

lek. Paweł Bartkiewicz  
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

## Miejsce ichtiolu jasnego w dermatologii

**W 1883 roku Baumann i Schotten opracowali formułę związku siarkowego nazwanego ichtiolem. Jego zastosowanie kliniczne jako pierwszy opisał niemiecki dermatolog P.G. Unna, który rekomendował ichtiol głównie w leczeniu dermatoz, ale także w terapii ogólnej chorób reumatycznych. W późniejszym okresie Neisser i Jadasshn zalecali stosowanie ichtiolu również w leczeniu rzeźączki<sup>[1]</sup>. W okresie przed wprowadzeniem do leczenia dermatologicznego miejscowych antybiotyków, glikokortykosteroidów i retinoidów stosowany był szeroko ze względu na swoją skuteczność. Również dzisiaj może stanowić dobrą opcję terapeutyczną, gdyż charakteryzują go niska toksyczność oraz względnie niewielkie koszty stosowania<sup>[2]</sup>. Obie frakcje ichtiolu (jasna i ciemna) posiadają własności: przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwłojotokowe oraz lokalnie wpływają stymulująco na mikrokrążenie<sup>[3]</sup>.**

### Właściwości preparatu

Sulfobituminian amonowy to inne określenie ichtiolu spotykane w piśmiennictwie i związane z aktualnie wykorzystywaną metodą jego pozyskiwania. Związki organiczne powstające w procesach beztlenowej bakteryjnej degradacji fitoplanktonu w okresie jury ery mezozoicznej dały początek bogatym w siarkę łupkom bitumicznym<sup>[2]</sup>. Ich sucha destylacja prowadzi do powstania oleju łupkowego, a dalsze oczyszczenie do uzyskania dwóch frakcji. Z frakcji niskiego punktu wrzenia produkowany jest ichtiol jasny, a z frakcji średniego i wysokiego punktu wrzenia ichtiol ciemny<sup>[3, 4]</sup>. Ten ostatni jest rozpuszczalnym w wodzie związkiem o właściwościach detergentu. Określany literaturowo jako ichtammol lub DSSO (*dark sulfonated shale oil*) jest gęstym płynem barwy czerwonobrazowej, mieszającym się z gliceryną. Natomiast

ichtiol jasny (PSSO, *pale sulfonated shale oil*), w zależności od związku zastosowanego do neutralizacji, może występować w postaci soli amonowej, wapniowej lub sodowej i wyróżnia się lepszymi właściwościami kosmetycznymi. Obie substancje charakteryzuje wysoka zawartość wodoru względem węgla i niska zawartość azotu. Składają się głównie z siarki (10%), siarczanów amonowych (5-7%), wodorowęglanów i zasad azotowych<sup>[2, 5]</sup>.

### Działanie

Badania nad rumieniem wywołanym promieniowaniem UVB wykorzystuje się w ocenie in vivo działania przeciwzapalnego preparatów miejscowych w modelach ludzkich. W jednym z badań porównawczych, w którym oceniano działanie przeciwrumieniowe po ekspozycji na promieniowanie UVB, stwierdzono brak istotnej różnicy

w skuteczności 0,5% hydrokortyzonu w kremie i 4% PSSO. Natomiast 2% PSSO nie wykazywał różnicy w działaniu przeciwzapalnym w porównaniu do podłoża. Jednym z czynników wywołujących uszkodzenie tkanek w przypadku rumieniowłórczego promieniowania UVB jest powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT). PSSO, prawdopodobnie przez hamowanie stresu oksydacyjnego, może ograniczać wystąpienie rumienia. Możliwy mechanizm działania przeciwzapalnego PSSO zbadano także *in vitro* i na modelach zwierzęcych. Sugerowany jest m.in. jego wpływ na metabolizm kwasu arachidonowego w leukocytach. Stwierdzono zahamowanie uwalniania chemotaktycznych metabolitów kwasu arachidonowego (LTB<sub>4</sub>) z ludzkich leukocytów oraz zahamowanie regulowanej chemotaktycznie migracji neutrofilów<sup>[3]</sup>. Poza wpływem na mediowaną chemotaktycznie migrację neutrofilów może oddziaływać na całe spektrum ich funkcji zależne od cytokin, jak przyleganie, uwalniania enzymów i produkcję RFT. Ichtiol wykazuje zdolność wpływania na migrację ludzkich neutrofilów w badaniach prowadzonych w komorze Boyden'a przez czynniki chemotaktyczne jak C5a, LTB<sub>4</sub> i trójpeptyd f-Met-Leu-Phe. Podobnie do innych czynników chemotaktycznych ichtiol zwiększa przyleganie neutrofilów do włókien nylonowych, jednocześnie jednak nie stymuluje produkcji RFT<sup>[6]</sup>.

