

62. FARMAKOLOGIA DERMATOLOGICZNA

STRUKTURA I FUNKCJA SKÓRY

Charakterystycznym aspektem farmakologii dermatologicznej jest bezpośrednia dostępność skóry jako narządu docelowego, co ułatwia postawienie diagnozy i stosowanie leczenia (ryc. 62-1). Skóra działa jako bariera o dwukierunkowej funkcji: zapobiega wchłanianiu lub utracie wody i elektrolitów. Bariera ta zlokalizowana jest w obrębie najbardziej zewnętrznych warstw naskórka – warstwie rogowej, co wykazano na podstawie wyników badań wskazujących na prawie jednakowe wartości współczynników penetracji czynników chemicznych, zarówno przez izolowane fragmenty warstwy rogowej naskórka, jak i przez całą skórę. Po utracie jąder komórkowych oraz organeli cytoplazmatycznych, korneocyty warstwy rogowej naskórka stają się komórkami martwymi. Mają one postać spłaszczonych komórek, a keratyny włókniste układają się jako makrowłókna posiadające dwusiarczkowe wiązania krzyżowe w połączeniu z filagryną, głównym składnikiem białkowym ziarnistości keratohialinowych. W obrębie każdej z tych komórek dochodzi do powstania zrogowaciałej otoczki w następstwie tworzenia się wiązań krzyżowych inwolukryny i keratohialiny. Prowadzi to do powstawania nierozpuszczalnego szkieletu zewnętrznego o właściwościach sztywnego rusztowania dla zlokalizowanych wewnątrzkomórkowo włókien keratyny. Przestrzenie międzykomórkowe wypełnione są blaszkowatymi lipidami o właściwościach hydrofobowych, pochodzącymi z ziarnistości pokrywających błonę komórkową. Kombinacja zrogowaciałych komórek o właściwościach hydrofilnych, zawieszonych w wypełniającym przestrzenie międzykomórkowe materiale o właściwościach hydrofobowych, zapewnia uzyskanie skutecznej bariery zarówno w stosunku do substancji o właściwościach hydrofilowych, jak i hydrofobowych. W przebiegu schorzeń dermatologicznych ulegający zgrubieniu naskórek może zmniejszać penetrację leków do skóry właściwej.

LEKI STOSOWANE W CHOROBY SKÓRY

Preparaty do stosowania zewnętrznego

Umiejętne stosowanie leków zewnętrznych wymaga zrozumienia czynników, które wpływają na wchłanianie przez skórę (patrz rozdz. 1). Cząsteczki leków mogą przenikać do skóry trzema różnymi sposobami: przez nienaruszoną warstwę rogową naskórka, przez przewody wyprowadzające gruczołów potowych oraz gruczoły

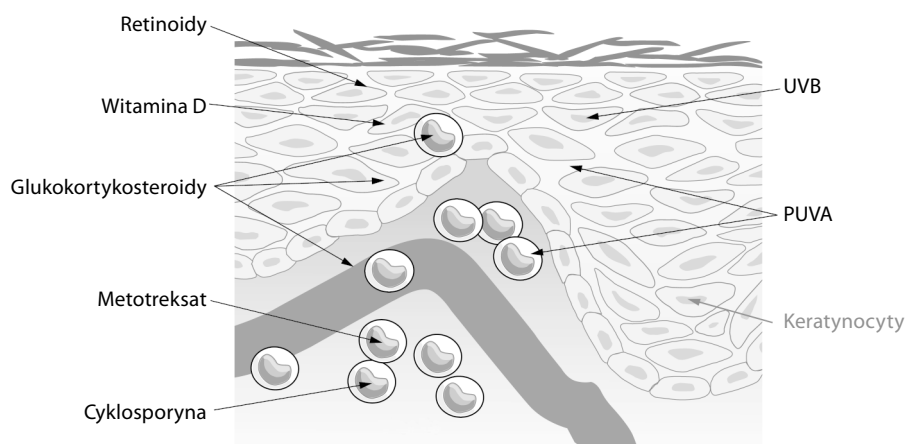
łojowe. Powierzchnia warstwy rogowej naskórka stanowi ponad 99% całkowitej powierzchni skóry, przez którą może zachodzić wchłanianie leku. Pasaż poprzez tę najbardziej zewnętrzną warstwę naskórka jest czynnikiem ograniczającym wchłanianie przezskórne. Do głównych czynników odgrywających rolę w przezskórnym wchłanianiu leków należą: gradient stężenia, będący siłą napędzającą przemieszczanie się leku przez skórę oraz uwalnianie leku z podłoża (współczynnik uwalniania), a także dyfuzja przez warstwy skóry (współczynnik dyfuzji). Do preferowanych cech leków przeznaczonych do stosowania zewnętrznego należą mała masa cząsteczkowa (600 Da), odpowiednia rozpuszczalność w olejach i w wodzie oraz wysoki współczynnik uwalniania. Z wyjątkiem cząstek o bardzo niewielkich rozmiarach, jony rozpuszczalne w wodzie oraz cząsteczki polarne nie przenikają przez nienaruszoną warstwę rogową naskórka.

