

wiadomości **dermatologiczne**

PAŹDZIERNIK 1/2018 (11) | ISSN 1895-7145 | NR ART. 477601 | CZASOPISMO DOSTĘPNE W PRENUMERACIE



Suchość skóry jako problem kliniczny

VI OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA **CUKRZYCA**

OD TEORII DO CODZIENNEJ PRAKTYKI

1.03.2019 - 2.03.2019 r.

Hotel Angelo Katowice



Organizator konferencji:

Forum Media Polska Sp. z o.o.

Zarejestruj się!
www.konferencja-cukrzyca.pl

Kierownik Naukowy Konferencji:

— prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

Patronat naukowy Konferencji:

— III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń
Kardiometabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca

LOCROID®

17-MAŚLAN HYDROKORTYZONU



Moc pod kontrolą

Korzystny stosunek skuteczności do profilu bezpieczeństwa terapii¹ stanów zapalnych skóry

Nazwa produktu leczniczego: Locoid Crelo, 1 mg/g, emulsja, Locoid Lipocream, krem 1 mg/g, Locoid 1 mg/g krem, Locoid, 1 mg/ml roztwór. **Skład jakościowy i ilościowy:** Jeden gram/ml produktu zawiera 1 mg 17-maślanu hydrokortyzonu (*Hydrocortisoni butyras*). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **Charakterystyki Produktu Leczniczego. Postać farmaceutyczna:** emulsja, krem, roztwór. **Wskazania do stosowania:** Stany zapalne skóry (niewywołane przez drobnoustroje) odpowiadające na leczenie kortykosteroidami w przypadku, gdy leczenie miejscowe silniej działającymi kortykosteroidami nie przynosi oczekiwanych wyników. Kontynuacja leczenia lub leczenie podtrzymujące zapalnych chorób skóry w przypadku, gdy wcześniejsze stosowanie silniej działających kortykosteroidów do stosowania miejscowego dawało dobre wyniki. **Dawkowanie i sposób podawania:** Cienką warstwę produktu leczniczego nanosić równomiernie na zmienione chorobowo miejsca na skórze od 1 do 3 razy na dobę. Produkt leczniczy można lekko wmasować. Po uzyskaniu poprawy zazwyczaj wystarcza stosowanie produktu leczniczego raz na dobę lub od 2 do 3 razy w tygodniu. Locoid Crelo stosuje się w leczeniu zmian skórnych ścących, również na skórze owłosionej. Locoid w postaci kremu stosuje się w leczeniu zmian skórnych suchych, sucho-ścących i ścących. Locoid w postaci roztworu stosuje się w leczeniu zmian na owłosionej skórze głowy. Nie należy stosować dawki większej niż 30-60 g tygodniowo. **Przeciwwskazania:** Nie stosować produktu leczniczego na zmiany skórne spowodowane: zakażeniami bakteryjnymi (np. zmiany kłowe lub gruzlicze), zakażeniami wirusowymi (np. ospa wietrzna, opryszczka, półpasiec), zakażeniami wywołanymi przez grzyby, zakażeniami pasożytniczymi; na owrodożenia skóry, rany; w zapaleniu skóry wokół ust; w trądziku pospolitym, w trądziku różowatym; w nadwrażliwości na 17-maślan hydrokortyzonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. **Charakterystyki Produktu Leczniczego. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Chronić oczy i błony śluzowe przed kontaktem z produktem leczniczym. Nie należy stosować produktu na powiekę, ponieważ jeśli dostanie się na spojówkę, może spowodować wystąpienie jaskry prostej lub zacząć podrażniać. Unikać stosowania emulsji na skórę twarzy i na skórę w okolicach narządów płciowych, gdyż jest szczególnie wrażliwa na działanie kortykosteroidów. W tych miejscach można stosować tylko słabo działające kortykosteroidy. Unikać stosowania produktu leczniczego na rozległe powierzchnie skóry, szczególnie pod opatrunkiem okluzyjnym (pod ceratką, pieluchą), w fałdach i zgłębieniach skóry. W takich przypadkach wchłanianie kortykosteroidów może być znacznie większe, co prowadzi do zahamowania czynności kory nadnerczy. Ostrożnie stosować i unikać długotrwałego leczenia u dzieci, gdyż u dzieci szybko dochodzi do zahamowania czynności kory nadnerczy, może też wystąpić zahamowanie wydzielania hormonu wzrostu. Szczególnie ostrożnie należy stosować u pacjentów z łuszczycą, gdyż miejscowe stosowanie kortykosteroidów w łuszczycy może być niebezpieczne, m.in. ze względu na nawrót choroby spowodowany rozwojem tolerancji, ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowej łuszczycy krostkowej oraz miejscowe i ogólne działania toksyczne spowodowane zaburzeniem ciągłości skóry. Locoid Crelo, Locoid krem oraz Locoid Lipocream zawierają substancje pomocnicze: alkohol cetostearylowy, glikol propylenowy, butylohydroksytoluen, parahydroksybenzoesan propylu i butylu. Ze względu na zawartość parahydroksybenzoesanu propylu i butylu, lek może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). **Działania niepożądane:** Działania niepożądane wymieniono poniżej według malejącej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $\leq 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia układu immunologicznego częstość nieznaną: nadwrażliwość. Zaburzenia endokrynologiczne bardzo rzadko: zahamowanie czynności kory nadnerczy. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej rzadko: zanik skóry, często nieodwracalny ze ścięciem naskórka; rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych; plamica; rozstęp skóry; trądzik krostkowy; zapalenie skóry wokół ust; tzw. „efekt z odbicia”, który może prowadzić do uzależnienia od miejscowego stosowania kortykosteroidów; odbarwienie skóry; zapalenie skóry i wyprysk, w tym kontaktowe zapalenie skóry. W przypadku Locoid Crelo, Locoid krem i Locoid Lipocream ze względu na zawartość substancji pomocniczych, mogą również wystąpić miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry), podrażnienie oczu i błon śluzowych, podrażnienie skóry i reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Ogólnoustrojowe działania niepożądane po miejscowym stosowaniu kortykosteroidów występują rzadko, ale mogą być ciężkie. Zahamowanie czynności kory nadnerczy może wystąpić szczególnie podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego. Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów zwiększa się podczas stosowania produktu pod opatrunkiem okluzyjnym (pod ceratką, pod pieluchą), w fałdach skóry; stosowania na duże powierzchnie skóry; długotrwałego leczenia; stosowania u dzieci (skóra dzieci jest cieńsza, większa jest także powierzchnia skóry w stosunku do masy ciała). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** LEO Pharma A/, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dania. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Locoid Crelo R/6919, Locoid krem R/2591, Locoid Lipocream R/1915, Locoid roztwór na skórę R/2592. **Kategoria dostępności:** produkty lecznicze wydawane z przepisu lekarza. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce: LEO Pharma sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. 22 244-18-40. Data aktualizacji ulotki: wrzesień 2016.

1. Folster-Holst R. Topical hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate in the treatment of inflammatory skin diseases: pharmacological data, clinical efficacy, safety and calculation of the therapeutic index, *Pharmazie* 71(2016): 115-121.

LEO®

LEO Pharma Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, tel.: (22) 244-18-40, fax: (22) 244-18-41, www.leo-pharma.pl





Prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Poznaniu, specjalistką w zakresie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. Pełni funkcję ordynatora Oddziału Kobięcego w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie dodatkowo jest kierownikiem Ośrodka Diagnostyki Chorób Alergicznych. Do zakresu jej obowiązków należą też międzykliniczne konsultacje trudnych przypadków chorób skóry u dzieci.

W Polsce prof. dr hab. n. med. M. Czarnecka-Operacz jest członkiem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, przewodniczącą Oddziału Poznańskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, przewodniczącą Oddziału Poznańskiego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, wiceprezydentem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz wiceprzewodniczącą Sekcji Immunoterapii Swoistej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Profesor M. Czarnecka-Operacz jest członkiem European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), European Academy of Paediatric Dermatology (EAPD), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Society of Contact Dermatitis (ESCD) oraz European Society of Dermatological Research (ESDR).

Drogie Koleżanki i Koledzy

Po dłuższej przerwie wznawiamy wydawanie „Wiadomości Dermatologicznych”. Tym razem w nieco innej formie, moim zdaniem bardziej przyjaznej dla Czytelnika. Natomiast sam charakter czasopisma pozostaje bez zmian.

Postaramy się przedstawiać Państwu nowości w odniesieniu do postępu, jaki dokonuje się w obecnych czasach w dermatologii praktycznej, ale również komentarze do powstających wytycznych w zakresie diagnostyki i leczenia chorób skóry o rozmaitym charakterze. Jako że dermatowenerologia pozostaje w ścisłym związku z alergologią, znajdziecie Państwo również doniesienia z tego zakresu.

Od czasu wydania ostatnich „Wiadomości Dermatologicznych” wiele się wydarzyło, szczególnie na arenie międzynarodowej. Zaakceptowany został nowy europejski program specjalizacyjny, który wydaje się bardzo szczegółowy i co, moim zdaniem, jest bardzo ważne – zawiera wykaz umiejętności i wiedzy koniecznej dla lekarzy starających się o dyplom specjalisty dermatowenerologa (zawarty w osobnej tabeli). Jest on dostępny na stronie internetowej Sekcji Dermatologii i Wenerologii European Union of Medical Specialists (UEMS): www.uems-ebdv.org.

Warto się z nim zapoznać i porównać z polskim programem specjalizacyjnym, aby ewentualnie skorygować zakres wiedzy. Szczególnie w przypadku, gdy decydujecie się Państwo zdawać międzynarodowy egzamin specjalizacyjny z zakresu naszej dziedziny. Jak zwykle bardzo do tego zachęcam. Jest to faktyczny *certificate of excellence*, który daje możliwości poczucia własnej wartości jako specjalisty na terenie całej Unii Europejskiej. W tym roku już po raz trzeci egzamin odbył się w formie *computer based*, a zatem wszystkie pytania i związane z nimi obrazy kliniczne, histologiczne oraz immunopatologiczne kandydaci mieli przedstawione na laptopach, co z całą pewnością ułatwiało rozwiązywanie egzaminu. Wyniki, które uzyskano, znane były praktycznie natychmiast po egzaminie i na przestrzeni kilku dni po rozpatrzeniu pytań „wątpliwych”, które sprawiły największy kłopot zdającym, byliśmy już w stanie powiadomić uczestników egzaminu o uzyskanych rezultatach. W tym roku do międzynarodowego egzaminu specjalizacyjnego przystąpiło 92 kandydatów, spośród których z Europy – 52, a z innych krajów – 40. Była to jak dotychczas największa grupa młodych adeptów medycyny, która zdecydowała się na sprawdzenie swojej wiedzy w zakresie dermatologii i wenerologii wymaganej w Unii Europejskiej.

W poprzednim roku liczba kandydatów wynosiła 51, a zatem wzrost jest znaczący i wynika między innymi z faktu, że Szwajcaria przyjęła egzamin międzynarodowy jako pisemną część swojego egzaminu krajowego. Oczywiście egzamin praktyczny odbywa się, podobnie jak w innych krajach uznających

egzamin europejski na tych samych zasadach, już w kraju rodzimym kandydata.

Wyniki egzaminu w tym roku można uznać za bardzo dobre. Spośród kandydatów pochodzących z UE nie zdało jedynie 7 ze wspomnianych 52 osób. Natomiast z innych krajów poza UE, z 40 kandydatów egzaminu nie zaliczyło 14 osób. Reprezentująca Polskę kandydatka zaliczyła egzamin bardzo dobrze. Warto pamiętać, że podejmując się wyzwania leczenia chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową, powinniśmy zawsze być „po bezpiecznej stronie”, prezentować wymaganą wiedzę i umiejętności w zakresie dermatologii i wenerologii „klasycznej”, dermatoonkologii, dermatochirurgii oraz – co jest szczególnie ważne – dermatopatologii.

Na przestrzeni ostatnich miesięcy odbyło się bardzo wiele konferencji naukowo-edukacyjnych, a zatem praca zarówno Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, którego prezesem jest prof. Lidia Rudnicka, jak i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, którego prezydentem jest prof. Marek Kulus, owocuje wieloma spotkaniami będącymi platformą ciekawych dyskusji i wymiany poglądów. Moim zdaniem jest to bardzo istotny element łączący dodatkowo poprzez sekcje w obu Towarzystwach wszystkich zainteresowanych dermatologią, której olbrzymią część stanowią przecież alergiczne choroby skóry. Przewodniczącym Sekcji Dermatologicznej, który reprezentuje nas wśród alergologów, jest prof. Roman Nowicki (jego niezwykle ciekawe konferencje przyciągają wielu uczestników, a ostatnia, która odbyła się w Gdańsku, na długo pozostanie w naszej pamięci). Z kolei w ramach PTD Sekcji Alergologicznej przewodniczy prof. Cezary Kowalewski, znany ze swojej pracy naukowej na najwyższym poziomie światowym, a łącząc pracę obu sekcji, jesteśmy w stanie osiągać coraz więcej i zyskiwać uznanie w trudnym środowisku alergologicznym.

Niedawno podczas wyborów prezydenta elekta i zarządu PTA, które odbyły się w Mikołajkach, na stanowisko prezydenta elekta powołano prof. Macieja Kupczyka. Jest mi niezmiernie miło zakomunikować, że moją osobę uznano w środowisku alergologicznym, przyznając mi funkcje wiceprezydenta i członka zarządu PTA.

Poniżej przedstawiam skład zarządu i obecnych władz opiekujących się specjalnością alergologia w Polsce:

- prof. Marek Kulus – Prezydent,
- prof. Maciej Kupczyk – Prezydent Elekt,
- prof. Zbigniew Bartuzi – Prezydent kadencji 2015–2018,
- prof. Magdalena Czarnecka-Operacz – Wiceprezydent,

- prof. Henryk Mazurek – Sekretarz,
- dr Izabela Kupryś-Lipińska – Skarbnik,
- dr hab. Marta Chetmińska – Członek Zarządu,
- prof. Ewa Czarnobilska – Członek Zarządu,
- dr Piotr Dąbrowiecki – Członek Zarządu,
- prof. Marek Kowalski – Członek Zarządu,
- prof. Jerzy Kruszewski – Członek Zarządu,
- prof. Piotr Kuna – Członek Zarządu,
- prof. Marcin Moniuszko – Członek Zarządu,
- dr Piotr Rapiejko – Członek Zarządu,
- prof. Barbara Rogala – Członek Zarządu,
- prof. Bolesław Samoliński – Członek Zarządu.

Mam nadzieję, że wspólna praca naukowo-badawcza i edukacyjna zaowocuje wieloma cennymi rezultatami w postaci publikacji i konferencji.

Jak już wspomniałam, oddajemy w Państwa ręce pierwszy egzemplarz „Wiadomości Dermatologicznych” w nowej odsłonie, w którym znaleźć można zarówno artykuł dotyczący trądziku i trudności, jakie może przysporzyć w codziennej praktyce klinicznej, autorstwa jednego z największych autorytetów w tej dziedzinie – prof. Haralda Gollnicka, jak też komentarz do europejskich wytycznych postępowania w atopowym zapaleniu skóry, nowości w zakresie przeciwhistaminowego leczenia chorób w wieku dziecięcym.

Mam nadzieję, że każdy z Państwa znajdzie dla siebie coś ciekawego i szczerze zachęcam do współpracy – podzielenia się swoimi problemami diagnostyczno-terapeutycznymi, przedstawienia przypadków trudnych, nierozwiązanych. Chciałabym, aby to czasopismo było faktyczną platformą wymiany doświadczeń i obserwacji klinicznych. Postaramy się zawsze do współpracy zaprosić gościa spoza Polski, który być może przedstawi nieco inne spojrzenie na problemy, z którymi borykamy się na co dzień.

Na koniec pragnę podkreślić, że dermatologia i wenerologia to dziedzina niepowtarzalna i niemająca sobie równych wśród innych nauk medycznych. Zatem reprezentując tę właśnie dziedzinę, powinniśmy odczuwać dumę i satysfakcję.

**Życzę Państwu miłej lektury.
Z serdecznymi pozdrowieniami i uznaniem**

Magdalena Czarnecka-Operacz

Czarnecka-Operacz

**WYDAWCA & REDAKCJA**

Forum Media Polska Sp. z o.o.
Sąd Rejonowy Nowe Miasto
i Wilda w Poznaniu
VIII Wydział Gospodarczy KRS
KRS nr 0000037307
NIP 781 15 51 223
Kapitał zakładowy: 300 000 zł

ADRES REDAKCJI

ul. Polska 13, 60-595 Poznań

PREZES ZARZĄDU

Magdalena Balanicka

DYREKTOR WYDAWNICZY

Radosław Lewandowski

REDAKTOR NACZELNA

Monika Przybysz

REDAKTOR PROWADZĄCA

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-
-Operacz

RADA NAUKOWA

prof. dr hab. n. med. Adam Reich
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek
prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak
prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt
prof. dr Harald P. M. Gollnick (em)
prof. nadzw. UM dr hab. n. med.
Aleksandra Lesiak
dr hab. n. med. Dorota Jenerowicz

KOORDYNATOR WYDAWNICZY

Agnieszka Szulc

NADZÓR GRAFICZNY

Agnieszka Szulc

REKLAMA

Zaneta Góralczyk
tel. kom. 603 036 368
zaneta.goralczyk@forum-media.pl

OBSŁUGA KLIENTA**I PRENUMERATA**

tel. 61 66 55 800
faks: 61 66 55 888
e-mail: bok@forum-media.pl

SKŁAD I ŁAMANIE

GD Serwis

DRUK

Paper & Tinta

NAKŁAD

2000 egz.

SERWIS ZDJĘCIOWY

Dreamstime.com, Fotolia.com

Redakcja nie zwraca
materiałów niezamówionych
oraz zastrzega sobie prawo
do skrótów i redakcyjnego
opracowania tekstów
przyjętych do druku.

Copyright do wydania
Forum Media Polska Sp. z o.o.



Spis treści

Suchość skóry jako problem kliniczny

dr n. med. Agnieszka Bożek, prof. dr hab. n. med. Adam Reich

> 6

Leczenie systemowe łuszczycy pospolitej

dr n. med. Anna Sadowska-Przytcka

> 10

Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy – rozpoznanie, o którym warto pamiętać

dr n. med. Jacek Gocki

> 16

Grzybica paznokci – problem ciągle aktualny

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski, Marianna Majchrzycka

> 22

Izotretynoina a depresja

dr n. med. Ewa Chlebus

> 28

Leczenie przeciwhistaminowe w praktyce klinicznej – nowe możliwości terapii chorób alergicznych w populacji pacjentów pediatrycznych

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

> 36

Europejskie wytyczne dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

> 44

Trądzik i dermatozy trądzikopodobne w okresie dzieciństwa – opisy przypadków

prof. dr Harald P. M. Gollnick (em)

> 48

Częste choroby skóry u dzieci – utrata włosów

lek. Zuzanna Łagun, lek. Marta Wieczorek,

dr n. med. Małgorzata Łukomska, dr n. med. Irena Walecka

> 56

Suchość skóry jako problem kliniczny

Skin dryness as a clinical problem

AUTORZY

dr n. med. Agnieszka Bożek, prof. dr hab. n. med. Adam Reich

Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Adam Reich, ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów, e-mail: adamandrzejreich@gmail.com

STRESZCZENIE

Prawidłowe funkcjonowanie skóry jako bariery ochronnej jest warunkowane odpowiednim stopniem nawilżenia warstwy rogowej naskórka. Wszelkie nieprawidłowości w strukturze poszczególnych elementów warstwy rogowej naskórka oraz zaburzenia procesu różnicowania się komórek naskórka prowadzą do osłabienia bariery naskórkowej, co klinicznie manifestuje się suchością skóry. Skóra sucha charakteryzuje się nadmiernym złuszczeniem jej powierzchni, szorstkością przy dotyku, od-czynem rumieniowym oraz tendencją do pękania naskórka. Pacjenci często zgłaszają dolegliwości podmiotowe, takie jak: świąd, pieczenie czy inne doznania określane jako dyskomfort. Sucha skóra jest problemem często dotyczącym osób zdrowych, zwłaszcza w starszym wieku. Podstawą terapii suchej skóry jest stosowanie emolientów, czyli preparatów o właściwościach nawilżających i natłuszczających do stosowania zewnętrznego. Preparatów nawilżających należy używać przynajmniej raz dziennie i powtarzać aplikację w razie potrzeby. Stosowanie odpowiedniego leczenia i pielęgnacji skóry suchej może skutecznie poprawić stopień jej nawilżenia i natłuszczenia oraz wyeliminować związane z nią objawy subiektywne.

ABSTRACT

The proper functioning of the skin as a protective barrier is conditioned by the appropriate degree of hydration of the stratum corneum. Any abnormalities in the structure of individual elements of the stratum corneum and disturbances in the process of epidermal cell differentiation lead to weakening of the epidermal barrier, which is manifested clinically by dryness of the skin. Dry skin is characterized by excessive desquamation, roughness when touched, erythema and a tendency to crack the epidermis. Patients often report subjective symptoms such as pruritus, burning, or other sensations referred to as discomfort. Dry skin is a problem often affecting healthy people, especially in old age. The basis of dry skin therapy is the use of emollients, i.e. preparations for external use with moisturizing and oiling properties. Moisturizers should be used at least once a day and repeat the application if necessary. The use of appropriate treatment and care of dry skin can effectively improve the degree of skin moisture and lubrication, as well as eliminate subjective symptoms associated with it.

SŁOWA KLUCZOWE:

- suchość skóry,
- warstwa rogowa,
- przeznaskórkowa utrata wody,
- naturalny czynnik nawilżający.

KEYWORDS:

- xerosis,
- stratum corneum,
- transepidermal water loss,
- natural moisturizing factor.

Skóra jest jednym z najważniejszych narządów człowieka, pełniącym szereg istotnych funkcji, spośród których najistotniejszą jest tworzenie fizjologicznej bariery pomiędzy organizmem człowieka a środowiskiem zewnętrznym. Skóra pełni funkcję ochronną przed szkodliwymi czynnikami fizycznymi i chemicznymi, drobnoustrojami oraz urazami mechanicznymi. Ponadto narząd ten bierze udział w procesach metabolicznych, immunologicznych, termoregulacyjnych, wydzielniczych, w oddychaniu, resorpcji, czynnościach percepcyjnych oraz w utrzymaniu równowagi wodno-elektrolitowej [1]. Prawidłowe funkcjonowanie skóry jako bariery ochronnej jest warunkowane m.in. odpowiednim stopniem nawilżenia jej najbardziej zewnętrznej struktury, którą jest warstwa rogowa naskórka.

Bariera naskórkowa a problem suchości skóry

Właściwe działanie bariery naskórkowej uzależnione jest od utrzymania prawidłowego i ściśle zaprogramowanego procesu różnicowania się keratynocytów. Polega on na intensywnym dzieleniu się komórek w warstwie podstawnej naskórka i ich migracji poprzez kolejne warstwy (kolczystą, ziarnistą, jasną) aż do ostatniej warstwy rogowej, w której komórki naskórka (korneocyty), pozbawione mitochondriów i jądra komórkowego, ulegają ostatecznie procesowi złuszczenia z powierzchni skóry. Podstawowe elementy strukturalne tworzące barierę ochronną w obrębie warstwy rogowej to koperta rogowa otaczająca każdy korneocyt, kompleksy keratyn i filagryny oraz naturalny czynnik nawilżający (natural moisturizing factor – NMF) w obrębie korneocytów, blaszki lipidowe wypełniające przestrzeń między korneocytami oraz korneodesmosomy – połączenia

Jako podstawę leczenia atopowego zapalenia skóry rekomenduje się regularne i obfite stosowanie emolientów, zarówno w okresie remisji choroby, jak i w trakcie zaostrzeń jako leczenie uzupełniające. Stosowanie emolientów zapewnia nie tylko odpowiednie nawilżenie i natłuszczenie skóry, ale także wykazuje efekt przeciwzapalny i przeciwświądowy.

komórkowe zapewniające ściste przyleganie do siebie komórek. W wytworzeniu i utrzymaniu tych elementów biorą udział białka strukturalne (m.in. keratyny, inwolukryna, lorykryna, korneodesmosyna), organelle, zwane ciątkami blaszkowatymi, uczestniczące w transporcie lipidów w obrębie keratynocytów oraz enzymy, m.in. transglutaminazy, proteazy, inhibitory proteaz, enzymy metabolizujące lipidy. Koperta rogowa jest nierozpuszczalną strukturą nadającą korneocytom wytrzymałość mechaniczną. Składa się z dwóch podstawowych elementów – koperty białkowej oraz otaczającej jej koperty lipidowej (pojedynczej warstwy ceramidów), która stanowi szkielet dla odkładania się kolejnych warstw blaszek lipidowych wypełniających przestrzeń międzykomórkowe. W skład płaszcza lipidowego wchodzi: ceramidy, cholesterol i wolne kwasy tłuszczowe, a także niewielkie ilości fosfolipidów katalizowanych do wolnych kwasów tłuszczowych. Obecność lipidów w warstwie rogowej naskórka jest kluczowa w utrzymaniu bariery ochronnej i zapobieganiu nadmiernej utracie wody (transepidermal water loss – TEWL) [2]. W zdrowej skórze dojrzałe korneocyty zawierają duże stężenie NMF, który jest mieszaniną silnie hydrofilnych związków o niskiej masie cząsteczkowej, w tym pyrrolidonowego kwasu karboksylowego, aminokwasów, mocznika, mleczanów, amoniaku, kwasu moczowego, glukozy, jonów sodowych, potasowych, wapniowych, chlorkowych i innych. Prekursorem głównych składników NMF jest filagryna, która powstaje w warstwie ziarnistej naskórka. Proces proteolizy filagryny jest uzależniony od stopnia wilgotności środowiska zewnętrznego i zachodzi jedynie przy wilgotności względnej pomiędzy 70–90%. W zdrowym naskórku ilość NMF waha się w granicach 15–30% całkowitego ciężaru warstwy rogowej [3].

Wszelkie nieprawidłowości w strukturze poszczególnych elementów warstwy rogowej naskórka oraz zaburzenia procesu różnicowania się komórek naskórka prowadzą do osłabienia bariery naskórkowej, co klinicznie może manifestować się suchością skóry. Uważa się, że niedobór powierzchniowych lipidów oraz NMF jest bezpośrednią przyczyną suchości skóry u zdrowych osób [3].

Obraz kliniczny i czynniki etiologiczne

Skóra sucha to stan patologii skóry charakteryzujący się nadmiernym złuszczeniem jej powierzchni, szorstkością przy dotyku, odczynem rumieniowym, lichenifikacją oraz tendencją do pęknięcia naskórka. Pacjenci często zgłaszają dolegliwości podmiotowe, takie jak: świąd, pieczenie czy inne doznania określane jako dyskomfort.

Prekursorem głównych składników NMF jest filagryna, która powstaje w warstwie ziarnistej naskórka. Proces proteolizy filagryny jest uzależniony od stopnia wilgotności środowiska zewnętrznego i zachodzi jedynie przy wilgotności względnej pomiędzy 70–90%. W zdrowym naskórku ilość NMF waha się w granicach 15–30% całkowitego ciężaru warstwy rogowej [3].

Do oceny nasilenia suchości skóry wykorzystuje się wiele różnych metod, w tym pomiar wskaźnika TEWL, korneometrię, spektroskopię Ramana, optyczną tomografię koherentną, mikroskopię konfokalną oraz magnetyczny rezonans jądrowy. W klinicznej ocenie suchej skóry zastosowanie mają także skale subiektywne, spośród których najczęściej stosowaną jest 4-stopniowa skala oparta na kryteriach Kligmana:

- **stopień 1** – skóra zdrowa, nie stwierdza się objawów suchości,
- **stopień 2** – łagodne nasilenie suchości skóry, charakteryzuje się drobnymi łuskami suchej skóry oraz zbiegnięciem linii wyznaczających poletka skóry,
- **stopień 3** – postać umiarkowana, pojawiają się małe, suche łuski o wyglądzie proszku,
- **stopień 4** – nasilona suchość skóry, widoczna łuska oraz rumień [4].

Sucha skóra jest objawem towarzyszącym wielu chorobom skóry, takim jak: atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, rybia łuska wrodzona, a także schorzeniom przebiegającym z nieprawidłowym wydzielaniem łoju i potu (AIDS, stwardnienie rozsiane i inne choroby neurologiczne). Problem ten towarzyszy również schorzeniom ogólnoustrojowym, takim jak: cukrzyca, niedoczynność tarczycy czy przewlekła niewydolność nerek. Suchość skóry może być także następstwem procesu starzenia się skóry. Wśród czynników zewnątrzpochoдных przyczyniających się do rozwoju suchej skóry wyróżnia się czynniki klimatyczne (przewlekłe działanie promieni UV, wiatr, wysokie i bardzo niskie temperatury powietrza), czynniki środowiskowe (klimatyzacja, światło jarzeniowe) oraz czynniki związane ze środowiskiem zawodowym (narażenie na substancje toksyczne, alergizujące, drażniące). Do wystąpienia suchości skóry może prowadzić także nieprawidłowa pielęgnacja

skóry (gorące kąpiele lub nadmierny kontakt z wodą, silnie odtłuszczające mydła, detergenty). Suchość skóry może wystąpić przy niedoborach pokarmowych (np. niedoborze witaminy A) lub stosowaniu niektórych leków (kortykosteroidów, retinoidów) [5].

Sucha skóra jest problemem często dotyczącym osób zdrowych, zwłaszcza w starszym wieku. Ocenia się, że objawy suchości skóry mogą występować nawet u 15–20% ogólnej populacji, a częstość ich występowania sukcesywnie wzrasta. Sucha skóra jako nabyty problem kosmetyczny częściej dotyczy kobiet, zwłaszcza po okresie menopauzy, a największe nasilenie tego objawu obserwuje się na twarzy, grzbietach rąk i na podudziach [1].

Zapobieganie i leczenie suchej skóry

Leczenie schorzeń przebiegających z objawami suchości skóry uzależnione jest od przyczyny dolegliwości, nasilenia objawów oraz od współistnienia innych patologii skóry. Jednak niezależnie od przyczyny podstawą terapii suchej skóry jest stosowanie emolientów, czyli preparatów o właściwościach nawilżających i natłuszczających do stosowania zewnętrznego. Odgrywają one istotną rolę w profilaktyce i wspomaganiu leczenia wielu chorób skóry, a szczególnie tych, które przebiegają z zaburzeniami funkcji i struktury bariery naskórkowej [6]. Najczęściej występującym schorzeniem dermatologicznym przebiegającym z nadmierną suchością skóry jest atopowe zapalenie skóry. W ostatnich latach udowodniono, że u podłoża tej choroby leżą zaburzenia bariery naskórkowej związane m.in. z mutacją genu kodującego filagrynę [7]. Dlatego jako podstawę leczenia atopowego zapalenia skóry rekomenduje się regularne i obfite stosowanie emolientów, zarówno w okresie remisji choroby, jak i w trakcie zaostrzeń jako leczenie uzupełniające. Stosowanie emolientów zapewnia nie tylko odpowiednie nawilżenie i natłuszczenie skóry, ale także wykazuje efekt przeciwzapalny i przeciwświądowy. Udowodniono, że emolienty u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry zmniejszają ilość stosowanych kortykosteroidów miejscowych w trakcie zaostrzenia choroby, przyczyniając się do utrzymania remisji uzyskanej w trakcie leczenia kortykosteroidami oraz zmniejszają ryzyko wyprysku z podrażnienia u pacjentów z i bez atopowego zapalenia skóry [8]. Horimukai i wsp. wykazali także, że codzienne stosowanie emolientów w pierwszych 32 tygodniach życia zmniejsza ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry u niemowląt [9].

W prawidłowej pielęgnacji skóry suchej należy przestrzegać pewnych zasad, dlatego niezwykle ważna jest

edukacja pacjenta. Kąpiel powinna odbywać się w wodzie o temperaturze 34–37°C i trwać możliwie krótko (poniżej 10 minut). Zbyt długie kąpiele mogą dodatkowo wysuszać skórę i powodować macerację naskórka. Zalecane jest dodawanie do wody preparatów (emulsji, olejów mineralnych i naturalnych) o pH 5,5, bezzapachowych. Należy unikać antybakteryjnych preparatów myjących. Po kąpeli zaleca się delikatne osuszanie skóry, bez pocierania ręcznikiem, a następnie na jeszcze wilgotną skórę aplikację odpowiedniego emolientu. Preparaty nawilżające należy stosować przynajmniej raz dziennie i powtarzać aplikację w razie potrzeby, biorąc pod uwagę, że maksymalny czas działania emolientu to ok. 4–6 godzin. Zalecana ilość preparatów nawilżających dla dzieci to 150–200 g/tydzień, natomiast dla osób dorosłych – 500 g/tydzień [10, 11].