W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu porównawczym, przeprowadzonym na grupie pacjentów pediatrycznych z łagodnym i średnio nasilonym atopowym zapaleniem skóry, stwierdzono istotnie wyższą skuteczność PSSO w 4% kremie w porównaniu do podłoża, z zachowaniem bardzo dobrej tolerancji leczenia. Różnicę w skuteczności stwierdzono już po pierwszym tygodniu leczenia. Wyniki te wydają się zbieżne z badaniami *in vitro* potwierdzający-

mi działanie przeciwzapalne PSSO. Jak sugerują autorzy badania, może dochodzić do zahamowania uwalniania wspomnianych czynników chemotaktycznych i pośrednio hamowania ludzkich leukocytów. Ponadto zależne od dawki hamowanie aktywności 5-lipooksygeazy przez PSSO zostało wykazane na ludzkich komórkach polimorfonuklearnych. Może to skutkować zmniejszeniem uwalniania LTB<sub>4</sub> i wywierać działanie przeciwzapalne<sup>[4]</sup>.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że PSSO hamuje enzym ATPazę na powierzchni epidermalnych komórek Langerhansa u myszy BALB/c, co prowadzi do częściowego upośledzenia funkcji tych komórek. Działanie to może tłumaczyć ustąpienie kontaktowego alergicznego zapalenia skóry po aplikacji ichtiolu<sup>[4]</sup>. W innym modelu eksperymentalnym alergicznego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego cynkiem, wyprysku z podrażnienia wywołanego chlorkiem benzalkonium i natychmiastowej reakcji alergicznej indukowanej histaminą i kwasem benzooesowym oceniano skuteczność preparatów pochodzenia naturalnego w porównaniu do 0,05% maślanu klobetazonu. Reakcje opóźnione oceniano z wykorzystaniem skali klinicznej, a reakcje natychmiastowe techniką planimetryczną. W badaniu tym wykazano korzystny wpływ ichtiolu na redukcję objawów pokrzywkowatych (zmian rumieniowo-obrzękowych). Redukcję rumienia wywołanego histaminą o 19,2% ( $p = 0,02$ ) i 44,1% ( $p = 0,02$ ) osiągnięto po aplikacji odpowiednio 10% ichtiolu i 0,5% maślanu klobetazonu. Natomiast nie wykazano skuteczności w redukcji świądu dla żadnego ze stosowanych preparatów miejscowych pochodzenia naturalnego<sup>[7]</sup>.

Działanie przeciwbakteryjne ichtiolu zostało potwierdzono między innymi w badaniach hodowlanych patogenów izolowanych w posiewach z przewodów słuchowego u pacjentów z zapaleniem ucha zewnętrznego.

