

# Blizny przerostowe i keloidy

## Część II. Zapobieganie i leczenie

Hypertrophic scars and keloids  
Part II. Prevention and treatment

Tomasz Zieliński<sup>1</sup>, Henryk Witmanowski<sup>1,2</sup>, Edward Lewandowicz<sup>1</sup>, Magdalena Łuczowska<sup>3</sup>, Julia Kruk-Jeromin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Janusz Paluszak

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 3: 116–124

### Streszczenie

Blizny przerostowe i keloidy powstają w wyniku zaburzeń rozkładu i syntezy kolagenu prowadzących w konsekwencji do jego nadprodukcji. Powodują one zaburzenia czynnościowo-estetyczne. Skuteczne leczenie blizn przerostowych i keloidów stanowi ciągle poważny problem. W terapii stosuje się wiele różnorodnych metod, ale żadna nie okazała się w pełni skuteczna. Wybór terapii zależy od dokładnej klinicznej oceny blizny, uwzględniającej jej lokalizację, rozmiar i czas od jej powstania. W pracy przedstawiono przegląd chirurgicznych, farmakologicznych i fizykalnych sposobów leczenia blizn przerostowych i keloidów. Każda z metod może być stosowana w monoterapii, jednak lepsze wyniki osiąga się, łącząc je ze sobą.

**Słowa kluczowe:** blizna przerostowa, keloid, leczenie.

### Abstract

Hypertrophic scars and keloids are the result of aberration of the normal wound healing process leading to its overproduction. Clinically, these scars can be disfiguring functionally, aesthetically, or both. Effective treatment of hypertrophic scars and keloids still presents a significant challenge. Various modalities of therapy may be applied, but none of them has been proved entirely successful. Choosing a treatment modality depends on a careful clinical evaluation of the scar with regard to its location, size and time since its formation. In the publication we review data on surgical, pharmacological and physical methods of treatment of hypertrophic scars and keloids. Each of these methods can be applied as monotherapy, but combining them gives better results.

**Key words:** hypertrophic scar, keloid, treatment modalities.

### Cel pracy

Celem pracy jest przegląd zastosowań i ograniczeń obecnie dostępnych metod terapeutycznych, służących poprawie wyglądu oraz zmniejszeniu dolegliwości spowodowanych bliznami przerostowymi i keloidami.

### Wprowadzenie

Wynikiem gojenia się ran jest powstanie nowej tkanki łącznej, zwanej blizną. W większości przypadków po-

wstaje blizna linijna będąca jedynym dowodem uszkodzenia skóry. U niektórych chorych dochodzi, z nie do końca wyjaśnionych przyczyn, do tworzenia się blizn przerostowych i keloidów. Powstają one w wyniku zaburzeń rozkładu i syntezy kolagenu prowadzących do jego nadprodukcji. Nieprawidłowy proces bliznowacenia powoduje u pacjenta zaburzenia czynnościowo-estetyczne oraz psychologiczne. Zmiany te dają także do- kuczliwe objawy kliniczne, takie jak świąd, pieczenie czy bolesność.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Tomasz Zieliński, Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. +48 42 677 67 42, e-mail: tomziel@onet.eu

W leczeniu blizn przerostowych i keloidów wykorzystywanych jest wiele metod chirurgicznych, farmakologicznych i fizykalnych, z różnym powodzeniem. Zazwyczaj metody te łączy się, prowadząc terapię indywidualnie w poszczególnych przypadkach, przy uwzględnieniu lokalizacji, rozmiaru zmiany i czasu od jej powstania.

Na wstępie należy ustalić priorytety planowanego leczenia i określić, czy celem jest usunięcie zniekształcenia czynnościowego i/lub estetycznego, zapobieżenie wznowie po chirurgicznym wycięciu, czy też likwidacja dolegliwości towarzyszących zmianie [1, 2].

## Leczenie chirurgiczne

Wycięcie chirurgiczne wciąż należy do najczęściej stosowanych metod leczenia blizn przerostowych i keloidów. Plastyka blizny wymaga dokładnego przedoperacyjnego zaplanowania i oceny ryzyka ewentualnej wznowy, szczególnie u osób z bliznowcami, u których prawdopodobieństwo nawrotu wyłącznie po leczeniu operacyjnym wynosi 45–100% [3]. Proste wycięcie keloidu stymuluje nadmierną syntezę kolagenu, doprowadzając często do powstania zmiany większej niż pierwotnie leczona [4]. Dlatego leczenie chirurgiczne jest zawsze kojarzone z terapią uzupełniającą, taką jak wstrzyknięcie steroidów, radioterapia, presoterapia, krioterapia czy stosowanie opatrunków silikonowych [5]. Obecnie najbardziej popularne w praktyce klinicznej jest łączenie zabiegu operacyjnego z ostrzykiwaniem brzegów rany kortykosteroidami. Pozwala to na zmniejszenie częstości wznów do poziomu nieprzekraczającego 20% [6].

