

Nowoczesne metody ogólnej
farmakoterapii w dermatologii.
Zastosowanie leczenia zewnętrznego
w dermatologii.



Materiały przygotowane dla studentów IV roku Wydziału Lekarskiego WUM

Katedra i Klinika Dermatologiczna WUM

Nowoczesne metody ogólnej farmakoterapii w dermatologii

Inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF)

Adalimumab

Etanercept

Infliksymbab (i.v.)



Golimumab

Certolizumab pegol *

Łuszczyca
Łuszczycowe zapalenie stawów
Ropnie mnogie pach
Łupież czerwony mieszkowy
Piodermia zgorzelinowa
Sarkoidoza
Zespół Sweeta

* nie przenika przez łożysko, może być stosowany w ciąży

Inhibitory interleukiny 12 (IL-12) oraz interleukiny 23 (IL-23)

Ustekinumab

IL-12, IL-23

Guselkumab

Ryzankizumab

IL-23

Tyldrakizumab

Łuszczyca

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łupież czerwony mieszkowy

Inhibitory interleukiny 17 (IL-17)

Sekukinumab

Iksekizumab

Brodalumab

Bimekizumab



Łuszczyca

Łuszczycowe zapalenie stawów

Ropnie mnogie pach

Łupież czerwony mieszkowy



**Przed
leczeniem
BSA 70%
PASI 26**



**Po 12
tygodniach
leczenia
adalimumabem
BSA 0%
PASI 0**



**Przed
leczeniem
BSA 100%**



**Po 4
tygodniach
leczenia
iksekizumabem
BSA 1%**



Przed leczeniem
PASI 18,2
BSA 12%

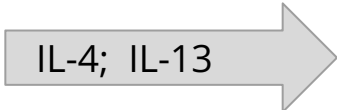


Po 16 tygodniach
leczenia guselkumabem
PASI 0 **BSA 0 %**

Inhibitory interleukiny 4 (IL-4)
oraz interleukiny 13 (IL-13)

Dupilumab

IL-4; IL-13



Atopowe zapalenie skóry



Tralokinumab

IL-13



Inhibitory interleukiny 6 (IL-6)

Tocilizumab



**Choroba śródmiąższowa płuc
w przebiegu twardziny układowej**

Zapalenia naczyń

Terapia skierowana przeciwko LIMFOCYTOM B

Rytuksymab

anty-CD20

Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe

Zapalenie naczyń

Twardzina układowa

Toczeń rumieniowaty układowy

Zapalenie skórno-mięśniowe

Belimumab

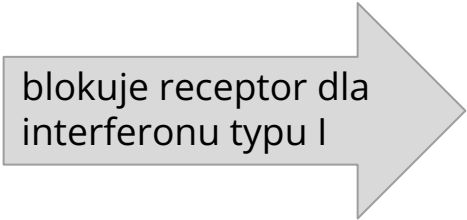
blokuje białko BLyS

Toczeń rumieniowaty układowy

Terapia skierowana przeciwko interferonom typu I

Anifrolumab

blokuje receptor dla
interferonu typu I



Toczeń rumieniowaty układowy



Leki blokujące immunoglobulinę E

Omalizumab



Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Pemfigoid pęcherzowy

Pokrzywki fizykalne

Obrzęk naczynioruchowy

Zespół hiper-IgE

Inhibitory kinazy białkowej BRAF

Dabrafenib



Wemurafenib

**Zaawansowany czerniak
(nieoperacyjny lub z przerzutami)
z mutacją genu BRAF V600**

**stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu
z inhibitorem kinaz MEK (kobimetynib)**

Leki blokujące punkty kontrolne w układzie immunologicznym

Ipilimumab

anty-CTLA-4

**Zaawansowany czerniak
(nieoperacyjny
lub z przerzutami)**

**Niwolumab
Pembrolizumab
Cemiplimab
Awelumab**

anty-PD-1

**czerniak - niwolumab, pembrolizumab
rak kolczystokomórkowy - cemiplimab
rak z komórek Merkla - awelumab**

Inhibitory szlaku sygnałowego Hedgehog (Hh)

Sonidegib

Wismodegib



**Miejscowo zaawansowany
rak podstawnokomórkowy,
który nie kwalifikuje się do operacji
chirurgicznej lub radioterapii**

**Rak podstawnokomórkowy z przerzutami
(wismodegib)**

Zespół Gorlina-Goltza

Inhibitory JAK

Baricytynib



Atopowe zapalenie skóry

Łysienie plackowate

Tofacytynib



Łuszczycowe zapalenie stawów

Łysienie plackowate

Liszaj płaski mieszkowy

Upadacytynib



Atopowe zapalenie skóry

Łuszczycowe zapalenie stawów

Dożylne immunoglobuliny (IVIg)

Oczyszczony wysokostężeniowy preparat ludzkich immunoglobulin (głównie klasy IgG), przygotowany z puli osocza od co najmniej 1000 dawców.

