodzi natomiast o nasilenie choroby możemy wyróżnić zgodnie z klasyfikacją zmian trądzikowych wg Amerykańskiej Akademii Dermatologii (ang. *American Academy of Dermatology* – AAD) z 2016 r.: postać łagodną, umiarkowaną lub ciężką.

Leczenie

Ważnym aspektem leczenia jest uniknięcie powstawania blizn i przebarwień, które mogą być trudne do usunięcia. Istotna jest

również dobra współpraca z pacjentem, gdyż terapia najczęściej jest długoterminowa i niejednokrotnie wymaga leczenia podtrzymującego. Leczenie miejscowe jest wystarczające u ok. 60% pacjentów^[3,13].

Leki miejscowe stosowane w leczeniu trądziku to:

- antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny),
- nadtlenek benzoilu,
- kwas azelainowy,
- retinoidy.

Leki miejscowe powinny być stosowane na całą powierzchnię skóry objętej procesem chorobowym, a nie tylko punktowo. Rekomendowanymi antybiotykami w leczeniu trądziku jest klindamycyna oraz erytromycyna. Mają one działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne, hamują chemotaksję neutrofilów, produkcję cytokin i funkcję makrofagów,

zmniejszając ponadto liczbę *Cutibacterium acnes*. Dodatkowym plusem tych leków jest mała ilość skutków ubocznych w postaci podrażnienia skóry.

Obecnie na polskim rynku występują antybiotyki w różnych formach podania: żeli, kremów, maści, płynów na skórę, emulsji, sprayu – co jest ich znaczną zaletą. Często stosowane są także połączenia antybiotyków z innymi lekami przeciwtrądzikowymi: nadtlenkiem benzoilu, kwasem azelainowym, czy retinoidami.

Klindamycyna

Na rynku polskim dostępne są preparaty 1% klindamycyny w płynie, emulsji oraz żelu. Dostępny jest także preparat klindamycyny żelu w formie sprayu co umożliwia podanie jej bezdotykowo. Możliwa jest także równomierna aplikacja cienkiej warstwy preparatu bez mechanicznego podrażnienia skóry. Forma sprayu pozwala również na podanie leku nawet na duże powierzchnie skóry, gdy zmiany chorobowe występują np. na plecach. Zastosowanie klindamycyny powoduje usunięcie jednego z głównych patomechanizmów powstawania zmian trądzikowych – namnażania *Cutibacterium acnes*. Klindamycyna działa bakteriostatycznie, ale również bakteriobójczo. Powoduje zaburzenia elongacji łańcucha polipeptydowego poprzez związanie z podjednostką 50S rybosomu. Poza działaniem przeciwbakteryjnym antybiotyk ten wywiera działanie przeciwzapalne, poprzez hamowanie chemotaksji neutrofilii, produkcji cytokin i funkcji makrofagów. Dodatkowo wykazuje słabe działanie komedolityczne. Dużym plusem jest również fakt, że przy istniejących wskazaniach można ją zalecić w ciąży.

Skuteczność klindamycyny zależy od stężenia w miejscu zakażenia oraz wrażliwości drobnoustrojów. Jednak wobec wysokiej le-

kooporności w krajach Europy^[7], Polskie Towarzystwo Dermatologiczne oraz międzynarodowe wytyczne leczenia trądziku nie zalecają stosowania antybiotyków miejscowych w monoterapii. Działaniem skutecznie temu zapobiegającym jest dołączenie nadtlenku benzoilu lub retinoidu do antybiotyku.

Na polskim rynku dysponujemy preparatami 1% klindamycyny w płynie, emulsji i żelu. Często stosowane są także preparaty złożone zawierające klindamycynę w połączeniu z nadtlenkiem benzoilu i adapalenenem. Możliwe są różne formy terapii skojarzonej: stosowanie naprzemienne lub stosowanie o różnych porach dnia. Badanie przez naukowców z Uniwersytetu Stanford w 2012 roku na grupie 79 pacjentów dowiodło, że zastosowanie preparatu zawierającego 1% klindamycynę oraz 0,025% tretynoinę dało lepsze efekty w grupie pacjentów z trądzikiem różowatym rumieniowo-teleangiektatycznym niż wariantem grudkowo-kroستkowym^[8]. Klindamycyna jako jedyny antybiotyk miejscowy była badana pod kątem zastosowania w leczeniu trądziku odwróconego. W opublikowanych w lipcu 2017 roku wytycznych leczenia trądziku odwróconego jest zalecana 2 razy dziennie przez 3 miesiące jako leczenie I rzutu w stadium I.