W przypadku leczenia blizn przerostowych, zwłaszcza gdy wynikają one z nadmiernego napięcia lub wydłużonego okresu gojenia, leczenie chirurgiczne daje lepsze wyniki. Zabieg operacyjny może być wykonany w celu poprawy tego typu blizn, ponieważ po wyeliminowaniu czynników patogennych, szczególnie napięcia tkanek, zazwyczaj proces gojenia przebiega prawidłowo. Planując plastykę korekcyjną blizny, należy zawsze pamiętać o konieczności zamknięcia rany pod jak najmniejszym napięciem. Zmniejszenie i zmiana kierunku napięcia w bliznie może być dokonane przez wykorzystanie plastyki Z, W lub V-Y. Techniki te przenoszą dodatkowe tkanki w obszar blizny, zmniejszając przez to napięcie oraz rozkładając je w różnych kierunkach [7]. Rozległe blizny lub przykurcze bliznowate wymagają przesunięcia płata skórnoego z sąsiedztwa, zastosowania wolnego przeszczepu skóry lub ekspandera tkankowego. W zamykaniu rany preferuje się zakładanie szwów śródskórnych, aby ograniczyć obszar uszkodzenia samej skóry mogący stymulować przerost blizny. U chorych ze skłonnością do postawiania blizn przerostowych lub keloidów rozległość zabiegu operacyjnego powinna być ograniczona do niezbędnego minimum. Na ryc. 1. przedstawiono wznowę po 2-krotnym wycięciu keloidu oraz stan po wycięciu, ostrzyknięciu steroidami i krioterapii, a na ryc. 2. – zastosowanie „Z”-plastyki w korekcji blizny przerostowej twarzy.

## Leczenie fizykalne

### Terapia uciskowa

Terapia uciskowa (presoterapia) jest powszechnie stosowana w leczeniu blizn przerostowych i keloidów, chociaż jej skuteczność nigdy nie została w pełni udowodniona w badaniach klinicznych. Polega ona na zastosowaniu przewlekłego, miejscowego ucisku na bliznę, który powoduje niedotlenienie tkanek, zwolnienie metabolizmu, redukcję liczby fibroblastów i nasilenie aktywności kolagenazy, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia produkcji kolagenu w bliznie [8, 9]. Do tego celu wykorzystuje się specjalne, szyte na miarę z elastycznych tkanin ubranka uciskowe lub klipsy stosowane w leczeniu keloidów płatków małżowin usznych [10]. Odzież uciskowa wydaje się być szczególnie użyteczna w zapobieganiu i leczeniu rozległych, płaszczyznowych blizn pooparzeniowych. Ma ona zapobiegać ich przerostowi oraz przyspieszać proces dojrzewania istniejących blizn. Powodzenie tej terapii w uzyskaniu przynajmniej częściowej redukcji blizny wynosi 60–85% [11].

Większość autorów uważa, że ciśnienie wywierane na bliznę powinno wynosić 25 mm Hg. Pojawily się również doniesienia, że mniejszy ucisk 10–24 mm Hg może być podobnie skuteczny [12]. Ciśnienie przekraczające 30 mm Hg upośledza mikrokrążenie w skórze, co jest szkodliwe oraz powoduje znaczny dyskomfort podczas terapii i często prowadzi do przerwania leczenia [13].

Zaleca się rozpoczęcie presoterapii możliwie jak najszybciej po zagojeniu rany i stosowanie jej przez 18–24 godz./dobę przez 4–6 mies., a nawet do 2 lat [14]. Zbyt wczesne przerwanie leczenia może prowadzić do ponownego przerostu blizny. Ubranka uciskowe powinny być regularnie kontrolowane pod kątem utrzymywania właściwego ucisku w czasie całej terapii. W razie potrzeby należy ponownie je dopasować lub uszyć nowe.

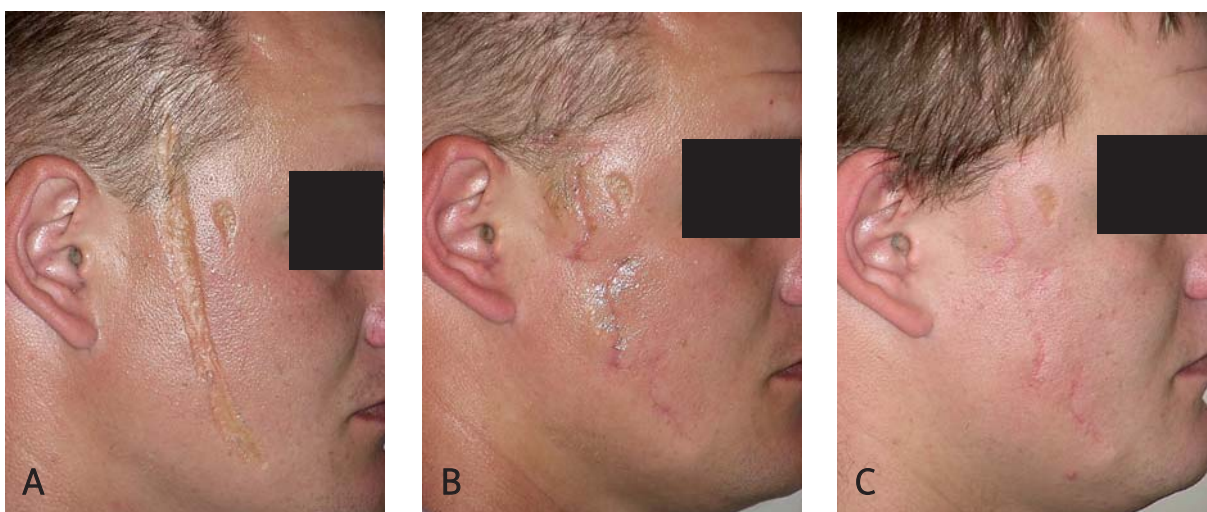
Presoterapia jest także skutecznym sposobem leczenia zapobiegającym odrostowi keloidu po jego chirurgicznym wycięciu, najczęściej stosowanym w obrębie płatków małżowin usznych. Wznowy po takim postępowaniu nie przekraczają 20% [3, 15].