Blokują receptory Fc, hamują auto-przeciwciała, wiążą autoantygeny, neutralizują prozapalne cytokiny, zmniejszają aktywność dopełniacza, powodują apoptozę limfocytów B



Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe
Zapalenie skórno-mięśniowe
Zespoły twardzinopodobne
Toczeń rumieniowaty układowy
Zespół antyfosfolipidowy
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
Zapalenie naczyń
Zespół Stevensa-Johnsona/Toksyczna nekroliza naskórka

Zastosowanie leczenia zewnętrznego w dermatologii

Działanie leków stosowanych zewnętrznie zależy od:

- substancji czynnej
- podłoża
- częstotliwości stosowania leku
- wieku pacjenta (u dzieci większe uwodnienie skóry)
- lokalizacji zmian skórnych (obecność mieszków włosowych i gruczołów łojowych zwiększa wchłanianie)
- nieprawidłowości w obrębie warstwy rogowej (łuszczyca)
- stopnia uwodnienia i maceracji skóry (okluzja zwiększa penetrację leków miejscowych)

Podłoża dermatologiczne:

- **Maści** – jednofazowe preparaty, których płynny i stały składnik są wzajemnie rozproszone, mają silne właściwości okluzyjne
- **Kremy** – dwufazowe, zawierają warstwę lipofilną oraz wodną
- **Żele** – półstałe, przezroczyste substancje dobrze wiążące wodę
- **Papki** – zawiesiny ze składnikami stałymi; wymagają wstrząśnięcia przed użyciem
- **Pasty** – półstałe substancje zawierające 30-50% pudrów

Glikokortykosteroidy miejscowe - klasyfikacje:

- **Klasyfikacja europejska 4 klasy (I-IV):**
I najłagodniejsza, IV najsilniejsza
- **Klasyfikacja w USA 7 klas:**
7 najłagodniejsza, 1 najsilniejsza

Podstawą podziału jest test zwężenia naczyń (wazokonstrykcji) - im większy skurcz naczyń tym silniejsze działanie GKS

Klasyfikacja europejska:

I. Słabe glikokortykosteroidy

Hydrokortyzon 0,5%

Octan hydrokortyzonu 1,0%

Metylprednizolon 0,25%

Deksametazon 0,1–0,2%

Acetonid fluocinolonu 0,0025%

II. Średnio silne glikokortykosteroidy

Piwalan flumetazonu 0,02%

Benzoesan betametazonu 0,025%

Dezoksymetazon 0,05%

Dipropionian betametazonu 0,05%

Maślan hydrokortyzonu 0,1%

Acetonid triamcynolonu 0,04%

III. Silne glikokortykosteroidy

Acetonid flucynolonu 0,025%

Acetonid triamcinolonu 0,1%

Aceponian metyloprednizolonu 0,1%

Benzoesan betametazonu 0,25%

Dipropionian betametazonu 0,05%

Pirośluzan mometazonu 0,1%

IV. Bardzo silne glikokortykosteroidy

Propionian klobetazolu 0,05%

Acetonid fluocynolonu 0,2%

Halcynonin 0,1%

Klasyfikacja amerykańska:

- **Grupa I. Bardzo silne:** Propionian klobetazolu 0,05% krem, maść, **Dipropionian betametazonu 0,05% maść**
- **Grupa II. Silne:** **Dipropionian betametazonu 0,05% krem**, Halcynonid 0,1% krem, **Furoinian mometazonu 0,1% maść**, Dezoksymetazon 0,25% krem, maść, żel
- **Grupa III. Silne:** Amcynonid 0,1% krem, Flucynonid 0,05% krem, **Propionian flutikazonu 0,05% maść**, Walerianian betametazonu 0,025%, Dezoksymetazon 0,05% krem
- **Grupa IV. Średnio silne:** **Furoinian mometazonu 0,1% krem**, Acetonid triamcinolonu 0,1% krem, Acetonid fluocinolonu 0,0025% maść, Walerianian hydrokortyzonu 0,2% krem
- **Grupa V. Średnio silne:** **Propionian flutikazonu 0,05% krem**, Dipropionian betametazonu 0,01% płyn, Acetonid triamcinolonu 0,01% płyn, Acetonid fluocinolonu 0,025% krem, Maślan hydrokortyzonu 0,1% krem,
- **Grupa VI. Średnio silne:** Acetonid fluocinolonu 0,01% krem, płyn
- **Grupa VII. Słabe:** Preparaty zawierające 1% hydrokortyzon, deksametazon, flumetazon, metyloprednizolon