Emolienty mają kluczowe znaczenie w leczeniu suchości skóry i powinny być stosowane u wszystkich pacjentów ze skórą suchą, niezależnie od przyczyny. Głównie cele stosowania emolientów to przywrócenie prawidłowego różnicowania komórek naskórka, wygładzenie jego powierzchni oraz łagodzenie świądu zapobiegające dalszym uszkodzeniom skóry [12]. Przy wyborze odpowiedniego emolientu należy przede wszystkim kierować się jego składem, ponieważ to on decyduje o właściwościach danego preparatu. Do substancji stanowiących podstawowe składniki preparatów nawilżająco-nattuszających należą: humektanty, substancje o działaniu okluzyjnym oraz lipidy występujące fizjologicznie w naskórku. Humektanty są to substancje o silnych właściwościach higroskopijnych, które mają zdolność trwałego wiązania wody, dzięki czemu przywracają prawidłowe nawodnienie warstwy rogowej naskórka. Najczęściej stosowanymi humektantami są: gliceryna, mocznik, kwas hialuronowy,

sorbitol czy hydroksykwasy [13]. Substancje o działaniu okluzyjnym tworzą na powierzchni naskórka barierę zapobiegającą odparowywaniu wody, przyczyniając się w ten sposób do zmniejszenia TEWL. Do tej grupy należą: oleje wodorowęglanowe (wazelina, parafina, oleje mineralne), alkohole wielowodorowe (glikol propylenowy), alkohole tłuszczowe (cetylowy, stearynowy, lanolinowy), kwasy tłuszczowe (stearynowy, lanolinowy), fosfolipidy (lecytyna), estry woskowe (lanolina), sterole i woski [6]. Ważnymi składnikami emolientów są fizjologiczne lipidy naskórka (m.in. ceramidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe), które wypełniają przestrzenie pomiędzy keratocytami oraz regulują prawidłowe ich różnicowanie. Dodatkowo w skład emolientów mogą wchodzić również substancje o działaniu przeciwświądowym, przeciwzapalnym, substancje immunomodulujące, redukujące biofilm bakteryjny oraz filtry przeciwsłoneczne [14]. Mając na względzie powyższe, dobór odpowiedniego preparatu powinien zawsze uwzględniać indywidualne potrzeby pacjenta.

Podsumowanie

Suchość skóry to objaw towarzyszący wielu różnym jednostkom chorobowym, ale też coraz częściej dotyczący zdrowych osób, m.in. ze względu na stopniowe starzenie się społeczeństw oraz postępujące zanieczyszczenie środowiska. Stosowanie odpowiedniego leczenia i pielęgnacji skóry suchej może skutecznie poprawić stopień jej nawilżenia i nattuszczenia, jak i wyeliminować objawy subiektywne związane z tą dolegliwością. Osiągnięcie sukcesu terapeutycznego jest możliwe dzięki odpowiednio prowadzonej edukacji pacjenta i przestrzeganiu zaleceń lekarskich. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Wojnowska D., Chodorowska G., Juskiewicz-Borowiec M. Dry skin – pathogenesis, symptomatology and treatment. *Post Dermatol Alergol* 2003; 20: 98–105.
2. Śniegórska D., Kowalewski C., Wertheim-Tysarowska K. Epidermal barrier – molecular structure and disorders in selected ichthyoses. *Post Biochem* 2016; 62: 36–45.
3. Harding C.R., Watkinson A., Rawlings A.V. i wsp. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. *Int J CosmetSci* 2000; 22: 21–52.
4. Sacchidanand S.A., Udare S., Borade D.M. i wsp. A randomized, assessor-blinded, comparative study to evaluate the efficacy and safety of oat extract-based moisturizer in adult individuals with dry skin. *Clin Dermatol Rev* 2018; 2: 58–63.
5. Czarnecka-Operacz M. Sucha skóra jako aktualny problem kliniczny. *Post Dermatol Alergol* 2006; 23: 49–56.
6. Welz-Kubiak K., Reich A. Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry. *Forum Derm* 2016; 2: 20–23.
7. O'Regan G.M., Sandilands A., McLean W.I. i wsp. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689–693.
8. Reich A., Szczepanowska J., Szepietowski J. Znaczenie emolientów w terapii atopowego zapalenia skóry. *Dermatol Klin* 2007; 9: 153–156.
9. Horimukai K., Morita K., Narita M. i wsp. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 824–830.
10. Czarnecka-Operacz M. Pielęgnacja skóry chorego na atopowe zapalenie skóry w świetle nowoczesnej wiedzy medycznej. *Alergia* 2015; 3: 24–28.
11. Guenther L., Lynde C.W., Andriessen A. i wsp. Pathway to dry skin prevention and treatment. *J Cutan Med Surg* 2012; 16: 23–31.
12. Proksch E., Lachapelle J.M. The management of dry skin with topical emollients-recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005; 3: 768–774.
13. Wan D.C., Wong V.W., Longaker M.T. i wsp. Moisturizing Different Racial Skin Types. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7: 25–32.
14. Reszke R., Szepietowski J. Specjalistyczne podłoża dermatologiczne w terapii skojarzonej przewlekłych dermatoz. *Forum Derm* 2016; 2: 97–101.

Leczenie systemowe łuszczycy pospolitej

The systemic treatment of psoriasis vulgaris

AUTOR

dr n. med. Anna Sadowska-Przytocka

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

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

STRESZCZENIE

Łuszczyca pospolita jest częstym schorzeniem dotyczącym osób w każdym wieku. W większości przypadków wystarczające jest włączenie leczenia miejscowego. U chorych, u których stwierdza się zmiany rozsiane, wskazane jest włączenie terapii ogólnej.

ABSTRACT

Psoriasis is a common condition affecting people in all ages. In most cases, it is sufficient to include local treatment. In patients with multiple lesions, general therapy is recommended.

SŁOWA KLUCZOWE:

- łuszczyca pospolita,
- leczenie,
- działania niepożądane.

KEYWORDS:

- psoriasis vulgaris,
- treatment,
- side effects.

Luszczyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry dotyczącą ok. 1–3% populacji. Częstość występowania choroby w dzieciństwie i wieku dojrzewania wynosi 0,5–2%. Zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych łuszczyca plackowata jest najczęstszą postacią schorzenia. Odmiany choroby, takie jak: łuszczyca krostkowa (*pustular psoriasis*), erytrodermia łuszczykowa i łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), zdecydowanie rzadziej obserwowane są w populacji dziecięcej. Zajęcie płytek paznokciowych w przebiegu łuszczycy zwykle związane jest z cięższym przebiegiem choroby, a także z ŁZS [1–3].

Jak wiadomo, etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Uważa się, że główną rolę w patogenezie odgrywają czynniki immunologiczne, nieprawidłowe funkcjonowanie składowych układu odpornościowego – limfocytów T i wydzielanych przez nie cytokin.

Za najczęstszą przyczynę wysiewu zmian łuszczykowych uważa się infekcje, zwłaszcza górnych dróg oddechowych (m.in. zakażenie paciorkowcowe). Stąd też w leczeniu łuszczycy szczególną uwagę zwraca się na usunięcie potencjalnych ognisk zakażenia (tonsillektomia, sanacja jamy ustnej). Silnym czynnikiem prowokującym jest stres, który powoduje wysiew zmian skórnych u 40–80% chorych na łuszczycę. Czynnikiem indukującym powstawanie zmian łuszczykowych są również leki (grupa beta-blokerów, sole litu, preparaty antyarytmiczne, pochodne kwasu salicylowego, indometacyna, progesteron, nagłe odstawienie systemowych kortykosteroidów). Należy pamiętać, że pojawienie się zmian łuszczykowych w miejscu urazu skóry u chorego na łuszczycę określa się jako objaw Koebnera [1, 2].

Rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii zmian skórnych (grudki pokryte łuską) oraz charakterystycznego umiejscowienia wykwitów (skóra owłosiona głowy, okolice nad stawami, okolica krzyżowa, okolica pieluszkowa). W przypadku wątpliwości wskazana jest biopsja skóry ze zmiany chorobowej i ocena histopatologiczna.

W postaci łagodnej zmiany obejmują mniej niż 3%, a w postaci umiarkowanej 3–10% powierzchni ciała. Zmiany obejmujące powyżej 10% powierzchni ciała wskazują na łuszczycę o ciężkim przebiegu.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi, w ocenie nasilenia procesu łuszczykowego obecnie zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami: PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) lub DLQI (Dermatology Life Quality Index). Skalą zaadaptowaną dla dzieci jest CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index). Jako łuszczycę łagodną traktuje się wszystkie przypadki choroby, w których PASI wynosi ≤ 10 punktów, BSA $\leq 10\%$

oraz DLQI ≤ 10 punktów. Jeśli PASI lub BSA wynosi powyżej 10 oraz DLQI także powyżej 10, wtedy rozpoznaje się u pacjentów łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej [1].

W leczeniu zmian łuszczykowych o niewielkim nasileniu zastosowanie znajdują głównie leki miejscowe. Najczęściej wykorzystywane są cygnolina, glikokortykosteroidy (mGKS), pochodne witaminy D₃, inhibitory kalcyneuryny, tazaroten. Należy pamiętać o zastosowaniu preparatów keratolitycznych przed zastosowaniem leczenia miejscowego, co ułatwi wchłanianie kolejnych leków [1–5].

Wygodnym rozwiązaniem są leki łączone. Aktualnie dostępne są gotowe preparaty zawierające glikokortykosteroidy i kwas salicylowy oraz połączenie pochodnej witaminy D₃ (kalcypotriolu) z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu).

Jedną z podstawowych metod terapii łuszczycy o charakterze nasilonym jest fototerapia. Ta metoda leczenia powinna być wdrożona u wszystkich pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano poprawy po włączeniu leczenia miejscowego. Oczywiście przed rozpoczęciem naświetlań należy wykluczyć przeciwwskazania. W leczeniu zmian łuszczykowych najczęściej wykorzystuje się fotochemioterapię z wykorzystaniem psoralenów (psoralen and long wave ultraviolet radiation – PUVA) lub fototerapię wąskopasmową: narrow band – NB-UVB 311–313 nm lub szerokopasmową: broad band – BB-UVB 280–320 nm [1, 2].

Lekiem, który jest zarejestrowany do leczenia łuszczycy, w przypadku gdy konwencjonalne metody są nieskuteczne lub przeciwwskazane, jest cyklosporyna A (CsA), inhibitor kalcyneuryny. Zalecana dawka terapeutyczna wynosi 2,5–5 mg/kg masy ciała/dobę. Co ważne, CsA nie przenika przez barierę łożyskową, stąd też

Leczenie łuszczycy w populacji pediatrycznej nie odbiega zasadniczo od leczenia osób dorosłych i w przypadku zmian ograniczonych (PASI ≤ 10 punktów, BSA $\leq 10\%$) należy stosować leczenie miejscowe, natomiast w przypadku zmian nasilonych (PASI > 10 punktów, BSA $> 10\%$) konieczne jest dołączenie leczenia ogólnego, względnie fototerapii.

Ogólnoustrojowym leczeniem z wyboru u dzieci z łuszczycą plackowatą, kropelkową, krostkową, ze zmianami obejmującymi 15–20% powierzchni ciała, a także gdy są przeciwwskazania do włączenia leków ogólnych, jest fototerapia. W leczeniu stosuje się promieniowanie UVB wąsko- lub szerokopasmowe. Naświetlanie UVA stosuje się w połączeniu z fotouczulającym psolarenem (powyżej 12. roku życia). W ciężkich przypadkach, niereagujących na leczenie ogólne lub kiedy stosowane leczenie powoduje działania niepożądane, istnieje możliwość zastosowania leków biologicznych.

jest to lek z wyboru w ciężkich przypadkach łuszczycy u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania CsA w okresie karmienia piersią z uwagi na przenikanie do mleka matki. Istotną poprawę stanu dermatologicznego obserwuje się po ok. 4–6 tygodniach terapii. Zazwyczaj okres leczenia nie przekracza 3–6 miesięcy, jednak w razie konieczności terapia może być kontynuowana do 2 lat. Dłuższe stosowanie leku powoduje zwiększone ryzyko działań niepożądanych.

Skuteczną metodą terapii ogólnej łuszczycy jest metotreksat (MTX) – antymetabolit kwasu foliowego. Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od 5–7,5 mg/tydzień, zwłaszcza u pacjentów leczonych MTX po raz pierwszy. Dawkowanie można zwiększyć do 15 mg/tydzień. W przypadku braku poprawy po 8 tygodniach leczenia zaleca się zwiększenie dawki do 20 mg/tydzień. Należy pamiętać o suplementacji kwasu foliowego podczas leczenia MTX (zazwyczaj 15 mg kwasu foliowego dzień po podaniu MTX).

Kolejnym lekiem, który może być stosowany w leczeniu ogólnym łuszczycy, jest acytretyna. To również lek z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Dawka terapeutyczna wynosi 0,3–1 mg/kg masy ciała/dobę. Acytretyna może być łączona z terapią PUVA (Re-PUVA) lub UVB.

Leki, które są opisywane jako możliwe do wykorzystania w terapii łuszczycy to również pochodne kwasu

fumarowego i hydroksymocznik. W Polsce dostępność pochodnych kwasu fumarowego jest ograniczona z uwagi na brak rejestracji. Natomiast ze względu na znaczą toksyczność i ograniczone dane dotyczące skuteczności, hydroksymocznik nie jest zalecany do rutynowego stosowania w łuszczycy.

Wykorzystywanie systemowych glikokortykosteroidów nie jest zalecane do przewlekłego stosowania w łuszczycy (ryzyko wyindukowania łuszczycy krostkowej). Ta grupa leków wykorzystywana jest jednak w leczeniu ŁZS (małe dawki) oraz w krótkotrwałym leczeniu erytrodermii łuszczycowej i uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Leczenie łuszczycy u dzieci

Leczenie łuszczycy w populacji pediatrycznej nie odbiega zasadniczo od leczenia osób dorosłych i w przypadku zmian ograniczonych (PASI $\leq$ 10 punktów, BSA $\leq$ 10%) należy stosować leczenie miejscowe, natomiast w przypadku zmian nasilonych (PASI $>$ 10 punktów, BSA $>$ 10%) konieczne jest dołączenie leczenia ogólnego, względnie fototerapii.

Złotym standardem w miejscowej terapii łuszczycy u dzieci pozostaje cygnolina. Alternatywnie można stosować preparaty glikokortykosteroidowe, choć należy pamiętać, że do stosowania u dzieci poniżej 1. roku życia dopuszczone dotychczas zostały tylko octan hydrokortyzonu i maślan hydrokortyzonu, od 1. roku życia aklometazon, a od 2. roku życia propionian flutikazonu. U dzieci można także stosować aceponian metyloprednizolonu i furoinian mometazonu. Pozostałe glikokortykosteroidy miejscowe mają rejestrację od 12. roku życia. W przypadku zajęcia skóry twarzy wskazane jest zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus – leczenie poza rejestracją leku). Niektóre grupy leków, takie jak tazaroten, potączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu, stosowane w leczeniu łuszczycy nie są zarejestrowane do stosowania u osób poniżej 18. roku życia, stąd też należy je stosować jedynie, w przypadku gdy inne metody terapii nie są skuteczne. Na początku leczenia zmian łuszczycowych wskazane jest zastosowanie preparatów keratolitycznych (mocznik, kwas salicylowy, siarka) w celu usunięcia nawarstwień łusek, które utrudniają penetrację leków przeciwłuszczycowych. W trakcie leczenia ważną rolę odgrywa również właściwa pielęgnacja oraz nawilżanie skóry za pomocą emolientów.

Stosując leki miejscowe, należy pamiętać o różnicach anatomicznych w budowie skóry u dzieci. Jest to ważne ze względu na większy stopień wchłaniania przez skórę dziecka leków miejscowych, a tym samym zwiększone ryzyko rozwoju działań niepożądanych. Odnosi się

TAB. 1. LEKI OGÓLNE STOSOWANE W LECZENIU ŁUSZCZYCY DZIECI I DOROSŁYCH

Lek	Dawkowanie u dzieci	Dawkowanie u dorosłych	Badania przed włączeniem	Badania w trakcie terapii u dzieci	Badania w trakcie terapii u dorosłych
Metotreksat	0,2–0,7 mg/kg m.c./tydzień dawka początkowa 1,25–5 mg/tydzień	dawka początkowa 5–7,5 mg/tydzień (u osób pobierających lek po raz pierwszy) lub 10–15 mg/tydzień (u pozostałych pacjentów); kontynuacja leczenia 7,5–20 mg/tydzień	morfologia, parametry nerkowe, wątrobowe, wirusowe zapalenie wątroby typu A, B, C, HIV; RTG klatki piersiowej	morfologia, parametry wątrobowe 1 raz na tydzień przez pierwszy miesiąc, co 2 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, 1 raz na miesiąc przez kolejne 3 miesiące, następnie co 3 miesiące; funkcja nerek co 6 miesięcy	morfologia, parametry wątrobowe, kreatynina 1 raz w miesiącu, stężenie glukozy, białka całkowitego i albumin, test ciążowy 1 raz na 3 miesiące
Cyklosporyna A	3–5 mg/kg m.c./dobę	2,5–5 mg/kg m.c./dobę	2-krotne oznaczenie kreatyniny, pomiar ciśnienia tętniczego krwi	kontrola kreatyniny co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, następnie 1 raz na miesiąc; przy wzroście 30% zredukować dawkę o 25%; przy wzroście o 50% przerwać terapię; kontrola ciśnienia tętniczego przy każdej wizycie	stężenie kreatyniny, pomiar ciśnienia tętniczego 1 raz w miesiącu, morfologia krwi, parametry wątrobowe, elektrolity 1 raz na 3 miesiące, przesączanie kłębuszkowe, lipidogram, stężenie glukozy, RTG klatki piersiowej 1 raz na 6–12 miesięcy
Acytretyna	0,5–1 mg/kg m.c./dobę	0,3–0,5 mg/kg m.c./dobę przy rozpoczęciu terapii, 0,5–0,8 mg/kg m.c./dobę przy kontynuacji leczenia	funkcje wątroby, lipidogram, morfologia, kreatynina, glukoza, test ciążowy	funkcje wątroby i profil lipidowy co 2 tygodnie przez 2 miesiące, następnie 1 raz na 3 miesiące	test ciążowy, parametry wątrobowe, lipidogram, morfologia 1 raz na miesiąc, kreatynina, glukoza 1 raz na 3 miesiące

TAB. 2. LEKI BIOLOGICZNE STOSOWANE W LECZENIU ŁUSZCZYCY U DZIECI I DOROSŁYCH

Lek	Typ leku	Zastosowanie u dzieci	Dawkowanie u dzieci	Dawkowanie u dorosłych
Etanercept	anty-TNF	> 6 lat, łuszczyca plackowata, > 12 lat, łuszczycowe zapalenie stawów	0,8 mg/kg m.c./tydzień lub 0,4 mg 2 razy na tydzień	2 razy 50 mg/tydzień (przez pierwsze 3 miesiące), lub 2 razy 25 mg/tydzień lub 1 raz 50 mg/tydzień
Adalimumab	anty-TNF	> 4 lat, łuszczyca plackowata	0,8 mg/kg m.c. (do 40 mg maks.) w odstępie 1 tygodnia, następne dawki co 2 tygodnie	80 mg w 1. tygodniu, 40 mg w 2. tygodniu, następnie 40 mg co 2 tygodnie
Ustekinumab	anty-IL-12 i anty-IL-23	> 12 lat, łuszczyca plackowata	0,75 mg/kg m.c. dla pacjentów < 60 kg, jeśli > 60 kg, jak dla dorosłych; druga dawka po 4 tygodniach, następne co 12 tygodni	45 mg (dla pacjentów < 100 kg) lub 90 mg (dla pacjentów > 100 kg) w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni
Infliximab	chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciało monoklonalne anty-TNF	–	–	5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni

Zgodnie z wytycznymi europejskimi, w ocenie nasilenia procesu łuszczycowego obecnie zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami: PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) lub DLQI (Dermatology Life Quality Index). Skalą zaadaptowaną dla dzieci jest CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index). Jako łuszczycę łagodną traktuje się wszystkie przypadki choroby, w których PASI wynosi ≤ 10 punktów, BSA $\leq 10\%$ oraz DLQI ≤ 10 punktów. Jeśli PASI lub BSA wynosi powyżej 10 oraz DLQI także powyżej 10, wtedy rozpoznaje się u pacjentów łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej [1].

to zwłaszcza do miejscowych steroidów i preparatów kwasu salicylowego.

W przypadku łuszczycy o umiarkowanym lub dużym nasileniu zaleca się dołączenie do terapii miejscowej leczenia ogólnego. Do leków dopuszczonych do stosowania u dzieci należą: acytretyna, CsA i MTX. Należy pamiętać o istotnych ograniczeniach ze względu na działania uboczne wymienionych leków. Acytretyna może być stosowana u dzieci jako krótkotrwała terapia w łuszczycy krostkowej o ciężkim przebiegu oraz w długotrwałej terapii u starszych dzieci z łuszczycą krostkową, erytrodermiczną oraz plackowatą o ciężkim przebiegu, w przypadku gdy inne metody okazały się nieskuteczne [1–4].

Cyklosporyna A znajduje zastosowanie w terapii łuszczycy erytrodermicznej i ciężkich postaci łuszczycy krostkowej oraz w przypadkach nieskutecznej terapii innymi preparatami. Zazwyczaj leczenie trwa do 12 tygodni.

Metotreksat nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 3. roku życia. Wykorzystuje się go w krótkotrwałej terapii ciężkiej łuszczycy plackowatej, erytrodermii łuszczycowej oraz łuszczycowym zapaleniu stawów.

Ogólnoustrojowym leczeniem z wyboru u dzieci z łuszczycą plackowatą, kropelkową, krostkową, ze zmianami obejmującymi 15–20% powierzchni ciała, a także gdy są przeciwwskazania do włączenia leków ogólnych,

jest fototerapia. W leczeniu stosuje się promieniowanie UVB wąsko- lub szerokopasmowe. Naświetlanie UVA stosuje się w połączeniu z fotouczulającym psolaremem (powyżej 12. roku życia).

W tabeli 1. przedstawiono zestawienie leków ogólnych stosowanych u dzieci i dorosłych w leczeniu łuszczycy.

W ciężkich przypadkach, niereagujących na leczenie ogólne lub kiedy stosowane leczenie powoduje działania niepożądane, istnieje możliwość zastosowania leków biologicznych. Obecnie trzy z nich są zarejestrowane do leczenia łuszczycy u dzieci [inhibitory czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor alpha – TNF- α) – etanercept, adalimumab – również w łuszczycowym zapaleniu skóry u dzieci i antagonist interleukin 12 (IL-12) i 23 (IL-23) – ustekinumab]. W trakcie badań jest antagonist IL-17 – sekukinumab. Ze względu na duże koszty leki te są zarezerwowane dla wąskiej grupy pacjentów z bardzo ciężkim przebiegiem choroby jako leczenie refundowane lub w ramach programów badań klinicznych. Żaden z leków biologicznych nie jest rekomendowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu łuszczycy czy łuszczycowego zapalenia stawów.

Leki biologiczne poprzez działanie immunosupresyjne zmniejszają odpowiedź immunologiczną organizmu i sprzyjają większej zapadalności na infekcje oraz aktywacji utajonych zakażeń. Do działań niepożądanych tych leków należą również reakcje nadwrażliwości – miejscowe w miejscu podania oraz ogólnoustrojowe ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie. Dzieci leczone lekami biologicznymi cechuje niższa odpowiedź immunologiczna na szczepienia, a szczepionki zawierające żywe drobnoustroje są u nich przeciwwskazane. Według badań obserwuje się zwiększoną zapadalność na nowotwory złośliwe u osób, u których rozpoczęto terapię inhibitorami TNF przed ukończeniem 18. roku życia, dlatego konieczne są dalsze analizy nad bezpieczeństwem tej grupy leków. Zestawienie leków biologicznych stosowanych w łuszczycy przedstawia tabela 2. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G. i wsp. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99: 83–96.
2. Czarnecka-Operacz M. Dermatologia w praktyce. Część 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018.
3. Piekarska-Myslińska D., Pietrzak A., Mysliński W. i wsp. Łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2017; 104: 363–376.
4. Tangtatco J.A.A., Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017; 29: 434–442.
5. Torsekar R., Gautam M.M. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017; 8 (4): 235–245.

Dołącz do
prenumeratorów!



PRAKTYCZNE CZASOPISMO DLA LEKARZY PEDIATRÓW



pod redakcją:
**prof. dr hab. n med.
Piotra Albrechta**



www.forumpediatrii.pl

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – rozpoznanie, o którym warto pamiętać

Hereditary angioedema–diagnosis that is worth remembering

AUTOR

dr n. med. Jacek Gocki

Alergoderma, Poliklinika Alergologiczno-Dermatologiczna w Bydgoszczy

Adres do korespondencji:

Jacek Gocki, ul. Miecznikowa 1, 85-435 Bydgoszcz, e-mail: jacekgocki@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Obrzęk naczynioruchowy jest częstym objawem. Szacuje się, że wystąpi u 20–25% populacji. W około połowie przypadków przyczyna obrzęku pozostaje nierozpoznana. U większości pacjentów w jego patomechanizmie kluczową rolę odgrywa histamina, ale u niektórych może to być bradykinina, mająca szczególne znaczenie w powstawaniu wrodzonych HAE. Jest to choroba rzadka, występująca z częstością 1:50000 osób, ale niebezpieczna z powodu możliwości wystąpienia obrzęku krtani i zamknięcia dróg oddechowych. Słaba reakcja na leczenie lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami powinna skłonić lekarza do wykonania diagnostyki w kierunku HAE. Badaniem przesiewowym jest oznaczenie C4 składowej dopełniacza. Obniżony poziom poniżej 50% normy C4 składowej dopełniacza powoduje, że rozpoznanie HAE jest bardzo prawdopodobne. Objawami sugerującymi HAE są: nawrotowy charakter obrzęków, objawy od dzieciństwa, dodatni wywiad rodzinny oraz rumień brzożny poprzedzający wystąpienie obrzęku. Obrzęki w przebiegu HAE mogą lokalizować się obwodowo lub centralnie w obrębie krtani i przewodu pokarmowego. Obrzęki zlokalizowane w przewodzie pokarmowym w przebiegu HAE dotyczą 70–80% pacjentów i są przyczyną dolegliwości bólowych brzucha. Czynniki wyzwalającymi napady są: uraz fizyczny, infekcje, stres, estrogeny i inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting-enzyme inhibitors – ACEI). Skutecznym leczeniem HAE jest stosowanie C1 inhibitorów składowej dopełniacza i antagonistów receptora bradykininy.

ABSTRACT

Angioedema is a common symptom. It is estimated that it will occur in 20–25% of the population. In about half of the cases, the cause of edema remains unrecognized. In most cases, histamine plays a key role in its pathomechanism, but in some patients it may be bradykinin, which plays a key role in the development of hereditary angioedema (HAE). It is a rare disease with a frequency of 1:50,000, but it is a dangerous disease because of the possibility of laryngeal edema and airway closure. A poor response to antihistamines and glucocorticoids should prompt the doctor to perform HAE diagnostics. The C4 complement component assay is screened diagnosis. A reduced level below 50% of the complement component C4 makes the diagnosis of HAE very likely. The symptoms suggestive of HAE are: the recurrent nature of edema, symptoms from childhood, positive family history and marginal erythema before the occurrence of edema. Edema in the HAE may be located peripherally or centrally within the larynx and gastrointestinal tract. Edema located in the gastrointestinal tract in the HAE affects 70–80% of patients and is the cause of abdominal pain. The trigger factors are: physical trauma, infections, stress, estrogens and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). Effective treatment of HAE is: C1 complement inhibitors (C1-INH) or bradykinin receptor antagonists.

SŁOWA KLUCZOWE:

- wrodzony obrzęk naczynioruchowy,
- objawy,
- diagnostyka,
- rozpoznanie.

KEYWORDS:

- hereditary angioedema,
- HAE,
- symptoms,
- diagnosis.



brzęk naczynioruchowy jest częstym objawem obserwowanym w gabinetach dermatologicznych i alergologicznych. Szacuje się, że wystąpi u 20–25% ogólnej populacji [1].

Jego przyczyny udaje się ustalić tylko w nieco ponad połowie przypadków [2]. Definiowany jest jako obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej związany ze wzrostem przepuszczalności naczyń na skutek działania mediatorów naczynioaktywnych [3, 4]. Najczęściej mediatorem tym jest histamina, ale w części przypadków mogą to być inne mediatory, takie jak: bradykinina, prostaglandyna, leukotriany, czynnik aktywujący płytki (platelet-activating factor – PAF) i inne [3]. Właśnie bradykinina jest mediatorem naczynioaktywnym odgrywającym główną rolę w powstawaniu wrodzonego HAE [3, 5]. Jest to schorzenie rzadkie, bo występujące z częstością 1:50 000 w ogólnej populacji [6], ale ważne ze względu na możliwość zagrożenia życia w przypadku lokalizacji w obrębie górnych dróg oddechowych oraz braku reakcji na leczenie lekami antyhistaminowymi, glikokortykosteroidami, a nawet adrenaliną. W Polsce szacuje się, że choruje ok. 600–800 osób, jednak dotychczas zidentyfikowano nieco ponad 300 pacjentów, z czego wynika, że wielu pacjentów pozostaje nierozpoznanych i jest leczonych jak typowy obrzęk zależny od histaminy.

Patofizjologia

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, w większości przypadków spowodowanym mutacją w obrębie genu Serping 1 kodującego białko serpinę – C1-INH (inhibitor C1 składowej dopełniacza), należącego do kinaz białkowych. Zidentyfikowane mutacje powodują w przeważającej części przypadków niedobór tego białka, a w części przypadków niesprawność funkcjonalną. Wykryto także

mutacje czynnika XII układu krzepnięcia, angiopoetyny 1 i plazminogenu [4, 7, 8]. Opisane zaburzenia są podstawą klasyfikacji wrodzonych HAE, które przedstawiono w tabeli 1.

C1-INH jest białkiem, które nie tylko, jak początkowo odkryto, hamuje kaskadę białek układu dopełniacza, ale także jest zaangażowane w hamowanie kaskady krzepnięcia, fibrynolizy oraz przemian kininogenu, odgrywając ważną rolę w utrzymaniu hemostazy przez kontrolę i hamowanie nadmiernej aktywacji tych układów. Właśnie nadmierna aktywacja przemian kininogenu i powstawanie dużych ilości bradykininy jest przyczyną powstawania HAE związanych z pobudzeniem receptorów bradykininowych BR2 w śródbłonku naczyń. Prowadzi to do wzrostu ich przepuszczalności i powstania obrzęków [4]. Opisany mechanizm powstawania wrodzonych HAE wyjaśnia obserwowany brak reakcji na leczenie lekami antyhistaminowymi, gdyż histamina nie odgrywa żadnej roli w patogenezie wrodzonych HAE. Obrzęki te są spowodowane okresowym wzrostem uwalniania bradykininy i stąd nazywane są obrzękami bradykininozależnymi.

Czynniki wyzwalające napady

Choroba przebiega w postaci nawracających napadów HAE w różnej lokalizacji i z różną częstością. Jest to związane z obniżoną aktywnością C1-INH i zadziałaniem dodatkowych bodźców wyzwalających napady. Wśród zidentyfikowanych bodźców należy wymienić: wysiłek fizyczny, infekcje, stres, zabiegi medyczne, estrogeny i leki blokujące ACEI. Z tego powodu nie wolno stosować u pacjentów z wrodzonym HAE leków z grupy ACEI w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz leków zawierających estrogeny, gdyż spowoduje to zwiększenie częstości napadów [4]. U części pacjentów napady obrzęków mogą rozwijać się samoistnie, a czasem czynnik wywołujący

TAB. 1. KLASYFIKACJA WRODZONYCH HAE I DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Typ obrzęku naczynioruchowego	Zaburzenie genetyczne	C4	C1-INH masa	C1-INH aktywność
HAE typ 1	mutacja genu Serping 1	↓	↓	↓
HAE typ 2	mutacja genu Serping 1	↓	N/ ↑	↓
HAE–FXII	mutacja genu czynnika XII	N	N	N
HAE–ANG	mutacja genu angiopoetyny	N	N	N
HAE–PLG	mutacja genu plazminogenu	N	N	N
HAE–UNK	brak uchwytnych/odkrytych zaburzeń genetycznych	N	N	N

pozostaje niezidentyfikowany. Wymienione bodźce wywołujące napady mogą zwozić w diagnostyce, ponieważ mogą być traktowane jako czynniki przyczynowe, a w rzeczywistości mają charakter spustowy.