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu (BPO) działa przeciwbakteryjne, keratolitycznie, przeciwzapalnie, hamuje też wydzielanie łoju. Powoduje również spadek namnażania się bakterii *C. acnes* nawet o 90% populacji^[13]. W wyniku jego stosowania nie powstaje lekooporność. Najczęściej występujące działania uboczne to nadwrażliwość, podrażnienie skóry, pokrzywka.

Kwas azelainowy

Inną metodą terapii jest kwas azelainowy. Działa on bakteriostatycznie poprzez zaha-

mowanie wzrostu bakterii wokół mieszków włosowych i w ujściach gruczołów łojowych. Ogranicza przerost gruczołów łojowych, ma działanie komedolityczne, hamuje tendencję do tworzenia się blizn, a także redukuje przebarwienia pozapalne. Działa na wszystkie elementy etiologiczne trądziku.

Pochodne witaminy A – retinoidy

Retinoidy normalizują procesy rogowacenia w ujściach mieszków włosowych, hamują tworzenie zaskórników i działają przeciwzapalnie. Powodują jednak często działania uboczne: zaczerwienienie, nadmierne złuszczenie, uczucie pieczenia skóry^[1,4].

Suplementacja

Przy ustalaniu terapii trądziku należy rozważyć również wprowadzenie modyfikacji żywieniowych. Dieta nie powinna zawierać pokarmów o działaniu prozapalnym, a być pełna czynników przeciwzapalnych. Produkty o wysokim indeksie glikemicznym szybko się wchłaniają, co prowadzi do wyższych stężeń glukozy i odpowiednio podwyższonego poziomu insuliny. IGF-I i insulina stymulują produkcję łoju, syntezę androgenów nadnerczy oraz zwiększają biodostępność androgenów, co prowadzi do rozwoju trądziku. Wysokie spożycie kwasów omega-3 hamuje natomiast wytwarzanie prozapalnych cytokin, co może być pomocne w terapii trądziku^[15]. Każda jednostka włosowo-łojowa ma zdolność do wytwarzania substancji prozapalnych, w tym LTB4 – leukotrienu B4 zwiększającego produkcję łoju. Olej z ryb, a zwłaszcza kwasy tłuszczowe omega-3 (głównie kwas eikozapentaenowy, EPA), mogą hamować przekształcanie się kwasu arachidonowego do LTB4 i zapobiegać procesom zapalnym, chociaż brakuje jednoznacznych doniesień naukowych^[16,17]. Spożywanie dużej ilości ryb, owoców morza oraz

suplementacja EPA, cynkiem, selenem i chromem wpływają na zmniejszenie objawów trądziku^[19,24,25]. Dodatkowo stosuje się witaminy działające przeciwłojotokowo: amid kwasu nikotynowego (wit. PP), witaminę B2 i witaminę C.

Do właściwego funkcjonowania organizm potrzebuje również odpowiedniej ilości przeciwutleniaczy, a skutkiem obniżenia aktywności przeciwutleniaczy jest stres oksydacyjny^[32]. Organizmy mają system antyoksydacyjny, który dzieli się na dwa systemy: enzymatyczny i nieenzymatyczny. Mechanizm enzymatyczny opiera się na enzymach antyoksydacyjnych, takich jak dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationowa czy katalaza, natomiast system nieenzymatyczny to niskocząsteczkowe przeciwutleniacze: kwas askorbinowy, a-tokoferol, retinol^[32]. Jako główną przyczynę trądziku u osób dojrzałych postuluje się stres oksydacyjny, a tworzące się nadtlarki i wolne rodniki odpowiadają za powstanie ropnych zmian skórnych. Badania wykazały, że u dorosłych osób z trądzikiem zaobserwowano znacznie wyższy poziom stresu oksydacyjnego niż u osób bez zmian trądzikowych. Dodatkowo u osób z trądzikiem zaobserwowano niedobór witaminy A, C i E^[18]. Jak wynika z badań klinicznych wspomagających w leczeniu osób z trądzikiem można więc zastosować suplementację witamin A, C, E^[32].