Świeże izolaty inkubowane na agarze z glicerolem, ichtiolem i połączeniem dwóch poprzednich wykazywały zróżnicowane strefy zahamowania wzrostu. Spośród najczęstszych patogenów, spotykanych również z praktyce dermatologicznej, stwierdzano *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*. Sam glicerol nie zapewniał żadnego zahamowania wzrostu kolonii bakteryjnych. Istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) wyższą skuteczność inhibicji wzrostu obserwowano dla czystego ichtiolu w porównaniu do ichtiolu łączonego z glicerolem. Stwierdzone działanie przeciwbakteryjne dotyczyło bakterii Gram-dodatnich, jak *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Nie wykazano wpływu na hodowlę *Proteus mirabilis* i *Pseudomonas aeruginosa*<sup>[9]</sup>. Ze względu na wątpliwe działanie ichtiolu przeciwko patogenom Gram-ujemnym sugerowane jest łączenie ichtiolu z antybiotykami aktywnymi wobec flory Gram-ujemnej. Takie postępowanie powinno istotnie zwiększyć spektrum działania przeciwbakteryjnego leczenia opartego na miejscowym stosowaniu ichtiolu<sup>[9]</sup>.

Badania nad zastosowaniem ichtiolu w laryngologii przyczyniły się w istotny sposób do poszerzenia wiedzy również na temat jego działania przeciwzapalnego. W badaniu na grupie pacjentów z ciężkim zapaleniem ucha zewnętrznego porównano skuteczność leczenia 10% zawiesiną ichtiolo-glicerynową oraz maścią łączoną z gramicydyną, neomycyną, nystatyną i triamcynolonem (TAC). Oba preparaty wykazały korzystne działanie przy braku istotnej różnicy ogólnej skuteczności klinicznej pomiędzy grupami. Jednak w grupie leczonej TAC stwierdzono istotnie wyższą skuteczność w redukcji bólu<sup>[10]</sup>. Podobny wynik uzyskano w badaniu klinicznym na grupie pediatrycznych pacjentów laryngologicznych z ostrym zapaleniem ucha zewnętrznego. W badaniu tym również stwierdzono wyższą skutecz-

ność miejscowego leczenia preparatem złożonym (walerianianem betametazonu 0,1% z neomycyną 0,5%) w porównaniu do 10% zawiesiny ichtiolo-glicerynowej w odniesieniu do redukcji bólu (wykorzystano skalę *Wong and Baker FACES pain Scale*)<sup>[11]</sup>.

### Działania uboczne

W przeciwieństwie do preparatów dzieciowych, które wykazują działanie karcinogenne, mutagenne i fotouwrażliwiające, ichtiol ciemny oraz jasny uznawane są za bezpieczne w długoterminowym stosowaniu, również przy regularnej aplikacji<sup>[2]</sup>. Ichtiol mylony jest często z dziegciem ze względu na podobne pochodzenie oraz podobne wskazania lecznicze. Jednak w odróżnieniu od dziegciu niemal nie zawiera policyklicznych węglowodorów aromatycznych (PAH). Zawartość PAH w ichtiolu jest 50 mln razy niższa w porównaniu do dziegciu (odpowiednio  $<0,1$  vs.  $5\ 000\ 000$  ppb)<sup>[4]</sup>.

W badaniu na zwierzętach oceniającym karcinogenność leków miejscowych zawierających pochodne smoły stwierdzono występowanie brodawczaków skóry u myszy odpowiednio w 9% przypadków po aplikacji ichtiolu, a dla pozostałych preparatów w zakresie 23-71% przypadków. Jedynie w grupie myszy po aplikacji ichtiolu nie stwierdzono występowania raków kolczystokomórkowych skóry (SCC). Natomiast karcinogenezę (SCC) wykazano odpowiednio w grupie, w której stosowano Pityrol (36%), Glyteer (40%), smołę sosnową (6%) i Metashal (22%). W przypadku wystąpienia raka stwierdzano także wysoki odsetek przerzutów do otaczających i odległych tkanek. W analizie chemicznej związków wyłącznie w przypadku ichtiolu nie stwierdzono obecności policyklicznych aromatycznych węglowodorów (0 mcg/10 g).