Objawy

Obrzęki naczynioruchowe w przebiegu HAE mogą być zlokalizowane obwodowo, głównie na dłoniach i stopach, lub centralnie, w obrębie śluzówek górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Szczególnie niebezpieczne dla pacjentów są obrzęki w obrębie krtań i górnych dróg oddechowych, gdyż stanowią dla nich zagrożenie życia związane z zamknięciem dróg oddechowych i uduszeniem. Wystąpienie napadu często jest poprzedzone objawami prodromalnymi w postaci złego samopoczucia, rozbicia, zmęczenia, lokalnego drętwienia i pieczenia skóry oraz serpentynowatych zmian na skórze o charakterze rumienia brzeżnego.

Rozwijający się obrzęk jest bolesny, przebiega bez świądu i towarzyszącej pokrzywki. Narasta w ciągu kilku godzin i ustępuje samoistnie zwykle w ciągu 48–72 godzin, a czasem dopiero po 5 dniach [4–6]. Niektórzy pacjenci zgłaszają występowanie obrzęków w dwóch lokalizacjach: centralnej – w obrębie jamy brzusznej i obwodowej – dłonie lub stopy. Jakkolwiek najczęstszą lokalizacją są obrzęki kończyn, twarzy oraz narządów moczowo-płciowych, to obserwacje ostatnich lat wykazały, że również częstą lokalizacją są obrzęki w obrębie przewodu pokarmowego [4, 5].

Ta lokalizacja dotyczy 70–80% pacjentów. Manifestują się one dolegliwościami bólowymi brzucha o różnym nasileniu i o charakterze napadowym, z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, biegunkami, a nawet zaparciami [4, 5]. Często są to jedne z pierwszych manifestacji klinicznych choroby, a pacjenci trafiają do gastroenterologów lub chirurgów z podejrzeniem niedrożności przewodu pokarmowego. W badaniach obrazowych niejednokrotnie stwierdza się obecność płynu w przestrzeni zaotrzewnowej. Oprócz objawów typowych część pacjentów zgłasza dodatkowo objawy ze strony układu moczowego w postaci zaburzeń oddawania moczu i/lub kolki nerkowej. Czasem występują obrzęki stawów, uczucie twardnienia mięśni, ciasnoty w klatce piersiowej, bóle głowy i zaburzenia widzenia [4, 9]. Większość pacjentów ma dodatni wywiad rodzinny, choć w ok. 20–25% przypadków spotyka się mutacje *de novo* i wówczas wywiad rodzinny może być ujemny [3, 5]. Dość charakterystyczny jest fakt występowania nawracających obrzęków i innych wymienionych dolegliwości od dzieciństwa.

Diagnostyka i rozpoznanie

W diagnostyce wrodzonego HAE podstawowym badaniem przesiewowym jest oznaczenie C4 składowej dopełniacza. Obniżony poziom poniżej 50% w dwóch kolejnych badaniach wykonanych w okresie między napadami w odstępie 1–3 miesięcy ma wartość decyzyjną do pogłębienia diagnostyki. Kolejnym badaniem, które należy wykonać w tym przypadku, jest oznaczenie ilościowego C1-INH oraz aktywności C1-INH [3–6]. W przypadku niskich wartości oznaczenia ilościowego C1-INH można zrezygnować z oznaczania aktywności C1-INH, gdyż przy niedoborze C1-INH jego aktywność również będzie niska.

Rozpoznanie wrodzonego HAE opiera się na obecności wyżej opisanych objawów u pacjenta nieprzyjmującego leków z grupy ACEI, u którego stwierdzono obniżony poniżej 50% C4 składową dopełniacza oraz obniżony poziom i/lub aktywność C1-INH [3–6]. Podstawową diagnostykę laboratoryjną różnych typów HAE przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie

Standardowo stosowane w obrzękach zależnych od histaminy leczenie lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami, a także adrenaliną, jest nieskuteczne. Leczenie pacjentów z HAE polega na leczeniu napadów obrzęku, profilaktyce krótkoterminowej przed zabiegami medycznymi oraz na profilaktyce długoterminowej u pacjentów z częstymi napadami [10].

Leczenie ostrych napadów

W leczeniu ostrych napadów HAE aktualnie stosuje się substytucję C1-INH przy użyciu preparatów osoczopochodnych (Berinert, Cinryze) lub rekombinowanych (Ruconest). Możliwe jest również stosowanie inhibitora dla receptorów bradykininowych BR2 (Firazyr). W przypadku braku wymienionych preparatów można zastosować świeżo mrożone osocze [3, 10]. Stosowane wcześniej leczenie androgenami (Danazol, Stanazol) i kwasem transeksowym (Exacyl) nie jest aktualnie zalecane, gdyż cechuje się mniejszą skutecznością i jest leczeniem off label [10].

Substytucja preparatami osoczopochodnymi wymaga ich rekonstytucji przed podaniem i są podawane na drodze infuzji dożylniej. Natomiast inhibitor receptora bradykininowego BR2 jest podawany podskórnie, a lek jest przygotowany w formie ampułkostrzykawki gotowej do samodzielnego podania przez pacjenta. Niestety, w Polsce wszystkie preparaty dedykowane do leczenia

Kiedy pacjent ma obrzęki a leki przeciwhistaminowe nie działają

to może być

Wrodzony Obrzęk Naczynioruchowy (HAE)^{1,2,3}

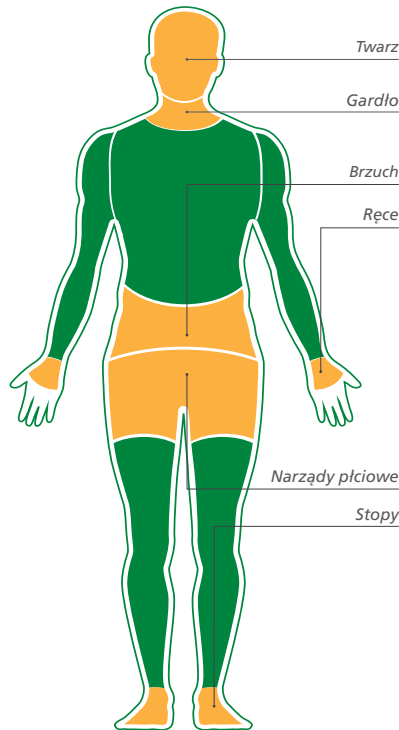
HAE jest rzadką chorobą dziedziczną charakteryzującą się **nawracającymi i bolesnymi obrzękami** obejmującymi następujące części ciała:

- **twarz**
- **gardło**
- **ręce**
- **stopy**
- **brzuch**
- **narządy płciowe**

75% chorych na HAE ma dodatni wywiad rodzinny

ZAGROŻENIA:

- Obrzęk krtani jest stanem **ZAGRAŻAJĄCYM ŻYCIU**
- **ŚMIERTELNOŚĆ** chorych przy braku rozpoznania wynosi **50%**
- **OBJAWY BRZUSZNE** mogą mylnie wskazywać na **OSTRY BRZUCH**



TYP I

85% przypadków

Inhibitor C1-esterazy: niedobór lub obniżone stężenie

TYP II

15% przypadków

Inhibitor C1-esterazy: prawidłowe stężenie lecz zaburzona aktywność

TYP III

Występuje rzadko, dotyczy głównie kobiet, etiologia nieznana

Diagnoza poprzez wykonanie testów genetycznych

Rekomendowane badania diagnostyczne^{1,*}

PARAMETR	ZAKRES NORMY
Stężenie C1-INH	0,2-0,39 g/l
Aktywność C1-INH	70-130%
Stężenie C4¹	0,1-0,4 g/l

*normy badań laboratoryjnych mogą się różnić.

Różnicowanie obrzęków^{1,2,3}

Obrzęk bradykinino-zależny

Charakterystyczny dla HAE

Objawy kliniczne

- Nawracające przez całe życie występowanie napadów obrzęków
- Stopniowe narastanie objawów (godziny)
- Lokalny, asymetryczny obrzęk bez zaczerwienienia (u 15-20% pacjentów rumień brzeżny)
- Brak świądu

UWAGA Objawy brzuszne

- Kolkowe bóle brzucha (87%)
- Wymioty (78%)
- Biegunka (65%)

Leczenie

- **Beriner[®]** ludzki inhibitor C1-esterazy
- lub rekombinowany inhibitor C1-esterazy
- lub ikatybant
- lub świeżo mrożone osocze

UWAGA: BRAK ODPOWIEDZI NA LEKI PRZECIWHISTAMINOWE, KORTYKOSTEROIDY I ADRENALINĘ

Obrzęk histamino-zależny

Obrzęk alergiczny

Objawy kliniczne

- Pokrzywka, anafilaksja
- Szybkie narastanie (minuty) lub szybki nawrót
- Wysypka
- Intensywne zaczerwienienie
- Intensywny świąd

Leczenie

- Adrenalina
- Leki przeciwhistaminowe
- Kortykosteroidy

ostrzych napadów HAE są objęte refundacją tylko w przypadkach leczenia napadów zagrażających życiu w obrębie krtani oraz napadów brzusznych. W przypadkach obrzęków obwodowych stosuje się leki analgetyczne i antyspazmolityczne jako leczenie objawowe.

Należy zaznaczyć, że bezpośrednim zagrożeniem życia dla pacjentów jest obrzęk krtani, dlatego międzynarodowe konsensusy zalecają, aby pacjent posiadał lek przerywający napad w dawce umożliwiającej leczenie przynajmniej dwóch napadów. Pacjenci powinni być przeszkoleni w samodzielnym podawaniu leków [3, 10]. Pacjenci w Polsce posiadają zaświadczenie o rozpoznaniu choroby, a także powinni mieć skierowanie do szpitala, w przypadku gdy samodzielne podanie leku było niemożliwe. Ważne jest, by lek przerywający napad podać możliwie jak najszybciej od momentu wystąpienia obrzęku.

Profilaktyka krótkoterminowa

Ponieważ jednym z czynników wyzwalających napady HAE są urazy, zaleca się, aby przed wykonywaniem zabiegów medycznych stosować profilaktykę krótkoterminową w celu zabezpieczenia pacjenta przed wystąpieniem napadu obrzęku. Zastosowanie profilaktyki jest szczególnie wskazane przed zabiegami stomatologicznymi, tonsilektomią, zabiegami endoskopowymi, intubacją i innymi zabiegami z przerwaniem ciągłości tkanek [10]. Lekami pierwszego wyboru w profilaktyce krótkoterminowej są osoczo pochodne C1-INH preparaty podawane na 6 godzin przed planowanym zabiegiem. W Polsce jedynym lekiem zarejestrowanym i refundowanym w tej profilaktyce jest Berinert. Trzeba jednak mieć świadomość, że postępowanie takie zmniejsza ryzyko wystąpienia napadu, natomiast nie eliminuje go całkowicie, stąd wskazane jest, by pacjent posiadał dodatkową dawkę leku przerywającego napad na wypadek, gdyby ten wystąpił mimo zastosowanej profilaktyki. Napad obrzęku może rozwinąć się nawet do 48 godzin po wykonanym zabiegu [10].

Profilaktyka długoterminowa

Profilaktyka długoterminowa to leczenie kierowane do pacjentów z częstymi i ciężkimi napadami HAE, istotnie ograniczającymi ich życie społecznie i zawodowe. Decyzję o jej podjęciu powinien wydać lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów z HAE. Leczeniem pierwszego wyboru są osoczo pochodne C1-INH, a w dalszej kolejności stosuje się androgeny i leki antyfibrynolityczne [10].

Podsumowanie

Obrzęki naczynioruchowe są częstym objawem obserwowanym u pacjentów w gabinetach dermatologicznych i alergologicznych. Zdecydowana większość z nich ma charakter zależny od histaminy. Jednak, w przypadkach gdy leczenie lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami nie przynosi zadowalających efektów, obrzęki mają charakter nawrotowy od wczesnego dzieciństwa, występują u pacjenta z dodatnim wywiadem rodzinnym i towarzyszą im dolegliwości bólowe brzucha oraz szeregi innych dolegliwości, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie rzadkiej choroby – wrodzonego HAE. Badaniem przesiewowym w przypadku podejrzenia HAE jest oznaczenie składowej C4 składowej dopełniacza. Wynik poniżej 50% normy w dwóch oznaczeniach w okresie bezobjawowym powoduje, że rozpoznanie takie jest bardzo prawdopodobne. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Madsen F., Attermann J., Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 475–9.
2. Łukaszyk M., Łukaszyk E., Kozłowska D. i wsp. Profil kliniczny i przyczyny występowania obrzęku naczynioruchowego wśród pacjentów hospitalizowanych w klinice uniwersyteckiej. *Alergia Astma Immunologia* 2015; 20 (2): 101–105.
3. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. i wsp. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602–16.
4. Porębski G., Gocki J., Juchacz A. i wsp. Postępowanie w wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie. *Alergologia Polska* 2018; 5 (2): 98–108.
5. Craig T., Aygören Pürsün E., Bork K. i wsp. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ* 2012; 5: 182–99.
6. Caballero T., Baeza M.L., Cabas R. i wsp. Consensus statement on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 333–47.
7. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M. i wsp. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1009–1017.
8. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L. i wsp. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73: 442–50.
9. Lasek-Bal A., Holecki M., Handzlik-Orlik G. i wsp. Hereditary angioedema with dominant cerebral symptoms finally leading to chronic disability. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 135: 38–40.
10. Porębski G., Gocki J., Juchacz A. i wsp. Postępowanie w wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska* 2018; 5 (2): 109–120.
11. Farkas H., Zotter Z., Csuka D. i wsp. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor: a long-term survey. *Allergy* 2012; 67: 1586–93.



**POZNAŃ
LAB**
INSTYTUT
MEDYCYNY
PRAKTYCZNEJ

**DOFINANSOWANIA
z funduszy unijnych
do 80%**

PRAKTYCZNA ANATOMIA TWARZY

**kursy dla lekarzy medycyny
estetycznej na nieutralizowanych
preparatach głów ludzkich**



lek. med. Michał Kukulski
anatom, lekarz medycyny estetycznej, chirurg
(QKA Medycyna Estetyczna Michał Kukulski, Poznań)



dr hab. n. med. Agnieszka Przysańska
stomatolog, anatom
(Uniwersytet Medyczny w Poznaniu)

www.poznanlab.pl



Grzybica paznokci – problem ciągle aktualny

Onychomycosis – an ongoing problem

AUTORZY

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski, Marianna Majchrzycka

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

STRESZCZENIE

Grzybica paznokci to stale rosnący problem epidemiologiczny oraz terapeutyczny. W wyniku zakażenia i działania enzymów wytwarzanych przez grzyby następuje rozkład keratyny, białka budującego elementy składowe skóry. Następnie dochodzi do onycholizy, czyli oddzielenia się i uniesienia płytki paznokcia z powodu odczynowej hiperkeratozy łożyska. Wyróżnia się trzy typy tego schorzenia – grzybicę dystalną i boczną (distal and lateral subungual onychomycosis – DLSO), powierzchowną białą (white superficial onychomycosis – WSO) oraz grzybicę proksymalną podpaznokciową (proximal subungual onychomycosis – PSO). Każdy z nich może być wywołany przez dermatofity, grzyby niedermatofitowe oraz drożdżaki. Celem artykułu jest poglądowe przedstawienie zagadnienia grzybiczego zakażenia paznokci. Zawiera on zatem charakterystykę wymienionych typów tej choroby. Dla każdego z nich przedstawiono także odpowiedni schemat leczenia. W tekście zawarto również informacje dotyczące różnicowania tego schorzenia z innymi jednostkami chorobowymi, które mogą przypominać zakażenie grzybicze, takimi jak: tuszczycyca, wyprysk kontaktowy czy liszaj płaski. Opisany został też przebieg badania mykologicznego stanowiącego kluczowy etap w procesie rozpoznania zakażenia. Zwrócono także uwagę na czynniki predysponujące do wystąpienia grzybicy, jak i na działania profilaktyczne pozwalające na ograniczenie jej rozprzestrzeniania.

ABSTRACT

Onychomycosis is a constantly growing epidemiological and therapeutical problem. As a result of infection and activation of fungal enzymes, keratin, which is a nail building protein, decomposes. This leads to onycholysis, consisting in detachment and elevation of the nail plate due to inflammatory hyperkeratosis of the nail bed. Three types of this ailment can be distinguished: distal and lateral subungual onychomycosis, white superficial onychomycosis, and proximal subungual onychomycosis. Each of them can be caused by dermatophytes, non-dermatophytes and saccharomycetes. The aim of this article is an overview of the problem of onychomycosis. Therefore, it includes the characteristics of the abovementioned three types of this disease, and an appropriate treatment scheme for each of them. This work also contains information regarding ways of differentiating onychomycosis from other conditions that may resemble fungal infection of the nail, such as psoriasis, contact dermatitis or lichen planus. The procedure of mycological examination, which is an essential step in diagnosing the infection, is presented as well. Finally, the text presents factors predisposing to onychomycosis and discusses the preventive measures limiting its spread in population.

SŁOWA KLUCZOWE:

- grzybica paznokci,
- grzybica podpaznokciowa,
- grzybica powierzchowna biała.

KEYWORDS:

- onychomycosis,
- proximal subungual onychomycosis,
- white superficial onychomycosis.

Grybicę paznokci, czyli onychomycosis, można podzielić na trzy główne typy: grzybicę dystalną i boczną (distal and lateral subungual onychomycosis – DLSO), białą powierzchowną (white superficial onychomycosis – WSO) oraz proksymalną grzybicę podpaznokciową (proximal subungual onychomycosis – PSO). Wywoływana jest głównie przez dermatofity, spośród których *Trichophyton rubrum* odpowiada za ok. 80% zakażeń. Do grupy tej zalicza się również m.in. grzyby *Trichophyton mentagrophytes* oraz grzyby z rodzajów *Epidermophyton* i *Microsporum*. Nie-dermatofitowe grzybicę paznokci są wywoływane przez *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* sp., *Aspergillus* sp. czy też *Acremonium* sp. Patogeny te odpowiadają zazwyczaj za zakażenie paznokci paluchów u osób starszych [2]. Osobną kategorię stanowią zakażenia drożdżakiem z gatunku *Candida albicans*, które występują rzadko – głównie u pacjentów w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę lub cierpiących na choroby naczyń obwodowych oraz osoby w immunosupresji. Mimo odmiennych czynników sprawczych obraz kliniczny grzybicę paznokci opiera się na kilku wspólnych charakterystycznych elementach. W następstwie zakażenia grzybiczego paznokcia dochodzi do rozkładu keratyny oraz onycholizy, czyli oddzielenia płytki paznokciowej, z powodu odczynowej hiperkeratozy łożyska [3].

Grzybica dystalna i boczna paznokci

Zdecydowanie najczęściej występującym typem grzybicę paznokci jest DLSO. Po wnikięciu do płytki przez ciągłość, np. przez boczny wał paznokciowy, strzępki grzyba rozrastają się między komórkami warstwy podstawnej. Część z nich kieruje się w stronę obróbka, zwykle z prędkością większą od prędkości wzrostu płytki rosnącej w przeciwnym kierunku. Kiedy jednak grzyby wnikają w tkankę wolniej lub też płytka rośnie szybciej, istnieje szansa, że częste obcinanie zaatakowanych paznokci zapobiegnie zakażeniu. Część grzybów natomiast rozrasta się, zachowując przeważnie poprzeczny kierunek wzrostu – powstają w ten sposób kanały (wypełnione gazem pozostałym po asymilacji keratyny) widoczne gołym okiem lub w badaniu dermatoskopowym jako białe poprzeczne smugi [3].

Ten typ grzybicę najczęściej zajmuje początkowo jeden lub oba paluchy, aby następnie rozprzestrzenić się na pozostałe palce stóp. W dalszej kolejności zajęte mogą zostać paznokcie rąk. Odosobniona grzybica paznokci rąk jest współcześnie niezwykle rzadka. Onychomycosis współistnieje typowo z grzybicą stóp lub goleni. Może rozwinąć się np. na podłożu wywoływanego przez

Trichophyton sp. zespołu stóp i jednej ręki, czyli obustronnej podeszwowej grzybicę stóp ze współistniejącą jednostronną grzybicą rąk [4].

W badaniu klinicznym można zaobserwować zażółcenie i uniesienie płytki wywołane odwarstwieniem od łożyska. Zakażenie warstwy rogowej obróbka pod wolnym brzegiem paznokcia prowadzi do powstania reakcji zapalnej, która rodzi onycholizę i podpaznokciową hiperkeratozę. Proksymalny postęp zakażenia w stronę obróbka powoduje stopniową zmianę zabarwienia płytki. W badaniu dermatoskopowym wolny brzeg paznokcia może być postrzępiony. Zakażenie niedermatofitowe ma nieco inny charakter, bowiem szybko się rozwija i wywołuje ostry stan zapalny rozprzestrzeniający się na tkanki okotopaznokciowe.

W wyjątkowych przypadkach zajęta zakażeniem płytka może przybierać kolor czarny. Melanoidalna odmiana *Trichophyton rubrum* produkuje melaninę barwiącą podpaznokciowe hiperkeratocytne masy. Należy różnicować ten typ zakażenia w badaniu dermatoskopowym z melanonychią, czyli produkcją melaniny przez aktywowane zapaleniem melanocyty macierzy paznokcia, a także z podobnie prezentującym się krwakiem podpaznokciowym [5].

Dermatophytoma

Szczególnym przypadkiem zakażenia dermatofitowego jest dermatophytoma, czyli powstanie nagromadzenia strzępek grzybni, które objawia się jako żółtawe pole potączone cienkim pasmem onycholizy z wolnym brzegiem płytki paznokcia. Jest to forma szczególnie oporna na leczenie przeciwgrzybicze [5].

Grzybica biała powierzchowna

Kolejnym typem onychomycosis jest WSO. W odróżnieniu od DLSO dotyczy ona wyłącznie paznokci stóp i występuje typowo u młodych dorosłych i u osób starszych. Do jej pojawienia się predysponuje szczególnie grzybica międzypalcowa stóp, czyli tzw. stopa atlety. Płytkę atakowana jest przez *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* po przeniesieniu ze skóry gładkiej. Charakterystyczne jest występowanie białych matowych plamek na grzbietowej powierzchni paznokcia, powstałych wskutek działania enzymów keratynolitycznych wytwarzanych przez niektóre gatunki grzybów. W badaniu klinicznym ponadto możliwe jest zdrapanie widocznej kruchej matowej warstwy, pod którą uwidocznia się niezmieniona chorobowo głębsza część płytki. Zakażenie pleśniami

TAB. 1. LECZENIE MIEJSCOWE GRZYBICY PAZNOKCI

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Postać	Czas leczenia	Uwagi
Ciclopirox	Pirolam Batrafen Hascofungin Mycosten	płyn, żel, lakier	codziennie przez 5–12 miesięcy	cała płytką + 5 mm wokół; grzybobójczo na dermatofity i drożdże
Amorolfina	Loceryl	lakier, krem	1 × tydz. przez 9–12 miesięcy – paznokcie stóp, 6 miesięcy – paznokcie rąk	w niewielkich zmianach grzybobójczo na dermatofity i drożdże
Bifonazol	Mycospor-Onychoset Mycospor	maść krem	7–14 dni	kontynuacja kremem Mycospor przez 4 tyg.; grzybobójczo na dermatofity, grzybobójczo na drożdżaki
Chlormidazol	Polfungid (+ kwas salicylowy)	płyn	2 × dziennie przez 6–12 miesięcy	grzybobójczo na dermatofity; bakteriostatycznie na ziarniaki Gram+; kwas salicylowy zwiększa penetrację

TAB. 2. LECZENIE OGÓLNE GRZYBICY PAZNOKCI

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Dawkowanie	Czas leczenia	Uwagi
Terbinafina	Erfin, Lamisil Onymax, TerbiGen, Terbisil, Myconafine, Verbinaf, Afunin	250 mg/d	6 tyg. grzybica paznokci rąk, 12 tyg. grzybica paznokci stóp	lek z wyboru, działa grzybobójczo, dobrze tolerowany, mało interakcji
Itrakonazol	Trioxal ItraMerck Orungal	200 mg/d 2 × 200 mg/d w terapii pulsowej (1 tydz. miesiącu)	6 tyg. grzybica paznokci rąk (2 pulsy), 12 tyg. grzybica paznokci stóp (3 pulsy)	działa na dermatofity, drożdże i pleśnie, działa grzybobójczo, wiele interakcji

przedstawia się jako głębsza i szersza inwazja tkanki paznokcia. Leczenie tej formy grzybicy obejmuje zdrapanie zniszczonej keratyny i oczyszczenie paznokcia, a następnie zastosowanie miejscowych preparatów przeciwgrzybiczych. Niezwykle istotne jest równoczesne wdrożenie terapii grzybicy międzypalcowej. Jeżeli infekcja sięga proksymalnej części płytki znajdującej się pod oskórkiem niezbędne jest wprowadzenie leczenia ogólnego.

Proksymalna grzybica podpaznokciowa

Proksymalna grzybica podpaznokciowa występuje w populacji bardzo rzadko i jest uznawana za objaw AIDS [5]. Wywoływana jest głównie przez dermatofity (w szczególności *Trichophyton rubrum*), które dostają się przez proksymalny wał paznokciowy do brzusznej części płytki paznokcia. Charakterystycznie do zakażenia dochodzi z równą częstością w obrębie paznokci palców rąk i stóp [1]. Klinicznie widoczne jest białe odbarwienie w okolicy obłączka, z zachowaniem zdrowej pozostałej części płytki. Zakażeniu niedermatofitowemu towarzyszy

równoległe zapalenie tkanek okotopaznokciowych z nagłym początkiem i ostrym przebiegiem. Niekiedy można zaobserwować zbieranie pod płytką ropy oraz stopniową inwazję całej powierzchni płytki. Szczególnie w przypadku powstania ropnia, ten typ grzybicy należy różnicować z ostrą zanokcicą bakteryjną. Leczenie PSO powinno być ogólne.

Czynniki ryzyka

Do wystąpienia zakażenia dermatofitowego predysponuje szereg czynników, takich jak: immunosupresja, cukrzyca, podeszły wiek czy współistniejące choroby naczyń obwodowych.

Istotne są także czynniki modyfikowalne, takie jak: praca w środowisku o wysokiej wilgotności, noszenie obuwia wykonanego ze sztucznego materiału czy też korzystanie z publicznych basenów lub pryszniców. Istnieje również szereg doniesień o dziedziczności predyspozycji do zakażeń dermatofitowych w mechanizmie autosomalnym dominującym [6]. Grzybice niedermatofitowe natomiast dotyczą zazwyczaj

zdrowych dorosłych – szczególnie ich płytek uprzednio uszkodzonych wskutek urazu [1]. Onychomycosis u dzieci, jak już wspomniano, zdarza się niezwykle rzadko. Jest to spowodowane korzystniejszą dynamiką wzrostu płytki paznokciowej wobec przemieszczania strzępek grzyba niż u dorosłych. Opisano także zależność pomiędzy strefą geograficzną a rodzajem grzybiczych zakażeń: w klimacie umiarkowanym dominują zakażenia dermatofitowe, drożdżakowe w klimacie tropikalnym, natomiast niedermatofitowe – w podzwrotnikowym i zwrotnikowym [1].

Różnicowanie

W rozpoznawaniu zakażeń grzybiczych bardzo istotne jest przeprowadzenie rzetelnej diagnostyki różnicowej ze względu na możliwość występowania hiperkeratozy podpaznokciowej i onycholizy w innych jednostkach chorobowych. Grzybicę imitować może np. łuszczycza paznokci, którą należy wykluczyć, określając obecność charakterystycznych dla niej symptomów, np. „plam olejowych”, czyli żółtobrazowych przebarwień paznokcia, czy też objawu naparstka – wgłębień w płytce.

Kontaktowe zapalenie skóry może dawać onycholizę przez nadmierne rogowacenie wywołane przypaznokciowymi wypryskami. Podobnie liszaj płaski – podpaznokciowe żółte rogowacenie prowadzi do uszkodzenia łożyska paznokcia z powstaniem blizn, a następnie do proksymalnego złamania płytki. W tym wypadku należy dokonać różnicowania przez poszukiwanie charakterystycznych dla liszaja płaskiego linijnych lub drzewkowatych zmian w obrębie skóry i błon śluzowych. Onycholiza może być również spowodowana urazem, może być też idiopatyczna. Rozpoznanie dokonuje się wtedy na podstawie braku hiperkeratozy, a po obcięciu paznokcia tkanka łożyska w tych przypadkach wygląda prawidłowo. Guzy łożyska paznokcia również mogą powodować oddzielenie płytki od łożyska i imitować objawy grzybicy. Zespół żółtych paznokci towarzyszy natomiast pierwotnemu obrzękowi limfatycznemu i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Charakteryzuje go utrata oskórka i żółte zabarwienie płytki wraz z upośledzeniem jej wzrostu [1].

Badanie mykologiczne

Kluczowym etapem w diagnostyce grzybicy jest badanie mykologiczne. Zebranie materiału w DLSO polega na odcięciu dystalnej części płytki i pobraniu wyskrobiny spomiędzy łożyska i naskórka – tam znajduje się najczęściej strzępek grzyba. W przypadku WSO do badania potrzebny jest materiał zeskrabany z powierzchni

paznokcia, natomiast w PSO należy odciąć wierzchnią warstwę płytki i pobrać próbkę zakażonej tkanki. Następnym krokiem jest podział materiału do bezpośredniego badania mikroskopowego oraz do hodowli na pożywce *Sabourauda* z cykloheksamidem (w celu zahamowania wzrostu grzybów pleśniowych). Mikroskopowo można określić w próbce obecność strzępek oraz sporów, hodowla natomiast dostarcza informacji o gatunku wykrytego grzyba. Gdy wyniki badań nie umożliwią ostatecznego rozpoznania, próbkę materiału należy poddać badaniu histopatologicznemu [1].

Leczenie

Grzybicę dystalną i boczną, obejmującą nie więcej niż jedną trzecią paznokcia, można leczyć miejscowo za pomocą lakieru aplikowanego raz lub dwa razy w tygodniu zawierającego amorolfinę lub cyklopiroks. Terapia powinna trwać 6–12 miesięcy, aż do momentu całkowitego wyleczenia. Gdy schorzeniu towarzyszy grzybica skóry stóp, niezbędne jest równoległe stosowanie kremów przeciwgrzybiczych.

W przypadku zajęcia proksymalnej części płytki lub też zajęcia kilku płytek jednocześnie należy rozważyć wdrożenie leczenia ogólnego. Lekiem z wyboru jest terbinafina w dawce 250 mg dziennie. Powinna ona być podawana przez 6 tygodni w przypadku grzybicy paznokci rąk lub 12 tygodni w grzybicy paznokci stóp. Oceny efektów leczenia dokonuje się po 3 miesiącach od jego zakończenia.

Można także stosować terapię pulsową i itrakonazolem w dawce 2 razy po 200 mg dziennie przez 1 tydzień w miesiącu. W grzybicy paznokci rąk należy zalecić 2, a w grzybicy paznokci stóp 3 pulsy [7].

Zdecydowanie najczęściej występującym typem grzybicy paznokci jest DLSO. Po wnikięciu do płytki przez ciągłość, np. przez boczny wał paznokciowy, strzępki grzyba rozrastają się między komórkami warstwy podstawnej. Ten typ grzybicy najczęściej zajmuje początkowo jeden lub oba paluchy, aby następnie rozprzestrzenić się na pozostałe palce stóp.

RYC. 1. SCHEMAT POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W GRZYBICY PAZNOKCI



Zakażenie niedermatofitowe natomiast leczy się, usuwając okresowo płytkę w gabinecie podologicznym lub przy użyciu maści mocznikowych o dużym stężeniu w połączeniu z miejscową terapią przeciwgrzybiczą. Pleśnie nie wykazują bowiem wrażliwości na leczenie ogólne.

W razie niepowodzenia leczenia konieczne okazuje się niekiedy wdrożenie leczenia skojarzonego złożonego z itrakonazolu, terbinafiny i środków działających miejscowo. Dodatkowo wskazane może być dotychczas pentoksifyliny jako leku rozszerzającego obwodowe naczynia krwionośne [7]. Szczególnie korzystne jest to w grupie starszych pacjentów z zaburzeniami ukrwienia kończyn dolnych i upośledzoną penetracją leku do płytki paznokcia. (ryc. 1.).

