

lek. Paulina Szczepanik-Kułał¹
mgr Julita Szczepanik²
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska¹

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

²Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Tarnowie

Postać aerozolu – glikokortykosteroidy w leczeniu schorzeń skóry

Aerозole są układami wielofazowymi, złożonymi z zawieszonych w fazie gazowej cząstek stałych lub ciekłych. Obecnie są wykorzystywane w wielu dziedzinach medycyny, także w dermatologii. Dzięki swoim zaletom, ich zastosowanie pozwala na osiągnięcie wysokiej skuteczności terapeutycznej, a także ułatwia przestrzeganie zaleceń lekarskich. Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS), od momentu ich wprowadzenia do lecznictwa dermatologicznego w latach 50. XX wieku, stanowią jedną z podstawowych i najczęściej zalecanych grup leków.

Wprowadzenie

Aerозol jest układem dyspersyjnym, złożonym z zawieszonych w fazie gazowej cząstek ciał stałych lub cieczy^[1].

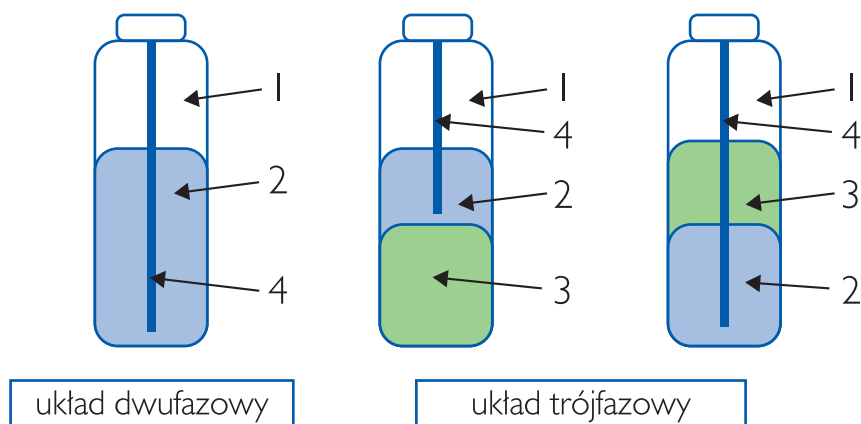
Wymienia się kilka rodzajów aerozoli, m.in. aerozole lecznicze, stanowiące farmaceutyczną postać leku do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego. Wśród dróg podawania aerozoli wymienia się: donosową, douszną, doustną, przezskórną oraz inhalacyjną^[2].

Charakterystyka aerozoli

Aerозole są układami wielofazowymi (Ryc. 1). Zawarte w nich substancje lecznicze mogą występować w postaci: roztworu, emulsji, zawiesiny lub proszku i działać miejscowo lub układowo^[2]. Są zamknięte w opa-

kowaniach jałowych i szczelnych, odpornych na wzrastające w ich wnętrzu ciśnienie gazu, wykonanych ze szkła, stali nierdzewnej, aluminium lub tworzyw sztucznych. Pojemniki nie powinny wchodzić w reakcje ze znajdującymi się wewnątrz preparatami leczniczymi i gazami wytłaczającymi. Opakowania zakończone są specjalnymi mechanizmami, zaworami rozpylającymi, dzięki którym dochodzi do dyspersji substancji farmaceutycznej. Decydują one o charakterystyce wypływu i wielkości rozproszonych cząstek preparatów. Wyróżnia się zawory o wypływie ciągłym oraz dozującym. Gazy wytłaczające, czyli propelenty, dzielą się, ze względu na postać, na:

- gazy sprężone – zaliczają się do nich powietrze, dwutlenek węgla, azot lub podtlenek azotu; zmieszane z substancjami leczniczymi tworzą układy dwufazowe.



Ryc. 1. Rodzaje układów aerozolowych. Objaśnienie: 1 – faza gazowa, 2 – faza płynna zawierająca substancję aktywną, 3 – skroplony gaz, 4 – rurka doprowadzająca.