Klasyfikacja amerykańska:

- **Grupa I. Bardzo silne:** Propionian klobetazolu 0,05% krem, maść, **Dipropionian betametazonu 0,05% maść**
- **Grupa II. Średnio silne:** **Propionian betametazonu 0,05% krem**, Halcynonid 0,1% krem, **Propionian betametazonu 0,1% maść**, Dezoksymetazon 0,25% krem, maść, żel
- **Grupa III. Silne:** Amcynonid 0,05% krem, Flucynonid 0,05% krem, **Propionian flutikazonu 0,05% maść**, Walerianian 0,05%, Dezoksymetazon 0,05% krem
- **Grupa IV. Średnio silne:** **Furoinian mometazonu 0,05% krem**, Acetonid triamcinolonu 0,1% krem, Acetonid fluocinolonu 0,01% krem, Walerianian hydrokortyzonu 0,2% krem
- **Grupa V. Średnio silne:** **Propionian flutikazonu 0,05% krem**, **Propionian betametazonu 0,01% płyn**, Acetonid triamcinolonu 0,01% płyn, Acetonid fluocinolonu 0,025% krem, Maślan hydrokortyzonu 0,1% krem,
- **Grupa VI. Średnio silne:** Acetonid fluocinolonu 0,01% krem, płyn
- **Grupa VII. Słabe:** Preparaty zawierające 1% hydrokortyzon, deksametazon, flumetazon, metyloprednizolon

MAŚCI DZIAŁAJĄ SILNIEJ NIŻ KREMY

Metody leczenia zewnętrznymi GKS

KLASYCZNA
TERAPIA
CIĄGŁA



NAJPIERW SILNY GKS
NASTĘPNIE SŁABY GKS

TERAPIA
PRZERYWANA

NAPRZEMIENNA

TRZYDNIOWA

PULSOWA

WEEKENDOWA

Powikłania po zastosowaniu zewnętrznych GKS:

- zanik naskórka
- trądzik
- nadmierne owłosienie
- zanik skóry właściwej
- rozstępy
- plamica posterydowa
- hipopigmentacje
- rumień i teleangiektazje
- alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
- jaskra
- opóźnienie gojenia ran
- infekcje w miejscu stosowania
- zapalenie okołoustne

Ryzyko powikłań jest tym większe
im **mocniejszy** GKS został użyty

Aby zmniejszyć ryzyko powikłań należy
stosować GKS o **jak najmniejszej mocy**
przez **jak najkrótszy czas**

Jak wyliczyć ilość GKS potrzebną do leczenia określonej powierzchni ciała (BSA)*?

1 ręka = 1% BSA

(w odniesieniu do dłoniowej powierzchni ręki pacjenta)