U pacjentów ze zmianami trądzikowymi udowodniono również niski poziom selenu^[28] oraz niską aktywność selenozależnej peroksydazy glutationowej, a więc suplementacja selenem może wywrzeć pozytywny wpływ w leczeniu^[15,32]. W badaniu na prawie 100-osobowej grupie kobiet i mężczyzn z trądzikiem pospolitym wykazano, że po 12-tygodniowej suplementacji witaminą E i selenem poprawiła się kondycja skóry^[19]. Również polifenole zawarte w herbacie wg danych naukowych mają działanie wspoma-

gające w leczeniu trądziku poprzez swoje działanie antyoksydacyjne^[21,23]. Wg przeprowadzonych badań inne wyciągi roślinne, jak np. wyciąg z *Viola Tricolor* oraz *Taraxacum officinale* mają pozytywny wpływ na wspomaganie leczenia^[30,31].

W terapii trądziku ważną rolę odgrywa również cynk, który jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania ludzkiej skóry. Wykazano, że poprzez hamowanie chemotaksji i zmniejszenie produkcji czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α), działa bakteriostatycznie na *C. acnes*. W badaniach zostało również potwierdzone, że pacjenci z trądzikiem mają niedobór cynku^[24]. Doustna suplementacja znacząco wspomaga leczenie, jednak wysokie dawki mogą niekorzystnie obniżać poziom miedzi, co z kolei może wymagać suplementacji tym pierwiastkiem^[11,25-27]. W badaniach wykazano korzystny wpływ w łagodnym i umiarkowanym trądziku suplementacji cynkiem i laktoferyną w połączeniu z witaminą E^[29].

Badanie z 2012 r. pokazuje, że suplementy diety zawierające w swoim składzie kwas foliowy, cynk, miedź, witaminę B6 oraz niacynę mogą zmniejszać zmiany zapalne w przebiegu trądziku i poprawiać wygląd skóry^[30].

Preparatem dostępnym na polskim rynku zawierającym wiele substancji działających wspomagająco w terapii trądziku omówionych powyżej jest Normatabs.

Piśmiennictwo:

1. Placek W., Romańska-Gocka K., Grzanka A.; Leczenie miejscowe trądziku; Przegl Dermatol 2011; 98, 442-448.
2. Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J.; The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals; Br J Dermatol. 1999 Aug; 141(2):297-300.
3. Krakowski A.C., Stendero S., Eichenfield L.; Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy; Pediatr Dermatol 2008; 25 (suppl 1), 1-14.
4. McKeage K., Keating G.M.; Clindamycin/benzoyl peroxide gel (Benzacilin): a review of its use in the management of acne; Am J Clin Dermatol. 2008; 9(3): 193-204.
5. Koo J.; How do you foster medication adherence for better acne vulgaris management? Skinmed. 2003 Jul-Aug; 2(4): 229-33.
6. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J., Shalita A.R., Thiboutot D.; Management of acne: a re-

port from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.; J Am Acad Dermatol. 2003 Jul; 49(1 Suppl):S1-S7.

