

dr n. farm. Danuta Plichta
dr hab. n. med. Radosław Śpiewak, prof. UJ

Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Radosław Śpiewak, prof. UJ

Glikokortykosteroidy w postaci aerozoli – zastosowanie w chorobach skóry

Wprowadzenie glikokortykosteroidów miejscowych (mGKS) do leczenia chorób skóry zrewolucjonizowało leczenie dermatologiczne i jest wymieniane wśród największych postępów w historii dermatologii^[1].

Ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne, antyproliferacyjne oraz immunosupresyjne glikokortykosteroidy miejscowe znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu schorzeń skóry, także tych opornych na leczenie systemowymi GKS^[1]. Zaliczają się do nich choroby skóry z ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym (m.in. dermatozy alergiczne), hiperproliferacyjne, autoimmunologiczne, fotodermatozy oraz bliznowce^[2,3]. Nie sposób wymienić wszystkich jednostek chorobowych, w których mGKS znajdują zastosowanie, jednak do najczęstszych należą atopowe zapalenie skóry, wyprysk kontaktowy, łojotokowe zapalenie skóry, wyprysk piennek, wyprysk z podrażnienia oraz łuszczyca^[1].

Czynniki skutecznego leczenia glikokortykosteroidami

Efekty leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami zależą nie tylko od postaci leku, stężenia substancji czynnej, charakteru zmian skórnych, regionu skóry, sposobu aplikacji,

różnic w budowie skóry dzieci i dorosłych czy też obecności w preparacie dodatkowych substancji, ale także od rodzaju podłoża^[2,4]. Ta sama substancja podana w maści, kremie lub aerozolu różni się stopniem przenikania przez warstwę rogową^[5]. Na rynku dostępna jest szeroka gama postaci mGKS do leczenia dermatologicznego: maści, kremy, płyny, roztwory, piany, emulsje i aerozole^[6]. Wybór odpowiedniej formy leku powinien uwzględniać między innymi: okolicę ciała i pole powierzchni zmienionej chorobowo skóry, stopień zaawansowania choroby, siłę działania danego kortykosteroidu oraz wiek pacjenta^[7]. Przez wiele lat w dermatologii wybór postaci leku w znacznej mierze ograniczał się do maści^[8], choć już jedno z pierwszych badań biodostępności i aktywności różnych postaci mGKS (maść, krem, żel, pianka aerozolowa) wskazało zbliżone uwalnianie benzoesanu betametazonu z maści, żelu i pianki, a jednocześnie większe niż z kremu^[9].

Aerozole stosowane w medycynie są dwufazowym układem koloidalnym. Fazę rozpraszającą stanowi gaz (zwykle powietrze

lub azot), a fazę rozproszoną cząstki cieczy lub ciała stałego^[10]. Substancje te mogą być wprowadzane bezpośrednio do dróg oddechowych (aerazol leczniczy wziewny) lub nanoszone na skórę bądź błony śluzowe (aerazol leczniczy rozpryskowy)^[11]. Ta forma leku jest preferowana w chorobach skóry ostrych i o charakterze wysiękowym (pęcherzyki, nadżerki). Lek w postaci aerozolu z łatwością przenika przez warstwę rogową skóry, a także przez aparat włosowo-łojowy, stąd szczególnie zaleca się go do leczenia owłosionej skóry głowy^[12,13].

Zalety aerozoli

Przewaga aerozoli nad innymi miejscowymi postaciami leku wynika z wygodniejszego dla chorego sposobu aplikacji, mniejszej gęstości preparatu oraz łatwości równomiernego rozprowadzania leku^[4,12]. Podczas stosowania aerozolu pacjent nie musi pamiętać o zalecanej ilości produktu, tzw. jednostce opuszki palca (FTU, *finger tip unit*), jak w przypadku maści. Równomierne rozprowadzenie preparatu ma szczególne znaczenie przy schorzeniach skóry z nasilonym stanem zapalnym, w których tarcie powierzchni skóry podczas aplikacji może nasilać ból i zapalenie^[12]. W takich sytuacjach zaletą jest również inna właściwość aerozoli – ich działanie chłodzące, co zostało potwierdzone w badaniu 20 pacjentów z ostrymi i przewlekłymi schorzeniami skóry (m.in. łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, bielactwo nabyte, oparzenia I stopnia). Średnie obniżenie temperatury powierzchni skóry w przypadku zastosowania acetoniidu triamcynolonu w aerozolu było znacznie większe (o 16-18°C) niż w przypadku zastosowania tej samej substancji w kremie (o 5-7°C)^[14]. Wielu chorych uznaje maści i kremy za „brudzące”, co obniża jakość życia, powoduje frustrację i niechęć do ich aplikacji, a przez to również niestosowanie się do zaleceń lekarskich i w konsekwencji – brak efektu

