

dr n. wet. Dorota Pomorska-Handwerker, dr n. wet. Agnieszka Pomorska*

Lubelska Poliklinika Weterynaryjna s.c. w Lublinie

*Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie

Badania pilotażowe nad zastosowaniem preparatu VetoSkin® u psów

z atopowym zapaleniem skóry

Pilot clinical trial on the VetoSkin® preparation in dogs with atopic dermatitis

Streszczenie

Celem badania była ocena skuteczności działania preparatu VetoSkin® u psów z atopowym zapaleniem skóry, żywionych taką samą dietą. Grupę kontrolną stanowiło 10 psów spełniających te same kryteria co grupa badawcza. Wszyscy pacjenci otrzymywali jedną kapsułkę preparatu VetoSkin® na 10 kg masy ciała. Ocena kliniczna zmian została przeprowadzona w dniu 0., w dniach: 30., 60. i 90. badania. Do oceny użyto systemu CADESI 03 oraz PVAS (Pruritus Visual Analog Scale). Badanie trwało trzy miesiące.

Słowa kluczowe

atopowe zapalenie skóry, atopia, suplementacja niezbędnych kwasów tłuszczowych, kwas eikozapentaenowy, kwas gamma-linolenowy

Abstract

The aim of this trial was to evaluate the clinical effect of VetoSkin® supplementation in dogs with atopic dermatitis fed the same diet. The control group consisted of 10 dogs selected to meet the same criteria as the trial group. All patients were given one capsule of VetoSkin® per 10 kg body weight. Clinical examination was made on the day 0, 30, 60 and 90. The CADESI 03 and PVAS (Pruritus Visual Analog Scale) scoring systems were used to evaluate the results during the three month trial.

Key words

atopic dermatitis, atopy, essential fatty acid supplementation, eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid

Od ponad 25 lat niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (n3 i n6) są powszechnie stosowane w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Ich kliniczne znaczenie wykazano, jak do tej pory, w około dwudziestu publikacjach naukowych (1-3). Obecnie niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe są szeroko stosowane w leczeniu atopii u psów (7, 9). Hamują one syntezę LBT4 poprzez odbudowywanie równowagi funkcjonowania bariery wodno-lipidowej na całej powierzchni skóry psów. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są składnikami błon komórkowych; ich utlenianie wpływa na powstawanie prostagladyn i leukotrienów, dwóch eikosanoidów, które biorą udział w tworzeniu się stanu zapalnego. Kwasy eikozapentaenowy (omega-3) i gamma-linolenowy (omega-6) uczestniczą w metabolizmie kwasu arachidonowego, wchodząc we współzawodnictwo z takimi samymi enzymami, przez co zmniejszają produkcję eikozanoidów zapalnych (np. PGE2, PGI1, LTB4), faworyzując w ten sposób produkcję eikozanoidów przeciwzapalnych (PGE1, PGE3, LT5). Kwas eikozapentaenowy znajduje się w oliwie z niektórych ryb, a kwas gamma-linolenowy w największym stężeniu znajduje się w oleju z wiesiołka i ogórecznika lekarskiego (4, 5, 7).

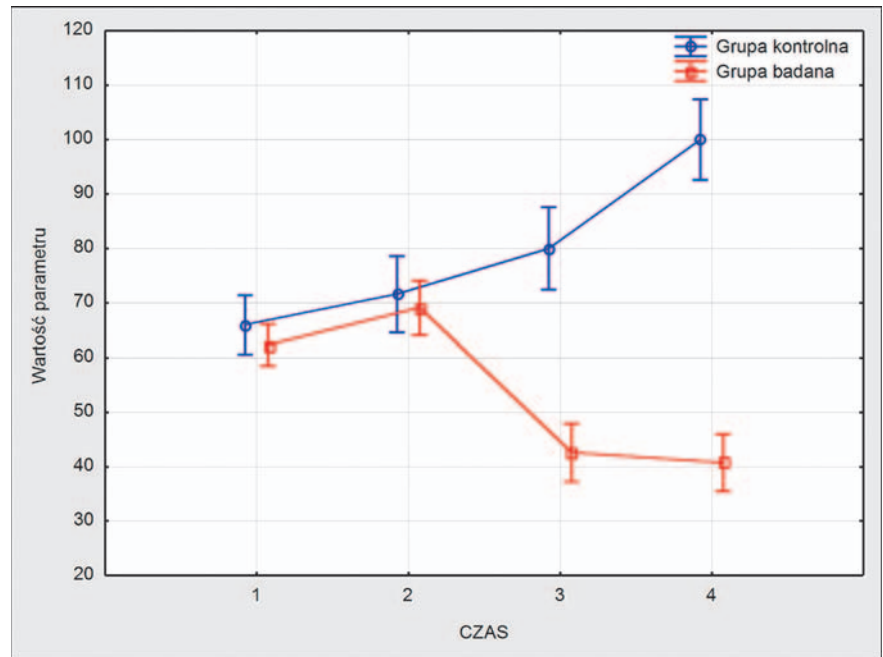
Innym, nowym obszarem, który wymaga jeszcze doświadczeń naukowych, jest wykazanie skuteczności preparatów zawierających niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe z innymi