7. Ross J.L., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V. i inni: Antibiotic resistant acne: lessons from Europe Br Dermatol 2003; 148, 467-478.
8. Chang A.L., Alora-Palli M., Lima X.T., Chang T.C., Cheng C., Chung C.M., Amir O., Kimball A.B. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. J Drugs Dermatol. 2012 Mar; 11(3): 333-9.
9. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. Dermatol Therapy 2008; 21, 187-195.
10. Simonart T., Dramaix M.; Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies. Br J Dermatol 2005; 153, 395-403.
11. Mokhtari F., Faghihi G., Basiri A., Farhadi S., Nilforoushadeh M., Behfar S. Comparison effect of azithromycin gel 2% with clindamycin gel 1% in patients with acne. Adv Biomed Res. 2016 Apr 19; 5:72.
12. Jemec G.B., Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 1998; 39:971-974.
13. Jacek Szeptowski, Monika Kapińska-Mrowiecka, Andrzej Kaszuba, Andrzej Langner, Waldemar Placek, Hanna Wolska, Łukasz Matusiak, Trądzik zwyczajny: patogeniza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl dermatol 2012, 99, 649-673.
14. Alan J Cooper, Victoria Rebecca Harris. Modern management of one. Med J Aust. 2017 Jan 16; 206 (1): 41-45.
15. Bowe W., Joshi S., Shalita A. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2010; 63(1): 124-141.
16. Rubin MG, Kim K, Logan A.C. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. Lipids Health Dis 2008; 7: 36.
17. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. Nutrients 2010; 2: 355-74. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2010; 63(1): 124-141.
18. Mahmood S.N., Bowe W.P. Diet and Acne Update: Carbohydrates Emerge as the Main Culprit. J Drugs Dermatol. 2014; 13(4): 428-435.
19. Michaelsson G., Edqvist L.E. Erythrocyte glutathione peroxidase activity in acne vulgaris and the effect of selenium and vitamin E treatment. Acta Derm Venereol 1984; 64: 9-14.
20. Docherty J.J., McEwen H.A., Sweet T.J., et al. Resveratrol inhibition of Propionibacterium acnes. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 1182-4.
21. Saric S., Notay M., Sivamani R.; Tea and Other Tea Polyphenols: Effects on Sebum Production and Acne Vulgaris Antioxidants (Basil) 2017 Mar; 6(1): 2. Published online 2016 Dec 29.
22. Danby F.W. Nutrition and acne. Clin Dermatol. 2010; 28(6): 598-604.
23. Liao S. The medicinal action of androgens and green tea epigallocatechin gallate. Hong Kong Med J 2001; 7: 369-74.
24. Amer M., Bahgat M.R., Tosson Z., et al. Serum zinc in acne vulgaris. Int J Dermatol 1982; 21: 481-4.
25. Dreno B., Amblard P., Agache P., et al. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. Acta Derm Venereol 1989; 69: 541-3.
26. Goransson K., Liden S., Odsell L. Oral zinc in acne vulgaris: a clinical and methodological study. Acta Derm Venereol 1978; 58: 443-8.
27. Weimar V.M., Puhl S.C., Smith W.H., tenBroeke J.E. Zinc sulfate in acne vulgaris. Arch Dermatol 1978; 114: 1776-8.
28. Michaelsson G.; Decreased concentration of selenium in whole blood and plasma in acne vulgaris. Acta Derm Venereol 1990; 70(1): 92.
29. Hoffman J., Gendrisch F., Schempp C.M., Woelfle U.; A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. Biomedicine 2020 Feb 8; 8(2): pii: E27.
30. Shalita A.R., Falcon R., Olansky A., Iannotta P., Akhavan A., Day D., Janiga A., Singri P., Kallal J.E.; Inflammatory acne management with a novel prescription dietary supplement. Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences.
31. Nasri H., Bahmani M., Shahinfard N., Nafchi A.M., Saberianpour S., Kopaei M.R.; Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences, Jundishapur J Microbiol. 2015 Nov; 8(11): e25580.
32. Addor F.A.S. Antioxidants in dermatology, An Bras Dermatol., 2017 May-Jun; 92(3): 356-362.



lek. Justyna Sowińska

Oddział Dermatologii
Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku

Bezpieczeństwo zabiegów medycyny estetycznej w ciąży

Stale rosnące zainteresowanie zabiegami medycyny estetycznej, jak i przesuwająca się granica wieku ciężarnych sprawiają, że grupa kobiet w ciąży staje się potencjalnymi pacjentkami gabinetów medycyny estetycznej. Wydaje się, iż w większości przypadków kobiety poddawane zabiegom nie są jeszcze świadome ciąży, z drugiej jednak strony zmiany estetyczne, które podczas niej zachodzą, między innymi pojawiające się rozstępy, zmiany pigmentacyjne i nadmierne owłosienie mogą wpłynąć na decyzję o poddaniu się procedurom estetycznym.

Podejmowanie jakichkolwiek działań, zarówno medycznych, a tym bardziej estetycznych w czasie ciąży jest tematem rozważań. Koncentrują się one głównie na przejściowych, ale znaczących zmianach fizjologicznych zachodzących w czasie ciąży oraz przepływie krwi i wymianie składników odżywczych, jak i toksyn pomiędzy matką a płodem. Konsultacja lekarska powinna być oparta na poradnictwie obejmującym poinformowanie pacjentki o wszelkich zgłoszonych, jak i teoretycznych działaniach niepożądanych oraz ryzyku, jakie niesie za sobą przeprowadzanie procedur medycznych w trakcie ciąży. Pacjentki należy również poinformować o całkowitym braku dowodów na bezpieczeństwo wielu z proponowanych zabiegów. Każde ryzyko oraz względy etyczne sprawiają, że leki bardzo rzadko testuje się na tej grupie pacjentek, o czym należy pamiętać w doborze substancji pomocniczych lub nieodczynnych przy ewentualnych powikłaniach pozabiegowych. Z uwagi na brak kontrolowanych badań, dane dotyczące profilu

bezpieczeństwa procedur estetycznych w prezentowanej grupie pacjentek są bardzo ograniczone.

