

lek. med. Aleksandra Kosmala¹
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska²
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski²
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba¹

¹ Zakład Dermatologii i Wenerologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

² Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Aerозole w dermatologii

Skóra jest naturalną barierą oddzielającą narządy wewnętrzne od czynników zewnętrznych, niezbędną do utrzymania równowagi między ustrojem i otoczeniem. Bierną ochronę zapewnia bariera skórno-naskórkowa, która zapobiega wnikaniu drobnoustrojów, hamuje także negatywne oddziaływanie czynników fizycznych i chemicznych. Powierzchnia skóry dodatkowo pokryta jest płaszczem lipidowym (będącym zawiesiną olejowo-wodną) i złuszczoną keratyną^[1]. W przypadku zaburzenia tej bariery w wyniku toczącego się procesu chorobowego wymaga zastosowania specjalistycznego leczenia dermatologicznego.

Spośród licznych obecnie dostępnych metod terapeutycznych preparaty stosowane miejscowo odgrywają w dermatologii najważniejszą rolę. Skuteczność działania preparatów miejscowych zależy nie tylko od rodzaju substancji czynnej leku, ale i od zastosowanego podłoża. W zależności od rodzaju podłoża dermatologicznego wyróżnia się następujące leki miejscowe: opatrunki mokre, lotiony, żele, aerозole, pudry, pasty, kremy, pianki oraz maści. Odpowiednie podłoże maksymalizuje zdolność leku do przenikania przez zewnętrzne warstwy skóry. Charakter zmian skórnych warunkuje wybór podłoża:

w stanach ostrych i wysiękowych zalecane są lotiony, roztwory, aerозole i kremy. Zmiany przewlekłe, suche i hiperkeratotyczne wymagają natomiast zastosowania maści. Preparaty w formie emulsji i kremów znajdują zastosowanie u dzieci, które cechuje cienka warstwa rogowa. Aerозole są też zalecane dla zmian w obrębie skóry owłosionej głowy. Z uwagi na mnogość obowiązków, coraz szybsze tempo życia oraz brak czasu wolnego pacjenci wybierają możliwie jak najprostszą i najmniej czasochłonną drogę podawania leków, stąd dużą popularnością wśród nich cieszą się aerозole^[2,3].

Aerazol (gr. *aer* – powietrze, łac. *solutio* – rozwiązanie, roztwór) to roztwór zawierający rozszczipione w cieczy ciała stałe, umieszczone w pojemnikach z rozpylaczem^[4]. Aerozole przeznaczone do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego nazywa się aerozolami leczniczymi (łac. *aerosola medicamentosa*). Stanowią koloidalne układy wielofazowe, zamknięte w szczelnych opakowaniach pod ciśnieniem gazu wytłaczającego wraz z urządzeniem rozpraszającym, które umożliwia uzyskanie subtelnej dyspersji cząstek substancji leczniczej^[5]. Podłoże stosowane w aerozalach umożliwia rozpylenie powstałego produktu. Wchłanianie substancji czynnej może być zaś wzmocnione odpowiednimi substancjami pomocniczymi. W przypadku preparatów nierozpuszczalnych w gazach stosowane są rozpuszczalniki wspomagające (tzw. solubilizatory), takie jak: etanol, glikol propylenowy, mirystynian izopropylu czy glikol heksylenowy o udowodnionym bezpieczeństwie stosowania^[6]. Aerozole lecznicze można podzielić na aerozole inhalacyjne (wziewne) – stosowane w chorobach układu oddechowego oraz aerozole zewnętrzne (natryskowe) wykorzystywane głównie w dermatologii.

Rozpowszechnienie stosowania aerozoli związane jest z wynalezieniem puszkii aero-

zolowej. Pierwszy aerazol leczniczy powstał podczas II wojny światowej w 1941 roku – był to środek owadobójczy, mający chronić wojska amerykańskie przed komarami. Lata pięćdziesiąte XX wieku były okresem świetności aerozoli. Przełomem okazał się rok 1973, kiedy udowodniono, że chlorofluorowęglowodory, czyli freony, wykorzystywane w puszkach aerazolowych jako propelent (gaz napędowy), biorą udział w powstawaniu zjawiska dziury ozonowej. Wprowadzony wówczas zakaz stosowania freonów zaczął obowiązywać w Polsce od 1991 roku. Obecnie obojętne freony zastąpione są przez inne gazy: węglowodory (propan, butan, izobutan), dwutlenek węgla lub azot^[5].

Aerozole w dermatologii

Glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego w postaci aerazolu

Glikokortykosteroidy (GKS), będące syntetyczną pochodną hormonów kory nadnerczy, dzięki swym właściwościom przeciwzapalnym i immunosupresyjnym znalazły szerokie zastosowanie w terapii wielu schorzeń dermatologicznych, głównie w leczeniu chorób zapalnych, alergicznych, autoimmunologicznych i hiperproliferacyjnych. Są środkami stosowanymi w leczeniu chorych na atopo-



Ryc. 1. Łuszczyca odwrócona – zmiany skórne w okolicy pępka.



Ryc. 2. Łuszczyca odwrócona – blaszki łuszczycowe w okolicy pachwin.

we zapalenie skóry, łuszczycę, wyprysk kontaktowy (zarówno alergiczny, jak i niealergiczny), łojotokowe zapalenie skóry, choroby pęcherzowe, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty, neurodermit, łysienie plackowate, bielactwo, ziarniniaka obrączkowatego, sarkoidozę^[5-7]. Dodatkowo można stosować je w leczeniu oparzeń, keloidów czy skórnych odczynów po ukąszeniu owadów i stawonogów^[9]. Miejscowe GKS klasyfikuje się z uwagi na siłę działania na 4 grupy (klasyfikacja europejska – najsilniejsze steroidy w grupie IV, najsłabsze w grupie I)^[9]. Druga klasyfikacja – według Stoughtona, klasyfikacja amerykańska – wyróżnia 7 grup (grupa I – leki działające najsilniej, grupa 7 – leki działające najsłabiej)^[10]. Podziału tego dokonano na podstawie testu wazokonstrykcji naczyń (tzw. test zblednięcia), który polega na ocenie zblednięcia skóry po zastosowaniu danego preparatu kortykosteroidowego. Wspomniana siła działania kortykosteroidów zależy od właściwości fizykochemicznych preparatów, takich jak powinowactwo receptorowe i podłoże leku, a także od absorpcji leku z powierzchni skóry, która jest największa w przypadku małej grubości warstwy rogowej, obecności mieszków włosowych i skóry dobrze nawodnionej^[6, 9, 10]. W ostatnich latach trwają badania nad tworzeniem innowa-

cyjnych podłoży, takich jak spraye, pianki, szampony czy płyny, które mają na celu zwiększenie biodostępności substancji leczniczej przy zmniejszeniu ryzyka uszkodzenia bariery naskórkowej. Z uwagi na potrzeby pacjentów dermatologów coraz częściej i chętniej zamiast tradycyjnych podłoży, jak kremy czy maści, wybierają wyżej wymienione rodzaje preparatów^[11].

Na rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty zawierające glikokortykosteroidy w formie aerozoli, takie jak deksametazon czy hydrokortyzon oraz preparaty sterydowe łączone z antybiotykami (neomycyna, oksytetracyklina, gentamycyna), lekami przeciwgrzybicznymi (klotrimazol, ekonazol), lekami złuszczeniowymi (kwas salicylowy) i pochodną witaminy D₃ (kalcypotriol)^[5, 12]. GKS w postaci aerozoli są lekami pierwszego rzutu w ostrych, sączących dermatozach zapalnych. Modyfikacje cząsteczki hydrokortyzonu – naturalnego steroidu działającego miejscowo – spowodowały powstanie zupełnie nowych, syntetycznych preparatów i zmieniły mechanizm działania już istniejących^[13]. Deksametazon – glikokortykosteroid należący do grupy VII według klasyfikacji amerykańskiej, jest steroidem o słabej sile działania. Wskazania producenta do zastosowania tego leku w postaci aerozolu w der-



Ryc. 3. Łuszczycza odwrócona – wykwity łuszczycowe w okolicy szpary międzypośladkowej.



Ryc. 4. Łuszczycza odwrócona – zajęcie okolicy dołu pachowego.

matologii są następujące: ostry wyprysk kontaktowy, choroby alergiczne skóry, niektóre postaci łuszczycy (zwłaszcza łuszczycy odwrócona – ryc. 1-5), pęcherzyca, stany erytrodemii, pokrzywka, liszaj pokrzywkowy, oparzenia I stopnia oraz odczyny po ukąszeniach owadów. Zgodnie z zaleceniami chorobowo zmienioną skórę należy spryskiwać strumieniem aerozolu 2-4 razy na dobę, trzymając pojemnik pionowo w odległości 15-20 cm przez 1-3 sekundy.

Połączenia glikokortykosteroidów z innymi lekami

W przypadku wtórnej infekcji bakteryjnej, np. w przebiegu alergicznych chorób skóry czy chorób pęcherzowych, niezbędne jest dołączenie do glikokortykosteroidu antybiotyku miejscowego. Ryzyko rozwoju nadkażenia bakteryjnego zwiększa się przy przetrwaniu ciągłości naskórka, czyli przy zmianach sączących i nadżerkach. Obecnie na polskim rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty łączone w postaci aerozoli: deksametazonu z neomycyną, triamcynolonu z tetracykliną oraz hydrokortyzonu z oksytetracykliną. Substancje te mają zastosowanie w przypadku zakażeń skórnych wywołanych przez bakterie wrażliwe na dany antybiotyk. Poza działaniem przeciwzapalnym wywołują także efekt przeciwsłoneczny, pożądany



Ryc. 5. Łuszczycy odwrócona – zmiany na fałdach skórnych pod biustem.

w tego rodzaju infekcjach. Preparaty triamcynolonu z tetracykliną oraz hydrokortyzonu z oksytetracykliną mają dodatkowo zastosowanie w powikłanych zakażeniach bakteryjnym oparzeniach i odmrożeniach I stopnia, zapaleniu mieszków włosowych, róży. Triamcynolon z tetracykliną może znaleźć zastosowanie również w leczeniu owrzodzeń podudzi^[5].

W postaci aerozoli dostępne są także połączenia kortykosteroidów z lekami przeciwgrzybicznymi, takimi jak klotrimazol, tiokonazol czy ekonazol. Preparaty te znajdują zastosowanie w leczeniu grzybicy powierzchownej, międzypalcowej stóp oraz grzybicy pachwin, szczególnie przebiegających ze znacznym odczynem zapalnym w początkowej fazie^[14, 15].

Preparaty będące połączeniem pochodnej witaminy D₃ (kalcypotriolu) z dipropionianem betametazonu są rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne jako leczenie pierwszego rzutu dla pacjentów z łuszczycą o łagodnym przebiegu. Połączenie tych dwóch substancji o odmiennym mechanizmie działania zwiększa skuteczność leczenia w porównaniu ze stosowaniem leków w monoterapii: kalcypotriol hamuje proliferację keratynocytów i normalizuje ich różnicowanie, natomiast betametazon ma silne działanie przeciwzapalne. W Polsce dostępne formy leku to żel i maść, jednak w innych krajach europejskich dostępne jest połączenie w formie pianki aerozolowej. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono większą skuteczność w leczeniu zmian łuszczycowych preparatu łączonego (kalcypotriol + betametazon) w piance tworzącej się w chwili zwolnienia zaworu puszkii aerozolowej w porównaniu ze skutecznością tego leku w formie maści czy żelu. Ta zwiększona skuteczność ma polegać na poprawie penetracji substancji czynnych po utworzeniu na powierzchni skóry stabilnego, przesyconego

roztworu. Wykazano także zwiększoną satysfakcję pacjentów ze stosowania leku w formie pianki aerozolowej^[12, 16, 17].

Antybiotyki w postaci aerozolu

Leki przeciwbakteryjne mogą występować w składzie aerozoli niezależnie od innych substancji. W postaci aerozolu dostępny jest antybiotyk aminoglikozydowy o szerokim spektrum działania bakteriobójczego – neomycyna. Działa na bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza pałeczki (z wyjątkiem *Haemophilus*), prątki gruźlicy oraz gronkowca złocistego. Wskazania producenta do zastosowania preparatu to: ropne, wywołane zwłaszcza przez gronkowce, choroby skóry (m.in. czyraczność, liszajec zakaźny), niesztowice, przewlekłe ropne zapalenie mieszków włosowych, zakażone niewielkie oparzenia i odmrożenia^[5].

Inne aerozole medyczne

Leki w postaci aerozoli mające zastosowanie w leczeniu chorób skóry to także: środki odkażające (dichlorowodorek oktenidyny, jodopowidon, karbomer + karnozyna), preparaty przeciwko roztoczom (2,5% benzoesan benzylu), preparaty na rany (kwas hialuronowy + srebro koloidalne, tzw. plastry w sprayu). Aerozole jako środki opatrunkowe są wygodniejsze w użyciu niż tradycyjne opatrunki, skracają także czas leczenia, a sposób nakładania wyklucza możliwość skażenia chorego miejsca^[18].

Zalety aerozoli

Rodzaj podłoża wpływa na dyfuzję substancji czynnej do warstwy rogowej naskórka. Ta sama substancja czynna w formie maści działa silniej niż w podłożu kremowym, emulsji czy aerozolowym. W stanach ostrych i zmianach o charakterze wysiękowym pre-

feruje się roztwory, lotiony, aerozole i kremy. Stosowanie aerozoloterapii ma niewątpliwie wiele zalet, warunkuje więc szerokie zastosowanie w dermatologii. Dzięki aerozolom możliwe są uzyskanie ściśle określonego stopnia rozproszenia substancji leczniczej, równomierna aplikacja cienkiej warstwy preparatu na skórze oraz uniknięcie mechanicznego drażnienia skóry. Preparaty te mogą z powodzeniem być stosowane w obrębie skóry owłosionej głowy czy fałdów skórnych. Pacjenci część miejscowych preparatów dermatologicznych, takich jak maści, zasyпки, papki, określają jako brudzące, o trudnej i czasochłonnej aplikacji. Stosowanie aerozoli wiąże się więc z większym przestrzeganiem zaleceń lekarskich w stosunku do tradycyjnych podłoży, a co za tym idzie – z większym efektem terapeutycznym leków.

Działanie aerozoli jest zwykle powierzchniowe, a stężenie substancji leczniczej w skórze niewielkie, co zniża ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku. Dla porównania krem czy maść wymagają rozsmarowania leku przy pomocy palców, co może powodować straty substancji czynnej, której część pozostaje na rękach. Daje to też ryzyko wtórnej infekcji wykwitów czy niepożądanych objawów GKS na skórze rąk. Sterydofobia, powszechna wśród rodziców dzieci cierpiących z powodu atopowego zapalenia skóry, jest dobrze znana dermatologom i pediatrom. Stosowanie preparatów kortykosteroidowych w formie aerozoli znacznie minimalizuje ryzyko działań niepożądanych.

Dodatkową zaletą stosowania aerozoli jest ich nieswoiste działanie chłodzące i przeciwświądowe, mające istotne znaczenie w przypadku stanów zapalnych skóry, którym często towarzyszą świąd, ból i pieczenie. W badaniu z użyciem kamery termowizyjnej (kamery na podczerwień) Linkner i wsp.^[19], na grupie 20 pacjentów z ostrą lub

przewlekłą dermatozą reagującą na miejscowe glikokortykosteroidy, wykazali, że średnie obniżenie temperatury powierzchni skóry w przypadku zastosowania acetonidu triamcynolonu w aerozolu jest znacznie większe (między 16-18°C) niż w przypadku zastosowania tej substancji w kremie (między 5-6,5°C). Najprawdopodobniej zmiana temperatury skóry związana jest z chłodzącymi właściwościami izobutanu użytego jako propelent.

Specjalnie dostosowane pojemniki z możliwością rozpylenia zapewniają sterylność preparatu przez cały okres stosowania. Opakowanie ciśnieniowe chroni substancję leczniczą przed wpływem czynników zewnętrznych. Lek nie ulega hydrolizie ani utlenieniu, zachowuje pierwotne parametry. Pacjenci podkreślają łatwość i wygodę w użyciu. Nie można pominąć także walorów ekonomicznych – jedno opakowanie aerozolu wystarcza do pokrycia powierzchni o 30% większej niż taka sama ilość substancji czynnej zawartej w maści.

Podsumowanie

Preparaty miejscowe nadal odgrywają znaczącą rolę w leczeniu chorób skóry. Skuteczność terapii miejscowej zależy nie tylko od ustalenia właściwego rozpoznania i wdrożenia odpowiedniego leczenia przez lekarza, ale także od zadowalającej współpracy pacjenta z lekarzem w procesie leczniczym, czyli przestrzegania zaleceń lekarskich (compliance). Wybór odpowiedniego podłoża zastosowanego preparatu może znacznie zwiększyć efekty leczenia. Aerozole, stanowiące leki pierwszego rzutu w ostrych, sączących dermatozach, cieszą się znaczną popularnością i są chętnie stosowane przez pacjentów. Odpowiedni wybór leku w postaci aerozolu może zatem znacząco wpłynąć na zwiększenie skuteczności terapii miejscowej. Dzięki swym licznym zaletom aerozole są też szeroko stosowane w leczeniu chorób aler-

gicznych skóry, na które cierpi około 40% populacji europejskiej^[6]. Istotnym jest fakt przydatności aerozoli w takich stanach jak odczyny zapalne po ukąszeniach owadów, oparzenia, odmrożenia czy nawet owrzodzenia podudzi. Leki w postaci aerozoli nie straciły na znaczeniu w leczeniu dermatologicznym, dlatego powinny być chętnie wybierane przez lekarzy dermatologów i nie tylko.

Piśmiennictwo:

1. Jabłońska S, Majewski S. Budowa i czynności skóry. W: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Jabłońska S, Majewski S (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
2. Robertson DB, Maibach HI. Farmakologia dermatologiczna. W: Farmakologia ogólna i kliniczna. Buczek W. (red.). Czelej, Lublin 2012: 1210–1212.
3. Patra M, Patnaik M, Bhattacharya A. Variation in impact of use of different propellants and excipients in pharmaceutical topical aerosol: then and now. *Curr Drug Deliv*. 2017; 8 doi: 10.2174/1567201814666170309104245.
4. Słownik wyrazów obcych i zwrotów obcojęzycznych Władysława Kopalińskiego: <http://www.slownik-online.pl>.
5. Bożek A, Reich A. Aerozole w dermatologii. *Forum Dermatologicum* 2016; 2: 64-67.
6. Sikora M, Wilkowska A, Nowicki R. Zastosowanie glikokortykosteroidów w postaci aerozoli w leczeniu alergicznych chorób skóry. *Aesthetica*. 2015; 11: 5–8.
7. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systemic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012; 26 (3): 36-46.
8. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2016; 82: 371-378.
9. Pietrenko W, Osmola – Mańkowska A, Adamski Z. Terapia miejscowa u chorych na łuszczycę plackowatą. *Aesthetica*. 2016; 6: 26–33.
10. McKenzie AW, Stoughton RW. Methods for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol*. 1962; 86: 608-610.
11. Huang KE, Davis SA, Cantrell J, Feldman SR. Increasing use of non-traditional vehicles for psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Dermatol. Online J*. 2014; 20.
12. Paul C, Bang B, Lebwohl M. Fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam in the treatment of psoriasis vulgaris: rationale for development and clinical profile. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18: 115-121.
13. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 347–358.
14. Canefe K, Ozyurt C. The antifungal effects of tioconazole aerosol form. *Mikrobiol Bul*. 1991; 25: 63 – 70.
15. Kapadia MM, Solanki ST, Parmar V, Thosar MM, Pancholi SS. Preliminary investigation tests of novel antifungal topical aerosol. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012; 4:74-76.
16. Reich A, Szepietowski J. Rola połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy zwyczajnej w świetle aktualnych badań. *Forum Dermatologiczne* 2016; 1: 1-5.
17. Paul C, Leonardi C, Menter A, Reich K, Gold LS, Warren RB et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam in patients with moderate-to-severe psoriasis: sub-group analysis of the PSO-ABLE study. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18: 405 – 411.
18. Woyczkowski B, Ruzikowski M, Sznitowska M. Aerozole lecznicze. W: Farmacja stosowana. Janicki S, Febig A, Sznitowska M (red.) Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008: 245 – 259.
19. Linkner RV, Sohn A, Goldenberg KA, Lebwohl M. Infrared camera evaluation of the cooling effect of triamcinolone acetonide aerosol. *J. Clin. Aesthet. Dermatol*. 2013; 6: 28–31.