Po zakończeniu prawidłowo prowadzonej terapii nawrót choroby występuje nawet w 20% przypadków. Zalecane są więc profilaktyczne stosowanie lakieru przeciwgrzybiczego oraz kontrole lekarskie przez 6 miesięcy po wyleczeniu.

Profilaktyka

Niezwykle istotne jest wdrażanie działań profilaktycznych zapobiegających szerzeniu się w populacji grzybiczych zakażeń paznokci. Umożliwiają one zarówno zmniejszenie liczby zakażeń nawrotowych, jak i pierwotnych. Do działań tych należy dbałość o odpowiednie odprowadzanie wody z płaskich powierzchni na basenach lub w łazienkach publicznych, a także odpowiednia ich dezynfekcja – przynajmniej raz dziennie z zastosowaniem roztworu NaClO [6]. Korzystający z tego rodzaju miejsc nie powinni chodzić boso, lecz wyłącznie we własnych klapkach. Po stwierdzeniu prawdopodobnego narażenia na zakażenie grzybicze można przeprowadzić tygodniową profilaktyczną kurację z wykorzystaniem kremu

z terbinafiną. Do działań zapobiegających rozwojowi grzybicy paznokci należy również jak najszybsze wdrażanie terapii grzybicy skóry. Dezynfekcja butów i skarpet przy użyciu roztworu formaliny lub chinoksyzolu po zakończeniu leczenia może zapobiec nawrotowi choroby [8].

Podsumowanie

Grzybica paznokci to choroba, do której dochodzi bardzo łatwo, podczas gdy wyleczenie jej trwa niekiedy wiele lat. Ze względu na stale wzrastającą liczbę zachorowań stanowi poważny problem epidemiologiczny, a także terapeutyczny. Mimo tego, że początkowo infekcja ta stanowi jedynie problem kosmetyczny, z biegiem czasu może doprowadzić do odczuwania dużego dyskomfortu oraz poważnych konsekwencji, takich jak nieodwracalne zniszczenie płytki paznokcia. Odpowiednia profilaktyka i popularyzacja wiedzy stanowią klucze do ograniczenia rozprzestrzeniania się tego schorzenia. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Scher R.K., Coppa L.M. Postępy w diagnostyce i leczeniu grzybicy paznokci. *HospitalMedicine* 1998; 34: 11–18.
2. Adamski Z., Batura-Gabryel H. Mikologia lekarska dla lekarzy i studentów. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2007.
3. Kowszyk-Gindifer Z., Sobiczewski W. Grzybice i sposoby ich zwalczania. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1986.
4. Kobierzycka M. Zespół grzybicy dwóch stóp i jednej ręki. *Mikologia Lekarska* 2003;10 (3): 213–217.
5. Piraccini B.M. Choroby paznokci. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2018.
6. Baran R., Robert H., Ekart H. i wsp. Onychomycosis: the current approach to diagnosis and therapy. Londyn 1999.
7. Maleszka R., Adamski Z., Szepietowski J. i wsp. Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegląd Dermatologiczny* 2015; 102: 305–315.
8. Szepietowski J. Grzybice skóry i paznokci. *Vademecum lekarza praktyka*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2001.

15 JUBILEUSZOWA Akademia Dermatologii i Alergologii

Hotel Mercure Gdynia Centrum



GDYNIA
7-10 LUTY
2019

15
ADA



REJESTRACJA: **www.15ada.pl**

PATRONAT NAUKOWY:



BIURO ORGANIZACYJNE:

www.medical-experts.pl
22 100 63 14
konferencjemedical@gmail.com

**MEDICAL
EXPERTS**

Izotretynoina a depresja

Isotretinoin and depression

AUTOR

dr n. med. Ewa Chlebus

Klinika Nova Derm, ul. Twarda 60, 00-818 Warszawa

Adres do korespondencji:

E-mail: natalia.chlebus@novaderm.pl

STRESZCZENIE

Trądzik jest chorobą silnie wpływającą na jakość życia pacjentów. Osoby borykające się z tym problemem wiedzą, jak przykra i krępująca bywa ta przypadłość.

Wprowadzenie do leczenia doustnej izotretynoiny zrewolucjonizowało leczenie trądziku, znacząco wpływając na efekt leczenia. Jednak, tak jak każdy lek, który wykazuje silne działanie w obrębie jakiegoś schorzenia, tak i izotretynoina, wykorzystywana w leczeniu ciężkich odmian trądziku, może nieść skutki uboczne. Wśród efektów niepożądanych na szczególną uwagę zasługują doniesienia na temat możliwości występowania depresji, myśli samobójczych, a nawet samobójstw łączonych właśnie z terapią izotretynoiną.

Zła sława izotretynoiny przyczyniła się do rozpoczęcia wielu badań. Analiza danych wskazuje, że depresja i samobójstwa podczas leczenia izotretynoiną nie są częstsze niż w danych populacyjnych. Wbrew powszechnej opinii jaka panuje wokół izotretynoiny uważa się, że leczenie tym lekiem może obstabić pojawianie się objawów o podłożu psychologiczno-psychicznym. Niemniej pacjenci leczeni izotretynoiną powinni być uważnie monitorowani w kierunku wszystkich niepokojących objawów psychicznych. Dostępne dane wskazują, że pacjenci z trądzikiem mogą być leczeni bezpiecznie, bez zwiększonego ryzyka pojawienia się efektów niepożądanych. Chociaż wydaje się, że indywidualna, rzadka podatność na depresję w trakcie leczenia tym lekiem nie może być wykluczona. Należy wnikliwie badać pacjentów z objawami psychicznymi, szczególnie tych, którzy skarżą się na bóle głowy.

ABSTRACT

Acne is a disease that strongly affects the quality of life of patients. People struggling with this problem know how painful and embarrassing this illness is.

Introduction to oral treatment of isotretinoin has revolutionized the treatment of acne, significantly affecting the effect of treatment. However, like any drug that has a strong effect within a disease, isotretinoin, used to treat severe acne, may have side effects. Among the adverse effects, reports on the possibility of depression, suicidal thoughts and suicides combined with isotretinoin therapy deserve special attention.

However, the bad reputation of isotretinoin contributed to the start of many studies. Data analysis indicates that depression and suicide during treatment with isotretinoin are not more frequent than in population data. Contrary to popular opinion about isotretinoin, it is believed that treatment with this drug may reduce the appearance of psychological and psychological symptoms. However, patients treated with isotretinoin should be carefully monitored for all disturbing psychiatric symptoms. The data we have indicates that patients with acne can be treated safely without an increased risk of side effects. Although it seems that an individual, rare susceptibility to depression during treatment with this drug can not be ruled out. Patients with mental symptoms should be carefully examined, especially those who complain of headaches.

SŁOWA KLUCZOWE:

- izotretynoina,
- depresja,
- objawy psychiczne,
- efekty niepożądane,
- trądzik.

KEYWORDS:

- isotretinoin,
- depression,
- psychological symptoms,
- side effects,
- acne.

Trądzik jest chorobą silnie wpływającą na jakość życia pacjentów. Wprowadzenie do leczenia doustnej izotretynoiny zrewolucjonizowało leczenie trądziku, znacząco wpływając na efekt leczenia [1]. Początkowo izotretynoinę stosowano w najcięższych postaciach trądziku (*acneconglobata, cystica*). Wieloletnie doświadczenia pozwoliły jednak na rozszerzenie wskazań do jej stosowania [2]. Od czasu wprowadzenia izotretynoiny do leczenia opisywane są efekty uboczne po stosowaniu tego leku.

Najniebezpieczniejszym działaniem niepożądanym jest jej teratogenność. Do najczęstszych efektów ubocznych zalicza się natomiast wysuszenie błon śluzowych, które często wpływa na dobór tolerowanej dawki leku. Najgroźniejsze wśród komplikacji błon śluzowych są objawy oczne. Przy zażywaniu izotretynoiny mogą również pojawiać się bóle mięśniowo-szkieletowe, które bardzo utrudniają pacjentom kontynuację leczenia. W wyniku stosowanej kuracji może ponadto dojść do podwyższenia poziomu lipidów i rzadziej enzymów wątrobowych [3, 4].

Na szczególną uwagę zasługują doniesienia na temat możliwości występowania depresji, myśli samobójczych, a nawet samobójstw łączonych właśnie z terapią izotretynoiną. Związek pomiędzy leczeniem trądziku izotretynoiną, a towarzyszącą pacjentom depresją jest wciąż przedmiotem dyskusji. Od 1982 r. ukazało się wiele publikacji, które analizują ten temat. Chociaż liczne metaanalizy nie potwierdziły wzrostu występowania depresji po izotretynoinie [4–7], temat ten jest bardzo ważny dla wszystkich dermatologów leczących tym lekiem.

Wiedza na temat ryzyka psychologicznych i psychicznych efektów niepożądanych po izotretynoinie jest bardzo potrzebna klinicystom zajmującym się leczeniem trądziku ze względu na liczne bezpodstawne oskarżenia ukazujące się w mediach od wielu lat pod adresem tego leku. Raporty telewizyjne, informacje i blogi internetowe piętnują lek i zarzucają mu przyczynianie się do samobójstw wśród nastolatków. Francuscy lekarze donoszą, że w programie „66 minut”, emitowanym na antenie M6, izotretynoina została nazwana „bazooką na przyszcze”. Bazooka jest bronią wojenną, a określenie tym terminem izotretynoiny sugeruje, że unicestwia ona nie tylko trądzik, ale także pacjentów. Po każdej kampanii medialnej następuje spadek liczby terapii generowany niechęcią pacjentów i rodzin do rozważenia leczenia trądziku [8]. Samobójstwa nastolatków to ogromna tragedia dla rodzin i zarazem problem instytucji zdrowia publicznego. Celowe wydaje się więc przeanalizowanie danych na temat objawów psychicznych łączonych z izotretynoiną.

Początek informacji dotyczących możliwości związku występowania depresji w czasie leczenia izotretynoiną

W 1998 r. amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) ostrzegła, że możliwy jest związek pomiędzy depresją, psychozą, myślami samobójczymi i samobójstwem a izotretynoiną. Związek jest możliwy, ale brak na to dowodów [9]. Od 1982 r. publikowane są opisy przypadków dokumentujących związek pomiędzy izotretynoiną a depresją. W latach 1982–2000 FDA zarejestrowała 394 przypadki depresji i 37 samobójstw wśród pacjentów leczonych izotretynoiną [10]. W latach 1983–2000 w Kanadzie odnotowano 56 przypadków, które opisano jako „psychiczne efekty uboczne występujące po izotretynoinie” [11]. Podobne 42 przypadki, określone jako „reakcje psychiczne”, zareportowano w latach 1982–1998 w Wielkiej Brytanii [12]. Z kolei w latach 1995–1998 w Australii odnotowano 12 przypadków depresji u pacjentów leczonych izotretynoiną, w tym 2 jako poważne [13].

Analiza częstości zachorowań

Analiza danych na temat związku leku i psychicznych objawów chorobowych wśród pacjentów od początku budziła zainteresowanie i rodziła pytania, jaka jest skala występujących efektów niepożądanych. W swoich doniesieniach Kanadyjczycy i Amerykanie wykazali, że depresja u pacjentów w trakcie leczenia izotretynoiną wystąpiła u 4% Kanadyjczyków (189 pacjentów w takcie 4-miesięcznej kuracji) [14] i 11% Amerykanów (92 pacjentów leczonych przez 16 tygodni) [15]. Dodatkowo w pracy Scheinmana i wsp. wspomniano jeszcze o 1% przypadków depresji (USA), jednak nie różnicowano w tym przypadku w kierunku depresji czy innych zaburzeń psychicznych [16].

Inne publikacje

Zagadnienie dotyczące możliwości związku występowania depresji w czasie terapii izotretynoiną pojawiło się w szeregu innych zagranicznych prac. Oto kilka przykładów:

- Wielka Brytania – 88 pacjentów obserwowanych 10 lat po leczeniu – nie zaobserwowano długo utrzymujących się efektów niepożądanych [17];
- Wielka Brytania–720 osób, które otrzymało jedną lub więcej kuracji izotretynoiną. Pacjenci byli monitorowani w okresie 2–10 lat, przy czym kontrola odbywała się co 4–6 miesięcy. Odnotowano wówczas 3 przypadki depresji z dysmorfofobią i łagodnym trądzikiem [18];

Izotretynoina nie zwiększa ryzyka występowania depresji. Chociaż wydaje się, że indywidualna, rzadka podatność na depresję w trakcie leczenia tym lekiem nie może być wykluczona. Należy wnikliwie badać pacjentów z objawami psychicznymi, szczególnie tych, którzy skarżą się na bóle głowy.

- w 2004 r. przestudiowano bazę FDA (dane pochodzą z lat 1989–2003) – naświetlono sprawę 216 samobójstw związanych z przyjmowaniem leków popełnionych przez osoby poniżej 18. roku życia. Co ważne, z owych 216 przypadków 72 były łączone z izotretynoiną. Wśród 7200 samobójstw, które odnotowano w tym czasie, ok. 1% wiązano z działaniem izotretynoiny [10, 19].

Pułapki związane z oceną leczenia

W literaturze opisano także pojedyncze przypadki, które były zaprzeczeniem związku leku z objawami psychicznymi pacjentów. Przykładem tego jest publikacja Kovacs i Mallory [20]. Autorzy opisali zmiany nastroju i zachowania u 17-letniego chłopca z Korei przyjmującego izotretynoinę. Objawy ustąpiły po odstawieniu leku i wróciły po powrocie do leczenia. Po pewnym czasie okazało się, że chłopiec zażywa LSD i konopie indyjskie, a występujące objawy nie są związane z działaniem izotretynoiny.

Badaniom, na podstawie których wiązano izotretynoinę z towarzyszącą pacjentom depresją, zarzucano niekontrolowaną metodykę przeprowadzonych analiz. Często depresję oceniano bowiem na podstawie samooceny pacjentów, a także rozpoznania w oparciu o ankiety czy liczby wypisywanych leków antydepresyjnych. Wysuwano wnioski płynące z rozpoznania według kodu choroby oraz sumy wypisanych recept na izotretynoinę i antydepresanty. Nie stosowano zatem obiektywnych skal do oceny depresji oraz – co istotne i co stanowi poważny zarzut – pacjenci nie byli poddani żadnym badaniom wykonanym przez psychiatrę [21].

Ponowna analiza

Niepokojące informacje i ostrzeżenia FDA z 1998 r. zmobilizowały środowisko dermatologiczne do wnikliwej ponownej analizy danych pacjentów leczonych

izotretynoiną. Dotychczasowe spontaniczne doniesienia sugerujące możliwy związek między tym lekiem przeciwtrądzikowym a depresją zwróciły uwagę dermatologów, pacjentów, adwokatów, a nawet amerykańskiego Kongresu.

W 2000 r. przeanalizowano przypadki 7195 kanadyjskich pacjentów leczonych z powodu trądziku izotretynoiną i 13 700 leczonych antybiotykami, a także 340 pacjentów brytyjskich otrzymujących izotretynoinę i 676, u których trądzik leczonych był antybiotykami. Następnie wykonano analizę zaburzeń nerwicowych i psychotycznych. Porównano leczenie izotretynoiną i antybiotykami, przeanalizowano stan pacjentów przed leczeniem izotretynoiną i po odstawieniu leku. W publikowanych danych nie stwierdzono podwyższonego ryzyka depresji, samobójstw i myśli samobójczych w badanej grupie przyjmującej izotretynoinę w porównaniu z grupą leczoną antybiotykami. Podobnie nie zauważono wzrostu względnego ryzyka tych wyników w przypadku wcześniejszego leczenia izotretynoiną w porównaniu z okresem po zakończeniu leczenia [22].

Ważną i często cytowaną publikacją jest badanie Herksom i wsp. [23]. Przeanalizowano w nim retrospektywnie przypadki 2821 pacjentów. Analiza objęła pacjentów przyjmujących izotretynoinę i antydepresanty, a dotyczyła oceny kolejności przepisywanych leków. Wydanie izotretynoiny poprzedzające przepisanie leków antydepresyjnych miało wskazywać na przyczynowy związek leczenia z depresją pacjentów. Porównano otrzymany wynik w tej grupie z wynikiem pacjentów otrzymujących leki przeciwdepresyjne i minocyklinę (7360 osób), o której wiadomo, że nie wykazuje związku z depresją. Liczba chorych otrzymujących leki antydepresyjne jako następstwo zastosowanych terapii była niezwykle zbliżona. W rezultacie nie wykazano zależności pomiędzy przyjmowaniem izotretynoiny a występowaniem depresji.

W literaturze autorzy analizujący ten problem cytują publikację Azoulay i wsp., w której autorzy wykazali statystycznie znamiennej korelację pomiędzy izotretynoiną a depresją. Protokół badania jest bardzo trudny do interpretacji w stosunku do całej leczonej populacji [24].

Poprawa w trakcie leczenia

W odpowiedzi na niepokoje związane z pojawianiem się u pacjentów depresji w czasie leczenia trądziku izotretynoiną ukazało się wiele badań wykazujących poprawę stanu depresji czy poprawę nastroju (według Depression Score) u pacjentów z trądzikiem. Polepszenie kondycji psychicznej pacjentów następowało w czasie leczenia lub po zakończeniu kuracji izotretynoiną [25–32].

Do września 2016 r. przeanalizowano 762 doniesienia, z tego włączono do badań 31 publikacji z pełnymi danymi, zarówno dermatologicznymi, jak i oceną psychiatrów. Łącznie odnotowano wówczas 1411 pacjentów, u których dokonano oceny stanu psychicznego przed leczeniem izotretynoiną i po leczeniu. Zauważono, że występowanie depresji po stosowaniu izotretynoiny istotnie zmniejszyło się. Ponadto wykazano, że leczenie trądziku zdaje się poprawiać objawy depresji [33].

Przeprowadzono nowe poszukiwania literatury, aby znaleźć publikacje na temat leczenia trądziku, w których kwestionariusz jakości życia związanej z leczeniem choroby (Related Quality of Life–HRQoL) oceniany był jako miara wyniku. Z 186 artykułów z oceną jakości życia pacjentów związaną ze zdrowiem do dalszej analizy włączono 37 artykułów. Wyniki wykazały, że doustna izotretynoina miała najlepszy wpływ na jakość zdrowotną pacjentów z trądzikiem [34].

Depresja wśród młodzieży

W odniesieniu do sytuacji atmosfery niepokoju, jaka zapana wokół izotretynoiny i efektów niepożądanych w trakcie leczenia trądziku, ukazały się doniesienia analizujące skalę leczenia izotretynoiną, jak również problem depresji i różnorodnych zaburzeń psychiatrycznych w grupie młodych ludzi. Specjaliści od zdrowia psychicznego zgadzają się, że osoby w wieku dojrzewania, które stanowią największą grupę chorych na trądzik, są szczególnie wrażliwe na negatywne skutki psychologiczne [35]. Powstało kilka badań, które wykazały zwiększony poziom lęku i złości u pacjentów z trądzikiem w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród pacjentów chorych na trądzik były osoby, które postrzegają go jako źródło cierpienia psychicznego. U pacjentów takich stwierdzono występowanie lęku, depresji, frustracji i pogorszenie postrzegania samego siebie [36].

Obliczono, że na depresję zapada 5,8% młodzieży i młodych dorosłych [37]. Co ważne, choroba ta częściej pojawia się w grupie wiekowej dotkniętej trądzikiem niż w ogólnej populacji [38].

Porównano wskaźnik samobójstw wśród licealistów stosujących izotretynoinę przez 12 miesięcy. Wyniki przedstawiały się następująco: USA – 1,7% [39], Norwegia – 1,3% [40].

Sugeruje się, że efekty uboczne wynikające z zażywania izotretynoiny to objawy obniżonego nastroju, rzadko prawdziwa depresja – do oceny stanu pacjenta potrzebna jest konsultacja psychiatryczna.

Podczas wywiadu z pacjentem leczonym na trądzik powinno się zadać mu pytania, czy nie występuje u niego

drażliwość, labilność emocjonalna, zapominanie, bóle głowy, zmęczenie, brak koordynacji, senność, bezsenność, wizje nocne czy pseudotumor cerebri, bowiem objawy te również mogą występować.

Spojrzenie psychiatry

W obszernej publikacji Bremnera i wsp. [41] analizującej temat objawów psychologicznych i psychicznych po retinoidach, w tym po izotretynoinie, zwrócono uwagę na możliwość występowania indywidualnej podatności pacjentów na depresję. Wynika z tego, że w czasie leczenia izotretynoiną możliwość wystąpienia depresji lub innych objawów psychicznych nie może być zatem wykluczona.

U pacjentów wrażliwych początek depresji po izotretynoinie rozpoczyna się najczęściej pomiędzy 1. a 2. miesiącem leczenia, czasem między 2. i 4. miesiącem. Obserwowane jest zjawisko challenge-rechallenge, czyli ustąpienie objawów choroby po odstawieniu leku i ponowny nawrót choroby po powrocie do leczenia. Opisano pojedyncze przypadki wystąpienia depresji po odstawieniu izotretynoiny. U chorych z depresją objawy choroby ustępują 2–7 dni po odstawieniu leku, a także po redukcji dawki. Opisywana jest dawkozależna przyczynowość pomiędzy retinoidami a depresją. Dawka powyżej 3 mg/kg/dobę powodowała występowanie depresji u 25% pacjentów z ciężkimi nowotworami, u których taką dawkę stosowano do leczenia ich choroby podstawowej (nowotworu) [42]. Dawki typowe dla trądziku 0,5–1 mg/kg/dobę nie powodują natomiast ryzyka depresji. Występowanie bólów głowy przy izotretynoinie powinno być podejrzewane o wyzwolenie depresji uzależnionej od izotretynoiny.

Trądzik to poważna choroba

Wykazano publikacje sugerujące depresję jako następstwo trądziku, zarówno przy leczeniu izotretynoiną, jak i antybiotykami [43].

Trądzik ma większy wpływ na zdrowie psychiczne niż astma, padaczka, cukrzyca czy bóle stawowe [44]. Wykazano też, że choroby psychiczne w okresie dzieciństwa/młodości mogą kształtować cechy osobowe na przyszłość [45].

Dowody wskazują na istotny związek trądziku z zaburzeniami psychicznymi. Trądzikowi towarzyszą: depresja, myśli samobójcze, lęk, poczucie winy (analiza na 3775 pacjentach w wieku 18–19 lat). U pacjentów z bardzo ciężkim trądzikiem w porównaniu do łagodnej postaci choroby objawy psychiatryczne wystąpiły 2 razy częściej u dziewczynek i 3 razy częściej u chłopców [46].

W odpowiedzi na niepokoje związane z pojawianiem się u pacjentów depresji w czasie leczenia trądziku izotretynoiną ukazało się wiele badań wykazujących poprawę stanu depresji czy poprawę nastroju (według Depression Score) u pacjentów z trądzikiem. Polepszenie kondycji psychicznej pacjentów następowało w czasie leczenia lub po zakończeniu kuracji izotretynoiną [25–32].

Według autorów australijskich wystąpienie objawów psychicznych jest wskazaniem do włączenia bardziej agresywnego leczenia, w tym przede wszystkim izotretynoiny [47].

Podsumowanie

Analiza danych pokazuje, że depresja i samobójstwa podczas leczenia izotretynoiną nie są częstsze niż w danych populacyjnych. Rzadko przy leczeniu izotretynoiną występuje zjawisko idiosynkrazji mogące stymulować depresję, myśli samobójcze i samobójstwa.

Idiosynkrazja to stan zwiększonej odczynowości organizmu na określony związek chemiczny lub specyficzna reakcja na lek niemająca podłoża alergicznego oraz niezwiązana z farmakologią leku. Wynika głównie z genetycznych różnic warunkujących biotransformację leku w organizmie. Reakcja idiosynkratyczna ze względu na podobne objawy do alergii jest nazywana reakcją pseudoanafilaktyczną.

Po dogłębnym zapoznaniu się z literaturą, przejrzeniu danych i analiz nasuwa się kilka istotnych wniosków.

Wbrew powszechnej opinii, jaka panuje na temat izotretynoiny, uważa się, że leczenie tym lekiem może osłabiać pojawianie się objawów o podłożu psychologiczno-psychicznym. Niemniej pacjenci leczeni izotretynoiną powinni być uważnie monitorowani w kierunku wszystkich niepokojących objawów psychicznych. Dostępne dane wskazują, że pacjenci z trądzikiem mogą być leczeni bezpiecznie i bez zwiększonego ryzyka pojawienia się efektów niepożądanych.

Psychiatrzy stawiają pytanie, czy należy włączać ponownie izotretynoinę u pacjentów, u których już raz rozpoznano depresję związaną z działaniem tego leku.

Według literatury nie ma przeciwwskazań do włączenia izotretynoiny u pacjentów z wcześniejszym wywiadem chorobowym w kierunku depresji.

Izotretynoina nie zwiększa ryzyka występowania depresji. Chociaż wydaje się, że indywidualna, rzadka podatność na depresję w trakcie leczenia tym lekiem nie może być wykluczona. Należy wnikliwie badać pacjentów z objawami psychicznymi, szczególnie tych, którzy skarżą się na bóle głowy.

Stanowisko Europejskiej Agencji Leków

W dniu 24 sierpnia 2018 r. na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych został opublikowany komunikat w sprawie aktualizacji informacji dotyczących teratogenności i zaburzeń psychicznych produktów leczniczych zawierających retynoidy. Komunikat stanowi jeden z elementów realizacji wymogu Europejskiej Agencji Leków ogłoszonego w decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej C(2018) 4024 z dnia 21 czerwca 2018 r.

W komunikacie czytamy m.in.: „U pacjentów stosujących doustne retynoidy zgłaszano: występowanie depresji, nasilenie się depresji, lęk i wahania nastroju. Dowody pochodzące z publikacji dostępnych w literaturze oraz zgłoszenia pojedynczych przypadków mają wiele ograniczeń. Na tej podstawie niemożliwe było stwierdzenie wyraźnego wzrostu ryzyka zaburzeń psychicznych u osób przyjmujących doustne retynoidy, w porównaniu z osobami, które nie stosują tych leków. Ponadto uznaje się, że pacjenci z ciężkimi chorobami skóry, już z tego powodu narażeni są na zwiększone ryzyko zaburzeń psychicznych. Zaleca się, aby pacjenci stosujący doustne retynoidy zostali poinformowani o możliwości wystąpienia u nich zmian nastroju i zachowania oraz, że w trakcie ich wystąpienia powinni skonsultować się z lekarzem. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy depresji, powinien, w razie potrzeby, zostać skierowany na odpowiednie leczenie. Szczególną uwagę należy poświęcić pacjentom leczonym doustnymi retynoidami z depresją w wywiadzie, ale wszyscy pacjenci powinni być obserwowani w kierunku wystąpienia objawów depresji.

W przeglądzie oceniono również dostępne dane w odniesieniu do retynoidów stosowanych miejscowo (adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina). Dane potwierdzają, że narażenie ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym jest znikome i jest mało prawdopodobne, aby te produkty powodowały zaburzenia psychiczne”. ■

Izotek

Isotretinoinum

Zaufaj sprawdzonej terapii



- ▶ Najczęściej polecana izotretynoina w Polsce*
- ▶ Bogate, 13-letnie doświadczenie kliniczne
- ▶ Możliwość dostosowania wielkości opakowania do potrzeb pacjenta (30, 60, 100 kapsułek)

*Wg IMS NPA (dane za YTD 8/2018)