Z uwagi na wywierane wyższe wartości ciśnienia, wymagają pojemników wykonanych z bardziej wytrzymałych opakowań niż gazy skroplone. Użytkowanie aerozolu prowadzi do stopniowego obniżania ciśnienia gazu i może wiązać się ze zmianą ilości wypływającego preparatu;

- gazy skroplone – nasycone węglowodory alifatyczne, eter dimetylowy. Charakteryzuje je zdolność do skraplania się w temperaturach pokojowych, w warunkach nieznacznie podwyższonego ciśnienia.

Wśród cech idealnego propelentu wymienia się brak reaktywności w stosunku do opakowania i substancji leczniczej oraz bezpieczeństwo użytkowania, rozumiane jako niepalność i brak wybuchowości. Co więcej, gazy wytłaczające powinny być obojętne farmakologicznie, jałowe, bezwonne, bezbarwne, pozbawione cech drażniących i toksyczności. Do substancji pomocniczych zawartych w aerozolach należą: rozpuszczalniki, środki powierzchniowo czynne, związki izotonizujące, bufony lub środki zwiększające lepkość^[3-5].

Aerozole do użytku zewnętrznego oraz wewnętrznego charakteryzują się odmiennymi rozmiarami cząstek. Dla tych drugich zarówno średnica kropli, jak i substancji stałych, jest mniejsza i zróżnicowana. Wynika to z konieczności odpowiedniej depozycji preparatu w poszczególnych odcinkach dróg oddechowych^[6].

Aerozole – zastosowanie w lecznictwie

Aerozole wykorzystywane są w wielu dziedzinach medycyny. W pulmonologii terapia inhalacyjna jest leczeniem z wyboru powszechnie występujących chorób układu oddechowego, takich jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc. Aerozole zalecane są zarówno w fazie zaostrzenia tych chorób, jak w leczeniu stanów przewlekłych. Dzięki ich zastosowaniu substancje lecznicze – β 2-mimetyki, antycholinergiki lub glikokortykosteroidy wziewne, są bezpośrednio podawane do drzewa oskrzelowego^[7-8].

Aerozole do nosa, podjęzykowe, do jamy ustnej i zewnętrznych przewodów słuchowych mogą wywoływać działanie miejscowe lub układowe^[9].

Kluczową rolę w leczeniu wielu dermatoz nadal odgrywa terapia za pomocą preparatów aplikowanych na zmienione chorobowo okolice skóry. Skuteczność terapeutyczna jest uzależniona od odpowiedniego doboru substancji czynnej i jej właściwości. Duże znaczenie ma także podłoże preparatu, które nie tylko ma wpływ na działanie terapeutyczne, poprzez właściwości nawilżające lub wysuszające, ale także rzutuje na komfort użytkowania leku – a co za tym idzie – na stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich. Od rodzaju podłoża preparatu zależy także penetracja leku do skóry zmienionej chorobowo. Na zmiany o cechach ostrego stanu zapalnego: wysiękowe, pęcherzykowe, nadżerkowe, lokalizujące się na skórze fałdów i zgięć, a także wykwity skórne u dzieci, powinno się stosować preparaty w formie kremów, emulsji, roztworów lub aerozoli. Aerozole, pianki i szampony stanowią dobre podłoża w leczeniu zmian na skórze owłosionej głowy. Z kolei maści są zalecane w przypadku obecności zmian przewlekłych, o cechach lichenifikacji, nadmiernego rogowacenia obserwowanych na skórze rąk i stóp^[10-12].

Aerozole – zalety w dermatologii

Dzięki zastosowaniu zaworu dozującego aerozole pozwalają na precyzyjne dawkowanie – bez strat substancji czynnej. Stopień rozproszenia leku jest ściśle określony, zależny od działania głowicy rozpryskowej. Skierowanie dyszy na okolicę zmienioną chorobowo i naciśnięcie zaworu prowadzi do bezpośredniej, równomiernej aplikacji cienkiej warstwy preparatu. Opakowania aerozoli, chroniące gaz przed wpływem czynników zewnętrznych, zapewniają sterylność leku przez cały okres stosowania. Na skórę nieuszkodzoną możliwe jest stosowanie aerozoli niejałowych, natomiast na rany, zmiany wysiękowe, ogniska infek-

cji czy też na okolicę pola operacyjnego, zalecane jest aplikowanie preparatów jałowych.