substancjami, takimi jak: witaminy, minerały czy kofaktory (7, 8). Wielu producentów i autorów uważa, że prawidłowe połączenie kilku substancji maksymalizuje ich efekt i skuteczność (7). Brak jest jednak jeszcze badań dotyczących tego typu produktów. Nie zaprezentowano dotychczas kontrolowanych badań, które udowodniłyby tę skuteczność. W jednym z badań z podwójną ślepą próbą produkt zawierający wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz kofaktory był mniej skuteczny od preparatu, który nie zawierał kofaktorów (10). Konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań.

Badany preparat VetoSkin® oprócz kwasów omega-3 i omega-6 zawiera również witaminy z grupy B oraz biotyne i cynk. Witaminy z grupy B są stale syntetyzowane przez florę jelitową, ponieważ jednak są rozpuszczalne w wodzie, nie ulegają magazynowaniu. Dlatego niezbędna jest ich stała podaż. Niedobory witamin grupy B mogą być odpowiedzialne za powstawanie zmian skórnych. Zmiany takie są jednak mało specyficzne, a w rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę wiele innych chorób. Objawami klinicznymi w przypadku niedoborów witamin z grupy B są: matowość włosów, łojotok suchy, wyłysienia okolicy twarzowej. Witamina B₆ (pirydoksyna) bierze udział w metabolizmie wielu składników odżywczych związanych z funkcjonowaniem włosów i skóry, np. przemian kwasu linolenowego w kwas

► arachidonowy, metioniny w cysteinie, a tryptofanu – w niacynę (wit. PP), czy też syntezie kwasu pikolinowego, koniecznego do przenikania cynku przez śluzówkę jelit (7, 8).

Cynk jest integralnym składnikiem wielu metaloenzymów biorących udział w regulowaniu metabolizmu. Jest ważnym kofaktorem dla polimeraz RNA i DNA, szczególnie ważnym w przypadku szybko dzielących się komórek, takich jak naskórek. Cynk jest konieczny do biosyntezy kwasów tłuszczowych i bierze udział w metabolizmie witaminy A. Cynk jest konieczny do zapewnienia prawidłowych funkcji immunologicznych i bierze udział w reakcjach zapalnych. Dermatologicznymi objawami niedoboru cynku są: opóźnione gojenie się ran, miejscowe obszary rumienia, wyłysienia, strupy i łuszczenie. Zmiany zwykle występują w miejscach narażonych na urazy – na połączeniach skórno-śluzówkowych, dystalnych odcinkach ciała i opuszkach palców. Okrywa włosowa staje się matowa, często też pojawiają się infekcje bakteryjne i drożdżakowe. Dietetyczne niedobory cynku występują jednak rzadko (7). Biotyna (witamina H, witamina B₇) stanowi koenzym kilku różnych enzymów. Jest niezbędnym składnikiem enzymów – karboksylaz biotynozależnych. Karboksylazy są enzymami niezbędnymi w wielu ważnych reakcjach biochemicznych, np. w procesie tworzenia glukozy (glukoneogeneza), syntezy kwasów tłuszczowych, czy cyklu kwasu cytrynowego. Biotyna wspomaga również funkcję tarczycy oraz wpływa na właściwe funkcjonowanie skóry oraz włosów. Objawami niedoboru biotyny są zapalenia skóry, pokrzywka