*BSA - *body surface area*



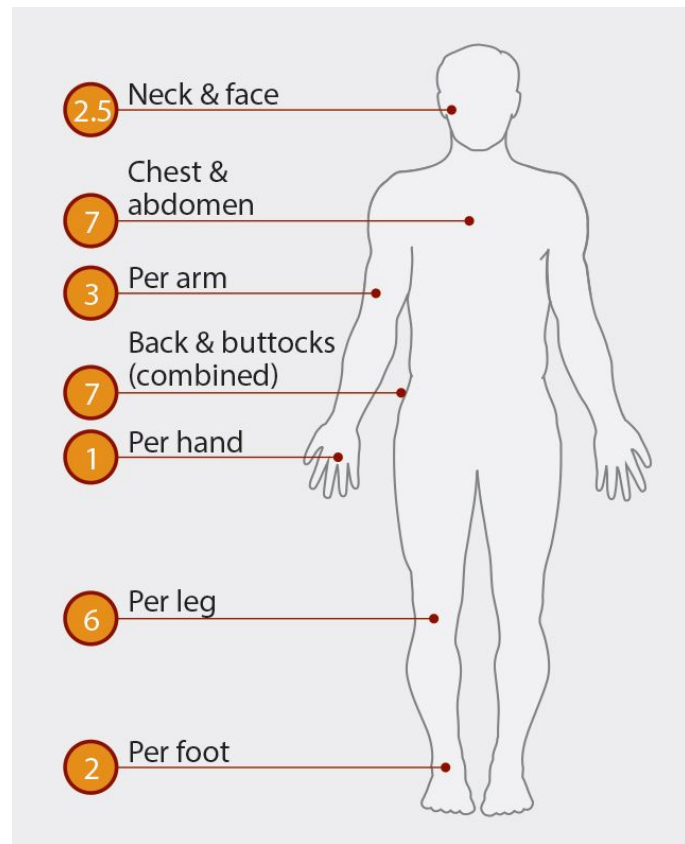
FTU – *fingertip unit*

- jednostka czubka palca dorosłej osoby
- około 500 mg kremu/maści, wyciśniętej przez końcówkę o średnicy 5 mm nakładanej od dystalnego fałdu skórniego do czubka palca wskazującego leczy 2% BSA



FTU – *finger tip unit*

- 1 FTU do leczenia palców, pow. dłoniowej ręki i grzbietu ręki
- 2 FTU – cała stopa
- 2,5 FTU – twarz i szyja
- 4 FTU – cała kończyna górna z ręką
- 7 FTU – przednia powierzchnia klatki piersiowej i brzucha lub pleców i pośladków
- 8 FTU – cała kończyna dolna ze stopą



Terapia zewnętrzna stosowana w leczeniu trądziku zwykłego

Miejscowe retinoidy

Działanie:

- pochodne witaminy A
- normalizacja rogowacenia
- zapobieganie tworzeniu się „czopów rogowych” w ujściach mieszków włosowych i w konsekwencji powstawaniu zaskórników

Dostępne preparaty:

izotretynoina tretynoina

adapalen tazaroten

retinaldehyd

Terapia zewnętrzna stosowana w leczeniu trądziku zwykłego

Nadtlenek benzoilu:

Mechanizm działania:

- właściwości antybakteryjne oraz komedolityczne
- powstanie wolnych rodników (ROS), które oddziałują na białka ściany komórkowej *Propionibacterium acnes*

Terapia zewnętrzna stosowana w leczeniu trądziku zwykłego

Kwas azelainowy:

Mechanizm działania:

- hamuje namnażanie bakterii biorących udział w powstawaniu trądziku zwyczajnego oraz ma działanie keratolityczne
- hamuje syntezę DNA i oddychanie komórkowe melanocytów – redukuje przebarwienia

Terapia zewnętrzna stosowana w leczeniu trądziku zwykłego

Miejscowe antybiotyki:

- redukują ilość bakterii
Propionibacterium acne
- zmniejszają stan zapalny

Dostępne formy:

- ertromycyna (2%) – maść, roztwór, żel
- klindamycyna (1%) – roztwór, żel
- kwas fusydowy (2%) – maść, krem

Terapia zewnętrzna stosowana w leczeniu trądziku zwykłego

Działania niepożądane preparatów miejscowych:

- odbarwienie włosów i ubrań (nadtlenek benzoilu)
- suchość skóry
- nadmierne złuszczenie naskórka
- świąd, pieczenie, rumień

Należy stosować
emolienty
w celu zmniejszenia
podrażnień

Terapia zewnętrzna stosowana w leczeniu trądziku zwykłego

- poprawa widoczna po około 2-3 miesiącach leczenia
- oceny skuteczności można dokonać najwcześniej po 8 tygodniach od rozpoczęcia terapii
- połączenie antybiotyków miejscowych z nadtlenkiem benzoilu zmniejsza ryzyko powstania antybiotykooporności szczepów *P. acnes*

Terapia zewnętrzna stosowana w leczeniu trądziku różowatym

- iwermektyna, permetryna
- metronidazol
- kwas azelainowy
- takrolimus, pimekrolimus
- brymonidyna (wybiórczy agonista receptora α_2 -adrenergicznego – redukuje rumień)

Leczenie rogowacenia słonecznego

- fotoprotekcja
- 5-fluorouracyl
- imikwimod
- diklofenak
- terapia fotodynamiczna (z kwasem 5-aminolewulinowym)
- metody zabiegowe (np. krioterapia)

Leczenie miejscowe w łuszczycy

- Podstawa leczenia zmian łuszczycowych o niewielkim nasileniu:

PASI \leq 10; BSA \leq 10 %; DLQI \leq 10;

- Resztkowe zmiany łuszczycowe po leczeniu ogólnym

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Na początku leczenia wskazane jest zastosowanie preparatów keratolitycznych zawierających:

**mocznik,
kwas salicylowy
lub siarkę**

w celu usunięcia
nawarstwionych łusek,
które utrudniają penetrację leków.