### Opatrunki silikonowe

Silikon w postaci żelu lub plastrów stosuje się w leczeniu blizn przerostowych i keloidów oraz profilaktycznie po ich chirurgicznym wycięciu. Opatrunki silikonowe mogą być nakładane tylko na zagojone rany, a terapia powinna być prowadzona co najmniej przez 4–6 mies. Silikon powinien pokrywać bliznę przez ok. 12 godz./dobę, a ideałem byłaby terapia 24-godzinna. W przypadku stosowania plastrów silikonowych konieczne jest codzienne dokładne mycie skóry i opatrunku, aby uniknąć podrażnienia w miejscu leczenia. Prostsze w aplikacji są żele silikonowe, szczególnie gdy muszą być zastosowane na twarz lub okolice zgięć stawowych [16].



Ryc. 1. Wznowa po 2-krotnym wycięciu keloidu (A) i stan po wycięciu, ostrzyknięciu steroidami i krioterapii (B)



Ryc. 2. Zastosowanie „Z”-plastyki w korekcji blizny przerostowej twarzy

Jest kilka teorii tłumaczących mechanizm działania opatrunku silikonowego. Najprawdopodobniej powoduje on ograniczenie parowania wody i w konsekwencji zwiększa nawodnienie tkanek, co powoduje zahamowanie wzrostu blizny [17]. Niektórzy sugerują, że napięcie elektrostatyczne powstające pod opatrunkiem silikonowym ma prawdopodobnie działanie antybliznow-

cowe [18]. W badaniach histopatologicznych nie stwierdzono migracji silikonu z opatrunku do skóry, co może sugerować, że sam silikon nie jest tu konieczny, a najważniejsze jest działanie okluzyjne [19]. De Oliveira i wsp. wykazali, że opatrunki żelowe silikonowe i niesilikonowe są równie skuteczne w leczeniu blizn przerostowych [20].

Mimo braku przekonujących dowodów potwierdzających mechanizm i skuteczność działania, opatrunki silikonowe weszły do standardów postępowania w chirurgii plastycznej. Stosowanie opatrunków silikonowych jest rekomendowane jako prosta, nieinwazyjna, bezpieczna i efektywna metoda profilaktyczna [1]. Skuteczność w zapobieganiu tworzenia się blizny przerostowej wynosi 56–85% [21, 22]. Powodują one również znaczną poprawę elastyczności starych blizn w porównaniu z bliznami nieleczonymi. Plastry lub żele silikonowe mogą być łączone z innymi metodami terapeutycznymi, takimi jak ucisk, iniekcje triamcinolonu lub aplikowane łącznie z wyciągami z cebuli morskiej lub witaminą E [23, 24].

### Krioterapia

Krioterapia jest metodą polegającą na miejscowym, kontrolowanym niszczeniu tkanek przez ich zamrażanie. Do tego celu wykorzystuje się ciekły azot lub gazowy podtlenek azotu. Stopień uszkodzenia tkanek zależy od szybkości spadku temperatury, czasu ekspozycji komórek na temperaturę poniżej punktu zamrażania, wartości najniższej temperatury osiągniętej w tkance oraz szybkości rozmrażania. Uszkodzające działanie zimna na tkanki wynika w równej mierze zarówno z bezpośredniego zniszczenia komórek w fazie zamrażania, jak i ustania przepływu krwi w naczyniach. Zamrożone tkanki ulegają demarkacji, a nieuszkodzone komórki podłoża stanowią zrąb dla późniejszego procesu gojenia [25, 26].

W badaniach histologicznych wykazano, że włókna kolagenowe tworzące się w powstałej po mrożeniu ranie są płaskie i w ilości odpowiadającej prawidłowo gojącej się ranie [27].