Wyk. 1. Średnie (95-proc. przedziały ufności) dla wartości parametru w grupach w kolejnych punktach czasowych

i wyłysienia. Innymi objawami ogólnoustrojowymi mogą być podwyższony poziom cholesterolu oraz zmiany zapalne jelit. Ze względu na to, że biotylna może być syntetyzowana przez florę bakteryjną, do jej niedoboru dochodzi bardzo rzadko, zwykle pod wpływem innych czynników niż niedobór pokarmowy. Do niedoborów biotyny dochodzi w czasie długotrwałej antybiotykoterapii, która często jest stosowana w leczeniu powikłań bakteryjnych (ropowic) atopowego zapalenia skóry (1, 7, 9).

Materiał i metody

Do badania wybrano 20 psów, które stanowiły grupę badawczą (grupa I), oraz 10 psów, które stanowiły grupę kontrolną (grupa II). Wszystkie psy cierpiały na atopowe zapalenie skóry. Zarówno u zwierząt z gru-

py badawczej, jak i z grupy kontrolnej rozpoznanie atopowego zapalenia skóry zostało postawione na podstawie kryteriów diagnostycznych Clauda Favrota (12, 13) oraz na podstawie przeprowadzonych alergicznych testów śródskórnych (Agroskin RTU 20; Agrolabo). Dodatkowo u wszystkich pacjentów przed przeprowadzeniem alergicznych testów śródskórnych wykonano testy do szybkiej diagnostyki obecności całkowitej zawartości przeciwciał klasy IgE w psów (VetExpert). U wszystkich pacjentów testy te były dodatnie. Testy śródskórne przeprowadzono co najmniej 3 miesiące przed zakwalifikowaniem psów do badania. U wszystkich badanych psów stwierdzono nadwrażliwość na wiele alergenów całorocznych. Do badania nie zakwalifikowano psów z nadwrażliwością na alergeny sezonowe. U wszyst-

Grupa	Dzień 0.	Dzień 30.	Dzień 60.	Dzień 90.
Badana (n = 20)	62,3 ± 1,9 (95% CI: 58,5-66,1)	69,1 ± 2,4 (95% CI: 64,2-74,0)	42,6 ± 2,6 (95% CI: 37,2-48,0)	40,8 ± 2,6 (95% CI: 35,5-46,0)
Kontrolna (n = 10)	66 ± 2,6 (95% CI: 60,6-71,4)	71,6 ± 3,4 (95% CI: 64,6-78,6)	80,0 ± 3,7 (95% CI: 72,4-87,6)	100,0 ± 3,6 (95% CI: 92,6-107,4)
Wartość p w teście Tukeya	0,994	0,999	<0,001	<0,001

Tab. 1. Średnie odchylenia standardowe (95-proc. przedziały ufności dla średniej) dla wartości parametru w grupach w kolejnych punktach czasowych

kich pacjentów, zarówno w grupie I, jak i grupie II, objawy dermatologiczne atopowego zapalenia skóry o różnym nasileniu występowały przez cały rok. Grupę badawczą stanowiły psy w wieku 2-6 lat (średni wiek: 4,2 lata), 10 samic (4 sterylizowane) oraz 10 samców (5 kastrowanych). Psy były przedstawicielami różnych ras (5 labradorów, 5 mieszańców, 3 west highland white terrierów, 3 beagli, 3 owczarków niemieckich oraz 1 jamnik) o masach ciała od 10 do 30 kg. Grupę kontrolną stanowiło 10 psów w wieku 3-6 lat (średnia 5 lat), 5 samic (4 sterylizowane) i 5 samców (3 kastrowane), różnych ras (2 labradory, 3 mieszańce, 2 west highland white terriery, 3 owczarki niemieckie) o masie ciała od 10 do 40 kg. U wszystkich psów przed badaniem wykluczono alergię pokarmową poprzez zastosowanie hydrolizowanej diety eliminacyjnej przez co najmniej 12 tygodni. Przez cały okres badania wszystkie psy z grupy badawczej oraz grupy kontrolnej były żywione tą samą dietą (Hypoallergenic®, Royal Canin). U psów nie przeprowadzono immunoterapii swoistej. W czasie trzymiesięcznego badania psy nie otrzymywały leków przeciwwzapalnych, glikokortykoidów, antybiotyków, leków przeciwhistaminowych ani cyklosporyny.

