

Medziodborová spolupráca v manažmente pacienta s hidradenitis suppurativa

MUDr. Barbara Ivanková, MBA¹, MUDr. Jana Šimonová, PhD.², MPH, MUDr. Matúš Baran, MBA, MPH⁴, MUDr. Andrej Figula³, MUDr. Veronika Kováčová⁴, MUDr. Natália Humeníková, MSc⁴, MUDr. Mária Tokárová, MSc⁴, MUDr. Tomáš Kampe, PhD., MPH¹, doc. MUDr. Janette Baloghová, PhD.¹

¹Klinika dermatovenerológie, UN L. Pasteura a UPJŠ LF, Košice

²Algeziologická ambulancia, I. KAIM UN L. Pasteura a UPJŠ LF, Košice

³I. psychiatrická klinika, UN L. Pasteura a UPJŠ LF, Košice

⁴Oddelenie plastickej chirurgie, FNŠP. J. A. Reimana, Prešov

Hidradenitis suppurativa je imunologicky mediované chronické zápalové ochorenie s tvorbou zápalových nódóz, abscesov a secerujúcich fistúl v mieste kožných zhybov, kde sa vyskytujú terminálne vlasy a apokrinné žľazy. Predilekčná lokalizácia je u žien v axilárnej a submamárnej oblasti, u mužov prevažuje genitoanálna lokalizácia. Charakter a priebeh ochorenia má výrazný vplyv na kvalitu života pacientov a ich psychický stav. Pri výbere terapie je nutné zhodnotenie stupňa závažnosti a lokalizáciu prejavov. S príchodom monoklonálnych protilátok a cielenej liečby sa otvorili nové terapeutické možnosti. Chirurgická liečba má naďalej v terapeutickom algoritme významné miesto v každom štádiu ochorenia. Manažment liečby pacienta s hidradenitis suppurativa v klinickej praxi často predstavuje Gordický uzol a vyžaduje medziodborovú spoluprácu na úrovni dermatológa, chirurga, algeziológa a v neposlednom rade psychiatra.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, medziodborová spolupráca, dermatológia, liečba bolesti, chirurgická terapia, psychosociálna podpora

Interdisciplinary collaboration in the management of patient with hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa is an immunologically mediated chronic inflammatory disease with the formation of inflammatory nodosities, abscesses, and secreting fistulas at the site of skin folds where terminal hairs and apocrine glands are found. The predilection localization is in women in the axillary and submammary region, in males the predominant localization is genitoanal. The nature and course of the disease has a significant impact on quality of life of patients and their psychological state. When choosing therapy, it is necessary to assess the degree of severity and localization of manifestations. With the advent of monoclonal antibodies and targeted therapy, new therapeutic options have opened up. Surgical treatment continues to feature in the therapeutic algorithm an important place in the surgical algorithm at every stage of the disease. The management of patients with hidradenitis suppurativa in clinical practice often presents Gordian knot and requires interdisciplinary collaboration at the level of the dermatologist, surgeon, algesiologist and, last but not least, the psychiatrist.

Key words: hidradenitis suppurativa, multidisciplinary approach, dermatology, pain treatment, surgical treatment, psychosocial support

Dermatol. prax, 2023;17(4):168-174

Úvod

Hidradenitis suppurativa (HS) je imunologicky mediované chronické zápalové ochorenie kože charakterizované tvorbou bolestivých uzlov, abscesov a supurujúcich fistúl predilekčne v inverzných lokalitách. Ochorenie sa začína typicky v postpubertálnom období. Hlavným diagnostickým kritériom ochorenia je recidíva jednej či viacerých typických lézií (t. j. nódózita či absces) v jednej z predilekčných oblastí viac ako 2-krát za 6 mesiacov (1). Pacienti s HS trpia rôznym spektrom symptómov, od lokálnych cez systémové. Medzi lokálne patrí bolestivosť a pálenie ložísk, pruritus a nadmerné potenie. Výnimkou nie sú ani anémia, hypoproteinémia, sekundárny lymfedém a muskuloskeletálne abnormality. Chronický invalidizujúci charak-

ter hlavne stredne ťažkej a ťažkej formy ochorenia predstavuje pre pacienta nielen psychickú záťaž, ale má aj výrazný celospoločenský ekonomický dosah (2).

Etiopatogenéza

Etiopatogenetickým podkladom ochorenia je imunologicky mediovaný zápal pôsobiaci na keratinocyty vo výstelke ústia folikulu. Autoinflamácia vedie k oklúzii folikulu (klinicky sa tvorí nódózita či absces) a následne k jeho ruptúre a postupnej tvorbe fistulácií a sínusových traktov (3). Dôležitým faktorom v spustení zápalového procesu je genetická záťaž. Pozitívnu rodinnú anamnézu má 30 – 40 % pacientov. V posledných rokoch sa mnoho diskutuje o defekte signálnych ciest Notch a Gama – sekretázy (1). Viaceré štúdie dokazujú

zvýšenú hladinu cytokínov IL-1-beta, IL-10, TNF – α , IL – 12, IL – 23, IL – 17 v léziách HS v porovnaní so zdravou kožou (4, 5).

Z exogénnych vplyvov sa udáva obezita a fajčenie. Abúzus fajčenia potvrdilo 70 – 75 % pacientov s HS, okrem iného je nikotín asociovaný s pomnožením baktérie *Staphylococcus aureus*, často prítomného nálezu v léziách HS. Zároveň zvyšuje produkciu proinflatórných cytokínov ako IL-8 a TNF- α . Prevalencia obezity je takmer 75 % (6, 7).