Leczenie miejscowe w łuszczycy

Pochodne witaminy D₃: kalcioptriol oraz takalcytol

- potwierdzona skuteczność
- dobre właściwości kosmetyczne
- wysoki profil bezpieczeństwa
- warto je kojarzyć z miejscowymi GKS z uwagi na działanie synergistyczne

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Miejscowe GKS o dużej i bardzo dużej sile działania:

- skuteczne, ale obarczone licznymi działaniami niepożądanymi!
- w chwili ich gwałtownego odstawienia może nastąpić szybki nawrót zmian łuszczycowych
- **reakcja z odbicia** (*rebound effect*) – w krótkim czasie po zaprzestaniu leczenia GKS następuje nawrót ognisk łuszczycowych, których nasilenie może być nawet większe niż przed leczeniem

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Preparaty złożone:

Dipropionian betametazonu + kalcypotriol

Dipropionian betametazonu + kwas salicyłowy

Korzyści:

- większa skuteczność
- lepsza tolerancja leczenia i łatwiejsza aplikacja
- lepszy *compliance*

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Inhibitory kalcyneuryny:

Takrolimus (maść, 0,03% i 0,1%)

Pimekrolimus (krem)

- Leczenie łuszczycy zlokalizowanej na twarzy
- Leczenie łuszczycy odwróconej
- Leczenie *off-label*

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Tazaroten

- jedyny miejscowy retinoid zarejestrowany do leczenia łuszczycy plackowatej
- w leczeniu łuszczycy paznokci
- alternatywna metoda leczenia
- nieco mniejsza skuteczność w porównaniu z innymi preparatami

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Cygnolina: stosujemy

- a) we wzrastających stężeniach od 0,1% do 2–3%
na 2–4 godziny
- b) od początku w wyższych stężeniach 0,5–3%
- c) w tzw. terapii minutowej tzn. w wysokim stężeniu, ale przez znacznie krótszy czas tzn. około 10–30 min

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Działania niepożądane cygnoliny:

- złe własności kosmetyczne
- przebarwienie skóry i odzieży
- zapach, który nie zawsze jest akceptowany przez pacjentów
- podrażnienia skóry
- nie można jej stosować w okolicach fałdów skóry, na twarz (ryzyko podrażnień spojówek) oraz w przypadku ostrych ognisk zapalnych łuszczycy plackowatej

Leczenie miejscowe w łuszczycy

Dziegcie

- potencjalne ryzyko kancerogenezy potwierdzone *in vitro* oraz na zwierzętach
- obserwacje u ludzi nie potwierdziły działania rakotwórczego
- w większości krajów wycofane z lecznictwa, bądź trudno dostępne

Miejscowe leki przeciwgrzybicze

- zazwyczaj skuteczne przy powierzchownych i ograniczonych infekcjach skóry gładkiej
- grzybica skóry owłosionej i paznokci **wymaga najczęściej ogólnego leczenia** przeciwgrzybiczego
- często stosowane w skojarzeniu z leczeniem ogólnym, szczególnie w grzybicy paznokci

Miejscowe leki przeciwgrzybicze

antyseptyki przeciwgrzybicze:

- kwas undecylenowy,
- 3% rezorcyna w roztworze spirytusowym stosowane, jako uzupełnienie podstawowej terapii

antybiotyki przeciwgrzybicze:

- nystatyna
- natamycyna

Miejscowe leki przeciwgrzybicze

chemioterapeutyki przeciwgrzybicze:

- fluoropirydyny
- leki imidazolowe (ketokonazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol, bifonazol, izokonazol, tiokonazol, chlormidazol, flutrimazol)
- alliloaminy (terbinafina, naftyfina)
- pochodne benzyloaminy
- pochodne morfoliny (amorolfina)
- pochodne tiokarbamidu
- pochodne pirydynonu (cyklopiroksolamina)