Leczone zmiany schładza się z użyciem odpowiednich aplikatorów lub przez bezpośredni natrysk substancją chłodzącą. Terapia polega na 2-krotnym mrożeniu zmiany z przerwą na rozmrożenie. Przeciętny czas mrożenia wynosi 20–40 s. Zabiegi takie należy powtarzać 3–5 razy w odstępach 4–6 tyg. Okres gojenia się rany wynosi 7–14 dni. Z tego powodu jest to metoda uciążliwa dla pacjentów i w praktyce stosowana do leczenia niewielkich zmian, o wąskiej postawie, np. keloidów małżowin usznych [28]. W celu lepszej penetracji zimna w głąb tkanki keloidu o dużej masie Weshahy zaproponował wymrażanie śródtkankowe. Metoda ta polega na przepuszczaniu ciekłego azotu przez igły wklute w głęboką warstwę bliznowca [29]. Objawem niepożądanym może być hipopigmentacja lub hiperpigmentacja skóry oraz ścięczenie naskórka pokrywającego leczone bliznę.

Krioterapia może być stosowana jako zabieg podstawowy lub w połączeniu z miejscowym wstrzykiwaniem steroidu i/lub chirurgicznym wycięciem bliznowca. Obrzęk tkanek po ich wymrożeniu ułatwia wstrzyknięcie i zapewnia lepszą penetrację podanego leku. Kombinacja krioterapii z iniekcją triamcinolonu wykazuje 84-procentową skuteczność. Połączenie to daje lepsze wyniki niż zasto-

sowanie każdej z tych metod oddzielnie [30]. Na ryc. 3. przedstawiono zastosowanie metody skojarzonej (wycięcie chirurgiczne i krioterapię) w leczeniu keloidów.

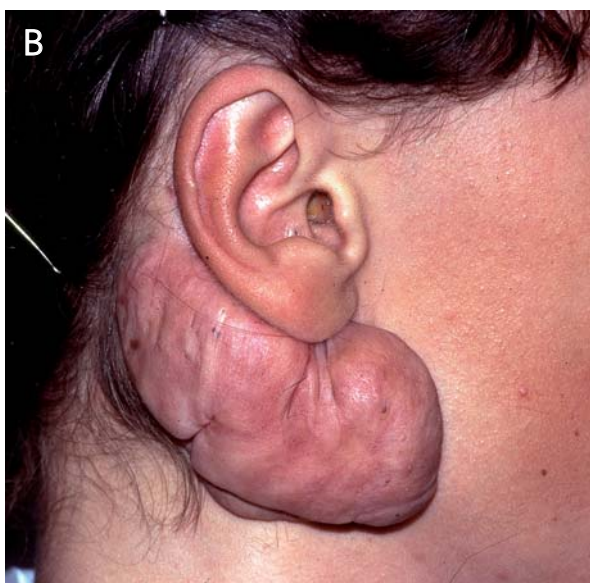
### Radioterapia

Radioterapia do leczenia bliznowców została po raz pierwszy zastosowana w 1906 r. [31]. Od tego czasu użycie jej w tym celu budzi wiele wątpliwości. Obecnie przeważa pogląd, że radioterapia może być użyta w leczeniu rozległych, opornych na inne sposoby terapii bliznowców lub zapobiegawczo po ich chirurgicznym wycięciu. Profilaktyczna radioterapia po leczeniu operacyjnym pozwala osiągnąć dobre wyniki w 72–90% przypadków [32]. Do leczenia wykorzystuje się promieniowanie rentgenowskie, elektronowe lub brachyterapię. Dawki powierzchniowego promieniowania rentgenowskiego są niższe niż podawane w leczeniu zmian nowotworowych i zazwyczaj nie przekraczają 4–15 Gy, podawanych w ilości 1–2 Gy w odstępach tygodniowych. Istnieje również pogląd, że w miejscach szczególnie narażonych na wznowę bliznowca z powodu zwiększonego napięcia w bliznie (przednia powierzchnia klatki piersiowej, okolica nadtopatkowa i nadłonowa) dawkę należy zwiększyć do 21 Gy. Doornbos i wsp. uważają, że wielkość pochłoniętej dawki jest istotniejsza niż sposób jej frakcjonowania [33]. Do napromieniania keloidów wykorzystuje się również wiązki elektronowe oraz brachyterapię [34]. Z punktu widzenia radiobiologii najbardziej korzystny wydaje się ostatni sposób postępowania ze względu na ograniczony zasięg promieniowania i niewielką objętość napromienianych tkanek zdrowych [35].

Napromienienie powoduje uszkodzenie fibroblastów oraz wpływa na strukturę i organizację włókien kolagenu [36]. Przez zniszczenie odpowiedniej liczby komórek może dojść do przywrócenia równowagi między syntezą i rozkładem kolagenu. Ujemną stroną działania promieniowania jonizującego jest to, że nioselektywnie niszczy ono fibroblasty keloidu, a także otaczającej tkanki łącznej. Może być stosowane wyłącznie u osób dorosłych, w miejscach gdzie promieniowanie nie spowoduje uszkodzenia narządów trzewnych. Napromienianie tkanek u dzieci grozi uszkodzeniem ośrodków wzrostu kości. Radioterapia stwarza także ryzyko indukcji procesu nowotworowego w naświetlanej skórze, chociaż prawdopodobieństwo kancerogenezy jest minimalne [37]. Obserwowanymi powikłaniami są odczyny zapalne i zaburzenia pigmentacji skóry.