BAUSCH + Health

Izotek 10 mg, Izotek 20 mg (Isotretinoinum). Każda kapsułka miękka zawiera odpowiednio 10 mg i 20 mg izotretynoiny. **Wskazania:** Ciężkie postacię trądziku (jak trądzik guzowy, trądzik skupiony lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn) odporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo. **Dawkowanie:** Izotretynoinę może przepisywać jedynie lekarz mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retinoidów w leczeniu ciężkich postaci trądziku i pełną wiedzę o ryzyku związanym ze stosowaniem izotretynoiny oraz wymagać dotyczących monitorowania pacjenta podczas stosowania leku. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem, raz lub dwa razy na dobę. **Dzieci i młodzież.** Izotek 10 mg i Izotek 20 mg nie jest wskazany do leczenia trądziku przed okresem dojrzewania i nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. **Dorośli, w tym młodzież i osoby w podeszłym wieku.** Leczenie izotretynoiną należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc) na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynoiną oraz niektóre zdarzenia niepożądane zależą od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów. Z tego względu podczas terapii konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki leku. Dla większości pacjentów odpowiednia dawka wynosi od 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę. Długotrwała remisja oraz częstota nawrotów choroby zależą bardziej od całkowitej podanej dawki niż od czasu trwania leczenia lub dawki dobowej. Wykazano, że przekroczenie dawki skumulowanej leku 120-150 mg/kg mc. nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnej dawki dobowej. Zwykle leczenie przez 16 do 24 tygodni jest wystarczające do uzyskania remisji. U większości pacjentów objawy trądziku ustępują całkowicie po jednym cyklu leczenia. W razie wyraźnego nawrotu choroby można rozważyć powtórzenie cyklu leczenia izotretynoiną z zastosowaniem takiej samej dawki dobowej oraz skumulowanej leku. Ze względu na to, że dalsze ustępowanie objawów trądziku może wystąpić w czasie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia, nie należy brać pod uwagę ponownego cyklu leczenia przed upływem tego czasu. **Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek.** U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek leczenie należy rozpoczynać od mniejszej dawki (np. 10 mg na dobę). Dawkę należy następnie zwiększać do 1 mg/kg mc. na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. **Pacjenci nietolerujący leku.** U pacjentów z ciężką nietolerancją zalecaną dawki leku można kontynuować leczenie mniejszą dawką leku. Wiąże się to z wydłużeniem czasu leczenia oraz większym ryzykiem nawrotu choroby. Aby uzyskać możliwie największą skuteczność leczenia u tych pacjentów, należy kontynuować leczenie największą dawką tolerowaną przez pacjenta. **Przeciwwskazania:** Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie są spełnione wszystkie wymagania Programu Zapobiegania Ciąży. Izotretynoina jest także przeciwwskazana u osób z nadwrażliwością na te substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Izotek zawiera olej sojowy oczyszczony, olej sojowy uwydorniony, olej sojowy częściowo uwydorniony. Z tego względu Izotek jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych na orzechy ziemne lub soję. Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością wątroby, ze znacznie zwiększonymi stężeniami lipidów we krwi, z hiperwitaminozą A, przyjmujących jednocześnie tetracykliny. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Działanie teratogenne.** Izotek 10 mg i Izotek 20 mg jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi powodującym często występujące ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. **Izotek 10 mg i Izotek 20 mg jest bezwzględnie przeciwwskazane do stosowania u:** kobiet w ciąży, kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży. **Program Zapobiegania Ciąży:** Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE. Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży: 1. U pacjentki występuje ciężka postać trądziku (trądzik guzowy, trądzik skupiony lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn) odporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo. 2. Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek. 3. Pacjentka rozumie ryzyko ciąży teratogenicznej. 4. Pacjentka rozumie konieczność ścisłej komiesięcznej obserwacji. 5. Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerwanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoc skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika. 6. Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków. 7. Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji. 8. Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma i rozumie konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę, lub podejrzenia, że jest w ciąży. 9. Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność regularnego poddawania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie leczenia – optymalnie co miesiąc – oraz po 1 miesiącu od zakończenia leczenia. 10. Pacjentka świadcząca, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem izotretynoiny. Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że: 1. Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagrożenia. 2. Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami. 3. Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoc skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. 4. Umowny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia i po 1 miesiącu od zakończenia leczenia. Należy uduku mentować terminy i wyniki testów ciążowych. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia izotretynoiną, leczenie musi być przerwane, a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradzie do odpowiedniego lekarza doświadczanego w badaniu teratogenności. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych nad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu, czyli do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia. **Antykoncepcja.** Pacjentkom należy przekazać wyczerpującą informację na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty. Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zaistnieć w ciążę muszą stosować co najmniej jedną wysoc skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia izotretynoiną, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek. Przy wyborze metody antykoncepcji w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków. **Testy ciążowe.** Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml w sposób opisany poniżej. **Przed rozpoczęciem terapii.** Co najmniej na jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego, u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia izotretynoiną. **Wizyty kontrolne.** Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzania wielokrotnych komiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykles miesiączkowe (zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie lub całkowity brak miesiączek) oraz metodę antykoncepcji. Jeśli jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzać w dniu wizyty, podczas której lekarz przepisze produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą. **Zakończenie leczenia.** Miesiąc po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonać końcowy test ciążowy. **Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku.** Kobiętom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Należy, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg nastąpiło tego samego dnia. Komiesięczne wizyty kontrolne pozwalają zagwarantować regularne przeprowadzanie testów ciążowych i monitorowanie oraz upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży przed otrzymaniem kolejnego cyklu kuracji. **Pacjenci płci męskiej.** Dostępne dane sugerują, że poziom ekspozycji matki na produkt leczniczy Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg zawarty w spermie pacjentów leczonych Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami. **Dodatkowe środki ostrożności.** Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrociły wszystkie niezużyte kapsułki farmaceutyce po zakończeniu leczenia. Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania izotretynoiny, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi. **Materiały edukacyjne.** Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie izotretynoiny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępnił materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności izotretynoiny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych. Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać od lekarza wyczerpującą informację na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Ciąży. **Zaburzenia psychiczne.** U pacjentów leczonych izotretynoiną, zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk, skłonność do agresji, wahania nastroju, objawy psychotyczne oraz bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa. Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. Jednak przerwanie podawania izotretynoiny może nie być wystarczające, aby złagodzić te objawy, dlatego konieczna może być dalsza ocena psychiatryczna lub psychologiczna. Upředzienie rodziny lub przyjaciół o możliwości wystąpienia takich objawów, może być pomocne w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórne.** Na początku leczenia niekiedy obserwuje się zaostrzenie objawów trądziku. Zwykle ustępuje ono, pomimo kontynuowania leczenia, w ciągu 7-10 dni. Przeważnie nie ma konieczności zmiany dawkowania izotretynoiny. Należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe. W razie konieczności należy zastosować produkty zawierające filtry UV o dużej wartości współczynnika ochrony przed światłem – co najmniej o wartości SPF 15. U pacjentów leczonych izotretynoiną oraz w okresie do 5-6 miesięcy po zakończeniu terapii, należy unikać agresywnych chemicznej dermabrazji oraz leczenia skóry laserem. Występuje bowiem wówczas ryzyko powstawania blizn o nietypowym umiejscowieniu oraz (rzadziej) pozapalnych przebarwień lub odbarwień w leczonych miejscach skóry. Co najmniej do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia izotretynoiny należy zaniechać depilacji z użyciem wosku, z uwagi na ryzyko nadmiernego złuszczenia skóry (zwarania naskórka). Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub produktami złuszczącymi. U pacjentów w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry. Należy poradzić pacjentom, żeby od początku leczenia izotretynoiną stosowali do nawilżenia skóry maść lub krem oraz balsam do ust, ponieważ izotretynoina powoduje wysuszenie skóry i ust. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych związanych ze stosowaniem izotretynoiny po wprowadzeniu jej na rynek (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka). Reakcje mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych, które mogą wystąpić, dlatego pacjentów należy poinformować o tych objawach oraz uważnie monitorować czy nie występują u nich ciężkie reakcje skórne. W przypadku podejrzenia ciężkiej reakcji skórnej, leczenie izotretynoiną powinno być przerwane. **Reakcje alergiczne.** Rzadko zgłaszano przypadki reakcji anafylaktycznych, w niektórych przypadkach po uprzednim miejscowym stosowaniu retinoidów. Nieczęsto zgłaszano skórne reakcje alergiczne. Zgłaszano ciężkie przypadki alergicznego zapalenia naczyń często z plamicią (zasienienia i zaczerwienienia ogniskowe skóry) w obrębie kończyn oraz z innymi objawami niedotęgowymi skóry. W razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać leczenie i starannie obserwować pacjenta. **Zaburzenia oka.** Suchość oczu, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach i zapalenie rogówki na ogół ustępują po przerwaniu stosowania izotretynoiny. Suchość spojówek można złagodzić stosując maść nawilżającą do oczu albo produkt zastępczy pcy. Może wystąpić nietolerancja na soczewki kontaktowe, co oznacza, że podczas leczenia pacjent musi nosić okulary. Zgłaszano ponadto osłabienie widzenia w ciemnościach, które u niektórych pacjentów pojawiało się nagle. Pacjentów z zaburzeniami widzenia należy kierować do okulisty. Może być konieczne zaprzestanie leczenia izotretynoiny. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.** Zgłaszano występowanie bólów mięśni, bólów stawów oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy u pacjentów przyjmujących izotretynoinę, szczególnie u tych, którzy wykonywali intensywny wysiłek fizyczny. W niektórych przypadkach, może to przebiegać z potencjalnie zagrażającym życiu rozpadem tkanki mięśniowej. Po kilkuletnim stosowaniu izotretynoiny w bardzo dużych dawkach w leczeniu zaburzeń rogowacenia obserwowano zmiany kostne, w tym przedwczesne zarastanie chrząstek nasadowych, przerost kości i zwłnienia w ścięgnach i więzadłach. W tej grupie pacjentów stosowano na ogół znacznie większe dawki, dłuższy czas leczenia i większe dawki skumulowane, w porównaniu do stosowanych w leczeniu trądziku. **Lagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe.** Zgłaszano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, przy czym część dotyczyła pacjentów przyjmujących jednocześnie tetracykliny. Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego są następujące: ból głowy, nudności i wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczycy nerwu wzrokowego. Pacjenci, u których pojawiają się objawy łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, muszą natychmiast zaprzestać leczenia izotretynoiną. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.** Należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia a następnie co 3 miesiące, o ile nie będzie konieczne częstsze ich kontrolowanie. Zgłaszano zmniejszenie aktywności aminotransferaz. W wielu przypadkach wartości te mieściły się w zakresie prawidłowych wartości i podczas leczenia powracały do stanu początkowego. Gdyby jednak doszło do utrzymującego się i klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia izotretynoiną. **Niewydolność nerek.** Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny, dlatego lek można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się jednak rozpoczynanie leczenia od mniejszej dawki i stopniowe zwiększanie jej do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. **Metabolizm lipidów.** Należy kontrolować stężenia lipidów w surowicy (na czczo) przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące, o ile nie będzie konieczne częstsze ich kontrolowanie. Zwiększone stężenia lipidów powracają na ogół do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii oraz po zmianie diety. Stosowanie izotretynoiny wiązało się z zwiększeniem stężeń triglicerydów w osoczu. Należy zaprzestać leczenia izotretynoiną, jeżeli nie udaje się osiągnąć odpowiedniego stężenia triglicerydów w osoczu lub kiedy występują objawy zapalenia trzustki. Stężenia triglicerydów ponad 800 mg/dl lub 9 mmol/l mogą wystąpić w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, które może prowadzić do zgonu. **Zaburzenia żółdka i jelit** Stosowanie izotretynoiny wiązało się z wystąpieniem zapalnych chorób jelit (w tym zapalenia jelita krętego) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkiej biegunki (z krwią) należy natychmiast zaprzestać leczenia izotretynoiną. **Pacjenci z grupy dużego ryzyka.** U pacjentów z cukrzycą, otyłością, u alkoholików lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu lipidów, leczonych izotretynoiną, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężeń lipidów i (lub) stężeń glukozy we krwi. Opisano zwiększone stężenia glukozy we krwi na czczo oraz rozpoznano nowe przypadki cukrzycy w czasie leczenia izotretynoiną. **Działania niepożądane.** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Niektóre działania niepożądane izotretynoiny zależą od dawki. Objawy niepożądane na ogół ustępują po zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia, niektóre mogą jednak utrzymywać się po zakończeniu leczenia. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas stosowania izotretynoiny należą: suchość skóry, suchość błon śluzowych, np. warg (zapalenie warg), suchość błony śluzowej nosa (krwawienia z nosa), suchość oka (zapalenie spojówek). Częstość występowania działań niepożądanych określono w analizie zbiorczej z badań klinicznych z udziałem 84 pacjentów oraz na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów narządów MedDRA (SOC) i kategorii częstotliwości. Kategoria częstota jest określana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zakażenia.** **Bardzo rzadko:** Zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego.** **Bardzo często:** Niedokrwistość, podwyższone OB, mialopitykowskość, nadpłytkowość. **Często:** Neutropenia. **Bardzo rzadko:** Limfadenopatia. **Zaburzenia układu immunologicznego.** **Rzadko:** Reakcje anafylaktyczne, nadwrażliwość, skórne reakcje alergiczne. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.** **Bardzo rzadko:** Cukrzyca, hiperurykemia. **Zaburzenia psychiczne.** **Rzadko:** Depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju. **Bardzo rzadko:** Zaburzenia zachowania, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwa. **Zaburzenia układu nerwowego.** **Często:** Ból głowy. **Bardzo rzadko:** Lagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność, zawroty głowy. **Zaburzenia oka.** **Bardzo często:** Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suche oko, podrażnienie oka. **Bardzo rzadko:** Nowyrozbarwienie widzenia, zamaść, ślepota barw (niedobór widzenia kolorów), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, tarcza zastoiskowa (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt, zaburzenia widzenia. **Zaburzenia ucha i błędnika.** **Bardzo rzadko:** Upośledzenie słuchu. **Zaburzenia naczyniowe.** **Bardzo rzadko:** Zapalenie naczyń (na przykład zapalenie ziarninakowe Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń). **Zaburzenia oddechowe, tkanki piersiowej i śródpiersia.** **Często:** Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej. **Bardzo rzadko:** Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka. **Zaburzenia żółdka i jelit.** **Bardzo rzadko:** Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość gardła, krwotoki żółdkowo-jelitowe, biegunka krwotoczna i choroba zapalna jelit, nudności, zapalenie trzustki. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.** **Bardzo często:** Zwiększenie aktywności aminotransferaz. **Bardzo rzadko:** Zapalenie wątroby. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.** **Bardzo często:** Zapalenie czerwień warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie się naskórka, świąd, wysypka rumieniowa, nadwrażliwość skóry (ryzyko urazu w wyniku tarcia). **Rzadko:** Łysienie. **Bardzo rzadko:** Trądzik porynnajowy, zaostrzenie trądziku (nawrót trądziku), rumień (warzy), wysypka, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dyfuzja paznokci, zanokcica, reakcje nadwrażliwości na światło, ziarninaki ropotwórcze, przebarwienia skóry, zwiększona potliwość. Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.** **Bardzo często:** Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców (szczególnie u dzieci i młodzieży). **Bardzo rzadko:** Zapalenie stawów, wapnica (zwłnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zarastanie nasad kości długich, wyrosłe kostne (hiperostoz), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien. **Częstość nieznana:** Rabbdomioliza. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych.** **Bardzo rzadko:** Zapalenie kłębuszkowe nerek. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi.** **Częstość nieznana:** Zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.** **Bardzo rzadko:** Nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie. **Niepprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.** **Bardzo często:** Zwiększenie stężeń triglicerydów we krwi, zmniejszenie stężeń lipoprotein o dużej gęstości. **Często:** Zwiększenie stężeń cholesterolu we krwi, zwiększenie stężeń glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz. **Bardzo rzadko:** Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi. **Podmiot odpowiedzialny:** PharmaSwiss Česká republika s.r.o. **Pozwolenie Ministra Zdrowia numer:** 12349 (Izotek 20 mg), 123450 (Izotek 10 mg). **Lek wydawany z przepisu lekarza.** Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. Informacji udziela Bausch Health, ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, tel.: +48 22 627 28 88, fax: +48 22 627 28 89, www.valeantinfo.pl. Opracowano na podstawie zatwierdzonej charakterystyki produktu leczniczego z dn. 04.07.2018.

1. Cunliff W.J., van der Kerkhof P.C.M., Caputo R. i wsp. Roaccutane treatment guidelines: Results of an international survey. *Pharm Treatment* 1997; 194:351–357.
2. Gollnick H., Cunliffe W., Bernson D. i wsp. Management of acne. A report from global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:31–38.
3. Ellis C.N., Krach K.J. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(5):150–157.
4. Work Group: Zaenlein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. i wsp. Guidelines of care for management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:945–973.
5. Marqueling A.L., Zane L.T. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systemic review. *Semin-Cutan Med Surg* 2005; 24:92–102.
6. Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol* 2008; 44:1197–1199.
7. Dreno B., Chosidow O. Isotretinoin and psychiatric side effect: facts and hypothesis. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3:711–720.
8. Wolkenstein P. Isotretinoin, Depression, and the Media. *Annales de dermatologie* 2010; 137 (Special issue 5):22–24.
9. Ault A. Isotretinoin use may be linked with depression. *Lancet* 1998; 351 (9104): 730.
10. Wysowski D., Pitts M., Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:515–519.
11. Wooltorton E. Accutane (isotretinoin) and psychiatric adverse effects. *CMAJ* 2003; 168(1):66.
12. Chu A., Cunliffe W.J. The inter-relationship between isotretinoin/acne and depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12(3):263.
13. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Depression and isotretinoin. *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin* 1998; 17(3):11.
14. Hull P.R., Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med. Surg* 2000; 4(2):66–70.
15. Bruno N.P., Beachman B.E., Burnett J.W. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis* 1984; 33(5): 483–486,489.
16. Scheinman P.L., Peck G.L., Rubinow D.R. i wsp. Acute depression from isotretinoin [comment]. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(6 Pt 1): 1112–1114.
17. Layton A., Knaggs H., Taylor J. i wsp. Isotretinoin for acne vulgaris – ten years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129:292–296.
18. Goulden V., Layton A.M., Cunliffe W.J. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131(3): 360–363.
19. Sharav V. Hoffmann La Roche rebuffed call to monitor Accutane users – USA Today. Alliance for Human Research Protection, New York 2004.
20. Kovacs S.O., Mallory S.B. Mood changes associated with isotretinoin and substance abuse. *Pediatr Dermatol* 1996; 13(4):350.
21. Magin P., Pond D., Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract* 2005; 55(511):134–138.
22. Jick S., Kremers H., Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136(10):1231.
23. Hersom K., Neary M.P., Levaux H.P. i wsp. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3): 424–432.
24. Azoulay L., Blais L., Koren G. i wsp. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris. A case cross-over study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 526–532.
25. Strauss J.S., Leyden J.J., Lucky A.W. i wsp. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin [comment]. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(2): 196–207.
26. Rubinow D.R., Peck G.L., Squillace K.M. i wsp. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(1): 25–32.
27. Schulpis K., Georgala S., Papakonstantinou E.D. i wsp. Psychological and sympatho-adrenal status in patients with cystic acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13(1): 24–27.
28. Ergun T., Seckin D., Ozaydin N. i wsp. Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 431–439.
29. Hahm B.J., Min S.U., Yoon M.Y. i wsp. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol* 2009; 36: 255–261.
30. Marron S.E., Tomas-Aragones L., Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patients satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 701–706.
31. Nevoralova Z., Dvorakova D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol* 2013; 52: 163–168.
32. Yesilova Y., Bez Y., Ari M. i wsp. Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2012; 23: 268–272.
33. Huang Y.C., Cheng Y.C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(6): 1068–1076.
34. Chernyshov P.V., Tomas-Aragones L., Manolache i wsp. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1410–1419.
35. Fried R.G., Wechsler A. Psychological problems in the acne patients. *Dermatologic Therapy* 2006; 19(4): 237–240.
36. Koo J. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(5 Pt 3): 26–30.
37. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. i wsp. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [comment]. *JAMA* 2003; 289(23): 3095–3105.
38. Henderson S., Andrews G., Hall W. Australia's mental health: an overview of the general population survey. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34(2): 197–205.
39. Lewinsohn P.M., Rohde P., Seeley J.R. Psychosocial risk factors for future adolescent suicide attempts. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62(2): 297–305.
40. Witchstorm L. Predictors for adolescent suicide attempts: a nationally representative longitudinal study of Norwegian adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(5): 603–610.
41. Bemner J.D., Shearer K.D., McCaffery P. Retinoic Acid and Affective Disorders: The Evidence for and Association. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(1): 37–50.
42. Meyskens F.L. Short clinical reports. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6(4): 732.
43. Suarez B., Serrano A., Cova Y. i wsp. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J Psychiatry* 2016; 6(1): 136–142.
44. Mallon E., Newton J.N., Klassen A. i wsp. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140(4): 672–676.
45. Magin P.J., Pond C.D., Smith W.T. i wsp. Acne's relationship with psychiatric and psychological morbidity: results of a school-based cohort study of adolescents. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 58–64.
46. Halvorsen J.A., Stern R.S., Dalgard F. i wsp. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 363–370.
47. Cooper A.J. Australian Roaccutane Advisory B. Treatment of acne with isotretinoin: recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol* 2003; 44(2): 97–105.

Leczenie przeciwhistaminowe w praktyce klinicznej – nowe możliwości terapii chorób alergicznych w populacji pacjentów pediatrycznych

Antihistaminics in the clinical practice – new therapeutical options in children

AUTOR

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

czarnecka.operacz@gmail.com

STRESZCZENIE

Choroby alergiczne uznawane są obecnie za jedno z najczęściej rozpoznawanych chorób przewlekłych. Ich pierwsze objawy mogą się pojawiać już we wczesnym dzieciństwie i utrzymywać nawet przez całe życie pacjenta. Powodują one znaczne pogorszenie jakości życia chorych, prowadzą do ich istotnej absencji chorobowej w szkole i w pracy zawodowej, obniżonej efektywności profesjonalnej, a to z kolei przekłada się na bardzo wysokie koszty społeczne. Skuteczne i bezpieczne leczenie chorób alergicznych jest więc jednym z podstawowych wyzwań dla zdrowia publicznego i powinno być prowadzone w zakresie interdyscyplinarnym, czyli przez wszystkich lekarzy specjalistów medycyny rodzinnej, internistów i pediatrów we współpracy z alergologami, laryngologami i dermatologami.

ABSTRACT

Allergic diseases are considered to be one of the most often diagnosed clinical problems, which may present a very early onset (early childhood) and persist sometimes even during the whole life of patients. This group of diseases obviously strongly influences the quality of life of patients, leads to the high absence rate at school and work, lower professional efficacy and as a result high costs need to be covered by the social insurance in terms of treatment and other mentioned above aspects. Therefore effective treatment of allergic diseases is one of the most important challenges of the contemporary medical care of an interdisciplinary characteristics. Different medical specialists such as general practitioners, pediatricians, internists, dermatologists, otolaryngologists and allergologists need to cooperate in their clinical practice.

SŁOWA KLUCZOWE:

- bilastyna,
- leki przeciwhistaminowe,
- działania niepożądane.

KEYWORDS:

- bilastine,
- antihistaminics,
- side effects.

Z punktu widzenia dermatologicznego pokrzywka od zawsze kojarzona jest ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych (LP). Jest to w pełni logiczne, gdyż histamina stanowi jeden z podstawowych mediatorów warunkujących rozwój objawów choroby (rumień, obrzęk, świąd i pieczenie skóry). Nie ulega jednak wątpliwości, że w rozwoju objawów chorobowych poza histaminą udział bierze bardzo szeroki zakres zróżnicowanych mediatorów, a ich synteza i uwalnianie zależne są od rozmaitych, niejednokrotnie trudnych, a niejednokrotnie niemożliwych do ustalenia czynników przyczynowych i/lub wyzwających [1, 2].

Pokrzywkę w zależności od czasu utrzymywania się objawów klinicznych (okres od pierwszego epizodu wysiewu bąbli pokrzywkowych) dzieli się na ostrą (do 6 tygodni) oraz przewlekłą (okres przekraczający 6 tygodni) (Tab. 1.). Z klinicznego punktu widzenia najtrudniej scharakteryzować jest przyczyny i/lub czynniki wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej spontanicznej. W odniesieniu do przyczyn w wielu przypadkach zazwyczaj udaje się ustalić tło autoimmunologiczne (autoreaktywne lub autozapalne), jak też infekcyjne (ogniska utajonego zakażenia, *Helicobacter pylori*, infestacje pasożytnicze itd.) (Ryc. 1.). Dużą część przypadków klinicznych klasyfikuje się jednak jako pokrzywkę przewlekłą spontaniczną o nieustalonej przyczynie, gdyż wysiewy bąbli pokrzywkowych (którym niejednokrotnie towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego) pojawiają się

Niezwykle istotnym elementem (co również znalazło swoje odzwierciedlenie w wytycznych) jest fakt, że nie należy łączyć w terapii dwóch lub więcej LP. Przykładowo niezaprzeczalnym błędem jest zalecanie dwóch tabletek bilastyny rano, a 1-2 tabletek lewocetytryzyny wieczorem. Niestety, pomimo że od 2009 r. zwraca się na to szczególną uwagę, nadal można spotkać takie postępowanie.

spontanicznie bez uchwytnej przyczyny (która być może istnieje, ale na obecnym poziomie wiedzy i możliwości diagnostycznych pozostaje nieokreślona).

Aktualna klasyfikacja pokrzywki została ustalona i opublikowana w 2014 i 2016 r. przez grono ekspertów reprezentujących międzynarodowe towarzystwa naukowe w dziedzinie alergologii oraz dermatologii [3].

Niewiele wiadomo na temat genetycznego aspektu rozwoju stanu zapalnego w pokrzywce. Przeprowadzone dotychczas badania w zakresie ekspresji genów odpowiedzialnych za aktywację szlaków immunologicznego

TAB. 1. KLASYFIKACJA PODTYPÓW POKRZYWKI PRZEWLEKŁEJ (OBJAWIAJĄCEJ SIĘ BĄBLAMI, OBRZĘKIEM NACZYNIORUCHOWYM LUB OBYDWOMA OBJAWAMI)

Podtypy pokrzywki przewlekłej	
Przewlekła pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka przewlekła wywołana
spontaniczne pojawianie się bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu objawów ≥ 6 tygodni ze znanej lub nieznannej przyczyny	dermografizm objawowy (<i>urticaria factitia</i> , pokrzywka dermograficzna)
	pokrzywka z zimna (kontaktowa pokrzywka z zimna)
	pokrzywka opóźniona z ucisku (pokrzywka z ucisku)
	pokrzywka słoneczna (światłna)
	pokrzywka z ciepła (pokrzywka cieplna, pokrzywka kontaktowa z ciepła)
	obrzęk naczynioruchowy związany z wibracją
	pokrzywka cholinergiczna
	pokrzywka kontaktowa
	pokrzywka wodna

RYC. 1. WYTTCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W POKRZYWCIE PRZEWLEKŁEJ SPONTANICZNEJ



stanu zapalnego u chorego na pokrzywkę zwracają uwagę na istotną zmianę ekspresji specyficznych genów, które po szczegółowej analizie okazały się odmienne w porównaniu z innymi zapalnymi chorobami skóry, w tym chorobami alergicznymi. Jest to zapewne punkt zwrotny w zrozumieniu rozwoju stanu zapalnego w przebiegu pokrzywki [5].

Klasyczne mechanizmy zaangażowane w rozwój klinicznych objawów pokrzywki są teoretycznie znane. Oczywiście wiadomo, że w przypadku przewlekłej pokrzywki spontanicznej reakcja alergiczna IgE-zależna zazwyczaj bywa fenomenem towarzyszącym, czasem wyzwalającym dodatkowe objawy kliniczne, jednak faktyczna przyczyna choroby nie ma podłoża alergicznego. Zupełnie inna sytuacja ma miejsce w pokrzywce ostrej, bardzo często cechującej się tłem alergicznym. Wydaje się, że u chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną największe znaczenie ma autoreaktywność i/lub autoimmunizacja. W tym właśnie zakresie podjęte zostały próby poznania mechanizmu działania omalizumabu w leczeniu różnych odmian pokrzywki przewlekłej spontanicznej [1, 6–11].

Pokrzywka wydaje się relatywnie łatwą do rozpoznania jednostką chorobową, cechującą się klinicznie wysiewami bąbli pokrzywkowych, którym niejednokrotnie towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego, w praktyce klinicznej sytuacja bywa jednak zdecydowanie odmienna. Dotychczas nie zwracano szczególnej uwagi na udział

związku objawów klinicznych z cyklem miesięczkowym (udział hormonów płciowych, prostaglandyny), mimo że w codziennej praktyce klinicznej można spotkać bardzo wiele dermatoz związanych z cyklem miesięczkowym (*catamnenial dermatoses*) i jest to z pewnością bardzo ciekawy aspekt wymagający dalszych badań. Poza tym pokrzywka może mieć charakter objawowy, towarzyszyć poważnym chorobom neoplastycznym oraz mieć tło autozapalne (Tab. 2.). W sytuacjach, w których objawom pokrzywki towarzyszy podwyższona ciepłota ciała, ustalono schematy szczegółowego postępowania diagnostycznego [12, 13].

W zakresie ewentualnego udziału niedoborów wybranych mikroelementów w rozwoju i przebiegu pokrzywki wiele uwagi poświęcono niedoborom witaminy D. W pokrzywce przewlekłej spontanicznej krytyczny niedobór witaminy D jest zdecydowanie największy w porównaniu z ostrą pokrzywką i osobami zdrowymi oraz dotyczy to pokrzywki przewlekłej spontanicznej autoimmunologicznej. Samo stwierdzenie krytycznego niedoboru tej witaminy czy nawet korelacji z ciężkością przebiegu choroby, częstości epizodów, czy długością utrzymywania się klinicznych manifestacji pokrzywki, nie wystarczy, by uznać fakt niedoboru za klinicznie istotny. Należy w tym celu udokumentować poprawę stanu klinicznego pacjentów w sytuacji wyrównania poziomu witaminy D, a wynikami takich badań obecnie jeszcze medycyna nie dysponuje [14].



Clatra[®]

(Bilastinum 20 mg)

Oryginalny lek przeciwhistaminowy **II generacji**¹



Objawowe leczenie
uczuleniowego zapalenia
błony śluzowej nosa
i spojówek oraz pokrzywki^{2,3**}

Nowość



Clatra[®]

(Bilastinum 10 mg)

10 mg

TERAZ DLA DZIECI

od 6 do 11 lat^{3,**}



*dorośli i młodzież w wieku >12 lat¹, **dzieci w wieku od 6 do 11 lat i wadze co najmniej 20 kg³

1. Jauregui i et al. Expert Rev. Clin. Immunol. 2012;8(1):33-41; 2. ChPL Clatra 20 mg (01.2018); 3. ChPL Clatra 10 mg (01.2018).

Przygotowano: sierpień 2018 PL-CLA-2018-C3-4-PRINT

Informacja o leku znajduje się wewnątrz publikacji.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Clatra®

(Bilastinum 10 mg)

10 mg

Nazwa produktu leczniczego Clatra, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Skład jakościowy i ilościowy Każda tabletką ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg bilastyny Postać farmaceutyczna Tabletką ulegająca rozpadowi w jamie ustnej. Okrągłe, lekko obustronnie wypukłe, białe tabletki o średnicy 8 mm Wskazania do stosowania: Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Produkt leczniczy Clatra jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg. Dawkowanie i sposób podawania Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg 10 mg bilastyny (1 tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej) raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub spożyciu soku owocowego. Dzieci w wieku poniżej 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg: brak zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym bilastyny nie należy stosować w tej grupie wiekowej. U dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) odpowiednio jest podawanie bilastyny w dawce 20 mg w postaci tabletek. Czas trwania leczenia W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek czas leczenia powinien być ograniczony do okresu ekspozycji na alergen. W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ich ponownym wystąpieniu. W całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa leczenie ciągle można zaproponować pacjentom podczas okresów ekspozycji na alergen. Czas leczenia pokrzywki zależy od rodzaju, czasu trwania i przebiegu dolegliwości Szczególnie grupy pacjentów Zaburzenia czynności nerek Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bilastyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności wątroby Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bilastyny u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby. Brak dowodów klinicznych na zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia powyżej marginesu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów. Dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Sposób podawania Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegnie szybkiemu rozpadowi w ślinie, co umożliwi łatwe połknięcie. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej można również rozpuścić w wodzie przed podaniem. Nie należy stosować soku grejpfrutowego ani innych soków owocowych do rozpuszczania. Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną bilastynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Dzieci i młodzież Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat, a u dzieci w wieku od 2 do 5 lat dane kliniczne są ograniczone, dlatego nie należy stosować bilastyny w tych grupach wiekowych. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek podawanie bilastyny jednocześnie z inhibitorami glikoproteiny P (takimi jak np. ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem) może zwiększać stężenie bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko działań niepożądanych bilastyny. **Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami glikoproteiny P.** Działania niepożądane Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży W trakcie rozwoju klinicznego częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) były takie same jak u osób dorosłych. Informacje zgromadzone w tej populacji (młodzieży) w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas badań klinicznych. Odsetek dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) leczonych z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, które zgłosiły działania niepożądane po przyjęciu bilastyny w dawce 10 mg w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym, był porównywalny z odsetkiem pacjentów w grupie przyjmującej placebo (68,5% w stosunku do 67,5%). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez 291 dzieci (w wieku 2 – 11 lat) przyjmujących bilastynę w dawce 10 mg (w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w badaniu klinicznym (*260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 31 dzieci biorących udział w badaniu farmakokinetycznym) należały: ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i ból brzucha. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u 249 pacjentów przyjmujących placebo. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży Działania niepożądane, których związek z zastosowaniem bilastyny był co najmniej prawdopodobny, zgłoszone u więcej niż 0,1% dzieci (w wieku 2-11 lat) otrzymujących bilastynę w trakcie rozwoju klinicznego zostały przedstawione w tabeli poniżej. Częstość występowania skłasyfikowano jak poniżej: Bardzo często ($\geq 1/10$) Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) W tabeli nie uwzględniono działań występujących rzadko, bardzo rzadko oraz o nieznanej częstości występowania. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często Zapalenie błony śluzowej nosa Zaburzenia układu nerwowego Często Ból głowy, Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, utrata świadomości Zaburzenia oka Często Alergiczne zapalenie spojówek Niezbyt często Podrażnienie oka Zaburzenia żołądka i jelit Często Ból brzucha, ból w nadbrzuszu Niezbyt często Biegunka, nudności, obrzęk warg Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często Wyprysk, pokrzywka Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyt często zmęczenie Opis wybranych działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży. U dzieci otrzymujących bilastynę w dawce 10 mg lub placebo zgłaszano: ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 2,1% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu głowy, 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu brzucha, 1,4% w porównaniu z 2,0% w przypadku alergicznego zapalenia spojówek oraz 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i młodzieży. Częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych pacjentów i młodzieży chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę, przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w badaniach klinicznych była porównywalna z częstością działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%). Badania kliniczne II i III fazy wykonywane w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2525 pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1697 przyjmowało bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1362 pacjentów otrzymywało placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz przewlekłej idiopatycznej pokrzywki należały: ból głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów przyjmujących placebo. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży Działania niepożądane, co najmniej prawdopodobnie związane z przyjmowaniem bilastyny i zgłaszane przez ponad 0,1% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w trakcie badań klinicznych (N = 1697) przedstawiono w poniższej tabeli. Częstość występowania skłasyfikowano jak poniżej: Bardzo często ($\geq 1/10$) Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) Bardzo rzadko ($< 1/10000$) Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) W tabeli nie uwzględniono działań występujących rzadko, bardzo rzadko i o nieznanej częstości występowania. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Niezbyt często opryszczka twarzy Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Niezbyt często zwiększenie łaknienia, Zaburzenia psychiczne Niezbyt często lęk, bezsenność Zaburzenia układu nerwowego Często senność, ból głowy, Niezbyt często zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Zaburzenia ucha i błędnika Niezbyt często szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego Zaburzenia serca Niezbyt często blok prawej odnoży, arytmia zatokowa, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, inne nieprawidłowości w zapisie EKG Zaburzenia układu oddechowego, kłatkę piersiową i śródpiersia Niezbyt często duszność, uczucie dyskomfortu w nosie, uczucie suchości w nosie Zaburzenia żołądka i jelit Niezbyt często ból w nadbrzuszu, ból brzucha, nudności, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, biegunka, suchość w ustach, niestrawność, zapalenie żołądka, Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często świąd Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyt często zmęczenie, pragnienie, nasilenie dotychczasowych objawów, wzmożona ciepota ciała, osłabienie, Badania diagnostyczne Niezbyt często zwiększona aktywność gamma glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenia kreatyniny w krwi, zwiększone stężenia trójglicerydów w krwi, zwiększenie masy ciała. Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstokurcz i reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży U pacjentów otrzymujących bilastynę w dawce 20 mg lub placebo zgłaszano: senność, ból głowy, zawroty głowy i zmęczenie. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 3,06% w porównaniu z 2,86% w przypadku senności, 4,01% w porównaniu z 3,38% w przypadku bólu głowy, 0,83% w porównaniu z 0,59% w przypadku zawrotów głowy oraz 0,83% w porównaniu z 1,32% w przypadku zmęczenia. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas rozwoju klinicznego. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydany przez Prezesa URPLW MiPB: 24195. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Menarini International Operations Luxembourg S.A.1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg. Aktualizacja: 01.2018. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). Informacja naukowa: BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.