Klinický obraz

Predilekcia HS je predovšetkým intertriginózna lokalizácia, najčastejšie ide o axily, perianálnu a inguinálnu oblasť, zasiahnuté bývajú aj genitálie. Postihnutie sa môže šíriť aj na gluteálnu krajinu (obrázok 1, 2) a na mons pubis. Vo včasnom

Obrázok 1, 2. HS – gluteálny fenotyp (zdroj - autori)



Obrázok 3. Prejavy HS (zdroj - autori)



Obrázok 4. Prejavy acne conglobata prester-nálne u pacienta s HS (zdroj - autori)



Obrázok 5. Postihnutie axíl u pacienta s HS na liečbu adalimumabom (zdroj - autori)



Obrázok 6. Drenujúca fistula u pacienta s HS (zdroj - autori)



štádiu sa objavujú obrovské komedóny, hmatné tuhé nebolestivé uzly v podkoží. Postupne sa tieto uzly zväčšujú, splývajú a menia sa v bolestivé abscesy. V neskoršom štádiu je pre HS typické postihnutie väčších plôch, kde je koža tmavo sfarbená, indurovaná a zápalovo zmenená. Sú tu početné uzly, abscesy, sínusy a hnisavo secernujúce fistuly (obrázok 3 - 6). Fibrotizácia vedie k vzniku jaziev, ktoré prestupujú novovznikajúce zápalové ložiská a môžu viesť až k vzniku dermatogénnych kontraktúr (8).

Na objektivizáciu závažnosti ochorenia a jej dynamiky využívame skórovacie systémy, ktoré majú zásadný vplyv aj pri zvažovaní terapeutických postupov. Stupeň závažnosti je klasifikovaný podľa Hurley klasifikácie (tabuľka 1). Na hodnotenie aktivity ochorenia sa používa HS-PGA škála závažnosti (HS Physician's Global Assessment) (tabuľka 2). Kvalitu života pacienta s HS hodnotíme na základe dotazníkov kvality života DLQI (Dermatological Life Quality Index).

Na posúdenie úspešnosti liečby a sledovanie aktivity ochorenia bol

Tabuľka 1. Hurley klasifikácia stupňa závažnosti HS (upravené podľa 9)

Hurley I – ľahká forma	V jednej alebo viacerých predilekčných lokalitách sa tvoria intermitentne alebo kontinuálne noduly či abscesy
Hurley II – stredne ťažká forma	Prítomné sú: – noduly, abscesy aj fistulácie s purulentnou či sérosangvinolentnou supuráciou – sínusové trakty – začína tvorba fibózných povrazcov
Hurley III – ťažká forma	Celá lokalita je postihnutá, prítomné sú: – abscesy, nudozity, supurujúce fistulácie, sínusové trakty, povrazcové jazvy

Tabuľka 2. Hodnotenie škály závažnosti HS-PGA (upravené podľa 9)

Mierna HS	PGA 1: žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly, žiadne zápalové noduly, ale výskyt nezápalových nodulov PGA 2: žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly a 1 - 4 zápalových nodulov alebo 1 absces či secernujúca fistula a žiadne zápalové noduly
Stredne závažná / závažná HS	PGA 3: žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly a ≥ 5 zápalových nodulov alebo 1 absces secernujúca fistula a ≥ 1 zápalový nodul alebo 2 - 5 abscesov alebo secernujúcich fistúl a < 10 zápalových nodulov PGA 4: 2 - 5 abscesov alebo secernujúcich fistúl a ≥ 10 zápalových nodulov
Veľmi závažná HS	PGA 5: > 5 abscesov alebo secernujúcich fistúl

vytvorený index – HISCR (HS Clinical Response). Podľa HISCR je liečba úspešná, ak je po 4 mesiacoch prítomná aspoň 50 % redukcia počtu abscesov a nudozít, nepribudne žiaden nový absces či fistulácia, novovytvorené nudozity sú akceptované (9).