Pacjentom z grupy badawczej był podawany preparat VetoSkin® zawierający w swoim składzie witaminy z grupy B (B_1 , B_2 , B_6 i B_{12}), NNKT – Omega-3/Omega-6 – oraz biotyne i cynk. Preparat był podawany psom przez właścicieli w domu raz dziennie, rano przez kolejnych 12 tygodni (90 dni/3 miesiące) w marcu, kwietniu i maju. Dawkowanie preparatu zostało dostosowane do masy ciała psów i wynosiło: 1 kapsułka preparatu VetoSkin® na 10 kg masy ciała. Kapsułki mogły być podawane w całości, ale ze względu na to, że są to kapsułki typu *twist off* preparat mógł być podawany poprzez wyciśnięcie zawartości kapsułki. Psy z grupy kontrolnej nie otrzymywały preparatu VetoSkin®.

Wszystkie psy zostały poddane badaniu dermatologicznemu cztery razy w dniach: 0., 30., 60. oraz 90. Nasilenie zmian było oceniane na podstawie systemu CADESI 03. Badano stopień rumienia, liszajowacenia, otarć oraz wyłysień z samouszkodzeń w 62 oko-

licach ciała. Zastosowano punktową ocenę zmian: 0 – w przypadku braku zmian, 1 – w przypadku zmian łagodnych, 2, 3 – gdy zmiany były umiarkowane, 4, 5 – w przypadku zmian ostrych. Wszyscy pacjenci byli w okresie remisji choroby i stwierdzono u nich niewielkie lub średnie nasilenie objawów klinicznych atopowego zapalenia skóry, a w systemie CADESI w dniu 0. badania psy uzyskiwały maksymalnie do 84 punktów.

Dodatkowo oceniano stopień intensywności świądu według skali PVAS (ang. *Pruritus Visual Analog Scale*) oceniającą świąd w skali od 0 do 5. W badaniu zastosowano kryteria definiujące świąd w skali PVAS wg Marselliego i wsp. 0 punktów oznaczało brak świądu, 1 punkt oznaczał świąd nieznaczny, to znaczy zwierzę drapie się poniżej 10% czasu, gdy jest obserwowane, 2 punkty, gdy świąd jest nieznaczny do średniego (30% czasu na drapaniu), 3 punkty, gdy świąd jest średniego stopnia (30-50% czasu na drapaniu), 4 punkty, gdy świąd jest średniego stopnia do znacznego i zajmuje 50-75% czasu, również w nocy. 5 punktów to świąd bardzo duży, gdy zwierzę drapie się ponad 75% czasu – również w nocy i w czasie posiłków. Ocena była przeprowadzana przez właściciela w domu w dniach: 0., 30., 60. i 90. badania, poprzez zaznaczenie na skali intensywności świądu.

Analiza statystyczna

Zmienną ilościową przedstawiono jako średnia odchylenie standardowe. Dodatkowo dla średnich grupowych obliczono 95-proc. przedział ufności (95% CI). Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem dwuczynnikowej analizy wariancji z powtarzаныmi pomiarami (czynnikiem randomizowanym była grupa, a nierandomizowanym – czas). Ponieważ utrzymane było założenie o sferyczności (test Mauchleya $p = 0,206$), zastosowano testy jednowymiarowe. W analizie post-hoc zastosowano test Tukeya dla nierównych liczebności grup. Wynik uznawano za statystycznie istotny, gdy dwustronna wartość p była niższa niż 0,05. Analizę wykonano w programie Statistica 10 (StatSoft Inc.). Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dr. Michała Czopowicza z Samodzielnej

► Pracowni Epidemiologii i Ekonomiki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie.

Statystycznie istotne różnice stwierdzono zarówno dla porównania międzygrupowego ($p < 0,001$), porównania między punktami czasowymi ($p < 0,001$), jak i dla interakcji grupy i czasu ($p < 0,001$). Wartość mierzonego parametru zmieniała się w czasie w obu grupach, a kierunek tych zmian był rozbieżny.

W grupie badawczej wartość CADESI nie zmieniła się pomiędzy dniem 0. a 30. ($p = 0,248$), ale statystycznie istotnie spadła pomiędzy dniem 30. a 60. ($p < 0,001$) i pozostała niezmienna między dniem 60. a 90. ($p = 0,998$) – statystycznie istotne zmniejszenie wartości CADESI nastąpiło między 30. a 60. dniem. W grupie kontrolnej wartość CADESI systematycznie rosła tak, że w porównaniu z dniem 0. już w dniu 60. była statystycznie istotnie wyższa ($p = 0,016$), a w dniu 90. była statystycznie istotnie wyższa niż w dniach 0., 30., a nawet w dniu 60. ($p < 0,001$).

Wartość CADESI różniła się pomiędzy grupami. Pomiedzy grupą badaną i kontrolną statystycznie istotna różnica występowała w dniu 60. ($p < 0,001$) i 90. ($p < 0,001$). Nie było natomiast statystycznie istotnej różnicy między grupami w dniu 0. ($p = 0,994$) i 30. ($p = 0,999$) – to dobrze, bo oznacza, że grupy były porównywalne na samym początku badania.

Wyniki badania i dyskusja

Na początku badania zarówno u psów w grupie badawczej, jak i u psów w grupie kontrolnej zaobserwowano małe do średniego nasilenie objawów klinicznych atopowego zapalenia skóry. W dniu 0. CADESI w grupie I wahał się od 53 do 84 punktów (średnia 62) natomiast w grupie II – od 49 do 79 (średnia 65). W dniu 30. badania CADESI w grupie I wahał się od 63 do 83 punktów (średnia 70), natomiast w grupie II – od 49 do 90 (średnia 75). W dniu 60. badania CADESI w grupie I wahał się od 34 do 50 punktów (średnia 42), natomiast w grupie II – od 32 do 130 (średnia 80). W dniu 90. badania CADESI w grupie I wahał się od 21 do 49 punktów (średnia 39), natomiast w grupie II – od 42 do 120 (średnia 100).



Ryc. 1. Alergiczne testy śródskórne przeprowadzone u psa zakwalifikowanego do badania



Ryc. 2. Rumień w przebiegu otitis externa u psa z atopowym zapaleniem skóry

Stopień intensywności świądu PVAS (*Pruritus Visual Analog Scale*) był również oceniany czterokrotnie. W dniu 0. w grupie kontrolnej u 9 psów (45%) stwierdzono świąd nieznaczny, u 8 (40%) – nieznaczny do średniego i u 3 psów (15%) – średni. W grupie kontrolnej w dniu 0. świąd był nieznaczny u 4 psów (40%), nieznaczny do średniego u 3 psów (30%) i średni u 3 psów (30%). W dniu 30. badania w grupie I u 7 psów (35%) stwierdzono świąd nieznaczny, u 9 (45%) nieznaczny do średniego i u 4 (20%) średni, natomiast w grupie II u 7 psów (70%) świąd nieznaczny do średniego i u 3 psów (30%) – średni. W dniu 60. badania w grupie badawczej u 10 psów (50%) stwierdzono nieznaczny stopień świądu, u 9 psów (45%) nieznaczny do średniego i u 1 psa (5%) średni. W gru-

pie kontrolnej u 5 psów (50%) świąd nieznaczny do średniego, u 2 psów (20%) średni i u 3 psów (30%) średni do znacznego. W dniu 90. badania w grupie badawczej u 12 psów (60%) stwierdzono nieznaczny świąd, natomiast u 8 psów (40%) świąd nieznaczny do średniego, w grupie kontrolnej u 4 psów (40%) świąd średniego stopnia, natomiast u 6 psów (60%) średni do znacznego.