Bezpośrednio po aplikacji leku pojawia się uczucie chłodzenia skóry, szczególnie pożądane w przypadku ognisk zapalnych. Aerozole stanowią wygodną dla chorego postać leku, związaną z brakiem konieczności rozsmarowania preparatu i brudzenia rąk. Brak bezpośredniego kontaktu ze zmianami chorobowymi zmniejsza potencjalne ryzyko nadkażenia bakteryjnego lub mechanicznego podrażnienia, a w efekcie pogorszenia stanu miejscowego. Aerozole pozwalają na precyzyjne dawkowanie i eliminują straty substancji leczniczej, która często pozostaje na palcach w przypadku maści lub kremów^[13].

Na polskim rynku dostępny jest preparat łączony do leczenia miejscowego łuszczycy pospolitej – zawierający kalcypotriol i betametazon w piance, tworzącej się w chwili zwolnienia zaworu puszki aerozolowej. Wykazuje on nie tylko skuteczność terapeutyczną, wyrażoną istotnym obniżeniem wskaźnika PASI, ale także działa przeciwbólowo, co przyczynia się do znacznej poprawy jakości życia pacjentów^[14]. Ponadto w randomizowanym badaniu porównującym formułę piany w stosunku do maści zawierającej kalcypotriol i betametazon, wykazano znacznie lepszą skuteczność leku stosowanego w pianie^[15].

Glikokortykosteroidy w dermatologii

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS), od momentu ich wprowadzenia do lecznictwa dermatologicznego w latach 50. XX wieku, stanowią jedną z podstawowych i najczęściej stosowanych grup leków. Silną pozycję na rynku medycznym podkreśla opublikowany przez H. Maibacha podział leczenia chorób skóry na dwa okresy: przed GKS (ang. *before corticosteroids*, BC) i po GKS (ang. *after corticosteroids*, AC)^[10,16-17]. Istnieje kilka klasyfi-

Tab. 1. Klasyfikacja europejska siły działania mGKS i przykłady preparatów z uwzględnieniem ich stężeń.

Klasa i siła działania mGKS	Przykłady preparatów i ich stężenia
I Bardzo mocne	<ul style="list-style-type: none"> Dipropionian betametazonu glikol (0,05%), Propionian klobetazolu (0,05%).
II Mocne	<ul style="list-style-type: none"> Furoinian mometazonu (0,1%), Acetonid triamcinolonu (0,5%), Walerian diflukortolonu (0,1%).
III Słabe	<ul style="list-style-type: none"> Prednikarbat (0,1%), Acetonid triamcinolonu (0,1%).
IV Bardzo słabe	<ul style="list-style-type: none"> Hydrokortyzon (1,0% 2,5%), Octan hydrokortyzonu (0,5%, 1,0%), Deksametazon (0,1%-0,2%).

kacji miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów (Tab. 1-2)^[18-19]. Obecnie leki te znajdują zastosowanie w terapii wielu dermatoz, w których wykorzystywany jest ich efekt przeciwzapalny, antyproliferacyjny, wazokonstrykcyjny, łagodzący świąd oraz wpływ na procesy zaprogramowanej śmierci komórek, czyli apoptozy^[21-22]. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych istotne jest uwzględnienie siły działania preparatów oraz ich formułacji (Tab. 4)^[23]. Badania dowiodły, że na siłę działania mGKS w skórze mają wpływ: modyfikacja struktury chemicznej, podłoże preparatu, czas trwania terapii, częstotliwość i sposób nakładania leku, diagnoza i stopień ciężkości choroby, lokalizacja zmian skórnych oraz wiek pacjenta^[18,24]. Dawkowanie leków powinno być dostosowane do warunków anatomiczno-patofizjologicznych pacjenta, gdyż nasilenie stanu zapalnego skóry, ściętnienie warstwy rogowej naskórka lub jej uwodnienie zwiększa stopień przenikania mGKS do skóry^[25]. Z uwagi na fakt, że miejscowa aplikacja leków raz na dobę, w wielu przypadkach klinicznych, jest tak samo efektywna jak dwukrotna, najczęściej zaleca się jednokrotne stosowanie preparatu z mGKS^[26]. Częstsze stosowanie leków może doprowadzić do roz-

Tab. 2. Klasyfikacja siły działania mGKS i przykłady preparatów z uwzględnieniem ich stężeń i postaci farmaceutycznych.