Peelingi chemiczne

W zależności od głębokości penetracji skóry, peelingi chemiczne zwyczajowo dzieli się na powierzchowne (uszkodzenie do całkowitej grubości naskórka), średnio głębokie (uszkodzenie skóry właściwej do warstwy brodawkowatej) oraz głębokie (uszkodzenie skóry właściwej do warstwy siateczkowatej). Peelingi powierzchowne, najpowszechniej stosowane w praktyce lekarza medycyny estetycznej, cechują się małą liczbą powikłań i największym profilem bezpieczeństwa. Są to głównie peelingi z kwasem glikolowym (20-70%), mlekowym, migdałowym (50-70%), salicylowym (20-30%), trójchlorooctowym (10-25%) oraz roztwór Jessnera (14% rezorcynol, 14% kwas salicylowy, 14% kwas mlekowy w 95-procentowym etanolu).

W piśmiennictwie brak danych na temat bezpieczeństwa ich stosowania u kobiet ciężarnych.

Kwas glikolowy

Peelingi z kwasem glikolowym, w zależności od stężenia i pH wykazują różną siłę działania. Te o niższych stężeniach i pH rzędu 1,6 powodują oddzielanie korneocytów i złuszczenie naskórka powyżej warstwy ziarnistej, natomiast przy wyższych stężeniach i pH 0,5 – epidermolizę poniżej warstwy rogowej (Placek, 2016). Pomimo braku oceny bezpieczeństwa u ciężarnych jest uważany za względnie bezpieczny z uwagi na niskie ryzyko przenikania przez skórę (Andersen, 1998).

Kwas mlekowy

Rzadko opisywany jako pojedyncza substancja złuszcząca, zwykle jest wykorzystywany w niższych stężeniach w peelingach łączonych. W literaturze istnieją opisy wykorzystania 2% peelingu kwasu mlekowego do leczenia trądziku ciężarnych bez zgłaszanego ryzyka dla płodu.

Kwas migdałowy

Spośród wszystkich α -hydroksykwasów posiada największą masę cząsteczkową, co sprawia, że przenika przez skórę wolno i równomiernie, stając się bezpieczny, w pełni kontrolowany produkt.

Kwas salicyłowy

Należący do β -hydroksykwasów, sklasyfikowany jako lek kategorii C w ciąży wykazuje działanie keratolityczne i komedolityczne. W piśmiennictwie opisywano przypadki zatrucia kwasem salicyłowym, które jednak pojawiały się przy stosowaniu stężeń 20-50%, pod postacią pasty salicyłowej stosowanej pod okluzję, na obszarze przekraczającym połowę powierzchni ciała. Kwas salicyłowy cechuje znaczna penetracja przez skórę, dlatego w przypadku kobiet ciężarnych należy ograniczyć jego zastosowanie do niewielkiego obszaru.

Kwas tróchlorooctowy

Kwas TCA po zastosowaniu zewnętrznym nie wykazuje toksyczności ogólnoustrojowej (Placek, 2016). Po nałożeniu na skórę nie przenika do naczyń włosowatych ani do układu krążenia. Jednakże niewielkie przenikanie kwasu TCA może odbywać się poprzez powierzchnie błony śluzowej jamy ustnej czy też oka. Zhou i wsp. (2012) opisali korelację pomiędzy wysokim stężeniem TCA w moczu matek z niską masą urodzeniową noworodków w grupie 398 kobiet badanych, co może sugerować wpływ substancji na opóźnienie wzrostu płodu. Jednakże TCA był bezpiecznie stosowany u pacjentek ciężarnych w leczeniu kłykcin kończystych (Lee i wsp., 2013).

Peelingi średniogłębokie i głębokie nie powinny być rozpatrywane w przypadku kobiet ciężarnych, ze względu na zbyt dużą liczbę powikłań, jak chociażby ryzyko bliznowacenia i przebarwień.

Toksyna botulinowa

Toksyna botulinowa jest oficjalnie lekiem kategorii C w ciąży, a jej podaż jednym z najczęstszych zabiegów medycyny estetycznej. Aktualne dane sugerują, choć nie potwierdzają w pełni, że toksyna botulinowa nie osiąga znaczących stężeń ogólnoustrojowych, przy założeniu prawidłowej podaży domięśniowej lub śródskórnej. Dodatkowo, wielkość cząsteczki toksyny sprawia, że mało prawdopodobnym jest jej przenikanie przez łożysko. Jak dotąd opisano wiele przypadków użycia toksyny botulinowej u kobiet ciężarnych, ze wskazań medycznych, bez negatywnych skutków dla płodu. Robinson i Grogan (2014) opisali bezpieczne podanie toksyny onabotulinowej A w 18. tygodniu ciąży celem leczenia migrenowych bólów głowy. W ponad 6-letniej obserwacji dziecka pacjentki poddanej zabiegowi nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. Kolejne doniesienia zastosowania toksyny u ciężarnych bez odnotowania negatywnych skutków dotyczą m.in. leczenia achalazji przełyku (Watanagana i wsp., 2009), dystonii szyjnej (Bodkin i wsp., 2005), ale i podaż toksyny