W pozostałych grupach leków zwłaszcza obecność benzopirenu, będącego najsilniej-

szym karcinogenem, może być patogennym uzasadnieniem wyników uzyskanych w badaniach na zwierzętach. W przypadku człowieka ekspozycja na ewentualne karcinogeny będzie istotnie różniła się ze względu na niższe dawki i krótszy czas stosowania w warunkach klinicznych przy uwzględnieniu masy ciała i przewidywanej długości życia. Innym problemem w określeniu związku patogenetycznego między stosowaniem pochodnych smoły i raków skóry pozostaje długi okres latencji podczas rozwoju tych nowotworów. Jednak niektórzy pacjenci mogą stosować preparaty także bez nadzoru lekarskiego, co potencjalnie prowadzi do wydłużenia okresu ich aplikacji<sup>[12]</sup>.

W innym badaniu oceniającym ostrą, podostrą i przewlekłą toksyczność, miejscową tolerancję oraz teratogenność, mutagenność i zdolność do karcinogenezy przez ichtiol ciemny, w ocenie krótko- i długoterminowej potwierdzono bezpieczeństwo jego stosowania. Indeks terapeutyczny (dawka toksyczna u zwierząt w porównaniu do dawki terapeutycznej u człowieka) przy miejscowej aplikacji wynosi  $> 7$  w zależności od gatunku zwierzęcia, częstości aplikacji i zastosowanej dawki, co przekłada się na dobrą tolerancję leczenia obserwowaną klinicznie u człowieka<sup>[13]</sup>.

W przeciwieństwie do preparatów dziegiowych nie opisywano przypadków fototoksyczności po zastosowaniu ichtiolu u człowieka. W badaniach *in vitro* obie frakcje ichtiolu wykazują absorpcję promieniowania UV, wyższą jednak dla DSSO. Walidowany test potencjalnej fototoksyczności 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake Phototoxicity Test*) z wykorzystaniem jednowarstwowej hodowli komórkowej wypadł dodatnio dla obu substancji. Natomiast w teście *in vitro* z wykorzystaniem modelu 3D skóry ludzkiej (EpiDerm) fototoksyczność wykazano wyłącznie dla DSSO. Ze względu na rozbieżności w wynikach badań dokonano także oceny *in vivo* z wykorzystaniem świetlnych

testów płatkowych. Po 4-godzinnej ekspozycji na 5% i 10% wodne zawiesiny PSSO i DSSO wykonano naświetlania promieniowaniem UVA w dawce  $5 \text{ J/cm}^2$ . Wczesna fototoksyczność w ciągu 4-6 godzin wystąpiła jedynie w przypadku DSSO, co jest wynikiem zbieżnym z badaniem wykorzystującym model 3D skóry ludzkiej<sup>[5]</sup>.

### Zastosowanie

PSSO może być alternatywą terapeutyczną dla pacjentów z wypryskiem atopowym, a jego właściwości farmakologiczne pozwalają osiągnąć poprawę również przy zastosowaniu w monoterapii<sup>[3]</sup>. W badaniu porównującym skuteczność 4% PSSO w kremie do samego podłoża, stosowanych przez 4 tygodnie w leczeniu od łagodnego do średnio nasilonego atopowego zapalenia skóry u dzieci, stwierdzono już po pierwszym tygodniu leczenia istotnie wyższą skuteczność w grupie stosującej substancję czynną. Jednocześnie na zakończenie badania stwierdzono lepszą tolerancję w grupie stosującej PSSO w porównaniu do grupy kontrolnej<sup>[4]</sup>.

Zdolność redukcji obrzęku u pacjentów z ostrym zapaleniem ucha zewnętrznego dotyczyła 60% przypadków leczonych miejscowo 10% zawiesiną ichtiolowo-glicerynową w porównaniu do 86% pacjentów leczonych 1% deksametazonem z 3% cyprofloksacyną, co można nadal uznać za bardzo dobry wynik. Jednocześnie obserwowano wyższą skuteczność redukcji bólu dla drugiej grupy pacjentów, odpowiednio 38% i 76%<sup>[14]</sup>.