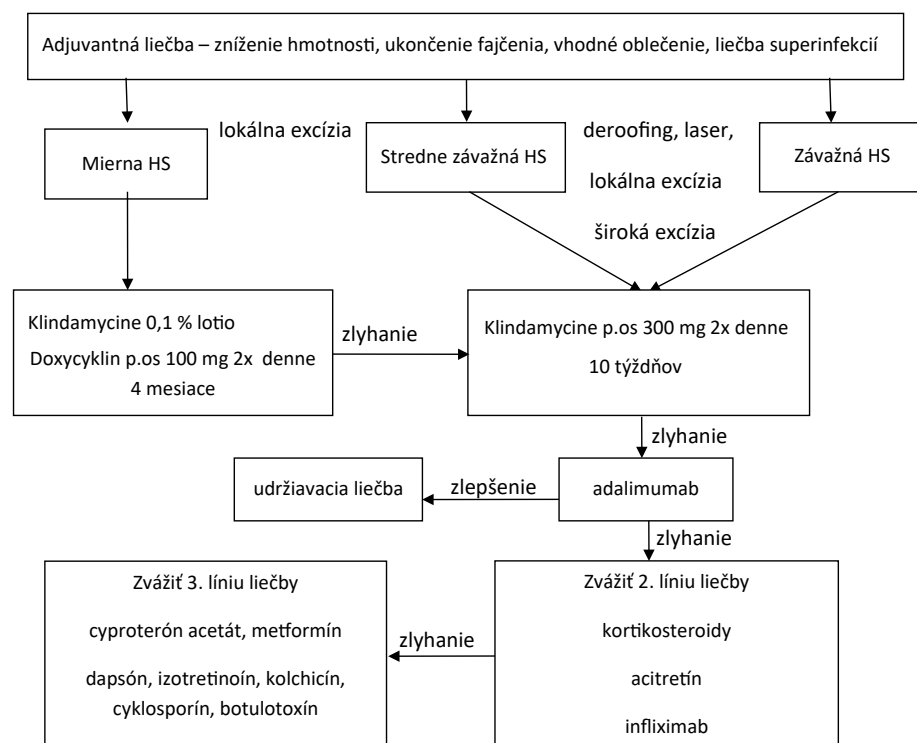
HS – asociované ochorenia a komorbidity

Pri HS je potrebné zamerať sa aj na sledovanie komorbidít, ktoré môžu byť asociované s ochorením a môžu ho ovplyvniť. S chronickým zápalom a HS je asociovaný metabolický syndróm, ktorý

Obrázok 7, 8, 9. Akné triáda u pacienta s HS + acne conglobata + folliculitis capitis abscondens et suffoidens (zdroj - autori)



Tabuľka 3. Modifikovaný algoritmus liečby HS (upravené podľa 1, 8)



zahŕňa diabetes mellitus, hypertenziu, dyslipidémiu a obezitu (10).

Ženy s HS majú trojnásobne zvýšené riziko výskytu polycystických ovárií. HS je súčasťou akné triády, ktorá zahŕňa HS, acne conglobata a perifolliculitis capitis abscondens et suffoidens (obrázok 7 - 9) a akné tetrády, ktorú tvoria ochorenia patriace k akné triáda a sinus pinoidalis. HS môže byť asociovaná aj s autoinflamačnými nozologickými jednotkami a byť súčasťou syndrémov ako PAPASH (pyoderma gangrenosum, akné, pyogénna artritída a HS) alebo PsAPASH (psoriatická artritída, pyoderma gangrenosum, akné, HS) (1).

Pri HS je v teréne chronického zápalu v ložiskách zvýšené riziko rozvoja skvamocelulárneho karcinómu (11). Bola hlásená aj zvýšená incidencia lymfómov (12).

Terapia

Voľbu liečby ovplyvňuje stupeň závažnosti ochorenia a lokalizácia prejavov. Komplexným prehľadom, ako postupovať, sú Európske S1 odporúčania pre liečbu HS. Vo všeobecnosti je liečba medikamentózna, adjuvantná a chirurgická.

V literatúre máme limitujúce informácie o indikácii iných biologických liekov (anakinra, gulimumab, ustekinumab, sekukinumab).

Chirurgická liečba HS

Chirurgická etapa liečby hidradenitis suppurativa je pre mnohých pacientov neoddeliteľnou súčasťou liečby a vo svojej podstate nie je osamotená. Chirurgický prístup je možné deliť na parciálny a komplexný. V prípade parciálneho riešenia je akútne ložisko naplnené

sekrétom a klinicky obťažujúce pacienta incidované, obsah evakuovaný a pravidelne preväzované tak, aby sa v súbehu s celkovou liečbou dosiahlo stlmenie a v ideálnom prípade vyhojenie ložiska.

Komplexný rekonštrukčný prístup je súčasťou spoločného konziliárneho riešenia poskytnutého pacientovi medzi dermatológom a plastickým chirurgom. V základnom poňaní je vyhradený pre ložiská, ktoré neinvazívnou intervenciou komplexnej imunomodulačnej a antibiotickej liečby nie je možné zahojiť a vo svojej podstate sa ložiská stanú chronickými s opakovanými inflamáciami, tvorbou purulentného obsahu so spravidla spontánnou evakuáciou, ktorá nastáva buď cez dermoepidermálnu časť krytu smerom mimo organizmu, alebo v ojedinelých prípadoch je možné prevalenie obsahu aj do príslušných telových dutín. Odstránenie chronických ložísk je nasledované v jednoduchých prípadoch priamou sutúrou, defekt je možné v priaznivých podmienkach prekryť aj lokálnou lalokovou plastikou alebo v prípade rozsiahlych defektov s rizikom pokračujúcej inflamácie z okolia prekrytím dermoepidermálnou plastikou. Ponechanie hojenia na sekundárnu granuláciu je vyhradené pre prípady, v ktorých nie je technicky možné vykonať rekonštrukciu, pre menšie ložiská, kde sekundárna granulácia prebehne v relatívne kratšom časovom období alebo pre komplikované prípady pacientov, kde dlhodobé preväzy a starostlivosť o ranu nie je na prekážku sociálnym alebo pracovným aktivitám pacienta. Ku komplexnej rekonštrukcii sú indikovaní pacienti aj s dvoma výnimkami. Prvou je ložisko, ktoré by výhľadovo bolo možné vyhojiť aj konzervatívnym prístupom, subjektívne klinické vnímanie však pacient považuje za prioritné. Ide o sociálne a senzitivné citlivé lokality napr. v oblasti inguin, genitálií, tváre. Druhou výnimkou je pacient, ktorý z povahy iných komorbidít nie je vhodný na účinnú komplexnú liečbu. V takom prípade je však nutné počítať s opakovanými rekonštrukčnými intervenciami etapovite podľa aktuálneho stavu a zhoršovania ložísk (13).