### Laseroterapia

Laseroterapia stosowana jest w leczeniu blizn przerostowych i keloidów od ponad 20 lat. Przebadano wiele typów laserów emitujących różne długości fal [38]. Promień lasera powoduje reakcję termiczną w tkankach, która jest wynikiem absorpcji promieniowania i zamiany energii światła laserowego w ciepło. Stopień absorpcji zależy od rodzaju tkanki i długości fali.



**Ryc. 3.** Zastosowanie metody skojarzonej (wycięcie chirurgiczne i krioterapia) w leczeniu keloidów po operacyjnym leczeniu kręczy karku po stronie prawej i pobraniu wolnego przeszczepu skóry zza ucha lewego

Wycinanie tkanek bliznowatych za pomocą lasera CO<sub>2</sub> nie spełniło nadziei pokładanych w tej metodzie z powodu bardzo wysokiego odsetka wznów wynoszącego 39–92% [39]. Porównywalną liczbę nawrotów obserwowano po naświetlaniu laserem argonowym, którego mechanizm działania polega na koagulacji naczyń krwionośnych skóry prowadzącej do miejscowego niedokrwienia i niedotlenienia leczonej blizny [40, 41].

Wprowadzony później laser neodymowo-jagowy (Nd:YAG – 1065 nm) selektywnie hamuje produkcję kolagenu. Stwierdzono, że terapia tym urządzeniem powoduje spłaszczenie i zmiękczenie bliznowca oraz normalizację struktury skóry [42]. Istnieją także doniesienia o korzystnych efektach stosowania lasera Nd:YAG wyposażonego w system Q-switched, o długości fali 532 nm [42].

Najbardziej efektywny wpływ na wzrost blizny wydaje się mieć pulsacyjny laser barwnikowy (ang. *flashlamp-pumped pulse dye laser* – FLPDL – 585 nm), który emituje falę o długości najbardziej zbliżonej do maksimum absorpcyjnego oksyhemoglobiny (542 nm). Powoduje on selektywną fototermolizę cząsteczek hemoglobiny, uszkodzenie mikrokrażenia i powstanie mikrozakrzepów, a w rezultacie niedotlenienie tkanek. Ponadto zachodzi proces dysocjacji włókien kolagenowych, będący wynikiem ogrzania i rozpadu łączących je mostków dwusiarczkowych, co wpływa na proces przebudowy kolagenu. W wyniku jego działania uzyskuje się zmniejszenie masy blizny, zwiększenie jej elastyczności oraz zblednięcie. Laser PDL pozostaje więc laserem z wyboru w leczeniu patologicznych blizn z powodu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i stosunkowo niskiej ceny [43–45]. Za pomocą pulsacyjnych lub wyposażonych w skaner laserów CO<sub>2</sub> oraz laserów erbowo-jagowych można uzyskać skuteczne wygładzenie blizn, także zanikowych.

Objawy uboczne po laseroterapii są rzadko obserwowane. Najczęściej jest to tylko pooperacyjny rumień i obrzęk, utrzymujący się przez 7–10 dni.

## Metody farmakologiczne

### Kortykosteroidy

Kortykosteroidy stanowią podstawowy środek w farmakologicznym leczeniu blizn przerostowych i keloidów. Zaczęto stosować je powszechnie od połowy lat 60. XX wieku, zwracając uwagę na ich działanie przeciwzapalne. W dalszych badaniach stwierdzono, że zapobiegają one przerostowi i obkurczaniu się blizny, głównie przez zmniejszenie syntezy kolagenu i glikozoaminoglikanów. Doświadczalnie wykazano, że ograniczają one zarówno proliferację fibroblastów normalnych, jak i pochodzących z blizny [46].

Najczęściej kortykosteroidy stosuje się w postaci doogniskowych iniekcji (triamcinolon lub metyloprednizolon w dawce 40 mg/ml) wykonywanych w odstępach 4–6-tygodniowych. Zazwyczaj wystarcza podanie leku 3–4-krot-

nie, czasami konieczna jest dłuższa terapia. Podatność blizn na takie leczenie wynosi 50–100%, podczas gdy częstość nawrotów 10–50% [6, 47]. Zabiegi często są bolesne, dlatego wskazane jest łączenie steroidu ze środkiem przeciwalającym. Preparat należy podać precyzyjnie do leczonej zmiany, co może być trudne z powodu dużej spistości blizny. Podanie leku do otaczających zdrowych tkanek może spowodować ich zanik. Kremy i maści zawierające steroidy, które muszą penetrować do skóry przez naskórek nie mają udowodnionej roli terapeutycznej.