Clatra®

(Bilastinum 10 mg)

20 mg

Nazwa produktu leczniczego Clatra, 20 mg, tabletki. Skład jakościowy i ilościowy Jedna tabletką zawiera 20 mg bilastyny (bilastinum). Postać farmaceutyczna Tabletką. Owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki (długość 10 mm, szerokość 5 mm) z zaznaczoną linią podziału po jednej stronie, do stosowania doustnego. Linią podziału służy do dzielenia tabletki w celu łatwiejszego połknięcia – nie w celu podzielenia tabletki na dwie równe dawki. Wskazania do stosowania Objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Clatra jest wskazana do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Dawkowanie i sposób podawania: Dorosli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) 20 mg bilastyny (1 tabletką) raz na dobę w celu złagodzenia objawów uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Tabletkę należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub spożyciu soku owocowego. Specjalne grupy pacjentów: Osoby w podeszłym wieku - Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Zaburzenia czynności nerek - Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności wątroby - Brak badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Bilastyna nie jest metabolizowana i wydalana jest głównie przez nerki – nie uważa się, że zaburzenia czynności wątroby mają wpływ na zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia powyżej marginesu bezpieczeństwa. Dlatego nie jest wymagane dostosowywanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dzieci w wieku poniżej 12 lat - Nie jest wskazane stosowanie bilastyny w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywce u dzieci w wieku od urodzenia do dwóch lat. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostało jeszcze ustalone. Czas leczenia: W przypadku uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa czas leczenia powinien być ograniczony do okresu ekspozycji na alergen. W przypadku sezonowego uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ich ponownym wystąpieniu. W całorocznym uczuleniowym zapaleniu błony śluzowej nosa leczenie ciągle można zaproponować pacjentom podczas okresów ekspozycji na alergen. Czas leczenia pokrzywki zależy od typu, czasu trwania i przebiegu dolegliwości. Sposób podawania: Podanie doustne. Tabletki należy połykać popijając wodą. Zaleca się przyjmować dawkę jednorazową. Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną bilastynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Dzieci i młodzież: Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek podawanie bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny (takimi jak np. ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem) może zwiększać stężenie bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko działań niepożądanych. **Dlatego u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny.** Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Częstość działań niepożądanych u pacjentów chorych na uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek lub chroniczną samodzielną pokrzywkę, przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w badaniach klinicznych była porównywalna z liczbą działań niepożądanych odczuwanych przez pacjentów przyjmujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%). Badania kliniczne II i III fazy wykonywane w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2525 pacjentów leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1697 przyjęło bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1362 pacjentów przyjęło placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz chronicznej samodzielną pokrzywkę należały: ból głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów przyjmujących placebo. Tabelaryczna lista działań niepożądanych: Działania niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z przyjmowaniem bilastyny i zgłaszane przez ponad 0,1% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w trakcie badań klinicznych (N = 1697) przedstawiono w poniższej tabeli. Częstości występowania skłasyfikowano jak poniżej: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze - Niezbyt często opryszczka twarzy, Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - Niezbyt często zwiększenie łaknienia, Zaburzenia psychiczne - Niezbyt często lęk, bezsenność, Zaburzenia układu nerwowego - Często senność, ból głowy, Niezbyt często zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, Zaburzenia ucha i błędnika - Niezbyt często szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, Zaburzenia serca - Niezbyt często blok prawej odnoży, arytmia zatokowa, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, inne nieprawidłowości w zapisie EKG, Zaburzenia układu oddechowego, kłatkę piersiową i śródpiersia - Niezbyt często duszność, uczucie dyskomfortu w nosie, uczucie suchości w nosie, Zaburzenia żołądka i jelit - Niezbyt często ból w nadbrzuszu, ból brzucha, nudności, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, biegunka, suchość w ustach, niestrawność, zapalenie żołądka, Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej - Niezbyt często świąd, Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - Niezbyt często zmęczenie, pragnienie, nasilenie dotychczasowych objawów, wzmożona ciepota ciała, osłabienie, Badania diagnostyczne - Niezbyt często zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenia kreatyniny w krwi, zwiększone stężenia trójglicerydów w krwi, zwiększenie masy ciała. Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstokurcz i reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Opis wybranych działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi były: senność i bóle głowy, a niezbyt często: zawroty głowy i zmęczenie. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 3,06% w porównaniu z 2,86% w przypadku senności, 4,01% w porównaniu z 3,38% w przypadku bólu głowy, 0,83% w porównaniu z 0,59% w przypadku zawrotów głowy oraz 0,83% w porównaniu z 1,32% w przypadku zmęczenia. Prawie wszystkie działania zamieszczone w powyższej tabeli były obserwowane z podobną częstością zarówno u pacjentów leczonych bilastyną w dawce 20 mg jak i placebo. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas rozwoju klinicznego. Dzieci i młodzież W trakcie rozwoju klinicznego częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku 12 – 17 lat były takie same jak u osób dorosłych. Informacje zebrane w populacji dzieci i młodzieży w trakcie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły wyniki badań klinicznych. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydany przez Prezesa URPLW MiPB: 17820. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Menarini International Operations Luxembourg S.A.1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg. Aktualizacja: 01.2018. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). Informacja naukowa: BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

TAB. 2. CHOROBY POWIĄZANE Z POKRZYWKĄ

Choroby powiązane z pokrzywką ze względu historycznych oraz zespoły, w których występują bąble pokrzywkowe
Plamisto-grudkowa mastocytoza skórna (pokrzywka barwnikowa)
Pokrzywkowe zapalenie naczyń (pokrzywka naczyńniowa, <i>urticaria vasculitis</i>)
Obrzęk naczynioruchowy związany z bradykininą (np. wrodzony obrzęk naczynioruchowy)
Anafilaksja wywołująca
Kryopirynopatie (cryopirin-associated periodic syndrome – CAPS: wysypka o charakterze pokrzywkowym, gorączka nawrotowa, bóle lub zapalenie stawów, zapalenie spojówek, osłabienie i bóle głowy): rodzinny zespół autozapalny związany z oziębieniem (familial cold autoinflammatory syndrome – FCAS), zespół Muckle'a i Wellsa (Muckle-Wells syndrome – MWS), wielonarządowa choroba zapalna o początku w okresie noworodkowym (neonatal onset multisystem inflammatory disease – NOMID).
Zespół Schnitzlera (nawracająca wysypka o charakterze pokrzywkowym, gammopatia monoklonalna, gorączka nawrotowa, bóle mięśni i kości, bóle lub zapalenie stawów, limfadenopatia)
Zespół Gleicha (epizodyczny obrzęk naczynioruchowy z eozynofilią)
Zespół Wella (ziarniniakowe zapalenie skóry z eozynofilią)

Jednym z najnowszych aspektów etiopatogenetycznych w pokrzywce jest potencjalne znaczenie tła wirusowego jako kofaktora w rozwoju objawów klinicznych choroby. W przypadku pacjentów, u których kontrolę procesu chorobowego uzyskano jedynie przy zastosowaniu terapii omalizumabem, w 100% udokumentowano immunologiczne parametry przebytej infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus – HPV). Dotychczas pokrzywka ostra wiązana była z epizodami infekcji wirusowych, jednak być może istnieje odmienna podgrupa przewlekłej pokrzywki spontanicznej, w której

kofaktorem stymulującym objawy kliniczne jest infekcja wirusowa. Wymaga to oczywiście dalszych eksploracji badawczych [15]. (Tab. 3.).

Zasady postępowania terapeutycznego w pokrzywce przewlekłej zostały określone w wytycznych opublikowanych w 2014 r., zmienionych w latach 2016 i 2017. A zatem w przypadku barku efektu leczenia przy zastosowaniu klasycznej dawki nowoczesnego leku przeciw-histaminowego należy dawkę tę zwiększyć, nawet czterokrotnie. W razie braku skuteczności takiego leczenia do wysokiej dawki LP należy dodać omalizumab, a w kolejnym punkcie cyklosporynę A (a zatem zmieniona została kolejność i jako pierwszy po wysokiej dawce LP znalazł się omalizumab). W ostatnich zaleceniach nie poleca się już montelukastu, którego skuteczność poddana została ocenie krytycznej. Oczywiście warto też rozważyć zamianę nowoczesnego LP na inny należący do tej grupy, o innych nieco cechach farmakologicznych. Należy jednak pamiętać, że tylko dla określonych nowoczesnych LP istnieją dowody bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wysokich dawek i tylko do tej grypy preparatów trzeba się ograniczać przy wyborze leku. Naturalnie w zaostrzeniach czy też w pojawieniu się objawów obrzęku naczynioruchowego dopuszczalne jest krótkie (do tygodnia) ogólne leczenie preparatami glikokortykosteroidowymi, natomiast podkreślenia wymaga fakt, że nigdy nie powinno traktować się ogólnie podawanych glikokortykosteroidów za leczenie z wyboru u chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną.

Pokrzywkę w zależności od czasu utrzymywania się objawów klinicznych (okres od pierwszego epizodu wysiewu bąbli pokrzywkowych) dzieli się na ostrą (do 6 tygodni) oraz przewlekłą (okres przekraczający 6 tygodni). Z klinicznego punktu widzenia najtrudniej scharakteryzować jest przyczyny i/lub czynniki wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej spontanicznej.

TAB. 3. PERSPEKTYWY DALSZYCH BADAŃ W POKRZYWCIE

Światowa epidemiologia pokrzywki u dorosłych i dzieci
Konsekwencje socjoekonomiczne
Identyfikacja czynników aktywujących komórki tuczne/bazofile
Identyfikacja nowych markerów histologicznych
Identyfikacja w surowicy biomarkerów aktywności pokrzywki/aktywności komórek tucznych
Określenie granicy istotności klinicznej dla metod oceniających aktywność choroby lub wpływu odpowiedzi istotnych czynników wywołujących objawy chorobowe (np. UAS, CU-Q2oL)
Wyjaśnienie roli układu/czynników krzepnięcia w przewlekłej pokrzywce spontanicznej
Opracowanie komercyjnie dostępnych testów <i>in vitro</i> do wykrywania w surowicy autoprzeciwciał przeciwko anti-IgE lub anti-Fc RI
Sprecyzowanie związku pokrzywki z chorobami psychiatrycznymi/psychosomatycznymi i ich wpływu na przebieg pokrzywki
Patomechanizm w pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, które nie odpowiadają na leczenie przeciwhistaminowe
Podwójnie zaślepienie badania kliniczne porównujące różne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji w wyższych dawkach w przewlekłej pokrzywce spontanicznej z uwzględnieniem różnych podtypów pokrzywki
Ocena porównawcza skuteczności przewlekłej, ciągłej terapii przeciwhistaminowej z leczeniem na żądanie w zakresie czasu trwania/nasilenia objawów pokrzywki
Wieloośrodkowe badania w zakresie skuteczności leków przeciwkrzepliwych (doustnych i pochodnych heparyny) w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej
Kontrolowane wieloośrodkowe badania nad skutecznością terapii złożonej z dodaniem po antagonistów receptora H2, montelukastu, sulfonów, metotreksatu, azatiopryny

Kolejnym niezwykle istotnym elementem (co również znalazło swoje odzwierciedlenie w wytycznych) jest fakt, że nie należy łączyć w terapii dwóch lub więcej LP. Przykładowo niezaprzeczalnym błędem jest zalecanie dwóch tabletek bilastyny rano, a 1–2 tabletek lewocetyryzyny wieczorem. Niestety, pomimo że od 2009 r. zwraca się na to szczególną uwagę, nadal można spotkać takie postępowanie. Należy jasno stwierdzić, że tego typu działanie jest niewłaściwe, jego skuteczność nigdy nie została potwierdzona, a dochodzi niestety do sumowania działań niepożądanych zastosowanych LP. W ostatecznym rozrachunku może być to dla pacjenta niebezpieczne.

Bilastyna będąca nowoczesnym LP, została bardzo szczegółowo przebadana w przypadku chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną o rozmaitych przyczynach, jak również w pokrzywce wywołanej (np. z zimna). Posiada bardzo dobrą dokumentację – zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania w wysokich dawkach, a co szczególnie istotne – udokumentowane *in vivo* (mikrodializa skóry) działanie przeciwpalne. Badania prowadzone głównie pod kierunkiem Zuberbiera są tego najlepszym dowodem [16–19].

Niezwykle istotnym krokiem milowym jest udokumentowanie skuteczności i bezpieczeństwa bilastyny w leczeniu alergicznych chorób u dzieci.

Wiadomo bowiem, że regulacje medyczne dotyczące leków przeznaczonych dla populacji pacjentów w wieku dziecięcym są szczególnie restrykcyjne, zwłaszcza w odniesieniu do farmakokinetyki.

Przeprowadzone badania, pochodzące z roku 2015, wykazały, że dawka 10 mg bilastyny u dzieci w wieku 2–12 lat charakteryzuje się równoważną ekspozycją ogólnoustrojową (układową) w porównaniu do 20 mg dawki stosowanej u dorosłych [20]. Kolejne badanie, będące kontynuacją wspomnianego, dotyczyło oceny bezpieczeństwa i tolerancji bilastyny stosowanej w jednorazowej dawce dziennej 10 mg u dzieci w wieku 2–11 lat chorujących na alergiczny nieżyt nosa i spojówek oraz pokrzywkę przewlekłą [21]. Dwunastotygodniowe badanie fazy III, wieloośrodkowe, przeprowadzone w warunkach próby podwójnie ślepej z randomizacją dotyczyło grupy 260 dzieci w grupie leczonej bilastyną oraz 249 w grupie placebo. W zakresie oceny bezpieczeństwa oceniano wszelkie TEAEs (treatment-emergent adverse events), podstawowe testy laboratoryjne, ocenę

kardiologiczną (EKG) oraz uczucie senności i sedacji, przy zastosowaniu kwestionariusza PSQ (Pediatric Sleep Questionnaire). Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że profil bezpieczeństwa i tolerancji bilastyny stosowanej w dawce 10 mg dziennie nie różnił się od placebo w przypadku badanej populacji dzieci w wieku 2–11 lat chorujących na pyłkowicę lub pokrzywkę przewlekłą.

Wiele uwagi poświęcono też bilastynie stosowanej w pediatrii podczas kongresu 4th Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM) w 2016 r., podczas którego przedstawiono wiele doniesień (zarówno plakatowych, jak i ustnych) dotyczących zwłaszcza trudnych odmian pokrzywki wywołanej np. z zimna, której towarzyszy obrzęk naczynioruchowy, leczonej skutecznie bilastyną w pediatrii [22].

Warto wspomnieć, że z klinicznego punktu widzenia LP starej generacji, które zarejestrowane są w leczeniu alergicznych chorób u dzieci, nie są absolutnie wskazane w leczeniu pokrzywki przewlekłej spontanicznej i jedynym uzasadnieniem ich wdrożenia jest ostra pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy, gdy istnieje konieczność leczenia parenteralnego – zawsze w takich sytuacjach łącznie z podanym dożylnie preparatem glikokortykosteroidowym. Jest to w zasadzie działanie zapobiegawcze w odniesieniu do możliwości rozwoju anafilaktycznej reakcji układowej [23].

Podsumowanie

Przewlekła pokrzywka spontaniczna nadal stanowi zagadkową jednostkę chorobową, o złożonej etiopatogenezie, a jej leczenie wymaga dużego doświadczenia klinicznego i znajomości obowiązujących aktualnie wytycznych. Wyboru nowoczesnego LP należy dokonywać w oparciu o rzetelną wiedzę i dostępne dowody w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wysokich dawek nowoczesnego LP. Bilastyna o udowodnionej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie zarówno u pacjentów dorosłych, jak też u dzieci stanowi niezwykle cenną opcję terapeutyczną w przypadku pokrzywki, ale dotyczy to większości chorób alergicznych, co zostało potwierdzone licznymi badaniami o wysokim stopniu wiarygodności naukowej. Jest ona dostępna w dwóch formułacjach farmaceutycznych – rozpuszczalnej tabletki (10 mg) oraz doustnego roztworu (2,5 mg/ml). Lekarze wiążą z nią wielkie nadzieje i liczą, że populacja pediatryczna, dla której tak trudno było dobrać skuteczny i bezpieczny nowoczesny lek przeciwhistaminowy, zyskała nową szansę kontroli nie tylko przewlekłej pokrzywki, ale również alergicznego nieżyty nosa i spojówek. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *ClinTransAllergy* 2015; 5: 30–38.
2. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224–34.
3. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. i wsp. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/ WAO/ Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69(7):868–87.
4. Magerl M., Altrichter S., Borzova E. i wsp. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802.
5. Patel O.P., Giorno R.C., Dibbern D.A. i wsp. Gene expression profiles in chronic idiopathic (spontaneous) urticaria. *AllergyRhino* 2015;6(2): 101–110.
6. Kikuchi Y., Kaplan A.P. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy ClinImmunol*. 2001;107(6):1056–1062.
7. Confino-Cohen R., Chodick G., Shalev V. i wsp. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *J allergy ClinImmunol*. 2012;129(5):1307–1313.
8. Grattan C.E., Francis D.M., Niimi N. i wsp. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic „idiopathic” urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365–372.
9. Grattan C.E., Dawn G., Gibbs S. i wsp. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variations, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *ClinExp Allergy* 2003;33(3):337–341.
10. Asero R., Tedeschi A., Coppola R. i wsp. Activation of tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy ClinImmunol*. 2007;119(3):705–710.
11. Bossi F., Frossi B., Radillo O. i wsp. Mast cells are critically involved in serum-mediated leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 2011;66(12):1538–1545.
12. Verdolini R., Atkar R., Clayton N. i wsp. Catamenial dermatoses: has anyone ever considered prostaglandins? *ClinExpDermatol*. 2014;39:509–512.
13. Micheletti R., Rosenbach M. An approach to the hospitalized patient with urticaria and fever. *Dermatologic Therapy* 2011;24:187–195.
14. Woo Y.R., Jung K.E., Koo D.W. i wsp. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis. *Ann dermatol*. 2015;27(4):423–430.
15. Dreyfus D. H. Serologic Evidence that activation of ubiquitous Human Herpes Virus-6 (HHV-6) plays role in chronic idiopathic/ spontaneous urticaria (CIU). Accepted for publication.
16. Krause K., Sophor A., Zuberbier T. i wsp. Up dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold urticaria. *Allergy* 2013;68:921–928.
17. Krause K., Sophor A., Zuberbier T. i wsp. High dose bilastine is effective in reducing temperature threshold in cold contact urticaria. Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Anaheim, Nov 8–13, 2012.
18. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer E.F. i wsp. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68:22–36.
19. Carter N.J. Bilastine in rhinitis and urticaria. *Drugs* 2012;72(9):1257–1269.
20. Wahn U., Valentine R., Vozmediano V. i wsp. 10 mg of oral bilastine in 2 to 11 years old children has similar exposure to the adult therapeutic dose (20 mg). Pediatric Allergy and Asthma Meeting. 15–17 October 2015, Berlin.
21. Novak Z., Yanez A., Lidiko K. i wsp. Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *PediatrAllergyImmunol* 2016;27: 493–498.
22. 4th Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM). *ClinTransl Allergy* 2016; 6 (Suppl. 1): 42.
23. Church M.K., Maurer M., Simons F.E. i wsp. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459–466.

Europejskie wytyczne dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry

European guideline for the treatment of atopic dermatitis – commentary

AUTOR

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

czarnecka.operacz@gmail.com

STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, która została uznana jako problem wielonarządowy. Jej niezwykle skomplikowany patomechanizm, genetycznie uwarunkowane zróżnicowanie endotypowe, fenotypowe i niezliczone możliwości charakterystyki przebiegu klinicznego powodują, że pomimo postępu wiedzy choroba ta stanowi bardzo trudne wyzwanie dla lekarzy praktyków.

Dlatego właśnie bardzo istotna jest znajomość wytycznych, które powstają na podstawie dobrze udokumentowanych badań naukowych oraz obserwacji klinicznych. Ich interpretacja powinna być jednak bardzo ostrożna, ze szczególnym zwróceniem uwagi na elementy, które łatwo jest odebrać nieprawidłowo. Ważne jest wnikliwe zagłębienie się w całokształt treści wytycznych oraz przeanalizowanie stopnia wiarygodności danych, na podstawie których przedstawiają zalecenia, wskazania i możliwości wdrożenia poszczególnych procedur terapeutycznych. Niniejszy artykuł zwraca uwagę na kilka takich elementów, które zostały zawarte w aktualnie opublikowanych międzynarodowych wytycznych dotyczących terapii atopowego zapalenia skóry.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic and relapsing, inflammatory skin disease, which seems to involve various organs and systems during life of the patients. Highly complex and complicated etiopathogenic background with the whole variety of different genetically coded endotypes and phenotypes as well incredibly different and varied courses of the disease lead to the point of a "never ending" challenge for practitioners.

That is why guideline on the topic of atopic dermatitis is of such an importance for us. They are prepared by the group of specialists and high authorities in the field of atopy and based on well documented research studies and clinical observational ones. It should be always underlined that interpretation of any guideline should be careful and we need to carefully analyze all data provided. Sometimes it may happen that there are certain points being misunderstood, so it is absolutely necessary to pay a very close attention to the written text and not forget to have in mind what has been recommended, indicated or considered for the treatment of atopic dermatitis patients (depending on the level of evidence).

I would like to shortly draw Your attention to some points within the European Guideline for treatment of atopic dermatitis in adults and children, which need in my opinion special attention.

SŁOWA KLUCZOWE:

- atopowe zapalenie skóry,
- wytyczne,
- wskazania,
- zalecenia.

KEYWORDS:

- atopic dermatitis,
- guideline,
- indications,
- recommendations.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest jednostką chorobową, o której wiedza wydaje się coraz lepsza, ale niestety nie przekłada się na możliwości klinicznego podejścia terapeutycznego w codziennej praktyce. Dlatego właśnie wytyczne, które są opracowywane i szczegółowo uaktualniane przez grupę międzynarodowych specjalistów w dziedzinie chorób atopowych, są tak ważne [1].

Ponieważ AZS bardzo często rozpoczyna się już w wieku wczesnodziecięcym, pacjenci z oczywistych względów trafiają do pediatrów, dla których niejednokrotnie diagnostyka różnicowa AZS może stanowić problem. W takich sytuacjach, biorąc pod uwagę szczególnie skomplikowany obraz kliniczny AZS w tej grupie wiekowej, zawsze warto przeanalizować taki przypadek kliniczny we współpracy z dermatologiem.

Powszechne zrozumienie społeczne, że AZS to choroba alergiczna, powoduje z kolei, że dzieci, w przypadku których problem alergii IgE-zależnej stanowi element marginalny, trafiają do alergologa z pominięciem konsultacji pediatrycznej i dermatologicznej.

Dodatkowo łącznie z objawami AZS w przebiegu choroby u pacjentów mogą pojawić się inne objawy kliniczne, których wcześniej nie uznawano za częściej współistniejące lub tworzące pewien określony typ kliniczny AZS o manifestacji wielonarządowej (choroby autoimmunologiczne, większe ryzyko chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca, choroby neurologiczne i psychiatryczne, jak też tętnienie płackowate, bielactwo itd.).

Międzynarodowe wytyczne postępowania w leczeniu chorych na AZS zarówno dorosłych, jak i dzieci zwracają uwagę na następujące kwestie:

1. Terapię emolientową.
2. Terapię emolientową umożliwiającą ograniczenie stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych.
3. Miejscowe preparaty emolientowe zawierające w swoim składzie mocznik.
4. Leczenie biologiczne.
5. Indywidualizację terapii chorych na AZS.

W odniesieniu do punktu pierwszego warto podkreślić, że określenie „terapia emolientowa” odnosi się do codziennego stosowania emolientów, odpowiednio dobranych do stanu klinicznego pacjenta i jego wieku. Dzięki tego typu terapii można w jak największym stopniu poprawić uwarunkowane genetycznie zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej chorego na AZS. Częstotliwość aplikacji tej grupy preparatów to przynajmniej dwa razy dziennie, gdyż efekt nawilżająco-natłuszczający oraz inne działania utrzymują się zazwyczaj do 8 godzin, a pomiędzy 6. a 8. godziną działanie to jest już marginalne. Częstotliwość zależy oczywiście od stopnia uszkodzenia bariery naskórkowej, rodzaju emolientu itd.

Emollients are the main stay of management. Hydration of the skin is usually maintained by at least twice-daily application of moisturizers with a hydrophilic base, e.g. 5% urea (2).

Natomiast w odniesieniu do punktu drugiego rola emolientów jest już zupełnie inna. Ma na celu ograniczenie konieczności aplikacji miejscowych preparatów zawierających glikokortykosteroidy, które obarczone są znanymi nam świetnie działaniami niepożądanymi.

REKLAMA



VII Ogólnopolska Konferencja
**KONTROWERSJE
W ONKOLOGII**
Warszawa,
22 – 23 lutego 2019
www.konferencja-onkologiczna.pl

W oryginalnym tekście można przeczytać:

„Evidence of steroid sparing effects of emollients:

1. **Short-term (3–6 weeks).**
2. **Several studies in children (3, 4) and one in a mixed children-adult population (5) showed a variable but consistent evidence of short-term steroid sparing effect in mild to moderate AE.**
3. **Long-term-maintenance therapy.**

Maintenance of stable disease can be obtained with emollients used twice weekly or more frequently in a subset of patients, after an induction of remission with topical corticosteroids. Several studies showed comparable results for intermittent emollient therapy and time to relapse, using comparable study designs in adults and children (6, 7)."

Absolutnie nie powinno się mieszać tych dwóch zupełnie innych i niezależnych elementów dotyczących terapii emolientowej. Stosowanie ich dwa razy lub częściej w tygodniu dotyczy stanu stabilnego w podgrupie pacjentów, u których uzyskano stan remisji. Badania prowadzone w tym zakresie udokumentowały, że dzięki takiemu postępowaniu lekarz jest w stanie wydłużyć okres remisji, a zatem ograniczyć konieczność miejscowej terapii glikokortykosteroidowej.

Zwracam na ten aspekt uwagę, gdyż spotkałam się już z pytaniami i wątpliwościami wynikającymi z nieprawidłowej interpretacji zaleceń zawartych w wytycznych.

Trzeci powyższy punkt dotyczy emolientów zawierających mocznik u dzieci poniżej 2. roku życia. W wytycznych można przeczytać: **„Urea may cause irritation and kidney dysfunction in infants and should be avoided in this age group, whereas toddlers should be treated with lower concentrations than adults (8)“**. Jednak brak dobrze udokumentowanych prac wykazujących szkodliwe

działanie mocznika na funkcje nerek w wieku poniżej drugiego roku życia u dzieci. Stąd ten element musi być dokładnie raz jeszcze przeanalizowany. Warto jednak mieć na uwadze to ostrzeżenie i w przypadku tej grupy wiekowej pacjentów, jeśli nie ma bezwzględnej konieczności, bezpieczniej wybrać emolient o innym składzie.

Czwarty z powyższych punktów dotyczący leków biologicznych warto przedstawić w kilku punktach:

1. Są to leki otwierające erę nowoczesnego leczenia chorych na AZS.
2. W odniesieniu do terapii chorych na AZS stosowane są od niedawna.
3. Obecnie wiedza teoretyczna i praktyczna ograniczona jest do jednego preparatu posiadającego dość bogate piśmiennictwo, a mianowicie Dupilumabu.
4. Nie ma informacji na temat działań niepożądanych, które mogą wynikać z terapii tą grupą leków, a pojawić się mogą po wielu latach.
5. Miejscowe leki biologiczne zdaniem autorki mają ogromną przewagę w aspekcie bezpieczeństwa ogólnoustrojowego.

W kwestii punktu ostatniego, czyli indywidualizacji terapii chorych na AZS, nie można zapomnieć o różnicowaniu chorych i o tym, że wytyczne jedynie wskazują kierunek postępowania, zasadność i dowody będące podstawą zaleceń. Od lekarza zależy jednak, na jaki rodzaj terapii się zdecyduje na podstawie szczegółowej analizy poszczególnych pacjentów chorych na AZS.

Z pewnością w omawianych wytycznych jest wiele punktów wymagających szczególnej uwagi i analizy. Autorka zachęca do dyskusji na ich temat na łamach „Wiadomości Dermatologicznych”. Jest to doskonała sposobność, aby poprawić ewentualne błędy, wyjaśnić wątpliwości i przedyskutować kwestie sporne. ■

PIŚMIENICTWO

1. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. i wsp. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682.
2. Wollenberg A., Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):351–68.
3. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F., Study Investigators Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61–7.
4. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(7):614–8.
5. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W. i wsp. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitolethanolamine (ATOPA study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2008;22(1):73–82.
6. Åkerström U., Reitamo S., Langeland T. i wsp. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(5):587–92.
7. Mengeaud V., Phulpin C., Bacquay A. i wsp. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2015;32(2):208–15.
8. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. i wsp. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2016;30(5):729–47.

**MEDICAL
EXPERTS**



OGÓLNOPOLSKIE SZKOŁY KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
PEDIATRIA 2019

Szczegółowe informacje na stronie:

www.forumlekarzapraktyka.pl



OGÓLNOPOLSKIE SZKOŁY KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
MEDYCYNĄ RODZINNA 2019

Trądzik i dermatozy trądzikopodobne w okresie dzieciństwa – opisy przypadków

Acne and acneiform dermatoses in childhood – case reports

AUTOR

prof. dr Harald P. M. Gollnick (em)

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Otto-von-Guericke Universität
39120 Magdeburg, Leipzigerstrasse 44, Deutschland

Address for correspondence:

Harald.Gollnick@med.ovgu.de

STRESZCZENIE

Trądzik oraz dermatozy trądzikopodobne, szczególnie w wieku dziecięcym stanowią mogą duży problem diagnostyczno-terapeutyczny i niejednokrotnie wymagają poszerzonego zakresu badań diagnostycznych. Dla lekarza praktyka konieczna jest wiedza w zakresie diagnostyki różnicowej oraz stała aktualizacja możliwości diagnostycznych w celu minimalizacji możliwości popełnienia błędu diagnostycznego, co oczywiście skutkować może wdrożeniem niewłaściwego postępowania terapeutycznego. Poniższa praca opisuje kilka przykładów klinicznych, z którymi warto się zapoznać, gdyż podobnych pacjentów spotkać możemy we własnej praktyce klinicznej.

ABSTRACT

Acne as well as acneiform types of dermatoses, especially in the childhood, may be challenging and cause various diagnostic as well as therapeutic problems. In many cases diagnostic procedures must be composed of some more specific, additional elements. In our daily practice the updated knowledge in this particular field is of high importance both in terms of differential diagnostics and necessary diagnostic procedures in order to reduce the probability of a mistake which may lead to an incorrect diagnosis and thereafter inappropriate treatment. This paper presents some clinical cases, which seem to be important from the educational standpoint, as we can face such situations in our daily specialist practice.

SŁOWA KLUCZOWE:

- trądzik,
- dermatozy trądzikopodobne,
- diagnostyka różnicowa,
- terapia.

KEYWORDS:

- acne,
- acneiform dermatoses,
- differential diagnosis,
- treatment.

In the first life decade acne and acne-like clinical patterns may occur quite frequently on the face of children, rarely on the integument.

The anatomy and function of the skin in newborns and infants and also up to about the 8th year of life in children the sebaceous apparatus is not fully developed. The Anlage for the sebaceous gland is microscopically to be seen, however, the missing stimulus of insulin growth factor and of DHEA (dihydrotestosterone) acting in the preadolescent period has not started to enlarge the sebaceous gland and to produce significant amounts of sebum. The follicular openings host the microbiota with only very low numbers of *Cutibacterium acnes* playing no inflammatory role at this time. The newborn and infant skin is more susceptible of getting superimposed by *Malassezia furfur* (*Pustulosis cephalica benigna*) in the first months of life, *Candida* species and *Staphylococci* and *Streptococci* (impetigo). Also the acrosyringial openings can host microbes.