ze wskazań estetycznych u ciężarnych odpowiednio w szóstym i piątym tygodniu ciąży (Monteiro, 2006). W 2006 r. przeprowadzono ankietę wśród 900 lekarzy, spośród których 12 wskazało na przypadkowe podanie toksyny u 16 pacjentek, nie mających w chwili zabiegu świadomości o ciąży. Jak podaje Morgan (2006), tylko u jednej z nich, z wcześniejszą historią spontanicznych poronień doszło do powtórznego poronienia. Pomimo licznych argumentów przemawiających za bezpieczeństwem toksyny botulinowej w czasie ciąży, nadal nie ma wystarczających danych, aby móc sformułować rekomendacje dotyczące podawania toksyny ze wskazań estetycznych u pacjentek ciężarnych oraz potwierdzić absolutne bezpieczeństwo jej stosowania w ciąży.

Wypełniacze

Stosowanie wypełniaczy w okresie ciąży jest prawdopodobnie bezpieczne, ale nie przeprowadzono żadnych badań potwierdzających powyższe założenie. Wobec braku dowodów bezpieczeństwa oraz przeciwwskazań ze strony producentów do stosowania u ciężarnych, ich stosowanie powinno być odpowiednio opóźnione do czasu po urodzeniu dziecka. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jaki należy wziąć pod uwagę w przypadku wypełniaczy z dodatkami lignokainy jest większe ryzyko powstania hiperpigmentacji i reakcji zapalnych w miejscu podania.

Laseroterapia i terapia światłem

Pomimo braku dowodów określających profil bezpieczeństwa zabiegów laserowych wykonywanych w celach estetycznych u pacjentek ciężarnych, istnieje wiele doniesień o w pełni bezpiecznym zastosowaniu laseroterapii ze wskazań ściśle medycznych. Kilka niezależnych badań potwierdziło bezpieczeństwo zastosowania lasera CO₂ w leczeniu kłykcin kończystych ciężarnych, opisano zastosowanie zabiegów laserowych ze wskazań urologicznych w celu litotrypsji, a także wykorzystania laseroterapii celem leczenia zmian o charakterze ziarninaków ropotwórczych oraz zmian trądzikowych. Wydaje się więc, że laseroterapia jest stosunkowo bezpieczna

u pacjentek w ciąży, jednak z powodu braku wystarczających danych, należy ich unikać podczas ciąży.

Epilacja

Z powodu braku danych określających profil bezpieczeństwa, trwale usuwanie owłosienia za pomocą laseroterapii lub elektrolizy nie jest zalecane w czasie ciąży. Istnieje teoretyczna obawa dotycząca elektrolizy, ponieważ płyn owodniowy jest przewodnikiem prądu galwanicznego. Pacjentkom ciężarnym zaleca się usuwanie nadmiernego owłosienia za pomocą woskowania, golenia i depilacji.

Skleroterapia

Zmiany naczyniowe o charakterze teleangiektazji, wenektazji i żylaków rozwijające się w czasie ciąży, z dużym prawdopodobieństwem ulegną samostnej poprawie w okresie poporodowym, dlatego zaleca się postawę wyczekującą, od 6 do 12 miesięcy po ciąży przed ewentualnym podjęciem decyzji o leczeniu. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa roztworów stosowanych do zabiegów skleroterapii u kobiet ciężarnych. Według Rabe i Sakwa (2010) leki stosowane do sklerotyzacji mogą przenikać przez łożysko do płodu, dlatego skleroterapia jest absolutnym przeciwwskazaniem w pierwszym trymestrze ciąży i po 36 tygodniu ciąży. W 2015 r. Reich-Schupke i wsp. (2012) wykazali, że nie ma zwiększonego ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków dla płodu i potwierdzili swoje ustalenia kilkoma opisami przypadków, w których powszechne środki do skleroterapii zostały zastosowane przypadkowo podczas ciąży.

Podsumowanie

Triverdi i wsp. (2017), na podstawie systematycznego i wnikliwego przeglądu dostępnej literatury opracowali zalecenia dotyczące bezpieczeństwa poszczególnych zabiegów medycyny estetycznej, co przedstawia tabela I.