leczenia^[4,8,15]. W badaniach z udziałem chorych na łuszczycę wykazano, że pianki i roztwory są bardziej preferowane przez chorych niż kremy, żele i maści^[15,16]. Swoją wybiórczość tłumaczyli łatwością w użyciu, mniejszym ograniczeniem codziennych aktywności i poczuciem „wolności” bezpośrednio po aplikacji leku oraz możliwością zastosowania jednej postaci leku w różnych okolicach ciała^[16]. Badani uznali także propionian klobetazolu w formie pianki aerozolowej za lepszą postać niż stosowane wcześniej maści, żele i kremy na łuszczycę. Aż 98% badanych zadeklarowało gotowość stosowania się do zalecenia dotyczącego aplikacji leku w formie pianki aerozolowej 2 razy dziennie przez 28 dni, a tylko 56% wyraziło taką gotowość w odniesieniu do maści^[16]. Porównanie skuteczności preparatu łączącego kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu w formie pianki aerozolowej oraz maści u 24 chorych z łuszczycą przemawia za większą skutecznością leczenia preparatem w aerozolu^[17]. Wyniki te potwierdzono również w większej grupie 376 chorych, gdzie skuteczność pianki aerozolowej w zestawieniu z maścią mierzona za pomocą 5-stopniowej skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) wynosiła 54,6% do 43,0%, przy podobnym profilu bezpieczeństwa obu leków^[18]. Wśród zalet stosowania aerozoli wymienia się także ekonomiczne zużycie leku, tj. możliwość pokrycia preparatem w aerozolu powierzchni skóry o 30% większej niż taką samą ilością substancji czynnej zawartej w maści^[4]. Ponadto pojemniki aerozolowe i sposób aplikacji zapewniają zachowanie sterylności preparatu^[19].

Glikokortykosteroidy miejscowe w postaci aerozoli zarejestrowane do leczenia chorób skóry

Na polskim rynku farmaceutycznym dostępne są obecnie cztery preparaty w postaci aerozolu zarejestrowane do leczenia chorób

skóry i zawierające glikokortykosteroidy (Tabela 1). Jeden z nich zawiera deksametazon (*Dexapocort™*), natomiast trzy pozostałe to preparaty sterydowe łączone z antybiotykami: deksametazon z neomycyną (*Dexapocort N™*), triamcynolon z tetracykliną (*Polcortolon TC™*) i hydrokortyzon z oksytetracykliną (*Oxycort™*). Przypisanie im siły działania według dostępnych klasyfikacji mGKS (światowej, amerykańskiej, europejskiej) przysparza dużo trudności, ponieważ klasyfikacje te nie uwzględniają aerozoli, a ponadto różnie umiejscawiają tę samą substancję czynną^[2,20]. Odwołując się do Charakterystyk Produktów Leczniczych hydrokortyzon dostępny na polskim rynku w postaci aerozolu należy do grupy sterydów o słabej sile działania, natomiast deksametazon i triamcynolon do umiarkowanie silnych. Preparaty łączone mGKS z anty-

biotykami wykorzystywane są w leczeniu infekcji bakteryjnych w przebiegu alergicznych chorób skóry oraz chorób pęcherzowych^[4,21]. Korzyści połączenia glikokortykosteroidów z antybiotykami w leczeniu chorób skóry polegają na ograniczeniu miejscowych procesów zapalnych i rozwoju zakażenia bakteryjnego oraz skutecznym doprowadzeniu do poprawy stanu klinicznego^[29-31]. W badaniu porównującym efekty leczenia mGKS z placebo oraz mGKS z antybiotykiem wykazano większą skuteczność terapii łączonej z antybiotykiem w leczeniu wczesnych faz wyprysku i atopowego zapalenia skóry^[22]. Tabela 1 przedstawia wskazania do leczenia określone w charakterystykach produktów (ChPL) leczniczych. Należy jednak podkreślić, że wskazania określone w ChPL tylko częściowo odzwierciedlają aktualne rekomendacje ekspertów i towa-

Tab. 1. Dostępne na rynku miejscowe glikokortykosteroidy w postaci aerozoli zarejestrowane do leczenia chorób skóry.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Wskazania do leczenia według ChPL
Deksametazon	<i>Dexapocort®</i>	„alergiczne choroby skóry, ostry wyprysk kontaktowy, odczyn po ukąszeniach owadów, pokrzywka, liszaj pokrzywkowaty oraz oparzenia I stopnia”
Deksametazon + neomycyna	<i>Dexapocort N®</i>	„miejscowe leczenie skórnych zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na neomycynę w przypadkach, gdy jest konieczne również przeciwzapalne i (lub) przeciwświądowe leczenie”
Triamcynolon + tetracyklina	<i>Polcortolon TC®</i>	„miejscowe leczenie stanów zapalnych skóry powikłanych zakażeniem wywołanym przez bakterie wrażliwe na tetracykliny, w przebiegu chorób takich jak: alergiczne choroby skóry z wtórnym zakażeniem bakteryjnym, oparzenia i odmrożenia I stopnia, owrzodzenia podudzi”
Hydrokortyzon + oksytetracyklina	<i>Oxycort®</i>	„miejscowe leczenie stanów zapalnych skóry powikłanych zakażeniem bakteryjnym, w przebiegu następujących chorób: liszajec, zapalenie mieszków włosowych, alergicznych chorobach skóry (pokrzywka, wyprysk, świerzbiczka), oparzeniach i odmrożeniach I stopnia, stanach po ukąszeniach owadów, róży”