W badaniu na grupie pacjentów z zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych wywołanym cewnikowaniem żyły obwodowej porównywano skuteczność miejscowej zawiesiny ichtiolowo-glicerynowej z miejscowymi heparynami. W ocenie dokonanej przy wykorzystaniu *visual infusion phlebistis scale* (VIPS) oraz numerycznej skali

bólu (*numeric pain intensity scale*) stwierdzono wyższą skuteczność ichtioli w 12. i 24. godzinie obserwacji ( $p = 0,001$ ). W obu grupach badanych wykazano podobną skuteczność w 48. godzinie badania. Wynik badania był zbieżny z innymi doniesieniami o skuteczności ichtioli, tzn. efektywności leczenia porównywalnej do naświetlań promieniowaniem podczerwonym (IR) u pacjentów z powierzchownym zapaleniem naczyń.

Obserwowane w początkowej części badania różnice mogą być tłumaczone, w przypadku ichtioli, jego miejscowym działaniem przeciwzapalnym, znieczulającym i przeciwbakteryjnym. Heparyna natomiast hamuje tworzenie trombiny, indukuje fibrylizę i absorpcję powierzchniowych mikrozakrzepów. Jednocześnie poprzez hamowanie P- i L-selektyn uczestniczących w pierwszej fazie nacieku komórkowego wykazuje jedynie nieznaczne działanie przeciwzapalne<sup>[5]</sup>.

PSSO poza leczeniem dermatoz zapalnych wykorzystywany jest w terapii miejscowej ran. Jak stwierdzono w badaniach *in vitro*, PSSO może wpływać na ekspresję czynników wzrostowych keratynocytów, co klinicznie może przekładać się na wcześniejsze naskórkowanie podczas leczenia ran. W badaniu na pacjentach z owrzodzeniami żylnymi kończyn dolnych oceniano wpływ PSSO na poprawę efektów leczenia kompresoterapią. Wykazano, że kompresoterapia z aplikacją 10% PSSO pod opatrunek uciskowy przynosiła statystycznie istotnie lepsze wyniki w redukcji powierzchni owrzodzenia już w 6. tygodniu badania w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p = 0,0005$ ). Nie obserwowano jednocześnie istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do pełnej epitelializacji (odpowiednio 33,9% dla PSSO i 22,8% dla podłoża) oraz ziarninowania. Jednocześnie tolerancja leczenia ichtiolem była porównywalna z zastosowaniem samego podłoża (działania niepożądane dla PSSO 12,2%;

podłoże 11,1%). Przewlekłe owrzodzenia żyłne charakteryzuje środowisko z naciekami komórek zapalnych i podwyższonymi poziomami cytokin prozapalnych. Dodatkowym ograniczeniem w gojeniu pozostaje kolonizacja bakteryjna w postaci pokrywającego owrzodzenie biofilmu. W tym aspekcie wielokierunkowe działanie PSSO przy dobrej tolerancji może odpowiadać za poprawę stanu klinicznego pacjentów<sup>[6]</sup>.

## Podsumowanie

Pochodne smoły węglowej (preparaty dziegiowe) wykazują mutagenne, karcinogenne i teratogenne działanie. W zastosowaniu klinicznym istotnym ograniczeniem jest również ich fototoksyczność. W tej sytuacji ichtiol wydaje się bezpieczną alternatywą z podobnym spektrum aktywności farmakologicznej<sup>[3]</sup>. Dobra tolerancja leczenia PSSO została potwierdzona na zwierzęcych modelach badawczych dla długiej i krótkotrwałego stosowania przy jednoczesnym braku teratogenności, mutagenności i działania karcinogennego. Wieloletnie doświadczenia w stosowaniu preparatów na ludziach są również tego potwierdzeniem<sup>[4]</sup>.

W odniesieniu do kosztów leczenia, potencjalnej oporności patogennych szczepów bakteryjnych i toksyczności zastosowanie ichtioli wydaje się korzystną opcją terapeutyczną także dla wielu preparatów glikokortykosteroidowych i antybiotyków miejscowych<sup>[10]</sup>. PSSO nadal zwyczajowo stosowany jest w leczeniu powierzchownych dermatoz zapalnych, jak trądzik pospolity, trądzik różowaty i atopowe zapalenie skóry<sup>[3]</sup>. Uznany jest też za skuteczną metodę leczenia w łuszczycy pospolitej i łojotokowym zapaleniu skóry, ponadto w skojarzeniu z kompresoterapią przynosi poprawę efektów leczenia owrzodzeń żylnych kończyn dolnych<sup>[4]</sup>.

Piśmiennictwo:

1. Stewart CD, Goldman M, Obermayer ME. Histologic evaluation of the effects of ichthammol. *Arch Derm Syphilol.* 1942; 45(5): 933-940.
2. Boyd AS. Ichthammol revisited. *International Journal of Dermatology* 2010; 49: 757-760.
3. Warnecke J, Wendt A. Anti-inflammatory action of pale sulfonated shale oil (ICHTHYOL pale) in UVB erythema test. *Inflamm. res.* 1998; 47: 75-78.
4. Korting HC, Schoullmann C, Cholcha W, Wolff L. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *EADV* 2010; 24: 1176-1182.
5. Jirova D, Kejlova K, Bendova H, Ditrichova D, Mezulanikova M. Phototoxicity of bituminous tars—correspondence between results of 3T3 NRU PT, 3D skin model and experimental human data. *Toxicology in Vitro* 2005; 19: 931-934.
6. Kownatzki E, Kapp A, Uhrich S. Inhibitory effect of sulfonated shale oils (ammonium bituminosulfonate) on the stimulation of neutrophilic granulocytes by the chemotactic tripeptide f-Met-Leu-Phe. *Arch Dermatol Res.* 1986; 278(3): 190-193.
7. Wallengren J. Tea tree oil attenuates experimental contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 333-338.
8. Nilssen E, Wormald PJ, Oliver S. Glycerol and ichthammol: medicinal solution or mythical potion? *J Laryngol Otol.* 1996; 110(4): 319-321.
9. Ahmed K, Roberts ML, Mannion PT. Antimicrobial activity of glycerine-ichthammol in otitis externa. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995; 20(3): 201-203.
10. Masood A, Moumoulidis I, Ray S, Chawla O, Panesar J. A randomised controlled trial comparing Triadcortyl with 10% glycerine-ichthammol in the initial treatment of severe acute otitis externa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265(8): 881-885.
11. Adhikari P, Bhatta R, Bhandari S, Pyakurel Bhatta M. Comparison of steroid antibiotic pack and 10% ichthammol glycerine pack in relieving pain of acute otitis externa in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75(4): 500-503.
12. Hirohata T, Masuda Y, Horie A, Kuratsune M. Carcinogenicity of tar-containing skin drugs: Animal experiment and chemical analysis. *GANN* 1973; 64: 323-330.
13. Cholcha W, Leuschner J, Leuschner F. The adverse effects of dark sulfonated shale oil following local and systemic administration. *Arzneimittelforschung* 1994; 44(7): 844-9.
14. Jamalullah M, Rafique A, Ahmed R. Comparison of efficacies of 10% ichthammol glycerine and 3% ciprofloxacin-1% dexamethasone by means of sustained release of drug by wick method in treatment of otitis externa. *Isra Medical Journal* 2011; 3: 94-96.
15. Minnu T, Punitha E, Jeyalindha C. Prevalence of Phlebitis and Comparison of the Effectiveness of Topical Ichthammol Glycerin and Heparinoid Application on Phlebitis among Patients on Peripheral Intravenous Therapy. *JMSCR* 2016; 04(08): 12265-12271.
16. Beckert S, Warnecke J, Zelenkova H, Kovnerystyy O, Stege H, Cholcha W, Königsrainer A, Coerper S. Efficacy of topical pale sulfonated shale oil in the treatment of venous leg ulcers: A randomized, controlled, multicenter study. *Journal of Vascular Surgery* 2006; 43(1): 94-100.