Klasa i siła działania mGKS	Przykłady preparatów, ich stężenia i postaci farmaceutyczne
I Ultrasilne	<ul style="list-style-type: none"> Dipropionian betametazonu glikol 0,05% żel, maść, Propionian klobetazolu 0,05% żel, maść, krem, emulsja, spray, szampon.
II Bardzo silne	<ul style="list-style-type: none"> Dipropionian betametazonu 0,05% krem, żel, maść, emulsja, Propionian klobetazolu 0,05% plyn, Furoinian mometazonu 0,1% maść, Acetonid triamcinolonu 0,5% maść.
III Bardzo silne	<ul style="list-style-type: none"> Acetonid triamcinolonu 0,1% maść, 0,5% krem, Propionian flutikazonu 0,005% maść, Dipropionian betametazonu 0,05% krem, emulsja.
IV Średniosilne	<ul style="list-style-type: none"> Furoinian mometazonu 0,1% krem, emulsja, Walerian hydrokortyzonu 0,2% maść, Acetonid triamcinolonu aerozol.
V Średniosilne	<ul style="list-style-type: none"> Dipropionian betametazonu 0,05% plyn, Propionian flutikazonu 0,05% krem, emulsja, Maślan hydrokortyzonu 0,1% maść, krem, emulsja, Walerian hydrokortyzonu 0,2% krem, Acetonid triamcinolonu 0,025% maść, 0,1% emulsja.
VI Słabe	<ul style="list-style-type: none"> Acetonid triamcinolonu 0,1% krem.
VII Słabe	<ul style="list-style-type: none"> Deksametazon aerozol, Preparaty zawierające hydrokortyzon oraz prednizolon.

woju tolerancji lub tachyfilaksji albo wystąpienia objawów niepożądanych^[23]. Do najczęstszych skutków ubocznych należą: zaniki skóry, rozstępki, wykwity trądzikowe lub plamnicze, zapalenie okołoustne (Tab. 3)^[27]. Z tego względu aplikacja mGKS powinna być

Tab. 3. Działania niepożądane glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo.

Zmiany zanikowe
<ul style="list-style-type: none"> • atrofia posterydowa, • teleangiektazje, • rozstępy skórne, • plamica, • gwiaździste blizny rzekome, • owrzodzenia, • skłonność do miejscowych wylewów krwawych.
Infekcje
<ul style="list-style-type: none"> • utajone infekcje drobnoustrojowe (grzybica <i>incognito</i>), • zaostrenie kandydozy, opryszczki, demodekozy, • reaktywacja mięsaka Kaposiego, • ziarniniak pośladek u niemowląt (łac. <i>granuloma gluteale infantum</i>).
Powikłania oczne
<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie oczne, • zaćma, jaskra.
Efekty farmakologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • efekt z odbicia, uzależnienie, zjawisko tachyfilaksji.
Inne
<ul style="list-style-type: none"> • trądzik posterydowy, • zapalenie okołoustne, • trądzik różowaty, • hirsutyzm, • hiperpigmentacje, • hipopigmentacje, • fotonadwrażliwość, • zaostrenie łuszczycy.

ograniczona do okresów zaostreń w przebiegu choroby, a konieczność dalszego stosowania leków z mGKS, wymaga wdrożenia terapii przerywanej^[28].

Glikokortykosteroidy w postaci aerozolu

W celu poprawy skuteczności terapeutycznej, zwiększenia biodostępności leków oraz lepszej współpracy z pacjentami, poszukuje się nowych formułacji dla dostępnych na rynku farmaceutycznym cząsteczek mGKS. Należą do nich aerozole. Aplikacja

Tab. 4. Przykłady zastosowania mGKS w leczeniu chorób skóry z uwzględnieniem podziału według siły działania preparatów.

mGKS	Choroba skóry
Bardzo mocne GKS	<ul style="list-style-type: none"> • łysienie plackowate, • zaostrenie zmian skórnych w przebiegu atopowego zapalenia skóry, • toczeń krążkowy, • liszaj płaski, • liszaj przewlekły prosty, • wyprysk hyperkeratotyczny, • wyprysk mikrobowy, • nasilone reakcje w przebiegu wyprysku kontaktowego.
Średnio-mocne GKS	<ul style="list-style-type: none"> • atopowe zapalenie skóry, • liszaj twardzinowy, • zmiany wypryskowe o różnej etiologii.
Slabe GKS	<ul style="list-style-type: none"> • pieluszkowe zapalenie skóry, • zmiany wypryskowe na twarzy, • wyprzenia, • alergiczne choroby skóry, • odczyn po ukąszeniach owadów, • oparzenia I stopnia, • pokrzywka.

preparatu w postaci aerozolu ograniczona jest do ogniska chorobowego, dzięki czemu ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest niewielkie^[3].

Obecnie na polskim rynku medycznym w formie aerozolu dostępne są trzy miejscowe glikokortykosteroidy: deksametazon, acetonid triamcinolonu oraz hydrokortyzon.

Deksametazon w aerozolu jest słabym mGKS, należąc do grupy VII według klasyfikacji amerykańskiej. Wśród wskazań do jego zastosowania wymienia się: ostry wyprysk kontaktowy, pokrzywkę, liszaj pokrzywkowaty oraz alergiczne choroby skóry, odczyn po ukąszeniach owadów, oparzenia I stopnia^[30]. Dostępny jest także preparat złożony w formie aerozolu, zawierający deksametazon i neomycynę, który powinien być zalecany w przypadkach rozpoznania dermatoz wymagających działania przeciwzapalnego i/lub przeciwświądowego, rozwijających się na skutek zakażeń wywołanych przez wrażliwe na neomycynę bakterie^[31].

Acetonid triamcinolonu występuje w formie preparatu łączonego, zawierającego średnio silny mGKS i tetracyklinę. Zgodnie z zaleceniem producenta, jest to lek przeznaczony do leczenia stanów zapalnych skóry z nadkażeniem bakteryjnym, które rozwinęły się w przebiegu alergicznych chorób skóry, oparzeń i odmrożeń I stopnia lub owrzodzeń podudzi. Preparat mogą stosować zarówno osoby dorosłe, jak i dzieci od trzeciego roku życia. Chorobowo zmienione obszary skóry należy spryskiwać strumieniem aerozolu 2-4 razy na dobę, trzymając pojemnik pionowo w odległości 15-20 cm, przez 1-3 sekundy^[29].

Hydrokortyzon, miejscowy GKS o słabej sile działania, jest dostępny w formie preparatu złożonego z antybiotykiem – chlorowodorkiem oksytetracykliny. Producent zapewnia dwa rodzaje opakowań, różniące się wagowo (16,125 mg i 32,25 mg). Jest to preparat zalecany w przebiegu chorób takich jak: liszajec, zapalenie mieszków włosowych, róża, stany po ukąszeniach owadów, a także alergicznych chorób skóry, oparzeń i odmrożeń I stopnia^[30-32].

Aerozole te zawierają bezpieczny nośnik DRIVOSOL 35A (izobutan, n-butan, propan), który nie powoduje uczuleń i ma działanie chłodzące.

Podsumowanie

Leczenie miejscowe jest podstawową formą terapii wielu dermatoz. Skuteczność terapeutyczna wynika nie tylko z zalecenia odpowiedniej substancji leczniczej, ale także właściwie dobranej formy preparatu, która pozwoli na uzyskanie optymalnej współpracy pacjenta z lekarzem i korzystnie wpłynie na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Obecnie aerozoloterapia jest powszechnie wykorzystywaną formą leczenia w dermatologii. Ma wiele zalet, które pozwalają na jej szerokie zastosowanie.

Piśmiennictwo:

1. Sosnowski T.R. Aerozole wziewne i inhalatory. 2012; 2.2: 14-18.
2. Dostępny w: <http://farmstos.ump.edu.pl/lek/wp-content/uploads/2018/10/Aerozole-lecznicze-seminarium-TPLII-2018-2019.pdf>.
3. Bożek A., Reich A. Aerozole w dermatologii. Forum Dermatologicum, 2016, 2; 64-67.
4. Janicki S., Fiebig A. Farmacja stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998, 244-253.
5. Modrzejewski F. Farmacja stosowana, podręcznik dla studentów farmacji, wydanie V. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, 1977, 223-232.
6. Emeryk A., Pirożyński M. Aerozoloterapia chorób układu oddechowego. Edra Urban & Partner. Wrocław 2017, wyd. I.
7. Dostępny w: <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/195599,choroby-ukladu-oddechowego-postepy-20172-018-cz-1-astma>. <https://www.mp.pl/pulmonologia/aktualnosci/203471,wytyczne-gold-2019-nowe-zasady-modyfikowania-leczenia-przewleklego>.
8. Droszcz W, Grzanka A. Astma u dzieci i młodzieży. Wyd. I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2010. 26-28.
9. Dostępny w: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/53659,Nitromint-aerol-podjezykowy.-roztwor>.
10. Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. Forum Medycyny Rodzinnej 2009; 3: 347-358.

11. Lee N.P., Arriola E.R. Topical corticosteroids: back to basics. *West. J. Med.* 1999; 171: 351–353.
12. Rathi S.K., D'Souza P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. *Indian J. Dermatol.* 2012; 57: 251–259.
13. Sikora M., Wilkowska A., Nowicki R. Zastosowanie glikokortykosteroidów w postaci aerozoli w leczeniu alergicznych chorób skóry. *Aesthetica.* 2015; 11: 5–8.
14. Gallo L., Megna M., Cirillo T., Caterino P., Lodi G., Mozzillo R. i inni: Psoriasis and skin pain: real-life effectiveness of calcipotriol plus betamethasone dipropionate in aerosol foam formulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33:1312-1315.
15. Koo J., Tying S., Werschler W.P. i wsp. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – a randomized phase II study. *J. Dermatolog. Treat.* 2016; 27: 120–127.
16. Silny W., Czarnańska-Operacz M. Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Postep Derm Alergol.* 2003; 20(1):30-35.
17. Maibach H. I., Stoughton, R. B. (). Topical Corticosteroids. *Medical Clinics of North America*, 1973; 57, 1253–1264.
18. Katsambas A., Lotti T., Dessinioti C., i inni. (red.). *European Handbook of Dermatological Treatments*. Third Edition, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015, 1433-1443.
19. Horn EJ, Domm S, Katz HI i wsp. Topical corticosteroids in psoriasis: strategies for improving safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):119-24.
20. Laisuan W, Wongsu C, Dchapaphapeaktak., I inni.. *Asia Pac Allergy.* 2017;7(2):115–118.
21. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (red.). *Dermatology*. Third Edition. Saunders Elsevier; 2012, 2075-2088.
22. Jaworek A.K., Wojas-Pelc A. Znaczenie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. Część I. *Farmacja współczesna* 2017; 10: 91-99.
23. Drake L.A., Dinehart S.M., Farmer ER i inni: Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(4):615-619.
24. Ference J.D., Last A.R. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009;79(2):135-40.
25. Wolverton E.S. (red.). *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 3rd Edition, Saunders; 2013, 487-504.
26. Lagos B.R., Maibach A.I. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):763-6.
27. Hengge U. R., Ruzicka T., Schwartz R. A., Cork M. J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54(1), 1–15.
28. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M. i inni: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018, 32(5), 657–682.
29. Dostępny w: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=6648>
30. Dostępny w: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=6604>.
31. Dostępny w: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=6600>.
32. Dostępny w: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=6004>.