Metabolizm

Żywy naskórek zawiera olbrzymią ilość układów enzymatycznych zdolnych do metabolizowania leków przedostających się do tego kompartmentu. Do układów tych należą: CYP, hydrolaza epoksydowa, transferazy, takie jak transferazy *N*-acetylowe oraz zróżnicowane enzymy, do których należą transferazy glukuronylowe i sulfatazy. Ponadto w ludzkich keratynocytach obecne są białka transportowe kontrolujące napływ (OATP) lub wypływ (MRD i LRD) niektórych ksenobiotyków. Pomimo że obrót substratów jest znacząco mniejszy w porównaniu z obrotem kontrolowanym przez układ CYP w wątrobie, to jednak enzymy te wywierają wpływ na stężenie ksenobiotyków w skórze.

Ogólne wskazówki dotyczące zewnętrznej terapii dermatologicznej

ZMIENIONA FUNKCJA SKÓRY JAKO BARIERY. W przebiegu wielu chorób skóry, takich jak łuszczyca, warstwa rogowa naskórka jest zmieniona, co prowadzi z kolei do osłabienia funkcji skóry jako bariery ochronnej. W takiej sytuacji przezskórne wchłanianie leków może ulegać zwiększeniu w znacznym stopniu, co prowadzi do tego, że standardowo stosowane leki zewnętrzne wywołują ogólnoustrojowe reakcje toksyczne (np. hamowanie osi przysadkowo-podwzgórzowo-nadnerczowej może być następstwem wzmożonego przezskórnego wchłaniania preparatów glukokortykosteroidów o dużej sile działania).



RYC. 62-1. Skóra jako miejsce uchwytu dla środków farmakologicznych. Skóra jest narządem wielokomórkowym składającym się zarówno z licznych komórek i struktur nieulegających przemieszczaniu się, jak również z komórek krążących, będących potencjalnym celem interwencji farmakologicznej (czarne strzałki). UVB – promieniowanie ultrafioletowe (290-320 nm); PUVA – psoraleny aktywowane promieniowaniem UVA (320-400 nm).

UWODNIENIE. Wchłanianie leków wzrasta wraz z uwodnieniem. Metody zwiększania uwodnienia polegają na stosowaniu opatrunków okluzyjnych, stosowaniu lipofilnych okluzyjnych podłoży maściowych oraz nawilżaniu suchych powierzchni skóry przed zastosowaniem okluzji.

PODŁOŻE. Większość zewnętrznie stosowanych substancji leczniczych jest zawarta w podłożach bezpośrednio aplikowanych na powierzchnię skóry. Zastosowane podłoże może wpływać na wchłanianie leku i zapewniać pożądaną skuteczność terapeutyczną, np. podłoże maściowe wywiera silniejsze działanie okluzyjne oraz charakteryzuje się silniejszymi właściwościami natłuszczającymi w porównaniu z preparatem typu krem lub lotion.