Differential Diagnoses

In general, the skin of neonates, infants and preadolescents can show almost all types of lesions which can be seen also in adolescents and adults, i.e. macules, papules, pustules, small nodules < 1cm, and nodules > 1cm. Sinuses are rarely observed. Deposition diseases except those such as gangliosidoses or amyloidoses with and without inflammation are rare and, therefore, inflammatory infiltrates with neutrophiles, lymphocytes and macrophage patterns are usually those which contribute to the clinical picture. Non-sterile (pyoderma, mycotic infections, acne, viral infections, scabies) and sterile pustules (psoriasis, leukemia, drug-induced skin lesions) or macrophage or Langerhans cell or lymphocyte and mast cells, dominated cell infiltrates of systemic or primary cutaneous lymphomas or histiocytoses or mastocytosis or plasma cells (syphilis, borreliosis) dominate the papular or nodular pattern on the face.

Acne-like pattern diseases are composed of a variety of non-microbial origins to which, for example, belongs childhood perioral dermatitis. This is mostly provoked by inappropriate use of moisturizers with the appearance of a few small tiny pustules around the perioral area spreading to cheeks and periorbital areas. If, unfortunately, topical corticosteroids are used, the pattern becomes even worse and an additional candida superinfection may occur.

Rosacea is exceptionally rare but may come up in the preadolescent time. In this age the first formation of closed comedones in acne can be seen at the glabellar

region spreading to the forehead and cheeks. The tiny small keratotic follicular pins of *Ulerythema ophryogenes* are a challenging differential diagnosis. Full body skin inspection is essential. Aggregated closed comedones, so called sandpaper type, should lead to a look for the upper arm surface for keratotic follicular casts and a case history of night blindness or color disturbances.

It needs to be strongly underlined that such dermatoses originating from the Langerhans cell and Non-Langerhans cell histiocytosis types which may sometimes mimic severe acne infantum are of a very special importance. In such cases an exceptionally detailed case history, appropriate panel of blood tests, as well as skin biopsy, are absolutely necessary (see case 1 and 2, table 1 and 2). It is necessary to explain to the parents of our patient that a small punch biopsy of 4mm will help us a lot to clarify a proper diagnosis because blood sampling alone or LN-ultrasound will not solve the problem of defining it.

CASE I



Fot. 1.
Benign cephalic self-healing Non-Langerhans cell histiocytosis of childhood, clinical picture on the first day of hospitalization



Fot. 2.
Clinical picture of the child 2 months after, practically no therapy undertaken

Luminol-enhanced chemiluminescence 47% – (normal 50–150). Immunophenotyping of lymphocytes in the peripheral blood:

- percentage and absolute increase in natural killer cells (25%, 1405)
- ANA, ANCA negative, normal values obtained for circulating immune complexes
- IgA reduced to <0,22 g/l (0,30 –1,40), but normally expressed in tissue
- Tetanus antitoxin present 0,503 IU/ml (i.e. protected)
- Diphtheria antitoxin present 0,680 IU/ml (i.e. protected)

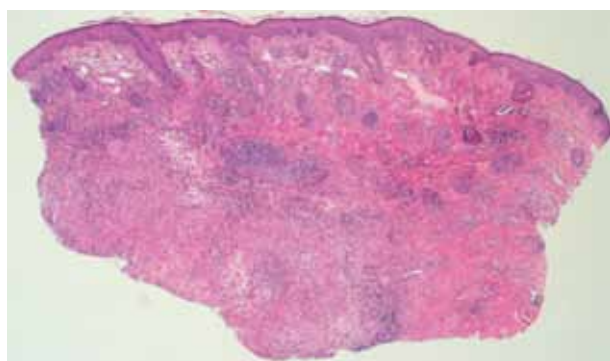
Swabs:

- Nose: Staph. hemolyticus, Streptococci
- Face: Staph, hominis, testing for presence of mycobacteria, etc. negative.

Comment: IgA deficiency: Most common primary immunodeficiency mostly transient

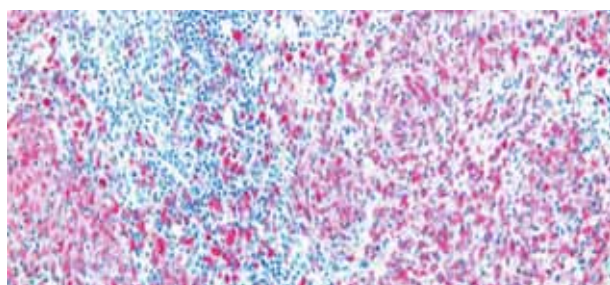
Incidence: 1/600

- Clinical findings 2/3 of cases asymptomatic, 1/3 of cases: bacterial respiratory infection, late manifestation, Autoimmune disorders (40% of patients),
- Treatment – Antibiotics, Ig substitution questionable due to frequent inducing of anti-IgA.



Fot. 3a.

H & E staining shows nodular infiltrates, composed of closely-fitting lympho-cytophagocytic and granulocytic cells covering the entire dermis area



Fot. 3c.

The immunohistochemical image shows infiltrates composed of CD68 positive macrophages

TAB. 1. RESULTS OF LABORATORY TESTS

Testosteron	< 0,5 nmol/l (< 0,5)
Androstendion	0,1 ng/ml – (0,8 – 3,0)
Elevated sexh. bind. Glob	91 nmol/l + (13 – 71)
17OH-Progesteron	0,8 nmol/l (3,3 – 12,2)
Prolactin	263 mU/l (53 – 360)
Cortisol	184 nmol/l (100 – 300)
Zink	11,3 umol/l (11,5 – 15,3)
Alpha-1-antitrypsin	1,49 g/l (0,8 – 2,0)

Procedere:

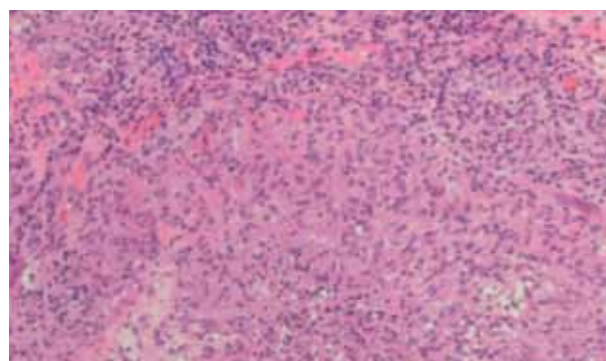
Prognosis: Spontaneous regression within period of months (possibly years)

Systematic involvement rare (involvement of the eyes)

- "Wait and see" strategy
- Literature: "Solitary Lesions Can Be Excised"
- For Case I, which is characterised by multiple nodules, IgA deficiency and infection:

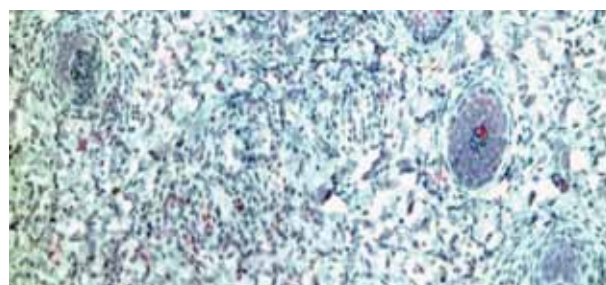
Antibiotic treatment:

Initially Cefuroxim, with the possibility of intolerance manifesting as diarrhoea, then erythromycin as interval therapy)



Fot. 3b.

The picture in close-up shows the image of the partially foam-like system of granulocytes



Fot. 3d.

Langerhans cells absent, CD 1A cells absent

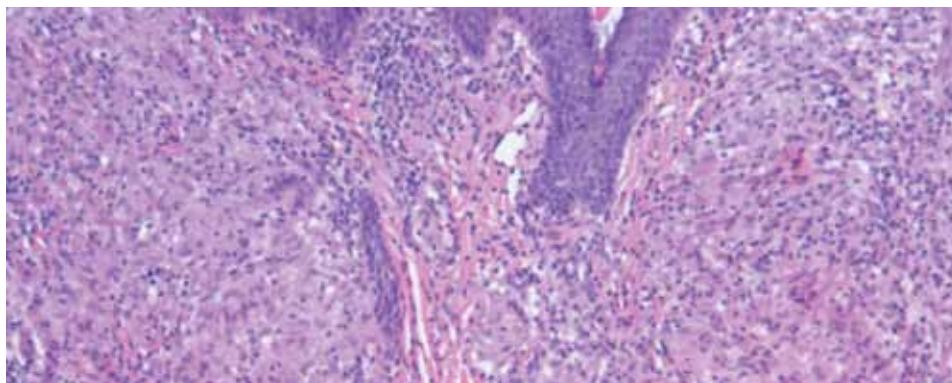
CASE II

Fot. 4a-c.
What is the proper diagnosis?



Fot. 5a-b.

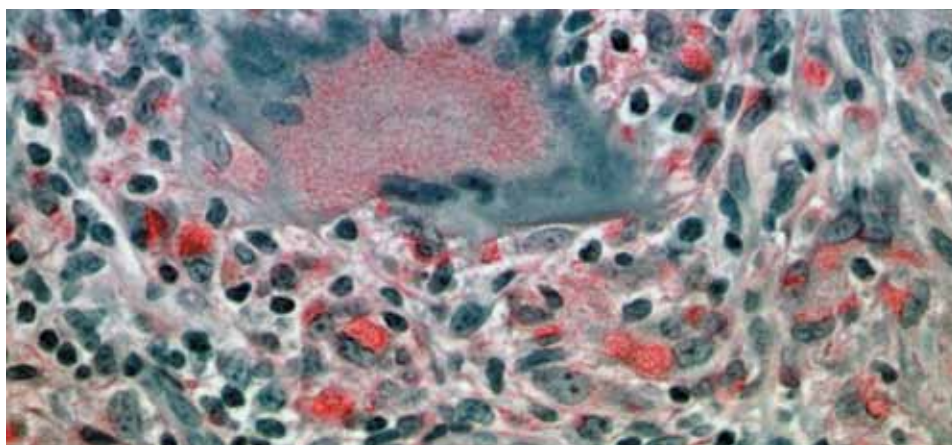
After 3 months of treatment with 1% Pimecrolimus cream



Fot. 6a.

Diagnosis: Xanthogranuloma

H & E staining: presents a "closely-packed" granulomatous image with pronounced lymphocytocytic infiltration and the presence of cellular deposits composed of macrophages

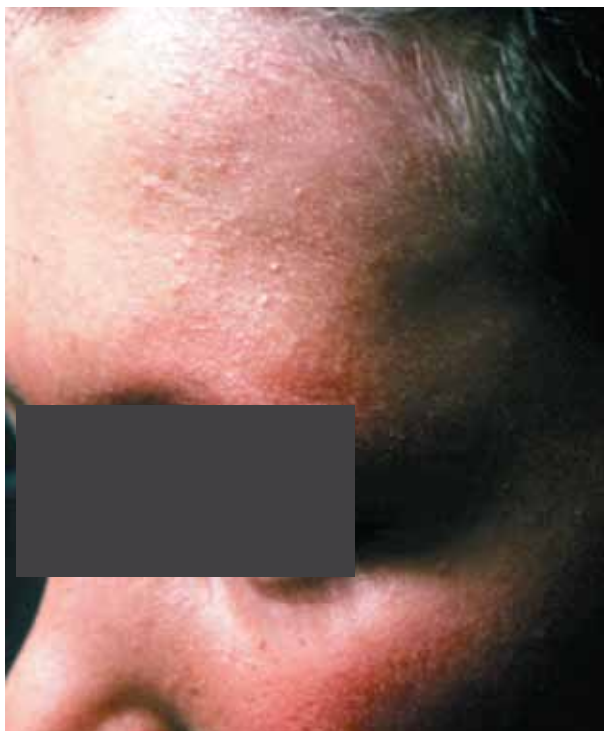


Fot. 6b.

Diagnosis: Xanthogranuloma

An immunohistochemical image shows granular macrophage deposition composed of CD68 positive macrophages

CASE III – Keratosis rubra pilaris



Fot. 7a.
Small closed comedones, including follicular hyperkeratosis reaching the eyebrow area



Fot. 7b.
Erythema of the face including the cheeks and eyebrow arches



Fot. 7c.
Small keratotic papule follicular clumps typical for keratosis rubra pilaris

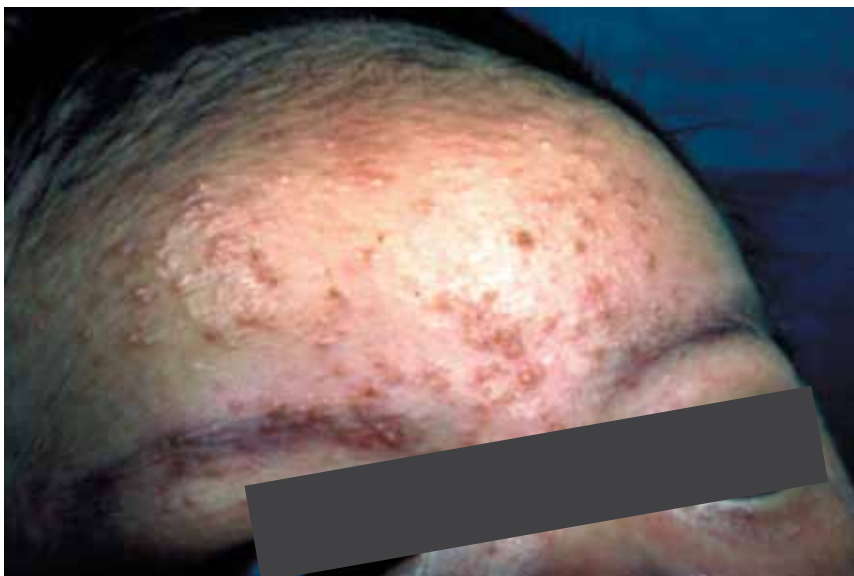
TAB. 2. ULERYTHEMA OPHRYOGENES

[Keratosis rubra pilaris atrophicans faciei]	
Clinics	Follicular keratosis, in the early stage, simulating aggregated closed, or sandpaper comedones
Histology	Scarring around vellus and some, terminal hair follicles
Therapy	Urea plus topical retinoid

CASE IV – Differential diagnosis Acne infantum



Fot. 8a-b.
Acne infantum



Fot. 8c.
Pustulosis cephalica



IV KONGRES
FORUM
PEDIATRII
PRAKTYCZNEJ

Cztery Pory Roku

15-16 marca 2019

Vienna House Easy Angelo Katowice

 Punkty edukacyjne



Certyfikat



Kierownik naukowy:
prof. dr hab. n. med.
Piotr Albrecht

Kongres pod patronatem:
 **Pediatрії** praktycznej

Kongres pod patronatem:
**Klinika Gastroenterologii
i Żywienia Dzieci WUM**

4 SESJE NAUKOWE

WIOSNA

LATO

JESIEŃ

ZIMA



7

godzin inspiracji
i wskazówek do wykorzy-
stania w codziennej
praktyce gabinetu –
pokazujemy jak reagować
w sytuacjach nagłych
i dajemy sprawdzone
algorytmy postępowania.



16

najlepszych specjalistów,
którzy przedstawiają
schematy postępowania
na przykładach z własnej
praktyki lekarskiej.



22

najtrudniejsze schorzenia
pediatryczne rozłożone
na czynniki pierwsze –
od diagnozy po dobór
skutecznej metody
leczenia.



100%

kompleksowej wiedzy
z zakresu pediatrii,
kardiologii, neurologii,
ortopedii i psychologii
dziecięcej – uczymy
interdyscyplinarnego
spojrzenia na każdy
przypadek.

www.kongres-forumpediatрії.pl

Częste choroby skóry u dzieci – utrata włosów

Frequent skin diseases in children – hair loss

AUTORZY

lek. Zuzanna Łagun, lek. Marta Wieczorek, dr n. med. Małgorzata Łukomska, dr n. med. Irena Walecka

Klinika Dermatologii CKS MSW

Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka

STRESZCZENIE

Choroby włosów niezależnie od wieku zawsze budzą niepokój i obawy pacjenta. Utrata włosów u dzieci może skutkować zaburzeniami natury psychologicznej, będącymi z kolei przyczyną późniejszych nieprawidłowości rozwojowych u małych pacjentów. W niniejszym artykule przedstawiono charakterystykę oraz diagnostykę różnicową częstych przyczyn utraty włosów u dzieci.

ABSTRACT

Hair diseases regardless of age are always a source of anxiety and concern for the patient. Hair loss in children may result in psychological disturbances, which in turn cause later developmental abnormalities in young patients. This article presents the characteristics and differential diagnosis of frequent causes of hair loss in children.

SŁOWA KLUCZOWE:

- łysienie,
- przyczyny,
- rozpoznawanie,
- leczenie.

KEYWORDS:

- baldness,
- causes,
- diagnosis,
- treatment.

Lysienie to utrata bądź całkowity brak włosów wymagające wdrożenia postępowania terapeutycznego. Blisko 90% przypadków utraty włosów u dzieci to łysienie typu niebliznowaciejącego, najczęściej stwierdza się grzybicę owłosionej skóry głowy, łysienie plackowate oraz trichotilomanię [1]. Jako narzędzia pomocnicze w diagnostyce najczęściej wykorzystujemy trichoskopię, trichogram i badanie histopatologiczne. W niniejszym artykule przedstawiono charakterystykę oraz diagnostykę różnicową częstych przyczyn utraty włosów u dzieci.

Analiza przypadków klinicznych

PRZYPADEK 1. CHŁOPIEC Z ŁYSIENIEM PLACKOWATYM

W 2013 r. 14-letni chłopiec zgłosił się do Kliniki Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie z powodu licznych ognisk łysienia w zakresie skóry owłosionej głowy (25% powierzchni objęte chorobą). Łysienie plackowate rozpoznano u niego we wczesnym dzieciństwie, w wywiadzie choruje na astmę oskrzelową. W badaniu trichoskopowym przeprowadzonym przy przyjęciu widoczne były liczne włosy wykrzyknikowe.

W lutym 2013 r. podjęto próbę terapii PUVA, która okazała się niezadowolająca. W marcu 2013 r. do leczenia wdrożono doustny preparat triamcinolonu w dawce 4 mg/dobę. Podczas wizyty kontrolnej po sześciu tygodniach zaobserwowano znaczną poprawę kliniczną (odrastające włosy oraz pojedyncze włosy wykrzyknikowe). Kontynuowano terapię triamcinolonem w zmieniających dawkach. Kolejna wizyta kontrolna w lipcu 2013 r. – w obrębie starych ognisk widoczne włosy meszkowe (poprawa), ale pojawiło się nowe małe ognisko łysienia. Na przestrzeni lat kilkakrotnie modyfikowano leczenie. Oprócz stałej terapii ogólnej triamcinolonem stosowano leczenie miejscowe w postaci preparatu betametazonu z kwasem salicylowym, klobetazolu, minoksydylu, także ostrzyknięcia ognisk alopecia areata (AA) preparatem triamcinolonu oraz krioterapię. W sierpniu 2013 r. – do leczenia ponownie włączono terapię PUVA (stosowana łącznie z ogólną terapią GKS okazała się bardzo skuteczna), uzyskując stabilizację obrazu klinicznego. Pod koniec 2013 r. na prośbę pacjenta odstawiono naświetlania PUVA, widząc znaczną poprawę kliniczną (prawie całkowity odrost włosów w zakresie wszystkich ognisk łysienia). Taki stan utrzymał się do listopada 2014 r. W chwili obecnej u pacjenta stwierdza się ogniska łysienia plackowatego w okolicy skroniowej prawej oraz potylicznej

z pojedynczymi włosami wykrzyknikowymi widocznymi w badaniu trichoskopowym.

Komentarz

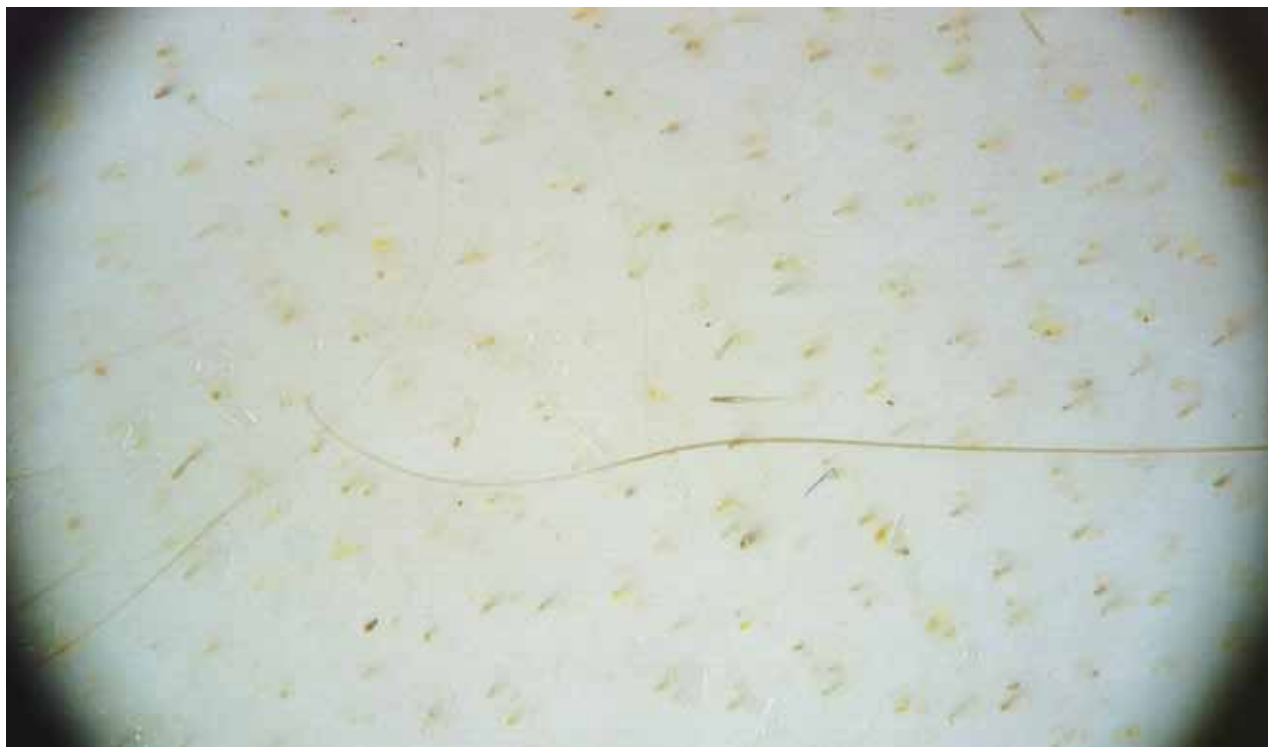
Łysienie plackowate (alopecia areata, AA) jest chorobą, która przebiega z uszkodzeniem mieszków włosowych i ma podłoże zapalne, immunologiczne. Częstość występowania w populacji ogólnej to ok. 1–1,7% (dość wysoka częstość występowania). Choroba ma dotychczas nie do końca wyjaśnioną patogenezę. Schorzenie to w postaci ograniczonych ognisk wytysienia bądź całkowitej utraty włosów dotyka najczęściej osoby młode oraz dzieci. Skóra pozbawiona włosów jest zazwyczaj niezmienniona, a na obrzeżach zmian często widoczne są włosy ułamane (tzw. włosy wykrzyknikowe). Gdy choroba jest w fazie aktywnej, stwierdza się obecność resztek łodyg włosowych (tzw. włosy martwicze, pseudoskórki) [2].

Łysienie plackowate jest odmianą łysienia niebliznowaciejącego. Choroba ma charakter nawrotowy o nieprzewidywalnym przebiegu. Zdarzają się zarówno spontaniczne remisje, jak i zupełny brak odpowiedzi na leczenie. Najczęściej z chorób współistniejących u pacjentów z łysieniem plackowatym stwierdza się inne choroby autoimmunizacyjne, zmiany w obrębie paznokci (kropkowate zagłębienia – onychosis punctata) lub nierzadko zaburzenia psychiatryczne.

Typowy obraz kliniczny to dobrze odgraniczone ogniska wytysienia, w obrębie których skóra zazwyczaj nie wykazuje cech zapalnych. Choroba może objąć nie tylko skórę owłosioną głowy, ale również inne okolice: brodę, brwi, rzęsy i inne owłosione miejsca. Postaci łysienia plackowatego jest kilka, tj. ogniskowa utrata włosów, łysienie plackowate rozlane, tzw. ophiasis – ogniska wytysienia na obwodzie skóry owłosionej głowy, łysienie całkowite (dotyczy wyłącznie skóry głowy) oraz uogólnione, dotyczące skóry całego ciała [3]. Większość dzieci z łysieniem plackowatym choruje na ograniczoną postać choroby, zajmującą mniej niż 50% powierzchni skóry owłosionej głowy [4].

Rozpoznanie choroby zazwyczaj opiera się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. W przypadku wątpliwości dostępne metody diagnostyczne, takie jak trichoskopia, trichogram, badanie histopatologiczne mogą ułatwić postawienie ostatecznego rozpoznania.

W badaniu trichoskopowym w łysieniu plackowatym obserwuje się obszary pozbawione włosów z licznymi wyraźnymi żółtymi kropkami odpowiadającymi pustym mieszkom włosowym. Ponadto w AA mogą występować czarne kropki, włosy wykrzyknikowe i zminiaturyzowane

**Fot. 1.**

Łysienie plackowate: w badaniu trichoskopowym widoczne obszary pozbawione włosów z licznymi żółtymi kropkami (puste mieszki włosowe), czarne kropki oraz włosy wykrzyknikowe

**Fot. 2.**

Łysienie plackowate: w okolicy zausznej widoczny obszar skóry pozbawiony włosów

włosy wykrzyknikowe (micro-exclamation mark hairs); te objawy świadczą o aktywnym procesie chorobowym. Korzystnymi objawami obserwowanymi w trichoskopii są włosy odrastające, włosy skręcone (pigtail hairs) oraz włosy meszkowe.

W trichogramie, na wczesnym etapie choroby przeważają włosy telogenowe, a z czasem więcej jest włosów dystroficznych [5].

W pobranym wycinku skóry do badania histopatologicznego stwierdza się prawidłową liczbę mieszków

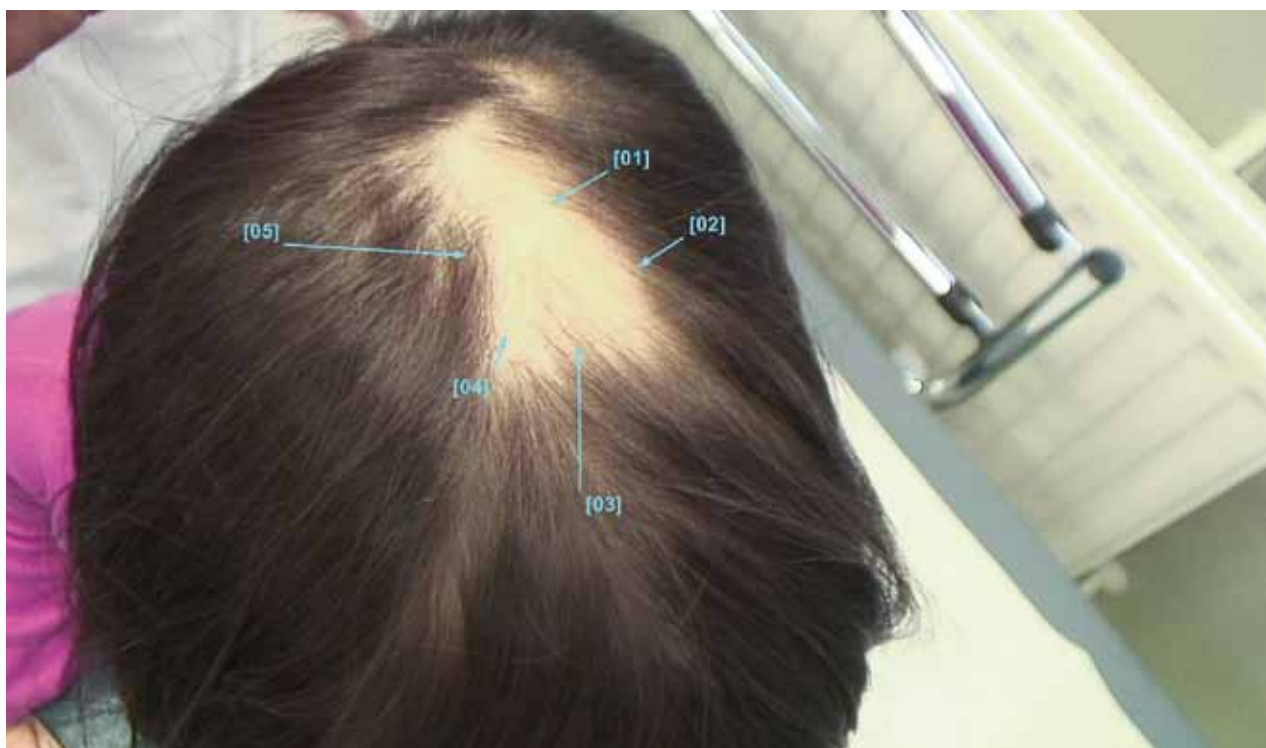
włosowych w obrębie ognisk pozbawionych włosów, natomiast mieszki te mają mniejsze rozmiary, a wokół nich obecny jest naciek limfocytarny (tzw. rój pszczoł).

Ze względu na to, że u mniej więcej 50% dzieci z AA obserwuje się spontaniczny odrost włosów w ciągu roku, według niektórych autorów przyjąć można postawę wyczekującą i nie wdrażać leczenia, szczególnie gdy obecne są pojedyncze, małe ogniska wytysienia. W przypadku zmian o większym nasileniu istnieje kilka opcji terapeutycznych [6].

Przy zmianach ograniczonych w terapii pierwszego rzutu znajdują zastosowanie miejscowe preparaty GKS oraz minoksydylu dla dzieci w wieku < 10. r.ż. oraz iniekcje z GKS i miejscowa terapia preparatem minoksydylu u dzieci > 10. r.ż. W dalszym postępowaniu zaleca się odpowiednio immunoterapię difenylocyklopropenonem (tzw. DPCP) oraz miejscową terapię preparatem ditanolu, a także terapię PUVA oraz laseroterapię. W przypadku szybko postępującej choroby oraz rozległych zmian zaleca się doustną terapię GKS w połączeniu z leczeniem miejscowym lub pulsą z GKS [7].

Jeszcze innym sposobem jest łączona terapia PUVA wraz z ogólnym leczeniem GKS (jak zastosowano u naszego pacjenta).

Zaleca się indywidualny dobór terapii dla każdego pacjenta, uwzględniając jego stan ogólny,



Fot. 3.
Trichotillomania: ognisko wytysienia u kilkulatniej dziewczynki

ewentualne przeciwwskazania, czynniki ryzyka oraz potencjalne korzyści płynące z zastosowanej terapii [8].

PRZYPADEK 2. DZIEWCZYNNKA Z TRICHOTILOMANIĄ

Sześciolatnia pacjentka, która trzy miesiące wcześniej rozpoczęła naukę w pierwszej klasie szkoły podstawowej, zgłosiła się z powodu ogniska przerzedzenia włosów na skórze owłosionej głowy. Według relacji rodziców pacjentki pierwsze zmiany pojawiły się dwa miesiące temu. Wykonano badanie trichoskopowe, w którym stwierdzono nierówno ułożone włosy, włosy tulipanowate oraz czarne kropki. Wszystkie te cechy odpowiadają schorzeniu, jakim jest trichotillomania (zdj. 3 i 4).

Komentarz

Trichotillomania jest schorzeniem psychiatrycznym, jednak zwykle pierwszym specjalistą, z jakim mają kontakt pacjenci, jest dermatolog (tak jak w tym przypadku – rodzice dziewczynki podejrzewali u niej łysienie plackowate). Charakteryzuje się ono przewlekłym wrywaniem przez pacjenta włosów, które prowadzi do zauważalnego wytysienia lub przerzedzenia włosów [9]. Etiologia tego zaburzenia nie została

dotychczas dobrze poznana. Uważa się, że ok. 1% populacji cierpi na trichotillomanię [10], chociaż w rzeczywistości częstość występowania może być większa. Najczęściej chorują pacjenci pomiędzy 5. a 8. r.ż. oraz w okresie dojrzewania (ok. 13. r.ż.). Dziewczęta i kobiety chorują kilkakrotnie częściej [11, 12].