Plasticko-chirurgická liečba preto nikdy nie je osamotenou jednorazovou etapou v liečbe hidradenitídy, ale nadväzuje vždy na komplexný diagnosticko-

terapeutický prístup. V prípade, že pacient má závažnú HS, ktorá je refraktérna na konzervatívnu liečbu, je potrebné zvážiť chirurgickú liečbu. Chirurgická liečba HS je rozdelená na parciálnu a komplexnú. Parciálna liečba zahŕňa odstránenie akútneho ložiska, ktoré je naplnené sekrétom a klinicky obťažujúce pacienta. Komplexná liečba zahŕňa odstránenie chronických ložísk, ktoré sú zdrojom opakovaných inflamácií a tvorby purulentného obsahu. Chirurgická liečba HS je často kombinovaná s farmakoterapiou. V prípade závažnej HS je potrebné zvážiť aj biologickú liečbu. V súčasnosti sú k dispozícii niekoľko biologických liekov, ktoré sú účinné pri liečbe HS. Všetky biologické lieky sú však drahé a majú značné vedľajšie účinky. Preto je potrebné ich používať s opatrnosťou a pod dohľadom špecialistu. V súčasnosti sú k dispozícii biologické lieky, ktoré sú účinné pri liečbe HS. Všetky biologické lieky sú však drahé a majú značné vedľajšie účinky. Preto je potrebné ich používať s opatrnosťou a pod dohľadom špecialistu.

ko-terapeutický prístup dermatológa a po zahojení rekonštruovanej oblasti je pacient poslaný na ďalšiu terapeutickú a dispenzárnú intervenciu k ošetrojúcemu dermatológovi (14).

Liečba bolesti pri HS z pohľadu algeziológa

Bolesť je dominantným klinickým príznakom tohto ochorenia a je výsledkom pôsobenia viacerých faktorov (15).

Ak je nedostatočne kontrolovaná, významne negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov s HS. V medzinárodnom prieskume väčšina z 1299 pacientov uviedla, že ich bolesť je stredne silná až silná a 4,5 % pacientov ju označilo za najhoršiu možnú (16). Chronická bolesť môže byť ešte zhoršovaná atakmi akútnej bolesti pri exacerbácii ochorenia vyžadujúcej chirurgickú intervenciu či bolestivé prevazy.

Patofyziológia

Z patofyziologického hľadiska ide najmä o bolesť nociceptívnu – somatickú, ktorá je výsledkom stimulácie receptorov bolesti, tzv. nociceptorov (čo sú voľné nervové zakončenia senzitívnych vlákien periférnych nervov). Ide o pôsobenie celej škály najmä zápalových mediátorov zúčastňujúcich sa pri rozvoji tohto ochorenia, ktoré kontinuálne stimulujú nociceptory, a tým aktivujú nervové dráhy, ktoré do centrálného nervového systému (CNS) kontinuálne privádzajú bolestivé vzruchy z poškodených oblastí. Bolesť vzniká v dôsledku poškodenia tkaniva (kože, podkožia, svalov, fascií a podobne) vo forme chronických rán, fistúl vyžadujúcich i chirurgické intervencie, ktoré poškodenie tkaniva potencujú. Pacienti ju opisujú ako ostrú, tlakovú, pulzujúcu, hlbokú či hľadavú. Je prítomná v pokoji, často sa zhoršuje (podľa lokalizácie) pri rôznych aktivitách či pohybe.

Pacienti s HS však často bolesť opisujú ako pálivú, vystreľujúcu alebo u nich dominuje pocit svrbenia (17). Toto sú klinické charakteristiky neuropatickej bolesti. Tá vzniká v dôsledku primárnej dysfunkcie alebo poškodenia nervového systému. Príčinou neuropatickej bolesti je obvykle chronický zápal spôsobujúci periférne neuroplastické zmeny a centrálna senzitivácia (18).

Spolupodieľať sa môžu chirurgické zákroky a následné jazvenia, ktoré môžu poškodzovať tenké, voľným okom neviditeľné senzitívne nervové vlákna. Miesta poškodenia sú potom zdrojom ektopických nervových vzruchov.

Prevalencia neuropatickej bolesti u pacientov s HS nie je dostatočne preskúmaná (19), hoci je často uvádzaná pri iných kožných ochoreniach, akými sú psoriáza, psoriatická artritída, atopická dermatitída (20, 21). Garcovich so spolupracovníkmi analyzovali údaje získané klinickým vyšetrením 110 symptomatických pacientov s HS (49,1 % žien; Hurley I (27,3 %)–II (45,5 %)–III (27,3 %)). Zistili, že neuropatická komponenta bolesti bola vysoko pravdepodobná u 30 % pacientov (22).

Vyšetrenie a diagnostika

Poznanie patofyziológie bolesti pacienta je základom jej úspešnej liečby. Prítomnosť neuropatickej komponenty bolesti obvykle znamená ťažší klinický priebeh, vyššiu intenzitu bolesti a horšiu odpoveď na štandardnú analgetickú liečbu. Pri vyšetrení pacienta s HS je preto nutné aktívne pátrať po príznakoch neuropatickej komponenty bolesti. Pýtame sa na kvalitu opisovanej bolesti – prítomnosť pálivej, šľahavej, elektrizujúcej, vystreľujúcej bolesti, poukazuje na možnú prítomnosť neuropatickej komponenty bolesti. V anamnéze ďalej pátrame po spontánných senzitívnych príznakoch, akými sú parestézie a dyzestézie rôznej kvality (brnenie, trpnutie, mravčenie, bodanie, rezanie). Objektívnym vyšetrením zisťujeme pre neuropatickú bolesť veľmi charakteristickú alodýniu (bolesť vyvolanú nebolestivým podnetom, napríklad dotyk šatstva, ruky) a hyperalgiu (výraznú bolesť pri aplikácii málo bolestivého podnetu).