Nowsze podłoża zawierają liposomy oraz występują w postaci mikrozeleli. Liposomy mają postać sferycznej powłoki utworzonej z fosfolipidów i zawieszane są w wodnym rozpuszczalniku, co może nasilać ich wchłanianie przezskórne. Różnice w zakresie wielkości liposomów, ich ładunku oraz zawartości lipidów mogą wywierać zasadniczy wpływ na ich funkcjonowanie. Liposomy penetrują przez skórę o osłabionej barierze ochronnej znacznie skuteczniej. Mikrozelele są polimerami, które mogą zwiększać rozpuszczalność niektórych leków, nasilając w ten sposób ich penetrację i zmniejszając działanie drażniące.

Transferosomy to nowa technologia dostarczania leków oparta na wykorzystaniu ultraelastycznych, poddających się ekstremalnym deformacjom powłoczek lipidowych, które penetrują przez skórę bez konieczności stosowania opatrunku okluzyjnego. Fale ciśnieniowe generowane przez intensywne promieniowanie laserowe mogą wpłynąć na zwiększenie przepuszczalności warstwy rogowej naskórka. Jest to nowoczesna metoda wspomagania przezskórnego wchłaniania leków.

Wiek

U dzieci stosunek powierzchni ciała do masy jest większy niż u dorosłych, tak więc zwiększenie ilości leku zastosowanego zewnętrznie jest jednoznaczne ze zwiększeniem dawki ogólnoustrojowej. W oparciu o wyniki badań dotyczących przelnaskórkowej utraty wody oraz wchłaniania przezskórnego, wydaje się, że barierowe właściwości warstwy rogowej naskórka u małych dzieci są porównywalne z właściwościami warstwy rogowej naskórka u osób dorosłych.

Częstotliwość aplikacji

W przypadku niektórych leków jednorazowa aplikacja większej dawki może być równie skuteczna, jak częstsze stosowanie leku zewnętrznego w mniejszych dawkach. Warstwa rogowa naskórka może działać jak rezerwuuar leku, który umożliwia jego stopniowe uwalnianie i przenikanie do żywych warstw skóry w przedłużonym czasie. Przerwana terapia pulsowa, polegająca na leczeniu przez kilka dni lub tygodni przedzielnymi okresowymi przerwami w leczeniu, może zapobiec wystąpieniu tachyfilaksji związanej ze stosowaniem leków. Dzieje się tak w przypadku leczenia zewnętrznymi preparatami glukokortykosteroidowymi.

Podawanie leków do miejsc zmienionych chorobowo

Doogniskowe podawanie leków znajduje zastosowanie głównie w leczeniu zmian zapalnych, ale może również być zalecane w leczeniu brodawek oraz niektórych nowotworów. Do zalet doogniskowego stosowania leków zalicza się: bezpośredni kontakt leku z procesem patologicznym, brak efektu pierwszego przejścia przez wątrobę oraz tworzenie się ulegającego powolnemu wchłanianiu zapasu leku. Rozważając zastosowanie terapii doogniskowej, należy uwzględnić możliwość wchłonięcia leku i wywarcia działania ogólnoustrojowego.

GLUKOKORTYKOSTEROIDY

Glukokortykosteroidy przepisane są często ze względu na ich właściwości immunosupresyjne i przeciwzapalne. Są one stosowane miejscowo jako aplikacja zewnętrzna oraz układowo drogą domięśniową, dożylną oraz doustną. Złożone mechanizmy działania glukokortykosteroidów przedstawiono w rozdziale 59. Mechanizmy te polegają

między innymi na wywoływaniu apoptozy limfocytów, działaniu hamującym kaskadę kwasu arachidonowego, hamowaniu wytwarzania wielu cytokin oraz różnorodnym wpływie na komórki zapalne.

Preparaty glukokortykosteroidowe do stosowania zewnętrznego (patrz rozdz. 59, tab. 59-4) można klasyfikować w oparciu o siłę ich działania. Wiele spośród silniej działających preparatów charakteryzuje się obecnością fluoru w strukturze cząsteczki.

ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNE. Wiele zapalnych chorób skóry reaguje na stosowane zewnętrznie lub doogniskowo preparaty glukokortykosteroidowe. Stopień wchłaniania leku wykazuje różnice w zależności od okolicy ciała. Wybór preparatu kortykosteroidowego dokonywany jest na podstawie siły jego działania, okolicy ciała objętej zmianami chorobowymi oraz nasilenia zmian skórnych. Często lek o dużej sile działania stosowany jest w pierwszej kolejności, a następnie zastępowany preparatem steroidowym o mniejszej sile działania. Aplikacja preparatu steroidowego dwukrotnie w ciągu doby jest zazwyczaj wystarczająca, a częstsza aplikacja leku nie wpływa na poprawę uzyskiwanej reakcji terapeutycznej. Zasadniczo na powierzchnię skóry twarzy powinny być stosowane jedynie niefluorowane preparaty kortykosteroidowe. Ta sama zasada odnosi się do obszarów skóry o większej wrażliwości, np. w obrębie pach i pachwin.

Do glukokortykosteroidów stosowanych doogniskowo należą nierozpuszczalne preparaty *octanu triamcynolonu* (KENALOG-10 i inne) oraz *sześciooctan triamcynolonu* (KENALOG-40 i ARISTOSPAN), które rozpuszczają się stopniowo i dzięki temu wykazują przedłużone działanie terapeutyczne.

TOKSYCZNOŚĆ I MONITOROWANIE. Przewlekłe stosowanie zewnętrznie silnie działających preparatów glukokortykosteroidowych (np. dwuocian diflorazonu 0,05%, dipropionian betametazonu 0,05) może spowodować atrofię skóry, rozstęp, teleangiektazje, plamicę oraz wykwity trądzikowe. Ponieważ fluorowane preparaty kortykosteroidowe aplikowane na skórę twarzy mogą wywołać zapalenia skóry wokół ust oraz trądzik różowaty, ich stosowanie w tej okolicy jest przeciwwskazane.

Układowe stosowanie glukokortykosteroidów

ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNE. Glukokortykosteroidy podawane ogólnie znajdują zastosowanie w odniesieniu do schorzeń skóry o ostrym przebiegu. Zasadniczo powinny być one zarezerwowane do leczenia kontaktowego alergicznego zapalenia skóry wywołanego kontaktem z roślinami (np. bluszcz trujący) oraz zagrażających życiu dermatoz pęcherzykowo-pęcherzowych, takich jak pęcherzyca zwykła (*pemphigus vulgaris*) i pemfigoid (*pemphigoid*). Przewlekłe doustne zażywanie glukokortykosteroidów jest problematyczne ze względu na działania niepożądane przewlekłej steroidoterapii (patrz rozdz. 59).

Prednizon podaje się codziennie rano, chociaż niekiedy podaje się dawki podzielone w celu zwiększenia skuteczności. Rzadsze występowanie działań niepożądanych obserwuje się przy podawaniu leku co drugi dzień, natomiast w przypadkach wymagających terapii przewlekłej dawkę prednizonu zmniejsza się co drugi dzień od chwili uzyskania poprawy stanu klinicznego. Terapia pulsowa, polegająca na dożylnym stosowaniu wysokich dożylnych dawek *bursztynianu sodowego metyloprednizonu* (SOLU-MEDROL), stanowi opcję leczenia ostrej, odpornej postaci piodermii zgorzeliowej (*pyoderma gangrenosum*), pęcherzyca zwykłego (*pemphigus vulgaris*), układowego tocznia rumieniowatego (*lupus erythematosus*) oraz zapalenia skórno-mięśniowego (*dermatomyositis*). Dawka leku zazwyczaj wynosi od 0,5 g do 1,0 g i jest podawana w odstępach 2-3 godzin. Stosowanie leku w szybszych wlewach dożylnych prowadziło zazwyczaj do częstszego występowania hipotensji, zaburzeń elektrolitowych oraz arytmii.

TOKSYCZNOŚĆ I MONITOROWANIE. Większość działań niepożądanych ma charakter zależny od dawki. Przewlekłe stosowanie glukokortykosteroidów wiąże się z licznymi komplikacjami, do których