Większość zabiegów medycyny estetycznej oraz środków stosowanych w trakcie ich przepro-

Tab. 1. Najważniejsze zalecenia dotyczące bezpieczeństwa zabiegów medycyny estetycznej na podstawie aktualnych dowodów. (Na podstawie: Trivedi M.K., Kroumpouzou G., Murase J.E. A review of the safety of cosmetic procedures during pregnancy and lactation. *Int J Womens Dermatol* 2017;27:6-10).

Procedura estetyczna/ procedura towarzysząca	Rekomendacje	Źródło
Znieczulenie miejscowe nasiękowe	Lidokaina: kategoria B, uważana za stosunkowo bezpieczną w czasie ciąży w dawkach stosowanych w zabiegach dermatologicznych. Benzokaina, bupiwakaina i mepiwakaina, tetrakaina: kategoria C, brak badań określających ryzyko podczas ciąży.	Heinonen i wsp., 1977 Hagai i wsp., 2015 Moore, 1998 Richards i Stasko, 2002
Znieczulenie miejscowe powierzchniowe	2,5% lidokaina/prylokaina: kategoria B, uważana za bezpieczną. Unikać okolicy oka. Benzokaina: kategoria C, methemoglobinemia u niemowląt. Tetrakaina: kategoria C, preferowana w przypadku powiek/zabiegów okołogłokowych.	Guay, 2009 Lee i wsp., 2013
Peelingi chemiczne	Peelingi z kwasem glikolowym: względnie bezpieczne, ograniczone przenikanie przez skórę. Peelingi z kwasem mlekowym: doniesienia o bezpiecznym stosowaniu w przypadku trądziku ciążowego, ograniczonej penetracji przez skórę. Peelingi z kwasem salicylowym: kategoria ciąży C, znaczna penetracja przez skórę, ograniczenie stosowania do niewielkich obszarów. Roztwór Jessnera i peeling TCA: używać ostrożnie, Jessner's zawiera kwas salicylowy, TCA w moczu matki skorelowane z opóźnieniem wzrostu płodu, chociaż TCA był stosowany w bezpiecznym leczeniu kłykciny narządów płciowych w ciąży.	Andersen, 1998 Lee i wsp., 2013 Bozzo i wsp., 2011 James i wsp., 2008 Zhou i wsp., 2012 Schwartz i wsp., 1988
Neuromodulatory	Toksyna botulinowa A: liczne opisy przypadków sugerują brak szkodliwości dla płodu w przypadku zastosowania toksyny botulinowej w celach estetycznych lub w innych wskazaniach medycznych (profilaktyka migreny, achalazja, dystonia szyjna) u większości pacjentów. Poronienia zgłoszone u dwóch pacjentek w dwóch indywidualnych raportach, ale związek z podaniem toksyny jest niejasny. Wysokie dawki toksyny onabotulinowej (>600 U) związane z osłabieniem ogólnoustrojowym. Brak wystarczających dowodów na konkretne zalecenia. Jeśli podczas ciąży stosuje się toksynę botulinową ze wskazań estetycznych, formularze zgody powinny wymieniać ciążę jako przeciwwskazanie.	Tan i wsp., 2013 Hooft i wsp., 2015 Watanagawa i wsp., 2009 Robinson i Grogan, 2014 Bodkin i wsp., 2005 Newman i wsp., 2004 de Oliveira Monteiro, 2006 Morgan i wsp., 2006
Wypełniacze	Brak konkretnych dowodów i opisów przypadków odnoszących się do stosowania wypełniaczy podczas ciąży. Obecnie nie można sformułować ostatecznych zaleceń.	niedostępne
Skleroterapia	Pierwszy trymestr i po 36 tygodniu: bezwzględne przeciwwskazania do terapii. W jednym badaniu i kilku opisach przypadkach nie stwierdzono niekorzystnych skutków dla płodu, gdy skleroterapię prowadzono w czasie ciąży.	Rabe i Pannier, 2010 Reich-Schupke i wsp., 2012