Kortykosteroidy mogą być stosowane jako jedyna terapia lub w połączeniu z innymi metodami, np. wycięciem chirurgicznym lub krioterapią. Przewlekłe stosowanie może prowadzić do powstania objawów niepożądanych, takich jak zanik skóry i tkanki podskórnej, odbarwienia, teleangiektazji lub nawet martwicy z owrzodzeniem. W przebiegu leczenia blizn rzadko obserwuje się ogólnoustrojowe objawy działania steroidów (zespół Cushinga), chociaż takie przypadki, głównie u dzieci, odnotowano w piśmiennictwie [48]. Sporadycznie przez podrażnienie licznymi nakłuciami mogą doprowadzić do pogorszenia zmiany przez pobudzenie bliznowca do dalszego rozrostu.

### Preparaty zawierające wyciąg z cebuli morskiej

Preparaty te w postaci maści lub żelu aplikuje się kilka razy dziennie za pomocą masażu opuszkowego. Wyciąg z cebuli morskiej wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe. Zazwyczaj dodatkowym składnikiem tych substancji jest heparyna i alantoina. Heparyna poza działaniem antyproliferacyjnym i przeciwzapalnym powoduje lepsze nawodnienie i rozluźnienie struktury kolagenu. Alantoina przyspiesza proces dojrzewania blizny. Efekt działania poszczególnych składników wzajemnie wzmacnia się i uzupełnia [49].

### Werapamil

Werapamil należy do grupy antagonistów kanałów wapniowych. Blokując napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich serca i naczyń. Wykazano, że *in vitro* działa hamująco na wzrost i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń oraz fibroblastów, zmniejszając produkcję kolagenu, fibronektyny i proteoglikanów [50]. Dodatkowym działaniem tego preparatu jest stymulacja produkcji kolagenazy, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie powstawania tkanki bliznowatej. Chociaż liczba danych o jego skuteczności klinicznej jest niewielka, jest stosowany w postaci doogniskowych iniekcji w leczeniu blizn, głównie keloidów, a także zapobiegawczo po ich chirurgicznym wycięciu [51].

### 5-fluorouracyl

5-fluorouracyl (5-FU) to cytostatyk z grupy antymetabolitów. W badaniach *in vitro* wykazano, że 5-FU hamuje proliferację fibroblastów. Przypuszcza się, że ten sam

mechanizm może hamować proces bliznowacenia *in vivo*. Jest to bezpieczny i skuteczny sposób leczenia blizn przerostowych, porównywalny ze steroidami, natomiast dający poprawę tylko w terapii keloidów nowo rozpoznanych i małych. 5-fluorouracyl podaje się w postaci iniekcji (50–150 mg), wykonywanych co tydzień przez 3–4 mies. Wstrzykiwanie leku jest bolesne i powoduje przebarwienia [52, 53].

### Bleomycyna

Bleomycyna jest antybiotykiem o właściwościach cytotoksycznych. W kilku niewielkich badaniach klinicznych zastosowano ją do leczenia blizn przerostowych i keloidów w postaci wielomiejscowych iniekcji doogniskowych. Wyniki wykazują, że stosowanie bleomycyny w terapii blizn patologicznych daje obiecujące rezultaty, ale wymaga dalszych badań [54].

### Interferon

Berman i Duncan jako pierwsi wprowadzili interferon do leczenia keloidów, opierając się na badaniach *in vitro*, w których wykazano, że zwiększa on aktywność kolagenazy oraz hamuje syntezę kolagenu i glukoaminoglikanów [55]. Interferon podaje się w formie iniekcji doogniskowych. Chociaż początkowe doniesienia o jego wykorzystaniu w leczeniu keloidów i blizn przerostowych wydawały się obiecujące, to dalsze badania przyniosły dwuznaczne wyniki [56]. Davidson i wsp. wykazali w porównawczym badaniu klinicznym, że interferon  $\alpha$ -2b jest zdecydowanie mniej skuteczny w zapobieganiu wznowie keloidu po jego chirurgicznym wycięciu w porównaniu z triamcynolonem [57]. Podawaniu tego leku towarzyszą znaczne objawy uboczne w postaci gorączki oraz bólów głowy i mięśni.

### Toksyna botulinowa

Toksyna botulinowa znalazła zastosowanie w zapobieganiu powstawaniu blizn przerostowych w obrębie twarzy przez zmniejszenie napięcia na brzegach rany w czasie gojenia, dzięki porażeniu okolicznych mięśni mimicznych [58].

### Immunoterapia

W wyniku lepszego poznania mechanizmów regulujących proces gojenia się ran, próbuje się wpływać na niego z użyciem leków immunomodulujących, immunosupresyjnych czy swoistych przeciwciał.

Do grupy leków immunomodulujących należy imikwimod. Stosowany miejscowo w postaci 5-procentowego kremu może hamować aktywność fibroblastów i zwiększać ich apoptozę. We wstępnych badaniach uzyskano dobre wyniki w zapobieganiu wznowie bliznowca po jego wycięciu [59]. Protopic to lek immunosupresyjny, inhibitor kalcyneuryny. Zastosowany został w leczeniu keloidów w postaci 0,1-procentowej maści, aplikowanej 2 razy dziennie przez 12 tyg. U większości pacjentów uzyskano poprawę wyglądu blizny, chociaż nie była ona znaczna statystycznie [60].

Przeciwciała anty TGF- $\beta$  użyte w pracach doświadczalnych na zwierzętach doprowadzały do czasowego zablokowania jego działania, co powodowało zmniejszenie przerostu blizny i ograniczenie obkurczania się kolagenu [61].

### Podsumowanie

Leczenie blizn przerostowych i bliznowców, mimo wielu stosowanych metod terapeutycznych, wciąż jest wyzwaniem dla lekarzy. Dostępne metody rzadko pozwalają na całkowite usunięcie blizny, mogą jedynie doprowadzić do jej zmniejszenia, spłaszczenia lub odbarwienia. Przyjmuje się obecnie, że optymalne postępowanie z bliznami przerostowymi i keloidami powinno łączyć różne sposoby terapii. Najskuteczniejsze kombinacje łączą wycięcie chirurgiczne z wstrzyknięciem steroidów, uciskiem, krioterapią lub radioterapią. Dobre wyniki daje również uzupełnienie krioterapii iniekcjami steroidów. Wciąż brakuje jednak powszechnie akceptowanego programu leczenia, gwarantującego uzyskanie najlepszego wyniku i dlatego poszukiwana najbardziej efektywna kombinacja musi być opracowana w dalszych badaniach klinicznych. Należy jednak pamiętać, że bardzo ważne jest również indywidualne postępowanie, biorące pod uwagę problem najistotniejszy dla konkretnego pacjenta.

Analizując publikowane badania kliniczne, trudno jest obiektywnie ocenić, z wielu powodów, skuteczność dostępnych metod terapeutycznych. W większości prac nie ma ustalonych metod oceny wyników leczenia, nie jest brana pod uwagę wcześniej stosowana terapia i brakuje grup porównawczych. Nie jest uwzględniana lokalizacja oraz *wiek* blizny. Powszechnie wiadomo, że wieloletnie blizny są zdecydowanie mniej podatne na leczenie niż nowo zdiagnozowane zmiany, a w okolicach o dużym napięciu częściej dochodzi do wznów. Należy również pamiętać, że blizny przerostowe ulegają samoistnej regresji i nie wiadomo dokładnie, w jak dużym procencie zachodząca poprawa jest wynikiem tylko tego procesu.

W niektórych pracach nie odróżnia się precyzyjnie blizn przerostowych od keloidów. Dotąd nie ma idealnej metody leczenia blizn przerostowych i keloidów, ponieważ przyczyna ich powstawania, a także celowana terapia pozostają nieznane. Dogłębne badania mające na celu lepsze zrozumienie molekularnych podstaw i patogeny powstawania patologicznych blizn stanowią najbardziej obiecującą nadzieję na opracowanie nowej, efektywnej metody leczenia.

### Piśmiennictwo

1. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 560-71.
2. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1435-58.
3. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 374-9.

4. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 286-300.
5. Berman B, Bieleley HC. Adjunct therapies to surgical managements of keloids. *Dermatol Surg* 1996; 22: 126-30.
6. Griffith BH, Monroe CW, McKinney P. A follow-up study on the treatment of keloids with triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg* 1970; 46: 145-50.
7. Baisch A, Riedel F. Hyperplastische Narben und Keloide. *HNO* 2006; 54: 981-94.
8. Macintyre L, Baird M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars – a review of the problems associated with their use. *Burns* 2006; 32: 10-5.
9. Kischer CW, Shetlar MR, Shetlar CL. Alteration of hypertrophic scars induced by mechanical pressure. *Arch Dermatol* 1975; 11: 60-4.
10. Brent B. The role of pressure therapy in management of earlobe keloids: preliminary report of a controlled study. *Ann Plast Surg* 1978; 1: 579-81.
11. Haq MA, Haq A. Pressure therapy in treatment of hypertrophic scar, burn contracture and keloid: the Kenyan experience. *East Afr Med J* 1990; 67: 785-93.
12. Ward RS. Pressure therapy for the control of hypertrophic scar formation after burn injury. A history and review. *J Burn Care Rehabil* 1991; 12: 257-62.
13. Leung KS, Cheng JC, Ma GF, et al. Complications of pressure therapy for post-burn hypertrophic scar: biomechanical analysis based on 5 patients. *Burns Incl Therm Inj* 1984; 10: 434-8.
14. Staley MJ, Richard RL. Use of pressure to treat hypertrophic burn scars. *Adv Wound Care* 1997; 10: 44-6.
15. Russell R, Horlock N, Gault D. Zimmer splintage: a simple effective treatment for keloids following ear-piercing. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 509-10.
16. Zurada J, Kriegel D, Davis IC. Topical treatment for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1024-31.
17. Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, et al. Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J Surg Res* 1995; 59: 705-11.
18. Hirshowitz B, Linderbaum E, Har-Shai Y, et al. Static-electric field induction by a silicone cushion for the treatment of hypertrophic scars and keloids scars. *Plast Reconstr Surg* 1988; 101: 1173-83.
19. Ahn ST, Monafó WW, Mustoe TA. Topical silicone gel: a new treatment for hypertrophic scars. *Surgery* 1989; 106: 781-6.
20. de Oliveira G, Nunes TA, Magna LA, et al. Silicone versus nonsilicone gel dressing: a controlled trial. *Dermatol Surg* 2001; 27: 721-6.
21. Katz BE. Silicone gel sheeting in scar therapy. *Cutis* 1995; 56: 65-7.
22. Fulton JE. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg* 1995; 21: 947-51.
23. Hosnuter M, Payaslı C, Isikdemir A, Tekerekoglu B. The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars. *J Wound Care* 2007; 16: 251-4.
24. Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G. Vitamin E added silicone gel sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids. *Int J Dermatol* 1995; 34: 506-9.
25. Trznadel-Budżko E, Kaszuba A, Miękoś-Zydek B. Krioterapia i kriochirurgia w dermatologii. *Dermatol Estetyczna* 2000; 1: 20-8.
26. Shepherd JP, Dawber RP. Wound healing and scarring after cryosurgery. *Cryobiology* 1984; 21: 157-69.
27. Muti E, Ponzio E. Cryotherapy in the treatment of keloids. *Ann Plast Surg* 1983; 3: 227-32.
28. Zieliński T. Kriochirurgiczne leczenie keloidów płatków małżowin usznych. *Przegl Dermatol* 2006; 2: 289-91.
29. Weshahy AH. Intralesional cryosurgery: a new technique using cryoneedles. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 123-6.
30. Berman B, Bieleley HC. Keloids. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 117-23.
31. De Beurmann R, Gougerot H. Cheloides des muqueuses. *Ann Dermatol Syphilol* 1906; 17: 414-6.
32. Klumpar DI, Murray JC, Anscher M. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 225-31.
33. Doornbos JF, Stoffel TJ, Hass AC, et al. The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 833-9.
34. Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative electron beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 547-53.
35. Makarewicz R. Keloidy. W: Brachyterapia HDR. Makarewicz R (red.). Via Medica, Gdańsk 2004; 163-5.
36. Borok TL, Bray M, Sinclair I, et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 865-70.
37. Ragoowansi R, Corners PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1853-9.
38. Bouzari N, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *Inter J Dermatol* 2007; 46: 80-8.
39. Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, et al. Preliminary results of argon and carbon dioxide laser treatment of keloid scars. *Lasers Surg Med* 1984; 4: 283-90.
40. Norris JE. The effect of carbon dioxide laser surgery on the recurrence of keloid. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 44-9.
41. Hulsbergen Henning JP, Roskam Y, van Gemert MJ. Treatment of keloids and hypertrophic scars with an argon laser. *Laser Surg Med* 1986; 6: 72-5.
42. Żaba R, Grzybowski G, Wawrzyniak L, Samborski W. Metody fizykalne w leczeniu keloidów oraz przerośniętych bliźn. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2006; 3: 244-52.
43. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulse dye laser. *Lancet* 1995; 345: 1198-2000.
44. Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585-nm pulsed dye laser. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 186-90.
45. Fitzpatrick RF, Goldman MP. Laserowe techniki korekcji bliźn. W: Laserowa chirurgia kosmetyczna. Kaszuba A (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 145-65.
46. McCoy BJ, Diegelmann RF, Cohen IK. In vitro inhibition of cell growth, collagen synthesis, and prolyl hydroxylase activity by triamcinolone acetonide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 163: 216-22.
47. Ketchum LD, Smith J, Robinson DW, Masters FW. The treatment of hypertrophic scar, keloid and scar contracture by triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg* 1966; 38: 209-18.
48. Ritota PC, Lo AK. Cushing syndrome in postburn children following intralesional triamcinolone injection. *Ann Plast Surg* 1996; 36: 508-11.
49. Willital GH, Heine H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14: 193-202.
50. Lee RC, Ping JA. Calcium antagonist retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. *J Surg Res* 1990; 49: 463-6.



51. D'Andrea F, Brogno S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology* 2002; 204: 60-2.
52. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002; 204: 130-2.
53. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg* 1999; 25: 224-32.
54. Espana A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg* 2001; 27: 23-7.
55. Berman B, Duncan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 694-702.
56. Larrabee WF Jr, East CA, Jaffe HS, et al. Intralesional interferon gamma treatment for keloids and hypertrophic scars. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1159-62.
57. Davison SP, Mess S, Kauffman LC, Al-Attar A. Ineffective treatment of keloids with interferon alfa-2b. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 247-52.
58. Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring. *Facial Plast Surg* 2002; 18: 35-9.
59. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (4 Suppl): S209-11.
60. Meier K, Nanney LB. Emerging new drugs for scar reduction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11: 39-47.
61. Lu L, Saulis AS, Liu WR, et al. The temporal effects of anti-TGF-beta1, 2, and 3 monoclonal antibody on wound healing and hypertrophic scar formation. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 391-7.