Dôležitou súčasťou diagnostického algoritmu je využitie jednoduchých, časovo nenáročných dotazníkov založených na prítomnosti typických opisných charakteristík bolesti (tzv. deskriptorov). Najčastejšie využívame Pain Detect dotazník, Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), ale i iné. Ide o zrozumiteľné, tzv. self-reported ľahko použiteľné dotazníky s vynikajúcou diagnostickou validitou v odlišení neuropatickej a nociceptívnej bolesti využiteľné aj pre nie

neuroológov. Súčasná prítomnosť cukrovky, nadužívanie alkoholu, deficiencia vitamínov, vírusové infekcie kože môžu neuropatickú bolesť zhoršovať.

Analgetická liečba

Základnou modalitou liečby bolesti je racionálna farmakoterapia podľa rebríka WHO, platí princíp 5P: preferenčná cesta – perorálna, (neinvasívne), užívanie analgetík pravidelne (nie podľa potreby, voľba analgetika – podľa rebríka WHO vzostupne (čo najslabšie), dávkovanie – individuálne – proti bolesti (čo najnižšia dávka, ktorá pacientovi uľaví), venujeme pozornosť detailom (sledujeme nežiaduce, vedľajšie účinky liečby).

V liečbe chronickej bolesti pacientov s HS využívame najčastejšie kombinovanú analgetickú liečbu. Analgetiká môžeme aplikovať lokálne alebo systémovo. Keďže sa v patofyziológii HS uplatňuje zápal, väčšina pacientov užíva nesteroidové antiflogistiká (NSA) (22).

Topická liečba

1. Lokálne prípravky s obsahom NSA – väčšina z nich sú voľnopredajné preparáty. Ide o prípravky obsahujúce aceklofenak, diklofenak, ibuprofén, indometacín, nimesulid vo forme gélov, krémov, sprejov alebo náplastí.
2. Prípravky s obsahom lokálnych anestetík (blokátory sodíkových kanálov) na lokálne použitie
 - Versatis – náplasti s obsahom 5 % lidokaínu, ktorý má dvojaký mechanizmus účinku: farmakologický účinok difúzie lidokaínu a mechanický účinok hydrogélovej náplasti, ktorá chráni hypersenzitívnu oblasť precitlivenú na dotyk. Výhodou je i jej chladivý účinok. Aplikuje sa na postihnutú oblasť na obdobie 12 hodín s následnou 12-hodinovou prestávkou. Na Slovensku je však podľa SPC indikovaný len na liečbu neuropatickej bolesti po infekcii herpes zoster.
 - EMLA krém – zmes 2,5 lidokaínu a 2,5 prilokaínu – odporúča sa použiť len na intaktnú kožu – napríklad pred incíziou, zavedením ihly a podobne, má krátkotrvajúci účinok.

- Prípravky s obsahom mentolu, ktorý dráždi chladové receptory, čím potláča citlivosť nervových zakončení. Pocit chladu dokáže prekryť iné nepríjemné pocity ako svrbenie, pálenie a tým zmierniť bolesť.
- Takmer 25 % pacientov v rámci samoliečby udáva účinnosť aplikácie chladivých/ladových obkladov (22).

Systémová liečba

Nesteroidné antiflogistiká (NSA) predstavujú heterogénnu skupinu účinných látok jednak podľa chemického zloženia, jednak podľa selektivity inhibície cyklooxygenázy (COX) (23).

Všetky NSA majú analgetické, antipyretické a protizápalové účinky. Je dôležité si uvedomiť, že protizápalové účinky sa dosahujú pri užívaní vyšších dávok a pri dlhšom užívaní NSA, zatiaľ čo analgetický účinok nastúpi skôr a pri dávkach nižších. Patria medzi najúčinnšie analgetiká v liečbe nociceptívnej slabej a stredne silnej bolesti. Majú stropový efekt – po dosiahnutí maximálnej dávky jej ďalšie zvyšovanie nie je sprevádzané zvýšeným analgetickým účinkom, len sa prejavia nežiaduce účinky. Neodporúča sa preto kombinovať jednotlivé prípravky z tejto skupiny.

Riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov je zvýšené po vyšších dávkach NSA najmä u starších pacientov nad 65 rokov, pri súčasnom užívaní kortikoidov, antikoagulantov a antiagregancií. Najmä u starších pacientov bolo tiež dokumentované vyššie riziko kongestívneho srdcového zlyhania a vzniku infarktu myokardu, ale nezvyšujú riziko smrti v dôsledku srdcového zlyhania. Keďže oba izoenzy my COX sú konštitutívne prítomné v obličkách, renálne nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť aj pri užívaní selektívnych inhibítorov COX₂. Súčasné užívanie iných nefrotoxickejých liekov najmä u starších pacientov a pacientov s preexistujúcim poškodením obličiek môžu toto riziko zvýšiť.

Neselektívne NSA sú dostupné v perorálnej forme – ibuprofén, flurbiprofén, ketoprofén, diklofenak, naproxen, piroxicam, lornoxicam, indometacín (niektoré i voľnopredajné), vo forme supozitórií, ale i v parenterálnej forme (ibuprofén 400 mg, diklofenak 75 mg, ketoprofen 100 mg).

Z preferenčných inhibítorov COX2 je možné využiť nimesulid (dostupný vo forme granulátu i tablet) – podľa SPC vhodný na liečbu akútnej bolesti, je dôležité neprekročiť 15-dňové užívanie vzhľadom na možnú hepatotoxicitu. Ďalšími prípravkami aceklofenak a meloxicam (podľa SPC určený najmä na liečbu osteoartrózy a reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylartritídy) vykazujú podobnú analgetickú účinnosť ako neselektívne inhibitory a lepšiu GIT toleranciu. Zo selektívnych inhibítorov COX2 sú v perorálnej forme dostupné prípravky s obsahom celecoxibu a etorikoxibu, v parenterálnej forme parecoxib (23).

V liečbe pacientov s HS využívame najmä neselektívne NSA. Opatrenia na zlepšenie znášanlivosti sú zhrnuté v tabuľke 4.

Metamizol – je slabý inhibitor cyklooxygenázy, má navyše spazmolytický účinok. Okrem toho pôsobí na endokanabinoidový a endogénny opioidový systém. Jeho používanie je spojené s rizikom agranulocytózy (0,6–1,2:1 000 000), ide o reverzibilné poškodenie. V liečbe pacientov s HS môže priaznivo ovplyvniť páľivé kontinuálne neuropatické bolesti.

Paracetamol je veľmi slabý inhibitor periférnej COX, preto nemá protizápalové účinky. Jeho analgetický efekt je centrálny, sprostredkovaný aktiváciou serotonergných dráh a ovplyvnením kanabinoidných receptorov (23).

Neovplyvňuje koagulačnú kaskádu, neirituje sliznice tráviaceho traktu, nie je nefrotoxickej. Tento priaznivý profil v porovnaní s NSA ho robí prvoliniovým analgetikom pre vyššie vekové skupiny. Je možné ho podávať aj v gravidite i počas laktácie. Pri dlhodobom užívaní vysokých dávok hrozí hepatotoxicita. V monoterapii pacientov s HS je však málo účinný, preto ho kombinujeme s NSA alebo so slabými a silnými opioidmi.

Opioidy – pôsobia na opioidné receptory. Tradične sa delia na tzv. slabé a silné opioidy. Dnes však preferujeme delenie na tzv. typické opioidy – pôsobiace len na opioidové receptory (morfín, fentanyl, hydromorfón, oxykodón, kodeín) a atypické, ktoré okrem pôsobenia na opioidové receptory majú aj iné mechanizmy účinku – zvyšujú hladiny noradre-nalínu či sérotonínu, čo ich robí vhodný-

Tabuľka 4. Opatrenia na zlepšenie znášanlivosti NSA (upravené podľa 23)

Včasná podávanie gastroprotektív (PPI, antacidá)
Vhodná galenická forma (enterosolventné, effervescentné, acidorezistentné, mikropelletové...)
Kombinácia s paracetamolom, metamizolom, silnými či slabými opioidmi

mi aj na liečbu neuropatickej bolesti. Ide napríklad o tramadol alebo tapentadol.

- Slabé opioidy – najviac používaným je tramadol, vďaka vysokej biologickej dostupnosti je dostupný v rôznych liekových formách – injekciách, sublinguálnych tabletách s rýchlym nástupom účinku, tabletách s postupným uvoľňovaním a čapítkoch. Jeho nevýhodou sú časté závraty a nauzea najmä u starších pacientov. Dihydrokodeín sa v pečeni metabolizuje na morfín, môže byť účinný v liečbe stredne silnej a silnej nociceptívnej somatickej bolesti. Na Slovensku je dostupný vo forme tablet s predĺženým 12-hodinovým uvoľňovaním. Silné opioidy – morfín sa stále považuje za zlatý štandard v liečbe silnej bolesti. Je dostupný vo forme tablet s rýchlym uvoľňovaním i vo forme tablet s postupným, riadeným uvoľňovaním.
- Po zlyhaní liečby perorálnymi opioidmi je možné zvoliť náplastovú formu opioidov s obsahom fentanylu alebo buprenorfínu. Vzhľadom na nežiaduce účinky dlhotrvajúcej liečby opioidmi je potrebné ich indikáciu vždy starostlivo zvažovať. Okrem všeobecne známych nežiaducich účinkov, akými sú obstipácia či nauzea, môže dlhodobá liečba opioidmi nepriaznivo ovplyvniť i imunitný a hormonálny status pacienta. Preto sa snažíme opioidy zaradiť krátkodobo – napríklad v liečbe akútnej bolesti napríklad pri potrebe chirurgického ošetrenia postihnutej oblasti.

V prípade exacerbácie ochorenia môžeme v prítomnosti neuropatickej bolesti pacientovi aplikovať tzv. anti-neuropatické infúzie s nízkou dávkou ketamínu, ktorý je v liečbe somatickej bolesti veľmi efektívny. Rovnako môžeme realizovať periférne nervové blokády s cieľom dočasne prerušiť vedenie bolestivých vzruchov do CNS a tým znížiť riziko centrálnej senzitivizácie.

Ak je prítomná neuropatická bolesť – je vhodné do liečby zaradiť anti-epileptiká pôsobiace na α_2 podjednotku vápnikového kanála, iničiálne gabapentín v postupne sa zvyšujúcich dávkach podľa tolerancie pacienta alebo pregabalín (16). Efektívne môžu byť najmä pre pacientov trpiacich pruritom (24).

Ďalším liekom je duloxetín, ktorý zvyšuje hladinu sérotonínu a noradrenalinu v CNS. Podľa SPC je však v iničiálnej dávke 60 mg určený len na liečbu diabetickej neuropatickej bolesti. Pri pálivej bolesti je možné použiť tricyklické antidepressívum amitriptylín v postupne sa eskalujúcej dávke do maximálnej dennej dávky 100 mg.

Použitie kanabinoïdov – tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) v liečbe pacientov s HS môže byť prínosné, aj keď randomizované klinické štúdie chýbajú. Výsledky prieskumu VERADDICT uvádzajú, že užívanie kanabinoïdov je u pacientov s HS pomerne bežné, i keď nie vždy je dôvodom ich užívania bolesť (25).

HS a psychické komorbidity z perspektívy psychiatra

Opierajúc sa o literárne zdroje a klinickú skúsenosť dermatovenerologické ochorenia majú výrazný podiel na zhoršenom sociálnom fungovaní človeka, zníženom sebavedomí a sebahodnote. Psychické poruchy patria k častým komorbiditám. Nie je prekvapujúce, keď Rymaszevska et al. (26) udáva, že v ich súbore poľských pacientov s HS sa vyskytlo 41,2 % pacientov s depresívnymi symptómami a 40,4 % s anxiétou (zahŕňa aj generalizovanú úzkostnú poruchu).

Veľká metaanalýza (40 307 pacientov s HS) autorov Machado et al. (27) zahrňujúca dáta z Nemecka, Veľkej Británie, Izraela, Holandska, Poľska a USA ukazuje optimistickjšie údaje: Prevalencia depresie bola 16,9 % a anxiety 4,9 %. Pridružené suicidálne myšlienky či pocity rezignácie nie sú zriedkavé. Nespavosť môže byť varovný signál nielen pre počínajúcu depresiu či úzkosť, ale aj signál pre dermatovenerológa citlivo odporučiť pacienta na psychologickú či psychiatrickú konzultáciu (konzultácia znie menej dramaticky a viac prívetivo a psychologická konzultácia je verejnosťou vnímaná prijateľnejšie ako psychiatrická).

Absencia intímneho partnerského života so svojimi dôsledkami (kumulácia vnútorného napätia a iné) je významným rizikovým faktorom vzniku psychických porúch.

Diagnostika

Niekedy stačí nezabudnúť položiť pacientom dve jednoduché otázky podľa britského inštitútu NICE: 1. Cítili ste sa za posledný mesiac bez nálady, beznádejne, na dne? 2. Stratili ste za posledný mesiac záujem o aktivity, ktoré vám predtým robili radosť? Pokiaľ je aspoň jedna z odpovedí pozitívna, je to signál na podrobnejšie preskúmanie a zväzovanie odoslať pacienta k psychológovi alebo psychiatrovi na konzultáciu (28). Možno použiť aj Beckovu sebaopisovacia stupnicu depresie (BDI) (29) alebo dotazník General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) (30), prípadne širokú paletu iných dotazníkov či nástrojov.

Psychofarmakoterapia, psychoterapia a podporné sociálne zázemie

Najlepšie výsledky liečby je možno dosiahnuť farmakoterapiou kombináciou s psychoterapiou (konkrétny prístup je v rukách psychoterapeuta). Vo farmakoterapii máme na mysli antidepressívnu a anxiolytickú liečbu. V neposlednom rade berúc do úvahy biopsychosociálny model fungovania ľudskej bytosti dôležitú úlohu zohrávajú psychosociálne faktory. Dobré sociálne zázemie, chápanie rodina a blízki sú pozitívnymi faktormi v komplexnej liečbe. Ak liečba zlyhá, v klinickej praxi sme nezriedka svedkami rozvoja závislosti, najmä od alkoholu, sedatív, hypnotík alebo analgetík. Takto sa kruh uzatvára a šanca na zlepšenie stavu sa redukuje.

Farmakoterapia ako liek voľby: SSRI antidepressíva, najmä citalopram, escitalopram, sertralín, fluoxetín, fluoxamín (nutné je zohľadniť komorbidity a aktuálny stav organizmu, najmä metabolizmus minerálov pre riziko hyponatriémie a srdcovú výkonnosť pre možné predĺžovanie QTC intervalu). Tieto lieky môže preskribovať v rámci prvej pomoci aj dermatológ a praktický lekár. Mirtazapín ako zástupca skupiny NaSSA je vhodný aj pre jeho sedatívny účinok, tricyklické antidepressíva (TCA) sa dnes používajú zriedkavo pre ich spektrum nežiaducich účinkov (31).

Anxiolytická liečba by mala slúžiť na preklopenie obdobia, ak sa doštaví účinok antidepressívnej liečby (32). Benzodiazepínový rad je populárny (alprazolam, diazepam, oxazepam, bromazepam, klonazepam), je však nutné myslieť na riziko vzniku závislosti a taktiež útlmu dychového centra pri vyšších dávkach. Zvážiť riziko a benefit pre pacienta pri takejto liečbe je kľúčové. K nebenzodiazepínovým anxiolytikám patrí buspiron a hydroxyzín (32), oba preparáty sa v klinickej praxi osvedčili.

Na liečbu porúch spánku môžeme využiť režimové opatrenia ako spánkovú hygienu (rovnaký čas líhania, tepelný komfort miestnosti, posledné jedlo 3-4 hodiny pred spánkom, a pod.). Z prírodných preparátov ide o voľnopredajný melatonín. Je možné v tejto indikácii využiť prechodne aj benzodiazepíny (napr. cinalazepam), antihistaminiká (napr. prometazín), prípadne opäť na prechodné obdobie Z-hypnotiká (dostupný zolpidem, zopiclon, eszopiclon), pri ktorých myslíme na riziko vzniku závislosti a tendenciu navyšovania liečby pacientami.

Komplexnejší manažment farmakoterapie je doménou psychiatra.

Záver

HS je chronické zápalové ochorenie, ktoré je často poddiagnostikované. Komplexný manažment pacienta s HS vyžaduje nielen medikamentóznú liečbu podľa aktuálnych odporúčaní, ale aj adjuvantnú a chirurgickú terapiu. Ich včasné začatie a správne načasovanie môžu v kombinácii s režimovými opatreniami zásadne ovplyvniť priebeh ochorenia a kvalitu života pacienta. Pri ťažkých formách HS je radikálna chirurgická intervencia často jedinou kurabilnou metódou. Nevyhnutná je aj adekvátna psychosociálna podpora pacienta a liečba bolesti.

Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Vorčáková K, Péčová K, Madleňák M, Ballová A. Hidradenitis suppurativa – terapeutická výzva pre dermatológa. Dermatol. Prax, 2021;15(2):62-67.
2. Kohorst J, Baum C, Otley C. et al. Surgical management of Hidradenitis Suppurativa. Dermatol Surg. 2016;46(9):1030-1040.
3. Péčová K. Hidradenitis suppurativa – biologická liečba. Dermatol. prax, 2016;10(4):126-129.

4. Van der Zee HH, Riuter L, Broecke DG, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alfa, interleukin 1 beta in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF alfa and Il beta. *Brit jour.ofDerm.* 2011;164:1292-1298.
5. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5)(suppl 1):S8-S11.
6. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:596-601.
7. Walter A, Meissner M, Kaufmann R et al. Hidradenitis Suppurativa after radical surgery – long term follow up for recurrences and associated factors. *Dermatol Surg.*2018;44(10):1323-1331.
8. Zoubolis CC, Desai Emtestam L, et al. European S1guideline for treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J.Eur.Acad. Dermatology Venerol.* 2015;29:619-44.
9. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171:1434-42.
10. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatology.* 2014;150(12):1273-80.
11. Manolitas T, Biankin S, Jaworski R, Wain G. Vulval squamouscell carcinoma arising in chornich hidradenitis suppurativa a case report and review of the literature. *IntWound J.* 2017;14(2):435-438.
12. Tannebaum R, Strunk A, Garg A. Association between hidradenitis suppurativa and lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2019;155(5):624-625.
13. *Skin Appendage Disord.* 2017 May;3(2):95-110. Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Review
14. *J Clin Med.* 2022 Apr 21;11(9):2311. doi: 10.3390/jcm11092311. Surgical Treatment in Hidradenitis Suppurativa
15. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. 2020. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):366-376.
16. Savage KT, Singh V, Patel ZS, et al. 2021. Pain management in hidradenitis suppurativa and a proposed treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2021;Jul;85(1):187-199.
17. Nielsen RM, Lindsø Andersen, P, Sigsgaard V, et al. 2020. Pain perception in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):166-174.
18. Van Straalen KR. 2020. Chronic Pain in Hidradenitis Suppurativa Explained Through the Process of Central Sensitization. *JAMA Dermatol.* Published online April 8, 2020. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0225.
19. Huilaja L, Hirvonen MJ, Lipitsä T, et al. 2020. Patients with hidradenitis suppurativa may suffer from neuropathic pain: A Finnish multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May;82(5):1232-1234.
20. Ramjeeaon A, Choy E. 2019. Neuropathic-like pain in psoriatic arthritis: Evidence of abnormal pain processing. *Clin Rheumatol.* 2019;38:3153-3159.
21. Huet F, Shourick J, Sėitė S, et al. 2020. Pain in Atopic Dermatitis: An Online Population-based Survey. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100, adv00198.
22. Garcovich S, Muratori S, Moltrasio Ch, et al. 2021. Prevalence of Neuropathic Pain and Related Characteristics in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2020;9(12):4046.
23. Martuliak I. 2019. Analgetiká. In: *Farmakoterapia bolesti pre lekárov a farmaceutov.* Martimed s.r.o. Vydanie prvé. s. 166-198. ISBN: 978-80-971753-1-3.
24. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, et al. 2016. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):619-625.e6.
25. Lesort C, Villani AP, Giai J, et al. 2019. High prevalence of cannabis use among patients with hidradenitis suppurativa: results from the VERADDICT survey. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):839-841.
26. Rymaszewska JE, Krajewski PK, Szczęch J, Szepletowski JC. Depression and anxiety in hidradenitis suppurativa patients: a cross-sectional study among Polish patients. *Postępy Dermatologii i Alergologii/Advances in Dermatology and Allergology.* 2023; Feb;40(1):35-39.
27. Myrela O. Machado, MD et al. Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa, A Systemic Review and Meta-analysis *JAMA Dermatol.* 2019;155(8): 939-945.
28. Anders et al. Atopická dermatitída a psychické komorbidity. *Čes.slov. Derm.* 97, 2022;97(5):196-208.
29. Beck AT, Steer RA, Ball R, et al. Comparison of Beck Depression Inventories – IA and-II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996;67:588-597.
30. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-1097.
31. Dreher J. *Psychopharmakotherapie griffbereit*, Praha: Grada, 2017, 216s, s.25-40, ISBN 978-80-271-0133-71
32. Ferenčáková L, et al., *Štandardné postupy liečby – Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha 2020*, dostupné na internete: <https://www.w.w.standardnepostupy.sk/standardy-psychiatria/>

MUDr. Barbara Ivanková, MBA

Klinika dermatovenerológie, UN
L. Pasteura a UPJŠ LF
Rastislavova 43, 041 90 Košice
b.baggiava@gmail.com