rzystw naukowych^[23,24]. Najnowsze amerykańskie wytyczne kontaktowego zapalenia skóry podkreślają, że miejscowe glikokortykosteroidy znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu ostrego i przewlekłego zapalenia skóry^[25]. Z kolei aktualne światowe wytyczne leczenia pokrzywki nie zalecają miejscowych glikokortykosteroidów, za wyjątkiem leczenia pokrzywki z ucisku w okolicy stóp^[25,26]. Zastosowanie preparatów aerozolowych mGKS polega na spryskaniu strumieniem aerozolu 2-4 razy na dobę zmienionych chorobowo miejsc, trzymając pojemnik pionowo w odległości 15-20 cm przez 1-3 sekundy. Przeciwwskazaniem do zastosowania preparatów są nadwrażliwość na dany lek, wirusowe, grzybicze lub bakteryjne choroby skóry, trądzik pospolity, różowaty oraz nowotwory skóry i stany przedrakowe, a ponadto okołoustne zapalenie skóry oraz odczyny po szczepieniach ochronnych (przeciwwskazania wymienione w ChPL *Dexapolcortu* i *Dexapolcortu N*). Zaleca się również niestosowanie preparatów *Oxycort* i *Polcortolon TC* w okolicy narządów płciowych i odbytu, a w przypadku *Oxycortu* jako przeciwwskazanie wymienia się także stosowanie na „skórę twarzy i uszkodzoną skórę oraz rany”^[28-31].

Działania niepożądane

Mimo że stężenie substancji leczniczej w aerozolu jest z reguły mniejsze niż w innych preparatach miejscowych glikokortykosteroidów, nie zwalnia to z zachowania ostrożności podczas ich stosowania. Zwraca się również uwagę na możliwość wystąpienia miejscowych objawów niepożądanych w postaci pieczenia, świądu, podrażnienia w miejscu aplikacji produktu, nadmiernego wysuszenia, zmian zanikowych skóry, zapalenia kontaktowego skóry, zapalenia skóry wokół ust, maceracji skóry, nadmiernego owłosienia, odbarwienia skóry, rozstępów oraz zmian trądzikopodobnych. Podczas długotrwałego stosowania pre-

paratu na dużych powierzchniach leki mogą wchłaniać się do krwi i wywoływać ogólnoustrojowe objawy niepożądane charakterystyczne dla kortykosteroidów^[28-31]. Zaleca się szczególną ostrożność podczas ich stosowania u dzieci. W badaniu porównującym lek łączony kalcypotriolu z dipropionianem beta-metazonu w formie pianki aerozolowej oraz maści u chorych z łuszczycą działania niepożądane wystąpiły: u 1 (0,7%) osoby po zastosowaniu aerozolu (świąd) i 4 (2,9%) osób stosujących maść (nadmierne wysuszenie, ból, świąd, nasilenie łuszczycy)^[18]. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, należy aplikować lek krótkotrwale i jedynie na zmienione chorobowo miejsca nie częściej niż dwa razy dziennie.

Podsumowanie

Glikokortykosteroidy miejscowe w postaci aerozoli niewątpliwie są odpowiedzią na potrzeby pacjentów. Należy jednak pamiętać, że sukces leczenia w dużym stopniu zależy od właściwego doboru substancji czynnej leku i udzielenia pacjentowi wyczerpujących wskazówek na temat jego stosowania^[32,33], a także od przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorego. Stosowanie się do zaleceń lekarskich może być większe, gdy preparat spełnia oczekiwania pacjenta, dlatego godne zalecenia jest przedyskutowanie z chorym optymalnego w danej sytuacji podłoża leku^[34].

Piśmiennictwo:

1. Del Rosso JQ, Kircik LH: Not all topical corticosteroids are created equal! Optimizing therapeutic outcomes through better understanding of vehicle formulations, compound selection, and methods of application. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11(12): 5-8.
2. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A: Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry — zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3(5): 347-358.
3. Srinivas CR, Sekar CS, Jayashree R: Photodermatoses in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78, Suppl S1: 1-8.

4. Bożek A, Reich A: Aerozole w dermatologii. *Forum Dermatologicum* 2016; 2(2): 64-67.
5. Sikorska M, Wilkowska A, Nowicki R: Zastosowanie glikokortykosteroidów w postaci aerozoli w leczeniu alergicznych chorób skóry. *Aesthetica* 2015; 11: 5-8.
6. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej według stanu na dzień 1 stycznia 2016 r. URL: <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych> (wersja elektroniczna, stan na dzień 14.02.2017).
7. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP i wsp: Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82(4): 371-378.
8. Zivkovich AH, Feldman SR: Are ointments better than other vehicles for corticosteroid treatment of psoriasis? *J Drugs Dermatol.* 2009; 8(6): 570-572.
9. Woodford R, Barry BW: Bioavailability and activity of topical corticosteroids from a novel drug delivery system: the aerosol quick break foam. *J Pharm Sci.* 1977; 66: 99-103.
10. Grabicki M, Batura-Gabryel H: Aerozoloterapia. *Przew Lek* 2007; 1: 123-127.
11. PWN. URL: <http://encyklopedia.pwn.pl/haslo/aerozol-leczniczy;3866057.html> (stan na dzień 17.02.2017).
12. Purdon CH, Haigh JM, Surber C i wsp. Foam Drug Delivery in Dermatology. *Beyond the Scalp.* *Am J Drug Deliv* 2003; 1(1):71-5.
13. Ference JD, Last AR: Choosing Topical Corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009; 79(2): 135-140.
14. Linkner RV, Sohn A, Goldenberg KA, Leibold M: Infrared camera evaluation of the cooling effect of triamcinolone acetonide aerosol. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013; 6(11): 28-31.
15. Housman TS, Mellen BG, Rapp SR i wsp. Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles: a quantitative assessment of vehicle preference. *Cutis.* 2002; 70(6): 327-332.
16. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC: The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7(3): 185-192.
17. Queille-Roussel C, Olesen M, Villumsen J, Lacour JP: Efficacy of an innovative aerosol foam formulation of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Drug Investig.* 2015; 35(4): 239-245.
18. Koo J, Tyring S, Werschler WP 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(2): 120-127.
19. Tamarkin D: Foam: A Unique Delivery Vehicle for Topically Applied Formulations. W: Dayan IN. *Formulating Topical Applications - a Practical Guide.* red. Stream C. Allured Pub Corp. 2013: 233-260.
20. World Health Organization. Classification of topical corticosteroids. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/jh2918e/32.html> (dokument elektroniczny, stan na dzień 3.03.2017).
21. Śpiewak R: Postępowanie w wyprysku atopowym – miejsce leczenia przeciwbakteryjnego. *Przegl Alergol.* 2006; 3(2): 19-23.
22. Gong JQ, Lin L, Lin T i wsp. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 155(4):680-7.
23. Kordus K, Plichta D, Śpiewak R: Farmakoterapia alergicznego wyprysku kontaktowego w czasach hegemonii Charakterystyki Produktu leczniczego. *Pol. Merk. Lek.* 2013; 34(199): 18-23.
24. Plichta D, Śpiewak R: Farmakoterapia pokrzywki – analiza rozbieżności między wytycznymi ekspertów, dokumentami rejestracyjnymi i dowodami skuteczności leków. *Przegląd Lek.* 2013; 70(12): 1015-1020.
25. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K i wsp. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, American College of Allergy, Asthma & Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3(3 Suppl): 1-39.
26. Śpiewak R, Plichta D: Racjonalna farmakoterapia pokrzywki. *Scientoholic* 2014; wyd. 1: 1-330.
27. Zuberbier T, Aberer W, Asero R i wsp. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network. *Global Allergy and Asthma European Network. World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update.* *Allergy.* 2014; 69(7): 868-887.
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexapocort. URL: http://www.polfa-tarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2013/07/Ulotka_Dexapocort-aerozol1.pdf (wersja elektroniczna, stan na dzień 13.02.2017).
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexapocort N. URL:http://www.polfa-tarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2013/05/Ulotka_Dexapocort_N_aerozol.pdf (wersja elektroniczna, stan na dzień 13.02.2017).
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxycort. URL:http://www.polfa-tarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2013/05/Oxycort_aerozol.pdf (wersja elektroniczna, stan na dzień 13.02.2017).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon TC. URL:<https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc12505/polcortolon-tc-dokument.pdf> (wersja elektroniczna, stan na dzień 13.02.2017).
32. Rathod SS, Motghare VM, Deshmukh VS i wsp. Prescribing practices of topical corticosteroids in the outpatient dermatology department of a rural tertiary care teaching hospital. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(5): 342-345.
33. Bewley A: Dermatology Working Group. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 2008; 158(5): 917-920.
34. Feldman SR, Housman TS: Patients' vehicle preference for corticosteroid treatments of scalp psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(4): 221-224.