Wielu autorów sugeruje, że trichotillomania u dzieci, głównie w wieku przedszkolnym, jest łagodną i samoograniczającą się chorobą [13, 14]. Wyróżniamy dwie odmiany kliniczne trichotillomanii [15]. W pierwszej, pacjent skupia głównie uwagę na wrywaniu włosów – związane jest to z narastaniem napięcia i stresu, które są rozładowywane przez wrywanie włosów. W drugim typie pacjenci wrywają sobie włosy, wykonując inne czynności, np. oglądając telewizję. Tutaj wrywanie ma mimowolny i automatyczny charakter. Głównym czynnikiem zapoczątkowującym trichotillomanię jest stres. U dzieci zazwyczaj jest on związany z trudnościami szkolnymi, brakiem akceptacji przez rówieśników lub problemami w stosunkach rodzinnych. Klinicznie najczęściej obserwuje się wrywanie włosów z owłosionej skóry głowy, rzadziej z innych okolic. W niektórych przypadkach można zaobserwować przymus wrywania włosów lalkom, wótkien dywanów czy sierści zwierząt [16]. Typowo obserwuje się nieregularne ogniska wytysienia, bez tendencji do bliznowacenia. Włosy, które pozostały, są



Fot. 4. Trichotillomania: w badaniu trichoskopowym widoczne ognisko z włosami o zróżnicowanej długości, można wyróżnić włosy ułamane oraz włosy tulipany

potamane i o różnej długości. Do rozpoznania zazwyczaj wystarcza obraz kliniczny i dokładnie zebrany wywiad. W większości przypadków bardzo pomocna jest rozmowa z członkami rodziny pacjenta. Badaniem dodatkowym jest trichoskopia. W badaniu tym możemy stwierdzić charakterystyczne objawy dla trichotillomanii, takie jak: nierówno ułamane włosy, włosy płomienie, włosy haczykowate, włosy tulipanowe, włosy otówkowate, puder włosowy oraz czarne kropki.

Leczenie pacjenta zależy od jego wieku. U dzieci najczęściej wystarcza opieka psychologiczna (stosuje się techniki pozytywnej motywacji, treningi nad panowaniem nad nawykami oraz system kar i nagród). W wielu przypadkach kontakt z lekarzem (pediatrą, dermatologiem czy psychiatrą), ustalenie rozpoznania trichotillomanii i rozmowa z pacjentem i jego rodziną o tym problemie pomaga i pacjenci powstrzymują się przed dalszym wrywaniem włosów. Ewentualne leczenie farmakologiczne należy rozważyć u starszych pacjentów. Najlepiej przebadanym lekiem stosowanym w terapii trichotillomanii jest klomipramina (trójcykliczny lek przeciwdepresyjny, inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny) [17].

Pierwszy kontakt z pacjentem z trichotillomanią jest bardzo istotny. Szybkie rozpoznanie problemu, psychoedukacja pacjenta i jego rodziny, wsparcie dla pacjenta

oraz przekierowanie go do psychologa lub psychiatry gwarantuje szybkie wyleczenie.

PRZYPADEK 3. GRZYBICA SKÓRY OWŁOSIONEJ GŁOWY

Dwuletnia dziewczynka była konsultowana w Klinice Dermatologii z powodu szerzącej się, owalnej zmiany na skórze owłosionej głowy. W obrębie ogniska wyłysienia widoczne były czerwone grudki. Za pomocą badań pomocniczych rozpoznano zakażenie *Microsporum canis*. Do leczenia włączono preparat gryzeofulwiny – terapię prowadzono przez trzy miesiące, uzyskując pełen odrost włosów.

Komentarz

U dzieci grzybica skóry owłosionej głowy występuje dość często. Najwięcej przypadków stanowią grzybice skóry owłosionej głowy sensu stricte oraz grzybice drobnozarodnikowe – obie bardzo zakaźne. Najczęściej chorują dzieci w wieku 2–10 lat, częściej chłopcy. Obraz kliniczny może być różny, a zależy głównie od dermatofitu chorobotwórczego. Zakażenia najczęściej powodowane są przez *Microsporum* oraz *Trichophyton* spp. *Microsporum* rośnie wzdłuż mieszka włosowego, aż do strefy keratynizacji, natomiast *Trichophyton* dodatkowo ma zdolność

*Świętuj
z nami
20. urodziny
Wydawnictwa!*

FORUM

20 LAT
1998-2018



REKOMENDOWANE PRZEZ POLSKIE
TOWARZYSTWO GINEKOLOGICZNE

©Forum
Położnictwa
i Ginekologii

W KAŻDYM NUMERZE:

TEMAT NUMERU

TO WIEDZIEĆ POWINNIŚMY
Z PRAKTYKI GABINETU

REDAKTOR PROWADZĄCA

prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

REDAKTOR NAUKOWA

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Drosdzol-Cop



**24 PUNKTY EDUKACYJNE
W RAMACH PRENUMERATY!**

www.20latforum.pl



Fot. 5.

Grzybica skóry owłosionej głowy: w badaniu trichoskopowym widoczne ognisko wyłysienia, w obrębie którego widać rumień oraz włosy o kształcie przecinków

rozwoju wewnątrz włosa, powodując jego osłabienie, co w efekcie daje wiele utamanych włosów tuż przy powierzchni skóry. Typowo zmiany przybierają charakter rumieniowych oraz rumieniowo-żółtaczających plam, w obrębie których następuje utrata owłosienia. Brzeg zmiany jest wyraźnie widoczny, nierzadko uniesiony. Typowym zjawiskiem obserwowanym w grzybicy skóry głowy w trichoskopii jest występowanie włosów o kształcie przecinków. W przypadku zakażenia odzwierzęcego widoczny stan zapalny jest większy niż przy zakażeniu od człowieka, zmiany są wówczas pokryte krostami, naciek sięga bardzo głęboko, a przebieg zakażenia jest dużo cięższy i trudniejszy w leczeniu.

Grzybica drobnozarodnikowa jest niezapalną grzybicą skóry owłosionej głowy. Najczęściej powodowana jest przez *Trichophyton tonsurans*, aczkolwiek powszechne są również zakażenia zoofilne w wyniku kontaktu z *Microsporum canis* [18, 19, 20].

W diagnostyce wykorzystuje się badanie mikroskopowe (bezpośrednie) oraz hodowlę, za pomocą której możliwa jest identyfikacja grzyba. Lekiem pierwszego rzutu w terapii grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci jest terbinafina w dawce 3–6 mg/kg/24 godz. stosowana doustnie przez dwa miesiące. Alternatywą w przypadku wystąpienia działań niepożądanych jest terapia gryzeofulwiną, którą stosuje się przez okres 8–12 tygodni. Dopuszczalne jest również leczenie preparatami flukonazolu (od 6. r.ż.) oraz itraconazolu (od 16. r.ż.) [28, 18, 21].

Komentarz końcowy – diagnostyka różnicowa

Znakomita większość przypadków utraty włosów u dzieci ma charakter niebliznowaciejący. Różnicowanie opiera się na podstawie obrazu klinicznego. W przypadku stwierdzenia ognisk wyłysienia bierze się pod uwagę kilka prawdopodobnych jednostek chorobowych i analizuje dokładnie ich charakterystyczne cechy.

Przykładowo, łysienie plackowate najczęściej różnicuje się z łysieniem wskutek naciągania włosów (szczególnie wtedy gdy zmiany dotyczą granicy skóry owłosionej głowy), łysieniem bliznowaciejącym oraz grzybicą skóry owłosionej głowy.

Łysienie plackowate a łysienie wskutek naciągania włosów

Cechy wspólne to ogniska wyłysienia z nieuszkodzonymi mieszkaniami włosowymi. W przypadku łysienia wskutek naciągania włosów przyczyną jest nieprawidłowa pielęgnacja włosów – ściąganie ich w „koński ogon”, a w efekcie stopniowa utrata włosów przede wszystkim w okolicy czołowej i skroniowej. Łysienie plackowate dotyczyć będzie także innych okolic skóry głowy oraz widoczne będą charakterystyczne włosy wykrzyknikowe. Błędne rozpoznanie prowadzić będzie do niewłaściwego postępowania w przypadku łysienia plackowatego oraz złego rokowania. W tym przypadku w kręgu różnicowym znajdzie się także trichotillomania – tutaj

WEJDŹ NA **KARDIO-DIAB.FMP.PL**

CHOROBY CYWILIZACYJNE W PRAKTYCE LEKARSKIEJ

KARDIOLOGIA i **DIABETOLOGIA**

Zamów
prenumeratę
czasopisma
już dziś!



**JUŻ DZIŚ MOŻESZ DOŁĄCZYĆ DO SPOŁECZNOŚCI SPECJALISTÓW,
KTÓRZY SIĘGAJĄ PO NAJNOWSZĄ I NAJPRAKTYCZNIEJSZĄ WIEDZĘ!**



Fot. 6.
Grzybica skóry owłosionej głowy: ognisko grzybicy
u kilkuletniej dziewczynki

szukamy charakterystycznych nierówno ułamanych włosów, włosów płomieni, haczykowatych i innych [22, 23].

Łysienie plackowate a łysienie bliznowaciejące

Cechy wspólne to ograniczone ogniska łysienia. W badaniu trichoskopowym z łatwością rozpoznamy bliznowacenie mieszków i odróżnimy je od niezmiennych, pustych mieszków w łysieniu plackowatym, chyba że ulegną one zwężeniu. W przypadkach wątpliwych zaleca się pobranie wycinka do badania histopatologicznego. Prawidłowe rozpoznanie jest kluczowe, gdyż łysienie bliznowaciejące pozostawia trwałe ubytki owłosienia. Niepodjęcie właściwego leczenia odpowiednio szybko skutkuje pojawianiem się coraz to nowszych ognisk chorobowych [24, 25].

Łysienie plackowate a grzybica owłosionej skóry głowy

Cechy wspólne to ogniska wyłysienia z ułamanymi włosami. W zakażeniu grzybiczym dominować będą typowe owalne ogniska, w obrębie których stwierdza się obecność szarych, zbitych łusek oraz łamliwych włosów. Trudniej będzie zidentyfikować np. zakażenie *Trichophyton tonsurans*, w którym włosy łamią się pod powierzchnią skóry i mogą imitować mikrozaskórnik występujące w łysieniu plackowatym. Prawidłowe rozpoznanie grzybicy przede wszystkim ograniczy szerzenie się zakażenia, jak również nie dopuści do trwałej utraty włosów [26, 27]. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Alopecia in children. Abdulwahab S Al-Fouzan, MD, PhD, Arti Nanda, MD (NBE). Clinics in Dermatology. November-December 2000. Volume 18, Issue 6, Pages 735–743.
2. Łysienie plackowate – etiopatogeneza i leczenie. A. Langer. M. Ambroziak. Przewodnik lekarza. s. 78–82.
3. Leczenie ogólne łysienia plackowatego. M. Łuczak. T. Łuczak. Cz. Cieśnicka. R. Czajkowski. Przegląd Dermatologiczny 2013, 100, s. 53–58.
4. Nanda A., Al-Fouzan A.S., Al-Hasawi F., authors. Alopecia areata in children: A clinical profile. Pediatr Dermatol. 2002;19:482–5.
5. Łysienia u dzieci. I. Jazienicka, M. Dąbrowska-Członka, G. Chodorowska, G. Kądziała-Wypyska, B. Wawrzycki. Borgis – Nowa Medycyna 3/2007, s. 47–51.
6. MacDonald Hull S.P., Wood M.L., Hutchinson P.E., Sladden M., Messenger A.G., authors. Guidelines for the management of alopecia areata. Br J Dermatol. 2003;149:692–9.
7. Current Treatment Strategies in Pediatric Alopecia Areata. Etienne Wang, Joyce SS Lee, Mark Tang. Indian J Dermatol. 57(6): 459–465, 2012.
8. Leczenie ogólne łysienia plackowatego Systemic treatment of alopecia areata M. Łuczak1, T. Łuczak2, C. Cieścińska1, R. Czajkowski. Przegl Dermatol 2013, 100, 53–58.
9. Hautmann G., Hercogova J., Lotti T. Trichotillomania. J Am Acad Dermatol 2002, 46:807–821.
10. King R.A., Zohar A.H., Ratzoni G., Binder M., Kron S., Dycian A. i inni. An epidemiological study of trichotillomania Israeli adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995, 34, 1212–1215.
11. Soriano J.L., O'Sullivan R.L., Baer L., Philips K.A., McNally R.J., Jenike M.A. Trichotillomania and self-esteem: a survey of 62 female hair pullers. J Clin Psychiatry 1996, 57, 77–82.
12. Oguchi T., Miura S. Trichotillomania: its psychopathological aspect. Compr Psychiatry 1977, 18, 177–182.
13. Walsh K.H., McDougle C.J. Trichotillomania. Presentation, etiology, diagnosis and therapy. Am J Clin Dermatol 2001, 2, 327–333.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. IV wyd. Washington, DC, 1995.
15. Christenson G.A., Crow S.J. The characterization and treatment of trichotillomania. J Clin Psychiatry 1996, 57, (Suppl 8), 42–49.
16. Hamdan-Allen G. Trichotillomania in childhood. Acta Psychiatr Scand 1991, 83:241–243.
17. Bloch M.H., Landeros-Weisenberger A., Dombrowski P., Kelmendi B., Wegner R., Nudel J. i inni. Systematic review: pharmacological and behavioral treatment for trichotillomania. Biol Psychiatry 2007, 62, 839–846.
18. Hasse-Cieślińska M. Diagnostyka i leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych. Termedia. Przewodnik Lekarza. Dermatologia. 7/2006; 109–120.
19. <http://pediatria.mp.pl/choroby/skora/show.html?id=61475> [dostęp dnia: 28.09.2016].
20. Burgdorf W., Plewig G., Wolv H.H., Landthaler M. (Eds.). Braun-Falco's Dermatology. Wydawnictwo CZELEJ. Lublin 2011, Chapter 17, 211–237.
21. <http://www.aafp.org/afp/2008/0515/p1415.html>.
22. Treatment of alopecia areata. Fielder V.C. Dermatol Clinics 1996;14:733–8.
23. Common baldness and alopecia areata. Rook A.J. Recent Adv Dermatol 1977; 4:223–44.
24. Scarring alopecia. Newton R.C. i wsp. Dermatol Clinics 1987; 5:603–18.
25. Cicatricial alopecia. Headington J.T. Dermatol Clinics 1996; 14: 773–82.
26. Alopecia areata in childhood. Semin Dermatol 1995; 14:9–14.
27. Tinea capitis in adults and adolescence. Arch Dermatol 1952; 66: 9–40.
28. Maleszka R., Adamzki Z., Szepietowski J., Baran E., Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Przegl Dermatol 2015, 102, 305–315.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Duac (10 mg + 50 mg)/g, żel **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** 1 g żelu zawiera 10 mg klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci klindamycyny fosforanu i 50 mg benzoulu nadlitenku (*Benzoylis peroxidum*) w postaci benzoulu nadlitenku z wodą.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA Żel. Białą do jasnożółtego jednordny żel. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** **Wskazania do stosowania** Duac jest wskazany w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego o nasileniu lekkim do umiarkowanego, szczególnie w przypadku wystąpienia zmian zapalnych – u osób dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 lat. Należy brać pod uwagę ogólne wskazania dotyczące właściwego stosowania środków bakteriobójczych. **Dawkowanie i sposób podawania** Tylko do stosowania na skórę. **Dawkowanie Dorosli i młodzież (w wieku od 12 lat):** Duac należy stosować raz na dobę wieczorem, na całą chorobowo zmienioną powierzchnię skóry. Należy poinformować pacjenta, że stosowanie większej niż zalecana dawki produktu leczniczego nie wpłynie korzystnie na proces leczenia a może zwiększyć prawdopodobieństwo podrażnienia skóry. Jeśli wystąpi silne łuszczenie skóry lub jej wysuszenie, należy zmniejszyć częstotć stosowania produktu leczniczego lub przerwać jego stosowanie. W badaniach klinicznych dotyczących trądziku pospolitego bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Duac powyżej 12 tygodni nie zostało określone. Stosowania produktu leczniczego Duac nie powinno się kontynuować dłużej niż 12 tygodni bez przerwy. **Dzieci i młodzież:** Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Duac u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały ustalone, dlatego też stosowanie tego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej nie jest wskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Brak specjalnych zaleceń. **Sposób podania** Należy użyć cienką warstwę produktu leczniczego Duac na chorobowo zmienione miejsce po jego uprzednim delikatnym umyciu łagodnym środkiem myjącymi oraz dokładnym osuszeniu. Jeśli żel nie wnika swobodnie w skórę, oznacza to, że nałożono za dużą ilość. Po aplikacji należy użyć rękę.

Przeciwwskazania Duac nie powinien być stosowany u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na: klindamycynę, lincymocynę, benzoulu nadlitenek, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu leczniczego. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Należy unikać kontaktu z ustami, oczami, wargami, oraz innymi błonami śluzowymi, lub też z uszkodzoną lub podrażnioną skórą. Ostrożnie stosować na wrażliwe obszary skóry. W razie przypadkowego kontaktu, należy je obficie przemyć wodą. Produkt leczniczy Duac należy ostrożnie stosować u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą Cohna, wrodzającym zapaleniem okrzynicy lub zapaleniu okrzynicy związanym ze stosowaniem antybiotyków. Duac należy stosować ostrożnie również u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których dodatkowo może pojawić się dalsza suchość skóry. U większości pacjentów w pierwszych tygodniach leczenia może pojawić się nasilone zaczerwienienie i łuszczenie się skóry. W zależności od nasilenia tych objawów, pacjent może zastosować nie powodujący powstawania zaskórników środek nawilżający, czasowo zmniejszyć częstotć stosowania produktu leczniczego Duac lub czasowo zaprzestać stosowania produktu, jednak nie ustalono skuteczności stosowania produktu leczniczego Duac rzadziej niż raz na dobę. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania miejscowo innych leków przeciwtrądzikowych, ze względu na możliwość skumulowania się podrażnienia skóry, które czasami może przybrać postać silną, szczególnie w wypadku stosowania środków zuszczających i ścierających. Jeśli pojawi się silne miejscowe podrażnienie (silny rumień, silne przesuszenie i swędzenie, silne uczucie kłucia/pieczenia skóry) należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Duac. Benzoulu nadlitenek może zwiększyć wrażliwość skóry na światło słoneczne (UV), dlatego nie należy stosować lamp UV w trakcie leczenia a pacjent powinien unikać długotrwałej ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego lub ją minimalizować. Jeśli nie można uniknąć przebywania na słońcu, należy stosować kremy z filtrem UV oraz odzież ochronną. Jeśli pacjent ma oparzenia słoneczne, należy je wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Duac. W przypadku wystąpienia u pacjenta biegunki długotrwałej lub o znacznym nasileniu lub skurczów brzucha leczenie produktem Duac należy natychmiast przerwać, ponieważ te objawy mogą wskazywać na zapalenie okrzynicy związane ze stosowaniem antybiotyków. Należy zastosować odpowiednie metody diagnostyczne, takie jak oznaczenie *Clostridium difficile* i toksyn, a jeśli to konieczne, wykonanie kolonoskopii oraz rozważyć sposób leczenia zapalenia okrzynicy. Produkt ten może odbarwiać włosy i kolorowe materiały. Należy unikać kontaktu produktu z włosami, materiałami, meblami oraz dywanami i (lub) wykładzinami. **Oporność na klindamycynę** U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono niedawne miejscowe stosowanie klindamycyny lub erytromycyny, istnieje większe prawdopodobieństwo występowania wcześniej istniejących, opornych na leczenie przeciwbakteryjne bakterii *Propionibacterium Acnes* i flory komensalnej, **Oporność krzyżowa** W przypadku stosowania antybiotyków w monoterapii może rozwiniąć się oporność krzyżowa na antybiotyki, takie jak lincymocyna i erytromycyna. **Działania niepożądane** Działania niepożądane produktu leczniczego Duac zestawiono poniżej; obejmują one również działania niepożądane zgłoszone dla poszczególnych substancji czynnych - benzoulu nadlitenku oraz klindamycyny. W celu opisania częstotci występowania działań niepożądanych, zastosowano zapis zgodny z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstotć występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstotć nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układy i narządy (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne w tym nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego*			Parestezie	
Zaburzenia żołądka i jelit			Zapalenie okrzynicy (w tym rzekomboblaste zapalenie okrzynicy), biegunka krwotoczna, biegunka, ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*	Rumień, łuszczenie, przesuszenie (Zgłaszane jako objawy w stopniu „łagodnym”)	Uczucie palenia/ pieczenia	Zapalenie skóry, świąd, wysypka rumieniowa, pogorszenie trądziku.	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Reakcje w miejscu podania, w tym odbarwienia skóry

*W miejscu podania. **Na podstawie danych z badań przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Badania te obejmowały populację o nieokreślonej wielkości i ulegały wpływowi czynników wprowadzających w błąd, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstotci, jednak reakcje ogólnoustrojowe występują rzadko. Oprócz działań niepożądanych wymienionych w powyższej tabeli, w badaniu głównym przeprowadzonym ze stosowanym miejscowo żelem zawierającym 1% klindamycyny i 3% benzoulu nadlitenku, często zgłaszano wrażliwość na światło słoneczne w miejscu zastosowania. W badaniach przeprowadzonych z użyciem samej klindamycyny stosowanej miejscowo, często zgłaszano występowanie bólu głowy i ból w miejscu zastosowania. **Tolerancja miejscowa** W trakcie pięciu badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem produktu Duac wszyscy pacjenci zostali sklasyfikowani ze względu na występowanie rumienia na twarzy, łuszczenia skóry, pieczenia skóry oraz jej przesuszenia w następującej skali: 0 = brak, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, i 3 = poważny. Odsetek pacjentów, którzy mieli te objawy przed rozpoczęciem leczenia (w punkcie początkowym) i w trakcie leczenia, był następujący:

Przed leczeniem (punkt początkowy)				W trakcie leczenia		
	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Rumień	28%	3%	0	26%	5%	0
Łuszczenie	6%	<1%	0	17%	2%	0
Palenie	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Przesuszenie	6%	<1%	0	15%	1%	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndi@urpl.gov.pl **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd. Finisklin Business Park, Sligo Irlandia **NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ** 11213, wydane przez Ministra Zdrowia **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Styczeń 2015

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu <http://www.urpl.gov.pl/formulndi.asp> lub stronie głównej GSK - www.gsk.com.pl

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** 1 g żelu zawiera 10 mg klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci klindamycyny fosforanu i 30 mg benzoulu nadlitenku (*Benzoylis peroxidum*) w postaci benzoulu nadlitenku z wodą.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA Żel. Żel barwy białej do lekko żółtej. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** **Wskazania do stosowania** DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel jest wskazany w leczeniu trądziku pospolitego o nasileniu lekkim do umiarkowanego, szczególnie w przypadku wystąpienia zmian zapalnych - u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wskazania dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. **Dawkowanie i sposób podawania** Do stosowania na skórę. **Dawkowanie Dorosli i młodzież (w wieku od 12 lat)** DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel należy stosować raz na dobę wieczorem na całą chorobowo zmienioną powierzchnię skóry. Należy poinformować pacjenta, że zastosowanie większej niż zalecana dawki produktu leczniczego nie poprawi jego skuteczności, a może zwiększyć ryzyko podrażnienia skóry. Jeśli wystąpi silne przesuszenie lub łuszczenie się skóry, należy zmniejszyć częstotć stosowania produktu leczniczego lub czasowo przerwać jego stosowanie. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel w przypadku jego stosowania przez ponad 12 tygodni w leczeniu trądziku pospolitego. Produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel nie należy stosować bez przerwy dłużej niż przez 12 tygodni. **Dzieci i młodzież** Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel nie została określona u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dlatego stosowanie tego produktu leczniczego nie jest wskazane w tej grupie wiekowej. **Pacjenci w podeszłym wieku** Brak specjalnych zaleceń **Sposób podania** Należy nałożyć cienką warstwę produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel na chorobowo zmienioną skórę, po uprzednim delikatnym jej umyciu łagodnym środkiem myjącymi i dokładnym osuszeniu. Jeśli żel nie wchłania się łatwo w skórę, oznacza to, że zastosowano zbyt dużą jego ilość. Po zastosowaniu żelu należy użyć rękę. **Przeciwwskazania** Produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel nie wolno stosować w wypadku, gdy pacjent ma nadwrażliwość na: klindamycynę, lincymocynę, benzoulu nadlitenek lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Należy unikać kontaktu produktu z ustami, oczami, wargami oraz błonami śluzowymi lub uszkodzoną czy podrażnioną skórą. Należy stosować ostrożnie na wrażliwe obszary skóry. W razie przypadkowego kontaktu produktu ze skórą, należy ją obficie przemyć wodą. DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie odciążonym zapaleniem jelita, wrodzającym zapaleniem okrzynicy lub zapaleniem okrzynicy spowodowanym stosowaniem antybiotyków. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których dodatkowo może pojawić się suchość skóry. W pierwszych tygodniach leczenia u większości pacjentów występuje zwiększone łuszczenie się i zaczerwienienie skóry. W zależności od nasilenia tych objawów, pacjent może zastosować nie powodujący powstawania zaskórników środek nawilżający, czasowo zmniejszyć częstotć stosowania produktu leczniczego lub częściowo zaprzestać jego stosowania. Nie ustalono jednak skuteczności stosowania produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel rzadziej niż raz na dobę. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania miejscowo innych leków przeciwtrądzikowych, ze względu na możliwość skumulowania się podrażnienia skóry, które czasami może mieć duże nasilenie, szczególnie w wypadku stosowania środków zuszczających i ścierających. Jeśli wystąpi silne lokalne podrażnienie skóry (np. silny rumień, silne przesuszenie i swędzenie, silne uczucie kłucia/pieczenia), należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Benzoulu nadlitenek może zwiększyć wrażliwość skóry na światło słoneczne (UV), dlatego nie należy stosować lamp UV w trakcie leczenia a pacjent powinien unikać długotrwałej ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego lub ją zminimalizować. Jeśli nie można uniknąć przebywania na słońcu, należy stosować kremy z filtrem UV oraz odzież ochronną. Jeśli pacjent ma oparzenia słoneczne, należy je wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g. W przypadku wystąpienia u pacjenta biegunki długotrwałej lub o znacznym nasileniu, lub skurczów brzucha leczenie produktem leczniczym DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel należy natychmiast przerwać, ponieważ te objawy mogą wskazywać na zapalenie okrzynicy spowodowane stosowaniem antybiotyków. Należy zastosować odpowiednie metody diagnostyczne, takie jak oznaczenie *Clostridium difficile* i toksyn, a jeśli to konieczne, wykonać kolonoskopię oraz rozważyć sposób leczenia zapalenia okrzynicy. Produkt leczniczy może odbarwiać włosy i kolorowe materiały. Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z włosami, materiałami, meblami oraz dywanami i (lub) wykładzinami. **Oporność na klindamycynę** U pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie niedawnym stosowaniem miejscowym lub ogólnoustrojowym klindamycyny lub erytromycyny, jest większe prawdopodobieństwo występowania wcześniej istniejących, opornych na leczenie przeciwbakteryjne bakterii *Propionibacterium Acnes* i flory komensalnej, **Oporność krzyżowa** W przypadku stosowania antybiotyków w monoterapii może rozwiniąć się oporność krzyżowa na antybiotyki, takie jak lincymocyna i erytromycyna. **Działania niepożądane** Podane poniżej działania niepożądane produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel, zawierają również wszelkie dodatkowe działania niepożądane odnoszące się do samych substancji czynnych, benzoulu nadlitenku oraz klindamycyny, które były raportowane w trakcie badań klinicznych albo zostały zgłoszone spontanicznie. W celu opisania częstotci występowania działań niepożądanych zastosowano zapis zgodny z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstotć występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstotć nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układy i narządy (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często*	Nie znana*
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne w tym nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy*	Parestezie*	
Zaburzenia żołądka i jelit				Zapalenie okrzynicy (w tym rzekomboblaste zapalenie okrzynicy), biegunka krwotoczna, biegunka, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ¹	Świąd, uczucie pieczenia, przesuszenia, rumień, łuszczenie (Zgłaszane jako objawy w stopniu „łagodnym”) Częstość nawiązuje do danych z oceny tolerancji produktu, przeprowadzonej w trakcie badania klinicznego.	Zapalenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło	Wysypka rumieniowa, pogorszenie się trądziku.	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w miejscu podania*		Reakcje w miejscu podania, w tym odbarwienia skóry

¹ W miejscu podania. ² Na podstawie danych z badań przeprowadzonych po wprowadzeniu do obrotu stosowanego miejscowo żelu, zawierającego klindamycynę 10 mg/g i benzoulu nadlitenek 50 mg/g. Ze względu na to, że badania te obejmowały populację o nieokreślonej wielkości i ulegały wpływowi czynników wprowadzających w błąd, nie jest możliwe pewne oszacowanie częstotci ich występowania, jednak reakcje ogólnoustrojowe występują rzadko. ³ Dane z badań stosowanego miejscowo żelu, zawierającego klindamycynę 10 mg/g i benzoulu nadlitenek 50 mg/g. ⁴ Dane z badań stosowanej miejscowo pianki, zawierającej klindamycynę 10 mg/g. **Tolerancja miejscowa** W trakcie kluczowego badania klinicznego produktu leczniczego DUAC 10 mg/g + 30 mg/g, żel, wszyscy pacjenci zostali ocenieni ze względu na występowanie zaczerwienienia, przesuszenia, łuszczenia się, świądu oraz pieczenia i (lub) kłucia skóry. Odsetek pacjentów z objawami występującymi przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia oraz w 12 tygodniu leczenia, przedstawiono w poniższych tabelach:

Procent pacjentów w grupie stosującej DUAC 10 mg/g + 30 mg/g żel (N=327) z objawami pieczenia/klucia i swędzenia skóry (ocena pacjenta).

	Przed leczeniem (punkt początkowy)			Maksymalne w trakcie leczenia			Koniec leczenia (Tydzień 12)		
	Nieznaczące	Umiarkowane	Silne	Nieznaczące	Umiarkowane	Silne	Nieznaczące	Umiarkowane	Silne
Pieczenie/ Kłucie	15%	4%	0	20%	6%	1%	8%	2%	<1%
Swędzenie	28%	6%	1%	29%	9%	1%	17%	2%	0

Procent pacjentów w grupie stosującej DUAC 10 mg/g + 30 mg/g żel (N=327) z objawami przesuszenia, zaczerwienienia i łuszczenia się skóry (ocena badacza)

	Przed leczeniem (punkt początkowy)				Maksymalne w trakcie leczenia				Koniec leczenia (Tydzień 12)		
	Nieznaczące	Łagodne	Umiar-kowane	Ciężkie	Nieznaczące	Łagodne	Umiar-kowane	Ciężkie	Nieznaczące	Łagodne	Umiar-kowane
Przesuszenie	15%	2%	1%	0	24%	7%	2%	0	9%	1%	0
Zaczerwienie	19%	11%	5%	0	26%	13%	5%	<1%	19%	4%	2%
Łuszczenie	10%	2%	0	0	17%	3%	1%	0	4%	<1%	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndi@urpl.gov.pl **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd. Finisklin Business Park, Sligo Irlandia **NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ** 21569, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndi@urpl.gov.pl **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Styczeń 2015

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu <http://www.urpl.gov.pl/formulndi.asp> lub stronie głównej GSK - www.gsk.com.pl



Klindamycyna 1% i nadtlenek benzoilu 3%



Klindamycyna 1% i nadtlenek benzoilu 5%

Twoja ekspertyza może
odmienić ich twarz



Duac jest nazwą zastrzeżoną. Wydaje się z przepisu lekarza. Przed przepisaniem i zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Pełna Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz dalsze informacje o leku dostępne na życzenie pod adresem: GSK Commercial Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 53, 00-697 Warszawa, tel. 22 576 90 00, fax. 22 576 90 01, www.gsk.com.pl prowadzący reklamę na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego.

Referencje: 1. ChPL Duac 3%, 2. ChPL Duac 5%

Data przygotowania: 03.2016 PL/CBP/006/15(1)

Wskazanie:



Duac jest wskazany w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego o nasileniu lekkim do umiarkowanego, szczególnie w przypadku wystąpienia zmian zapalnych – u osób dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 lat^{1,2}

Dawkowanie:



Duac należy stosować raz na dobę wieczorem, na całą chorobowo zmienioną powierzchnię skóry^{1,2}

Dostępne stężenia:



Duac 5% → 5% stężenie nadtlenku benzoilu / 1% klindamycyna

Duac 3% → 3% stężenie nadtlenku benzoilu / 1% klindamycyna

Wielkość opakowania:



Duac 3% - Opakowanie 30g
Duac 5% - Opakowanie 30g

Charakterystyka produktu leczniczego Duac określa, że: bardzo częste i występujące w stopniu łagodnym działania niepożądane to: świąd, uczucie pieczenia, przesuszenia, rumień, łuszczenie; często raportowane działania niepożądane: ból głowy, zapalenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, ból w miejscu podania; ciężkie działania niepożądane: Reakcje alergiczne w tym zapalenie okrzężnicy, nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne