

Επιδερμικός φραγμός

Κατσαρού - Κάτσαρη Α.

Εργαστήριο Επιδερμικών Δοκιμασιών, Κέντρο Αναφοράς Επαγγελματιών Δερματοπαθολογικών, Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα

Περίληψη

Ο επιδερμικός φραγμός διαδραματίζει ένα σημαντικότατο προστατευτικό/αμυντικό ρόλο, για τον έλεγχο και ρύθμιση της απορρόφησης και διαδερμικής απώλειας νερού από το δέρμα. Η κερατίνη στοιβάδα αποτελείται από κύτταρα πλούσια σε πρωτεΐνες και πτωκά σε λιπίδια, που περιβάλλονται από μία συνεχώς εμπλουτιζόμενη με λιπίδια εξωκυττάρια ύλη, που διαμορφώνει την λειτουργικότητα του επιδερμικού φραγμού.

Epidermal Barrier

Katsarou - Katsari A.

Summary

The epidermal barrier is responsible for a very important protective function concerning the epidermal permeability and transepidermal water loss. Stratum corneum consists from corneocytes, lipid-depleted cells embedded in a continuous lipid-enriched extracellular matrix which mediate barrier function.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Κερατίνη στοιβάδα, μεσοκυττάρια λιπίδια, κερατίνες, κερατινοποίηση, αποκατάσταση φραγμού.

KEY WORDS • Stratum corneum, keratins, epidermal barrier

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιδερμίδα αποτελείται από στοιβάδες κυττάρων στερεά συνδεδεμένων μεταξύ τους. Όλα τα κύτταρα της επιδερμίδας προέρχονται από τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας, τα οποία διαφοροποιούμενα, μετακινούνται προς τις εξωτερικές στοιβάδες της επιδερμίδας.

Ο τελικός σκοπός της πορείας του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων της επιδερμίδας είναι ο σχηματισμός του επιδερμικού φραγμού.

Ο επιδερμικός φραγμός διαδραματίζει σημαντι-

κότατο προστατευτικό/αμυντικό ρόλο για τον έλεγχο και την ρύθμιση της απορρόφησης αλλά και τη ρύθμιση της διαδερμικής απώλειας νερού από το δέρμα.

Η διαδικασία της διαφοροποίησης που υφίστανται τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας κατά την μετακίνησή της, προς τα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας μέχρι την τελική νέκρωση και απόπτωσή τους, ονομάζεται κερατινοποίηση.¹ Κατά την πορεία της κερατινοποίησης λαμβάνουν χώρα αλλαγές μορφολογικές και χημικές στα κεράτινα κύτταρα, καθώς επίσης και μεταβολές ως προς την σύσταση του μεσοκυττάρου χώρου.²

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟΙΒΑΔΑΣ

Η διαβατότητα του επιδερμικού φραγμού εξαρτάται από την κερατίνη στοιβάδα. Η κερατίνη στοιβάδα αποτελείται από κύτταρα, πλούσια σε πρωτεΐνες και φτωχά σε λιπίδια, που περιβάλλονται από μια συνεχώς εμπλουτιζόμενη με λιπίδια εξωκυττάρια ύλη, οργανωμένη μέσα σε χαρακτηριστική πολυμεμβρανώδη δομή, που διαμορφώνει την λειτουργικότητα του φραγμού.³

Η κερατίνη στοιβάδα θεωρείται ένας λειτουργικός ιστός, που ο ρόλος του είναι αυτός του ρυθμιστή της διαδερμικής διέλευσης ουσιών. Ο P. Elias, πρώτος, πολύ παραστατικά την περιγράφει σαν ένα ετερογενές δι-διαμερισματικό μοντέλο, που παρομοιάζει με έναν τοίχο με τούβλα, όπου “τα τούβλα” (κύτταρα) πλούσια σε πρωτεΐνη, περικλείονται και συνδέονται στερεά με “το τσιμέντο” δηλαδή τα μεσοκυττάρια λιπίδια⁴ (Σχήμα 1).

Τα κύτταρα της επιδερμίδας από την βασική στοιβάδα κατα την πορεία τους προς την κερατίνη στοιβάδα, συνθέτουν ειδικές βασικές κερατίνες (K5 και K14) και υπερ-βασικές κερατίνες (K1 και K10) καθώς και πρωτεΐνες που συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη.⁵ Η κυτταρική μεμβράνη σχηματίζεται με την εναπόθεση και σύνδεση πρωτεϊνών, όπως η ινβολουκρίνη και ενβοπλακίνη, στην μεσοκυττάρια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, στο επίπεδο της ακανθωτής και κοκκώδης στοιβάδας και προστίθενται και οι πρωτεΐνες ελαφίνη και λoricρίνη. Η κυτταρική μεμβράνη και οι πρωτεΐνες που συνδέονται με αυτή, καλείται κυτταρικό περίβλημα.

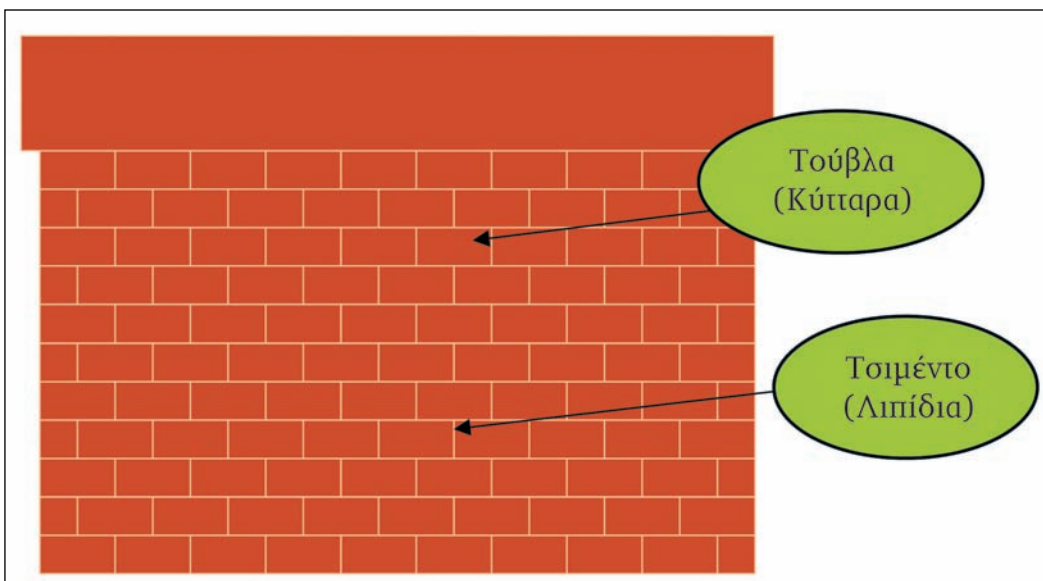
Ο ρόλος του κυτταρικού περιβλήματος δεν είναι απόλυτα γνωστός. Θεωρείται ότι χρησιμεύει σαν υπόβαθρο για τον προσανατολισμό των λιπιδίων του μεσοκυττάριου χώρου, ρυθμίζει την χημική και ενζυμική αντοχή της κερατίνης στοιβάδας και την απολέπισή της.⁶

Στην πορεία της κερατινοποίησης, οι πλούσιες σε φωσφολιπίδια κυτταρικές μεμβράνες, αντικαθίστανται από διπλοστοιβάδες με κεραμίδια και είναι ομοιοπολικά ενωμένες με την ινβολουκρίνη, την ενβοπλακίνη και περιπλακίνη στην εξωτερική επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών.⁷

Η λιπιδιακή σύνθεση, η απαιτούμενη για την λειτουργικότητα του φραγμού, λαμβάνει χώρα σε όλες της στοιβάδες των εμπύρνων κυττάρων της επιδερμίδας. Τα πρόσφατα συντιθέμενα λιπίδια διανέμονται και αποθηκεύονται στα μεμβρανώδη κοκκία (lamellar bodies) που γίνονται ορατά στα ανώτερα στρώματα της ακανθωτής και κυρίως στην κοκκώδη στοιβάδα.⁸

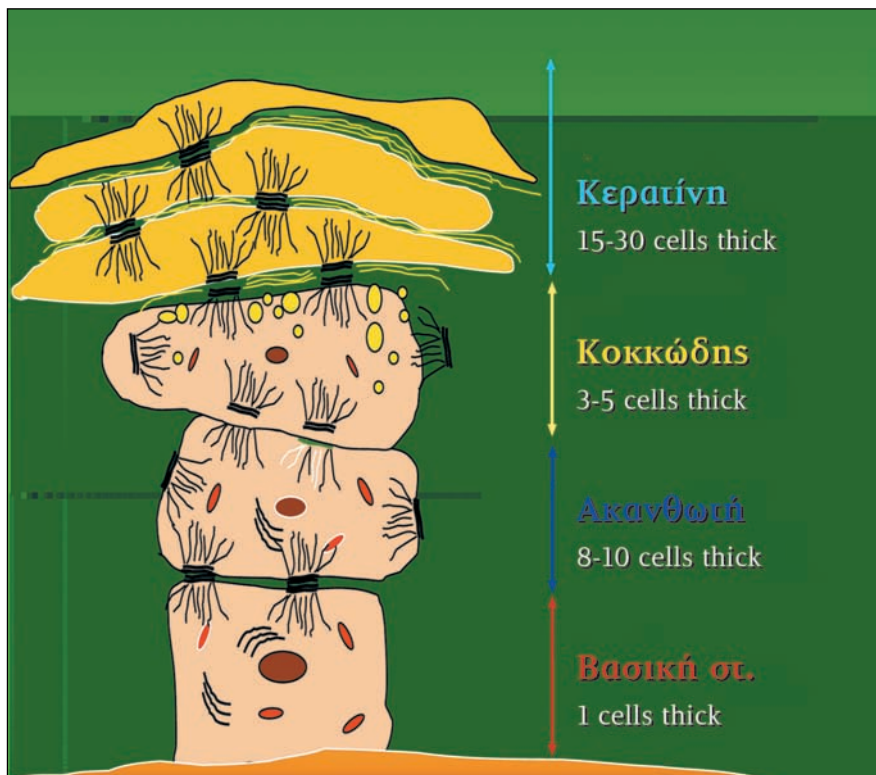
Στα ανώτερα στρώματα της κοκκώδους στοιβάδας, τα μεμβρανώδη κοκκία αυξάνονται σε αριθμό και αποβάλλουν με εξωκύτωση το περιεχόμενό τους στο μεσοκυττάριο χώρο της κερατίνης στοιβάδας. Ο χώρος αυτός γεμίζει με πολλαπλές σειρές λιπιδικών διπλοστοιβάδων, που έχουν παράλληλη διάταξη μεταξύ τους (Εικόνα 1).

Τα μεμβρανώδη κοκκία περιέχουν κυρίως χοληστερόλη, φωσφολιπίδια, γλυκοζυλκεραμίδια και υδρολυτικά ένζυμα που μετατρέπουν τα πρόσφατα εκκρινόμενα φωσφολιπίδια, γλυκοζυλκεραμίδια και σφιγγομυελίνες σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και κεραμίδια. Αυτές οι βιομηχανικές μετατροπές που ρυθ-



Σχήμα 1 – Η κερατίνη στοιβάδα μοιάζει σαν τοίχος με τούβλα.⁴

Εικόνα 1 – Σχηματική παράσταση των στοιβάδων της επιδερμίδας καθώς και των μεμβρανικών κοκκίων (lamellar bodies) που γίνονται ορατά στην κοκκώδη στοιβάδα.



μίζονται από το pH της κερατίνης στοιβάδας, προκαλούν σημαντικές αλλαγές στη δομή της μεμβράνης και συντελούν στη δημιουργία του επιδερμικού φραγμού (6). Επιπλέον τα μεμβρανώδη κοκκία απελευθερώνουν λιπιδικά ένζυμα υδρολυτικά, που απαιτούνται για την απολέπιση των κερατινοκυττάρων. Στο διάγραμμα 1 φαίνεται η αναλογία και μεταβολή των λιπιδίων του μεσοκυττάρου χώρου, από τη βασική στη κερατίνη στοιβάδα, κατά την κερατινοποίηση.

Όπως προαναφέρθηκε ο μεσοκυττάριος χώρος της κερατίνης στοιβάδας αποτελείται από πολλά λιπιδιακά υμένα, που προέρχονται από την αναδιάταξη του υλικού των μεμβρανικών κοκκίων. Οι μεμβράνες των κοκκίων αφού αδειάσουν το περιεχόμενό τους στο μεσοκυττάριο χώρο συνχωνεύονται με την κυτταρική μεμβράνη των κερατινοκυττάρων και αυτό δίνει την ικανότητα στην κερατίνη στοιβάδα να συγκρατεί ποσότητα νερού.⁹

Τα λιπίδια επομένως του μεσοκυττάρου χώρου είναι κυρίως κεραμίδια, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Τα κεραμίδια είναι το 45-50% σε βάρος, των λιπιδίων. Είναι υπεύθυνα για την σύνδεση των πολλαπλών παράλληλων υμενίων του μεσοκυτταρικού χώρου, λόγω δε της αμφιφιλικής δομής τους και της ιδιαίτερα μακράς αλύσου, τα κεραμίδια είναι πολύ σημαντικά για την λειτουργία του επιδερμικού

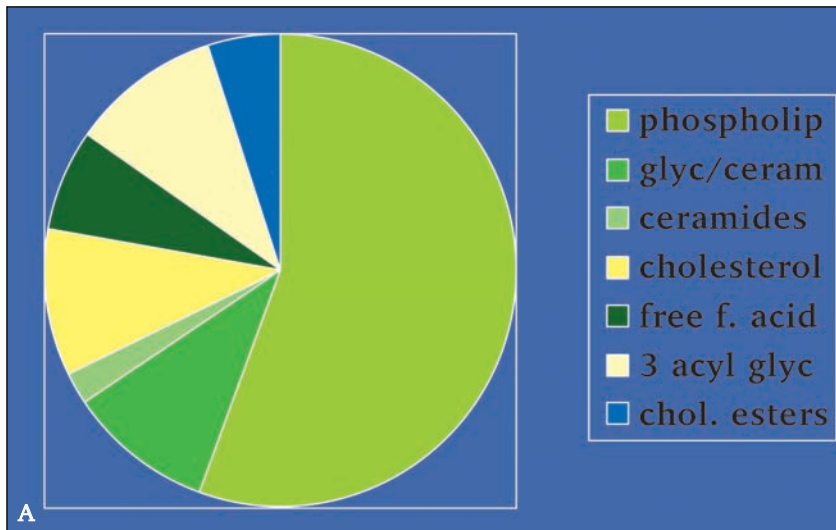
φραγμού. Ιδιαίτερα σημαντικά κεραμίδια για την διαβατότητα του φραγμού είναι τα μη-πολικά κεραμίδια 1 και 4, τα οποία περιέχουν λινελαϊκού οξύ (ω -hydroxyceramides - απαραίτητο λιπαρό οξύ).¹⁰ Η έλλειψη απαραίτητων λιπαρών οξέων, συνδέεται με εκσεσημασμένη ανωμαλία του επιδερμικού φραγμού.¹¹

Η συστηματική χορήγηση του λινελαϊκού οξέος, βάσει ορισμένων κλινικών μελετών, μπορεί να αποκαταστήσει την λειτουργία του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού.^{12,13} Σε άλλες όμως μελέτες δεν παρατηρήθηκε βελτίωση.¹⁴

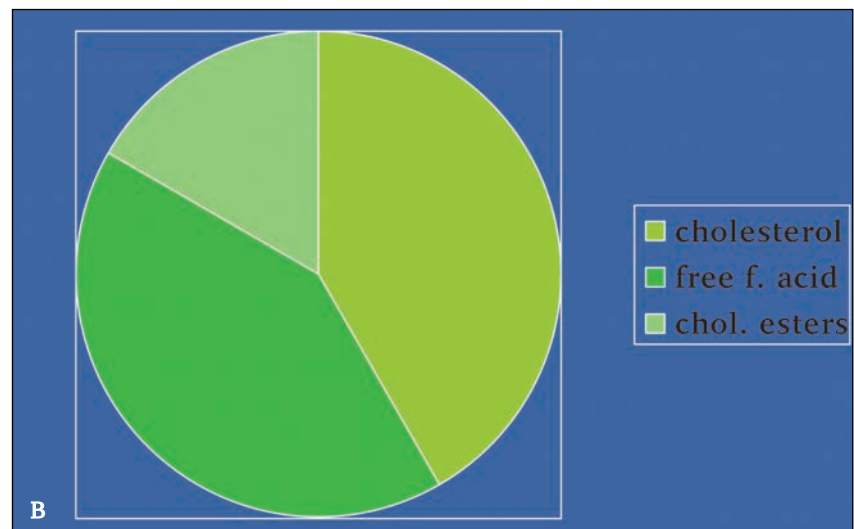
Τα ω -υδροξυκεραμίδια παράλληλα με τον ρόλο τους στην οργάνωση του εξωκυττάρου χώρου, μέρος από αυτά συνδέεται με την εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, όπου συνδέεται με την ινβολουκρίνη και άλλα πεπτίδια του κυτταρικού περιβάλλοντος και αποτελούν το λιπιδικό περίβλημα των κυττάρων (corneocyte-bound lipid envelope), που είναι απαραίτητο για την ομαλή εναπόθεση των εξωκυττάρων διπλοστοιβάδων και την συνοχή των κερατινοκυττάρων.¹⁵

Η ΔΙΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟΙΒΑΔΑΣ

Τα κύτταρα της κερατίνης στοιβάδας είναι τοπο-



Διάγραμμα 1 – Αναλογία λιπιδίων μεσοκυτταρίου χώρου στη βασική στοιβάδα (A) και στη κερατίνη στοιβάδα (B).



θετημένα σε κάθετες στήλες και έρχονται σε επαφή με τα γειτονικά, αλληλοκαλυπτόμενα μεταξύ τους.¹⁶ Η διάταξη αυτή προσομοιάζει με την περιγραφή του P. Elias σαν “τοίχος με τούβλα”.⁴

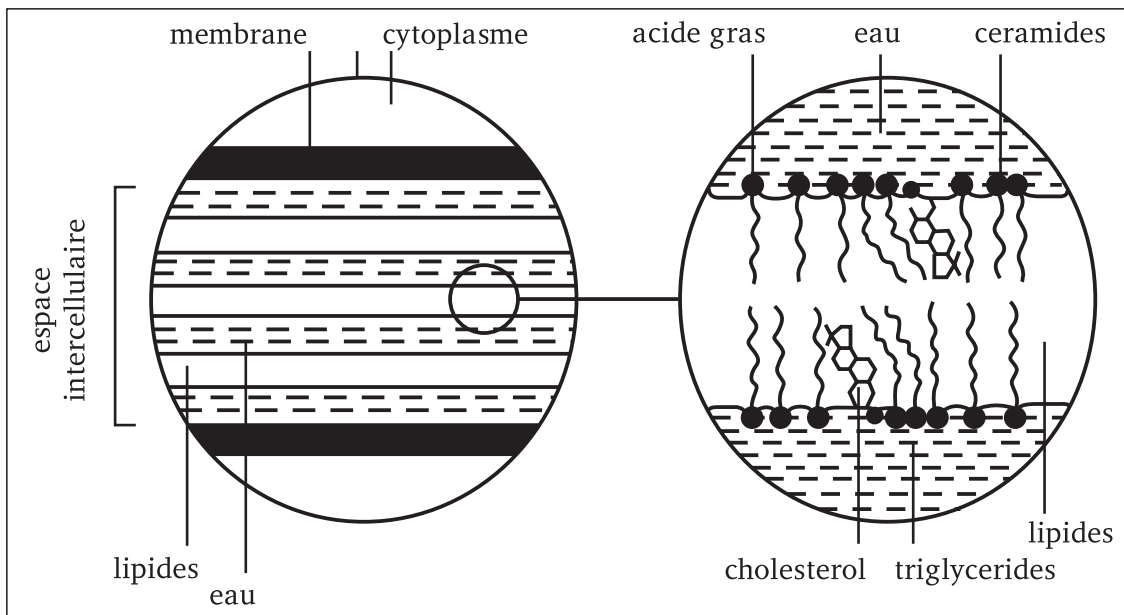
Η διατήρηση της τάξης των κυτταρικών στρώων εξαρτάται από το ρυθμό σχηματισμού και ωρίμανσης των νέων επιδερμικών κυττάρων.

Σημεία της επιδερμίδας από τα οποία λείπει η κυτταρική οργάνωση, είναι επιφάνειες που εκτείθενται και δοκιμάζονται συχνά από εξωτερικούς παράγοντες, όπως η επιδερμίδα παλαμών και αγκώνων. Στα σημεία αυτά ανατρέπεται η κυτταρική οργάνωση για λόγους βελτίωσης της κυτταρικής συνοχής. Πάντως έχει βρεθεί πως, σημεία της επιδερμίδας που δεν παρουσιάζουν καμία κυτταρική οργάνωση (παλάμες, πέλματα) εμφανίζουν τη μέγιστη διαπερατότητα στο νερό.^{17,18}

ΕΠΑΝΑΡΘΩΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

Η επιδερμίδα είναι πολύ ενεργό σημείο σύνθεσης λιπιδίων, τα οποία δεν επηρεάζονται από το επίπεδο των κυκλοφορούντων λιπιδίων. Η σύνθεση τους καθορίζεται όμως από την κατάσταση του επιδερμικού φραγμού.^{19,20} Βλαπτική επίδραση στην επιδερμίδα οδηγεί σε διαταραχή του δερματικού φραγμού. Αυτό προκαλεί άμεση επανορθωτική απάντηση που οδηγεί σε ομαλοποίηση και αποκατάσταση του φραγμού, σε διάστημα ωρών ή ημερών ανάλογα με την βλάβη.^{19,20}

Η αποκατάσταση των λιπιδίων της κερατίνης στοιβάδας, οδηγείται από μια μεταβολική απάντηση της υποκειμένης από τη βλάβη επιδερμίδας²¹



Εικόνα 2 – Κερατίνη στοιβάδα. Διπλοστοιβάδες και λιπίδια μεσοκυττάρου διαστήματος, εναλλαγή νερού και λιπιδίων.

- α. Η αρχική απάντηση είναι η έκκριση των λιπιδίων από τα μεμβρανώδη κοκκία (lamelous bodies) που είναι ήδη έτοιμα στο ανώτερο τμήμα της κοκκώδους στοιβάδας. Αυτό γίνεται σε 30' από τη στιγμή της βλάβης.²²
- β. Άυξηση της σύνθεσης χοληστερόλης και λιπαρών οξέων σε 30' - 4 ώρες.²³
- γ. Άυξηση σύνθεσης κεραμιδίων σε 6-9 ώρες.

Τα ανωτέρω ρυθμίζονται με την ταυτόχρονη αυξημένη δραστηριότητα των αναγκαίων ενζύμων για την σύνθεση και αύξηση του επίπεδου του mRNA για τα ίδια ένζυμα και ενεργοποίηση της φωσφορυλίωσης.²³

Η διανομή των κεραμιδιών είναι αποτέλεσμα σύνθεσης, αλλά και υδρόλυσης των γλυκοσυλ-κεραμιδίων και σφιγγομυελινών με την δράση των ενζύμων και συμβαίνει κυρίως μετά 1 ώρα από τη διαταραχή/βλάβη του φραγμού.²⁴ Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται τα πρόδρομα κεραμίδια 2 και 5 αλλά όχι άλλα κεραμίδια, συμπεριλαμβανομένων και των ω-υδροξυ κεραμιδίων, που δεν προέρχονται από τις σφιγγομυελίνες.²⁵

- δ. 16 ώρες μετά τη βλάβη του επιδερμικού φραγμού, αυξάνεται η σύνθεση DNA καθώς και οι κερατίνες K6, K16, K17, και K1 και K10.²⁶

Παράλληλα η έκφραση της ινβολουκρίνης κατά τη φάση της διαταραχής του επιδερμικού φραγμού εκτείνεται μέχρι την κάτω μοίρα της ακανθωτής στοιβάδας, ενώ φυσιολογικά περιορίζεται στην κοκκώδη στοιβάδα και άνω μοίρα της ακανθωτής.⁵

Παρατηρείται αύξηση των κυττάρων του Langerhans στα σημεία διαταραχής της διαβατότητας του επιδερμικού φραγμού, που φαίνεται είναι σημαντική για τον περιορισμό της εισόδου επιβλαβών παραγόντων του περιβάλλοντος.²⁸

Τα ιόντα Ca^{++} και K^+ είναι επίσης σημαντικά για την αποκατάσταση του διαταραγμένου φραγμού. Φαίνεται ότι ρυθμίζουν την εξωκύτωση των μεμβρανωδών κοκκίων από την κοκκώδη στοιβάδα.²⁹

Τέλος αρκετές κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες (TNF, GM-CSF και IL-1α/β), που παράγονται από τα κερατινοκύτταρα, αυξάνονται μετά από διαταραχή του επιδερμικού φραγμού.³⁰

Η διατήρηση της ακεραιότητας του φραγμού της κερατίνης στοιβάδας, είναι συνυφασμένη με την φυσιολογική λειτουργία του δέρματος. Οι άμεσοι και πολύπλευροι επανορθωτικοί μηχανισμοί της επιδερμίδας, επιβεβαιώνουν την αναγκαιότητα αυτή. Είναι πολύ βασικό να προσπαθήσουμε να έχουμε την μικρότερη συχνότητα διαταραχής του φραγμού. Αν αυτό δεν το κατορθώσουμε, τότε κλινικά θα έχουμε την εικόνα της χρόνιας ερεθιστικής δερματίτιδας.

Η εγκατάσταση της χρόνιας διαταραχής του επιδερμικού φραγμού, εξαρτάται από την ισορροπία του αθροίσματος όλων των επιβλαβών εξωτερικών παραγόντων (εργασιακών και οικιακών ερεθισμών, χαμηλής υγρασίας και υψηλής θερμοκρασίας) και των ενδογενών παραγόντων, που ρυθμίζουν την επανορθωτική ικανότητα της αποκατάστασης του φραγμού.³⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Matoltsy AG. Keratinization. *J Invest Dermatol* 1976; 67:20-25.
- Elias PM. Epidermal lipids, barrier function and desquamation. *J Invest Dermatol* 80: 044s- 049s, 1983.
- Elias PM, Menon GK. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res* 1991; 24:1-26.
- Elias PM, Feingold KR, Menon GK, Grayson S, Williams ML, Grubauer G. The stratum corneum two-compartment model and its functional implications. *Pharmacol skin*, vol 1 pp. 1-9 Karger-Basel, 1987.
- Ekanayake-Mudiyanselage S, Aschauer H, Schmook FP, Jensen JM, Meingassner JG, Proksch E. Expression of epidermal keratins and the cornified envelope protein involucrin is influenced by permeability barrier disruption. *J Invest Dermatol* 1998; 111:517-523.
- Bowser PA, White RJ. Isolation, barrier properties and lipid analysis of stratum corneum, a discrete region of the stratum corneum. *Brit J Dermatol* 1985; 112:1-14.
- Komuves LG, Hanley K, Lefevre AM, Man MQ, Ng DC, Bikle DD, Williams ML, Elias PM, Auwerx J, Feingold KR. Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo. *J Invest Dermatol* 2000; 115:353-360.
- Proksch E, Elias PM. Epidermal barrier in Atopic Dermatitis. In *Atopic Dermatitis*. Edited by Thomas Bieber and Donald YM Leung. Marcel Dekker, Inc. New York-Basel. 2002; 123-143.
- Elias PM, Grayson S, Lampe MA, Williams ML, Brown BE. The intercorneocyte space. In *Stratum corneum*. Marks R, Plewing G (editors) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1983.
- Wertz PW, Swartzendruber DC, Abraham W, Madison KC, Downing DT. Essential fatty acids and epidermal integrity. *Arch Dermatol* 1987; 123:1381-1384.
- Elias PM, Brown BE. The mammalian cutaneous permeability barrier: Defective barrier function in essential fatty acid deficiency correlates with abnormal lipid deposition. *Lab Invest* 1978; 39:574-583.
- Henz BM, Jablonska S, van de Kerkhof PC, Stingl G, Blaszczyk M, Vandervalk PG, Veenhuizen R, Muggli R, Raederstorff D. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999; 140:685-688.
- Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J et al. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J Dermatol* 1989; 121:75-90.
- Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet* 1993; 342:564.
- Wertz PW, Swartzendruber DC, Kitko DJ, Madison KC, Downing DT. The role of corneocyte lipid envelopes in cohesion of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1989; 93:169-172.
- Mackenzie K. The cellular architecture of the stratum corneum. In *Stratum corneum*. Marks R. Plewing G (editors) Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1983.
- King CS, Barton SP, Nicholls S, Marks R. The change of properties of the stratum corneum as a function of depth. *Br J Dermatol* 1979; 100:165-172.
- Chen YL, Wedmann TS. Human stratum corneum lipids have a distorted orthorhombic packing at the surface of the cohesive failure. *J Invest Dermatol* 1996; 107:15-19.
- Elias PM, Ansel JC, Woods LC, Feingold KR. Signalling network in barrier homeostasis the mystery widens. *Arch Dermatol* 1996; 132:1505-1506.
- Feingold KR. The regulation and role of epidermal lipid synthesis. *Adv Lipid Res* 1991; 24:57-82.
- Grubauer G, Elias PM, Feingold KR. Trans-epidermal water loss: the signal for recovery of barrier structure and function. *J Lipid Res* 1989; 30:323-334.
- Menon GK, Feingold KR, Elias PM. Lamellar body secretory response to barrier disruption. *J Invest Dermatol* 1992; 98:279-289.
- Grubauer G, Feingold KR, Elias PM. The relationship of epidermal lipogenesis to cutaneous barrier function. *J Lipid Res* 1987; 28:746-752.
- Jensen JM, Schutze S, Forl M, Kronke M, Proksch E. Roles for tumor necrosis factor receptor p55 and sphingomyelinase in repairing the cutaneous permeability barrier. *J Clin Invest* 1999; 104:1761-1770.
- Uchida Y, Hara M, Nishio H, Sidrauskas E, Inone S, Otsuka F, Suzuki A, Elias PM, Holleran WM, Hamanaka S. Epidermal sphingomyelins are precursors for selected stratum corneum ceramides. *J Lipid Res* 2000; 41:2071-2082.
- Proksch E, Feingold KR, Mao-Quiang M, Elias PM. Barrier function regulates epidermal DNA-synthesis. *J Clin Invest* 1991; 87:1668-1673.
- Proksch E, Brasch J, Sterry W. Integrity of the permeability barrier regulates epidermal Langerhans cell density. *Br J Dermatol* 1996; 134:630-638.
- Nishijima T, Tokura Y, Imokawa G, Seo N, Furukawa F, Takigawa M. Altered permeability and disordered cutaneous immunoregulatory function in mice with acute barrier disruption. *J Invest Dermatol* 1997; 109:175-182.
- Mauro T, Bench G, Sidders-Haddad E, Feingold KR, Elias PM, Cullander C. Acute barrier perturbation abolishes the Ca²⁺ and K⁺ gradients in murine epidermis: quantitative measurement using PIXE. *J Invest Dermatol* 1998; 111:1198-1201.
- Tupker RA. Prediction of irritancy in the human skin irritancy model and occupational setting. *Contact Dermatitis* 2003; 49:61-69.

Αλληλογραφία: Κατσαρού - Κάτσαρη Α.

Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: alkats.duoa@yahoo.gr



Nadixa[®]

Nadifloxacin



η ΥΠΕΡΟΧΗ της ΚΙΝΟΛΟΝΗΣ στην ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΚΜΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Nadixa 1% κρέμα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1 g κρέμας περιέχει 10 mg nadifloxacin. Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κρέμα. Λευκή έως υπόλευκη υδρόφιλη κρέμα, χωρίς ιδιόζουσα οσμή. **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Για την τοπική θεραπεία ήπιων έως μέτριων φλεγμονωδών μορφών κοινής ακμής (βλαυδοφλυκτανιδώδη ακμή, βαθμού I-II). **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Ένα λεπτό στρώμα κρέμας Nadixa θα πρέπει να επαλείφεται στις περιοχές που εκδηλώνεται ακμή δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ πριν την κατάρκωση, αφού πρώτα καθαριστεί και στεγνωθεί προσεκτικά η πάσχουσα περιοχή. Απαιτείται προσοχή για την αποφυγή επαφής της κρέμας με τα μάτια και τα χείλη (βλέπε παρ. 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση"). Για να αποφευχθεί η επιμολύνσεις, η κρέμα Nadixa θα πρέπει να εφαρμόζεται με ένα τολύμιο βάμβακος. Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται γενικά με κλειστή επίδεση. Η θεραπεία με κρέμα Nadixa θα πρέπει να εφαρμόζεται για διάστημα μέχρι 8 (οκτώ) εβδομάδες. Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 14 ετών. **4.3. Αντενδείξεις:** Η κρέμα Nadixa αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη nadifloxacin ή σε οποιοδήποτε έκδοχο του προϊόντος. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κρέμας Nadixa δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών. Συνεπώς η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς αυτής της ηλικίας. Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της κρέμας με τα μάτια ή με άλλους βλεννογόνους. Εάν η Nadixa έρθει σε επαφή με τα μάτια ή με βλεννογόνους τότε πρέπει να ξεπλυθεί άμεσα με ζεστό νερό. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά την εφαρμογή της κρέμας ώστε να αποφεύγεται η εκ λάθους εφαρμογή σε άλλες περιοχές. Κατά τη θεραπεία με κινολόνες που χορηγούνται συστηματικά έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις φωτοευαισθησίας. Ενώ σε αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους η δραστική ουσία nadifloxacin δεν έχει δείξει δυναμικό φωτοτοξικότητας ή φωτοαλλεργίας, η βάση της κρέμας ενδέχεται να αυξήσει την φωτοευαισθησία. Επίσης δεν υπάρχουν στοιχεία για την παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως ή σε τεχνητό υπεριώδες (UV) φως με παράλληλη χρήση της κρέμας Nadixa. Συνεπώς τα άτομα που χρησιμοποιούν την κρέμα Nadixa θα πρέπει ως θέμα αρχής να αποφεύγουν κάθε έκθεση στην τεχνητή ακτινοβολία UV (λάμπες UV, τεχνητό μωύρισμα/solarium) και όποτε είναι δυνατόν την έκθεση στο ηλιακό φως. Εάν παρουσιασθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εκδηλούμενες ως κνησμός, ερύθημα, βλατίδες, φουσαλιές) ή σοβαρός ερεθισμός, πρέπει να διακοπεί η χρήση του φαρμάκου. Το προϊόν δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε τραυματισμένο δέρμα (κόψιμο, γδάρισμα). Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια της ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμάκων κατά της ακμής (π.χ. υπεροξειδίου του βενζολίου), και συνεπώς η κρέμα Nadixa πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία κατά της ακμής. Η κρέμα Nadixa περιέχει: στεατυλική αλκοόλη και κητυλική αλκοόλη, που μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής) και χλωριούχο βενζαλκόνιο το οποίο μπορεί να είναι ερεθιστικό και μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Η απορρόφηση της nadifloxacin μετά την εφαρμογή της κρέμας Nadixa στο ανθρώπινο δέρμα είναι πολύ χαμηλή (βλέπε παρ. 5.2 "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες") και συνεπώς είναι απίθανο να υπάρξει αλληλεπίδραση με συστηματικά συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα συστηματικών χορηγούμενων φαρμάκων επηρεάζεται από την τοπική χρήση της κρέμας Nadixa. Η κρέμα Nadixa μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό και συνεπώς, η συγχρήση προϊόντων απολέπισης, στυπτικών καθαριστικών ή προϊόντων που περιέχουν ερεθιστικές ουσίες, όπως αρωματικές ή αλκοολικές ουσίες, ενδέχεται να αυξημένο δερματικό ερεθισμό. **4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία κλινικών μελετών για κύσεις κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκε κρέμα Nadixa. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεση ή έμμεση επιβλαβή δράση όσον αφορά στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την μεταγεννητική ανάπτυξη του νεογνού (βλέπε παρ. 5.3). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την συστηματική χρήση της σε εγκύους γυναίκες. Η nadifloxacin είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και συνεπώς η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει οι γυναίκες που θηλάζουν να επαλείφουν την κρέμα Nadixa στο στήθος τους. **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Ούτε το φαρμακοδυναμικό προφίλ ούτε η κλινική εμπειρία υποδεικνύουν κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή το χειρισμό μηχανημάτων. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κλινικές μελέτες: Οι πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε κλινικές μελέτες ήταν κνησμός (>1,8%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται πιο συχνά με την κρέμα nadifloxacin και αναφέρθηκε πιο πιθανά σχετιζόμενα με το φάρμακο αναγράφονται κατωτέρω. Οι συχνότερες αντιστοιχούν σε: Πολύ συχνές:>1/10. Συνχές:>1/100, ≤1/10. Όχι συχνές:>1/1.000, ≤1/100. Σπάνιες:>1/10.000, ≤1/1.000. Πολύ σπάνιες:≤1/10.000 συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές: κνησμός. Όχι συχνές: βλατίδες, ηροδερμία, δερματίτιδα εξ επαφής, ερεθισμός του δέρματος, καύσος δέρματος, Αγγειακές διαταραχές: Όχι συχνές: έξαψη. Μετεγκριτικά στοιχεία: Μεμονωμένες αναφορές: ερύθημα, κνίδωση, και υπόχρωση του δέρματος. **4.9. Υπερδοσολογία:** Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, αλλά προορίζεται μόνο για χρήση επί του δέρματος. Δεν επιτυγχάνονται καλύτερα ή γρηγορότερα αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί έντονη ερυθρότητα ή δυσανεξία. Η από του στόματος χορήγηση nadifloxacin σε ποντίκια και αρουραίου έδειξε ότι έχει πολύ μικρή οξεία τοξικότητα, με ελάχιστες θανατηφόρες δόσεις να υπερβαίνουν τα 5000 mg/kg βάρους σώματος. Ωστόσο, σε περίπτωση τυχαίας λήψης από του στόματος θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εφαρμογής κατάλληλης μεθόδου κένωσης του στομάχου, εκτός εάν η ποσότητα της κρέμας Nadixa που ελήφθη είναι μικρή. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Σκεύασμα κατά των μολύνσεων για τοπική θεραπεία καθορισμένων μορφών ακμής. Κωδικός ATC: D10 AF. Η nadifloxacin είναι μία συνθετική βακτηριοκτόνος κινολόνη με ευρύ φάσμα αναβακτηριακή δράση κατά αερόβιων Gram-θετικών, Gram-αρνητικών και αναερόβιων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των *Propionibacterium acnes* και *Staphylococcus epidermidis*. Η nadifloxacin έδειξε έντονη αναβακτηριακή δράση κατά των ανθεκτικών έναντι της μεθικιλίνης στελεχών *Staphylococcus aureus* (MRSA) με ισχύ παρόμοια με αυτή κατά των ευαίσθητων σε μεθικιλίνη στελεχών *Staphylococcus aureus* (MSSA). Το φάρμακο έχει επίσης αποδειχθεί δραστικό και σε στελέχη MRSA ανθεκτικά σε θεραπεία με κινολόνες, που έχουν εμφανισθεί πρόσφατα. Η nadifloxacin δεν έχει δείξει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες νέες κινολόνες. Η βακτηριοκτόνος δράση της nadifloxacin είναι αποτέλεσμα της αναστολής του ενζύμου DNA γυράσης (τοποϊσομεράση II) και τοποϊσομεράσης IV των βακτηρίων. Αυτά τα ένζυμα είναι απαραίτητα για την αναγραφή, μεταγραφή και επιδιόρθωση του DNA των βακτηρίων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των θυλακίων σε ασθενείς με ακμή που επλήχθηκαν για κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η κρέμα Nadifloxacin μειώνει σημαντικά τον αριθμό των στελεχών *Propionibacterium acnes* και άλλων μικροοργανισμών στα θυλάκια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε βάση κρέμας (εικονικό φάρμακο). **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Δεν είναι γνωστό η ακριβής έκταση της απορρόφησης της nadifloxacin μετά την εφαρμογή της κρέμας σε δέρμα με ακμή, αλλά είναι γνωστό ότι δεν απορροφάται πλήρως. Μία μεμονωμένη δόση των 10 g κρέμας nadifloxacin 1% που επαλείφεται σε υγιές δέρμα στην ράχη ανθρώπου οδήγησε σε μέση συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 0,54 ng/ml, και μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα με μέση ημιπερίοδο ζωής 12,7 ωρών. Η σταθεροποιημένη κατάσταση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα επιτυγχάνεται την 5η ημέρα της μελέτης επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε φυσιολογικούς υγιείς ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκαν 5 g κρέμας nadifloxacin 1% δύο φορές την ημέρα για περίοδο επτά ημερών. Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 1,34 ng/ml επιτεύχθηκε 8 ώρες μετά την τελευταία δόση. Η μέση ανάκτηση στα ούρα σε περίοδο 192 ωρών ήταν το 0,013% της χορηγηθείσας δόσης nadifloxacin. Ο βαθμός απορρόφησης εξαρτάται από την παρουσία ακεράιας κεράτινης στοιβάδας. Σε ασθενείς που έχουν ακμή, η διαδερμική απορρόφηση της nadifloxacin παρατηρήθηκε να αυξάνεται συγκριτικά με αυτή των ατόμων με υγιές δέρμα. Η μέση τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα κυμαίνεται μεταξύ 1 και 3 ng/ml. Μετά την απορρόφηση, η αμετάβλητη nadifloxacin και οι μεταβολίτες της ανευρέθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα. Ο μεταβολισμός περιλαμβάνει διαδικασίες οξειδωτικής και σύζευξης. Η κατανομή μετά την συστηματική απορρόφηση είναι ομοιογενής και ταχεία, αλλά τα επίπεδα στους ιστούς ελαττώνονται γρήγορα και δεν υποδεικνύουν ότι η συσσώρευση αποτελεί πρόβλημα. **5.3. Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας:** Προκλινικά στοιχεία δεν δείχνουν κάποια ιδιαίτερη βλάβη στους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη δόση, δυναμικού καρκινογένεσης και φωτοκαρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή. Μελέτες δερματικής τοξικότητας έδειξαν ότι έχει μικρό δυναμικό ερεθισμού του δέρματος, χωρίς όμως ενδείξεις αντιδράσεων καθυστερημένης υπερευαισθησίας, φωτοτοξικότητας ή φωτο-αλλεργίας. Έχει αποδειχθεί ότι η κρέμα nadifloxacin ερεθίζει λίγο τα μάτια των κουνελιών. Ο ερεθισμός αυτός ανακουφίζεται με την έκπλυση των ματιών με ζεστό νερό μετά την εφαρμογή. Παρόλο που είναι γνωστό ότι οι συστηματικά χορηγούμενες κινολόνες προκαλούν βλάβες στους χόνδρους νεαρών ζώων, δεν υπάρχουν στοιχεία δυναμικού αρθροτοξικότητας κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων nadifloxacin σε νεαρά σκυλιά, που αντιπροσωπεύουν ένα ιδιαίτερος εύλωτο είδος. Όμοια με άλλες φλουοροκινολόνες η nadifloxacin έχει αποδειχθεί ότι είναι γονιδοτοξική in vitro. Η γονιδοτοξική επίδραση της μάλλον βασίζεται στην αναστολή των τοποϊσομεράσεων στα κύτταρα των θηλαστικών. Οι θεραπευτικές δόσεις δεν φθάνουν τις γονιδοτοξικές συγκεντρώσεις. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. 6.1. Κατάλογος εκδόχων:** White soft paraffin, light liquid paraffin, stearyl alcohol, cetyl alcohol, Ceteth 5, Ceteth 20, sodium hydroxide, glycerol, diethanolamine, edetate disodium, benzalkonium chloride and purified water. **6.2. Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή. **6.3. Διάρκεια ζωής:** Σωληνάρια που περιέχουν 10 g, 20 g, 25 g, 30 g και 50 g: 3 έτη. Σωληνάρια που περιέχουν 5 g (μόνο ως δείγμα): 18 μήνες. **6.4. Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη:** Καμία ιδιαίτερη προφύλαξη. **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Εύκαμπτα σωληνάρια αλουμινίου επικαλυμμένα εσωτερικά με εποξ-φαινολική ρητίνη, με βιδωτό πόμα πολυπροπυλενίου. Η Nadixa διατίθεται σε σωληνάρια που περιέχουν 5 g (μόνο ως δείγμα), 10 g, 20 g, 25 g, 30 g και 50 g κρέμας. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6. Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης:** Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Δικαιούχος σήματος: FERRER-INTERNACIONAL, S.A. Gran Via Carlos III, 94 08028 Barcelona (Spain). Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: FERRER-GALENICA A.E. Αχιλλώνος 2, 104 37 Αθήνα, τηλ. 2105281700. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 38896/05/9-10-2006