Laseroterapia i terapia światłem	Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących stosowania laserów w celach estetycznych u ciężarnych. W kilku doniesieniach bezpiecznie stosowano lasery Nd:YAG i CO ₂ do leczenia kłykcin kończystych narządów płciowych u kobiet w ciąży. Lasery Holmium:YAG i pulsacyjny laser barwnikowy zostały z powodzeniem i bezpiecznie stosowane w leczeniu kamicy podczas ciąży. Bezpieczne jest leczenie ziarniaków ropotwórczych za pomocą laseroterapii.	Schwartz i wsp., 1988 Adelson i wsp., 1990, Woźniak i wsp., 1995 Gay i wsp., 2003 Buzalov i Khristakieva, 1994 Adanur i wsp., 2014 Carlan i wsp., 1995 Lee i wsp., 2013
Epilacja	Nie zaleca się trwałego usuwania owłosienia podczas ciąży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa. Zaleca się woskowanie, golenie i stosowanie kremów do depilacji.	niedostępne

wadzania uznaje się ogólnie za bezpieczne w czasie trwania ciąży, ale wymagane są dalsze badania. Zdrowie matki i płodu powinno być najważniejsze. Procedury estetyczne nie należą do pilnych, a ze względu na ograniczone dane dotyczące profilu ich bezpieczeństwa, ewentualne korzyści wynikające z przeprowadzenia zabiegów estetycznych nie uzasadniają związanego z nimi ryzyka.

Najlepszą praktyką byłoby skoncentrowanie konsultacji lekarskiej na doradztwie dla pacjentek, celem uspokojenia i uświadomienia o przemijającym charakterze wielu zmian pojawiających się w czasie ciąży oraz przypomnienia o jej stosunkowo krótkim okresie, podczas którego najlepiej byłoby unikać jakichkolwiek procedur estetycznych, zachęcając jednocześnie pacjentki do opóźnienia ewentualnych działań medycznych po zakończeniu okresu ciąży.

Piśmiennictwo:

1. Bodkin C.L., Maurer K.B., Wszolek Z.K. Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. *Mov Disord* 2005;20:1081-1082.
2. Bozzo P., Chua-Gochecho A., Einarson A. Safety of skin care products during pregnancy. *Can Fam Physician* 2011;57:665-667.
3. Fayans E.P., Stuart H.R., Carsten D., Ly Q., Kim H. Local anesthetic use in the pregnant and postpartum patient. *Dent Clin North Am* 2010;54:697-713.
4. Goldberg D., Maloney M. Dermatologic surgery and cosmetic procedures during pregnancy and the postpartum period. *Dermatol Ther* 2013;26:321-330.
5. Jakhania-Shah N., Chadha P., Watson L. A review of the safety of common aesthetic procedures during pregnancy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2018;71:1362-1380.
6. Lee K.C., Korgavkar K., Dufresne R.G., Higgins H.W. Safety of cosmetic dermatologic procedures during pregnancy. *Dermatologic Surg* 2013;39:1573-1586.
7. Morgan J.C., Iyer S.S., Moser E.T., Singer C., Sethi K.D. Botulinum toxin A during pregnancy: A survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;66:117-119.
8. Newman W.J., Davis T.L., Padaliya B.B., Covington C.D., Gill C.E., Abramovitch A.I. Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. *Mov Disord* 2004;19:1384-5.
9. Placek W. (red.). (2016). *Dermatologia estetyczna*. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne.
10. Richards K.A., Stasko T. Dermatologic surgery and the pregnant patient. *Dermatol Surg* 2002; 28:248-256.
11. Robinson A.Y., Grogan P.M. Onabotulinumtoxin. A successfully used as migraine prophylaxis during pregnancy: A case report. *Mil Med* 2014;179:703-704.
12. Tan M., Kim E., Koren G., Bozzo P. Botulinum toxin type A in pregnancy. *Can Fam Physician* 2013;59:1183-1184.
13. Trivedi M.K., Kroumpouzou G., Murase J.E. A review of the safety of cosmetic procedures during pregnancy and lactation. *Int J Womens Dermatol* 2017;27:6-10.

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

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

Redakcja:
Redaktor naczelny: dr hab. Sławomir Wilczyński
Redaktorzy: 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
Sekretarz redakcji:
Magdalena Miścicka – kom. 507 027 938
tel. 32 201 60 17
magdalenamiscicka@aesthetica.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:
Sławomir Jedrysiak, Eugeniusz Kotalczyk,
Konrad Święciński
e-mail: dtp@lion-art.com.pl

Współpraca:
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek
prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska
dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński
dr n. med. Piotr Bera
dr n. med. Magdalena Jałowska
dr n. med. Agnieszka Surowiecka
lek. Agnieszka Kopeć
lek. Aleksandra Kosmala
lek. Małgorzata Orylska
lek. Katarzyna Podolec
lek. Karolina Polak-Kokoszka
lek. Justyna Sowińska
lek. Tomasz Stein
lek. Paulina Szczepanik-Kulak
lek. Marzena Urbańska
lek. Aleksandra Znajewska-Pander

Korekta:
Wiktoria Zaskórska

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