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że poprawa stanu klinicznego u psów z atopowym zapaleniem przyjmujących preparat VetoSkin® nastąpiła już po 2 miesiącach stałego podawania preparatu, poprawa ta postępowała i utrzymywała się przez kolejne 4 tygodnie. W grupie kontrolnej, w której nie podawano tego suplementu, z biegiem czasu



Ryc. 3. Rumień okolicy twarzowej u psa z AZS



Ryc. 4. Niewielki rumień skóry okolicy przestrzeni międzypalcowych u WHWT z atopią o łagodnym przebiegu

następowało pogorszenie zmian klinicznych. Podobne wyniki uzyskano we wcześniej przeprowadzonych badaniach (1, 2, 5, 7). W jednym z badań wykazano, że u psów młodych, u których niedawno doszło do rozwoju atopowego zapalenia skóry, reakcja organizmu była znacznie lepsza po upływie dwóch miesięcy. W przeprowadzonym przez nas badaniu poprawa była widoczna zarówno u psów młodych (2/3 lata), jak i starszych (5 lat) (2-4). W badaniu stopnia intensywności świądu PVAS (*Pruritus Visual Analog Scale*) w grupie badawczej stwierdzono znaczne zmniejszenie świądu u psów po upływie 60 dni i 90 dni. U psów grupy kontrolnej świąd zwiększał się z upływem czasu, pojawiły się znaczne powikłania w postaci ropowic, które po zakończeniu

badania wymagały przeprowadzenia leczenia z zastosowaniem glikokortykoidów i antybiotyków. U żadnego z psów w grupie badawczej nie stwierdzono objawów ubocznych, o jakich jest mowa w dostępnym piśmiennictwie (biegunki, zapalenie trzustki) (7). Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, iż preparat VetoSkin® zawierający wielonienasycone kwasy tłuszczowe, witaminy z grupy B, cynk i biotynę może być stosowany u psów z atopowym zapaleniem skóry w celu zmniejszenia objawów dermatologicznych oraz nasilenia świądu. □

Piśmiennictwo

1. White P.: *Essential Fatty Acids: Use in Management of canine atopy*. „Compend. Contin. Educ.”, 1993, 15: 451.
2. Bond R., Lloyd D.H.: *A double-blind comparison of olive oil and a combination*

of evening primrose oil and fish oil in the management of canine atopy. „Vet. Rec.”, 1992, 131 (24): 558-560.

3. Bond R., Lloyd D.H.: *Randomized single-blind comparison of an evening primrose oil and fish oil combination and concentrates of these oils in the management of canine atopy*. „Vet. Dermatol.”, 1992, 3 (n/a): 215.
4. Harvey R.G.: *A blinded, placebo-controlled study of the efficacy of borage seed oil and fish oil in the management of canine atopy*. „Vet. Rec.”, 1999, 144 (15): 405-407.
5. Scott D.W.: *Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (EfaVet and DVM Derm Caps) evening primrose oil and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs: A double blinded study*. „Cornell Vet.”, 1992, 82: 319.
6. Mueller R., Fettman M.J., Richardson K. i in.: *The effect of omega-3 fatty acid supplementation on cutaneous and plasma fatty acid concentration in dogs with atopic dermatitis*. „Vet. Dermatol.”, 2004, 15 (s): 65.
7. Olivry T., Marsella R., Hilier A.: *The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective?* „Vet. Immunol. Immunopathol.”, 2001, 81 (3-4): 347-362.
8. Marsh K.A., Ruedisueli F.L., Coe S.L. i in.: *Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet*. „Vet. Dermatol.”, 2000, 11 (4): 277-284.
9. Besignor E., Morgan D.M., Nuttal T.: *Efficacy of an essential fatty acid enriched diet in managing canine atopic dermatitis: a randomised, single-blinded, cross-over study*. „Vet. Dermatol.”, 2008, 19 (3): 156-162.
10. Scott D.W., Miller W.H. Jr, Decker G.A., i in.: *Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (EfaVet and DVM Derm Caps) evening primrose oil and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs. A double blinded study*. „Cornell Vet.”, 1992, 82: 319-329.
11. Saevik B.K., Bergvall K. i in.: *A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis*. „Vet. Dermatol.”, 2004, 15, 137-145.
12. Prelaud P., Guaguere E., Alhaidari Z. i in.: *Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis*. „Rev. Med. Vet.”, 1998, 149: 1057-1064.
13. Favrot C., Steffan J., Seewald W. i in.: *A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis*. „Vet. Dermatol.”, 2010, 21: 23-32.

dr n. wet. Dorota Pomorska-Handwerker
Lubelska Poliklinika Weterynaryjna s.c.
20-718 Lublin
al. Kraśnicka 89