

ICHTAMOL A DEHTY V SOUČASNÉ DERMATOLOGICKÉ TERAPII

Dagmar Ditrichová

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP, Olomouc

Práce se zabývá významem dehtových preparátů v současné dermatologické praxi. Vzhledem k nežádoucím účinkům kamenouhelných dehtů (karcinogenní, fototoxické, nefrotoxicke) a v souladu s legislativou zemí EU je doporučeno výrazné omezení jejich použití v zevní léčbě. V indikovaných případech (některé formy psoriázy) lze aplikovat pix lithanthracis do 5 % koncentrace a maximálně na 20 % kožního povrchu za průběžných biochemických kontrol. V ostatních indikacích je možná náhrada bituminózními dehty (ichtamol, leukichtol).

Klíčová slova: zevní léčba, kamenouhelné dehty, bituminózní dehty, ichtamol, leukichtol.

ICHTHAMMOL AND TARS IN CURRENT DERMATOLOGICAL TREATMENT

The article deals with the importance of tar preparations in current dermatological practice. Because of their adverse effects (carcinogenic, phototoxic, nephrotoxic) and in accordance with EU legislation a highly limited use of coal tars in external treatment is recommended. In indicated cases (some forms of psoriasis) application of up to 5 % concentration of coal tar and up to 20 % of skin surface is possible with careful laboratory monitoring. In other indications bituminous tars (ichthammol, leukichtol) are adequate substitutes.

Key words: external treatment, coal tars, bituminous tars, ichthammol, leukichtol.

Farmakoterapie kožních onemocnění stále hraje v klinické dermatologii nezastupitelnou úlohu. Každý lékař si přeje najít optimální terapii pro svého pacienta a často musí volit mezi stejně hodnotnými zevními a celkovými léčebnými prostředky. Na rozdíl od ostatních interních oborů, kde převládá léčba systémová, v kožním lékařství je stále kladen důraz na účinnou a bezpečnou léčbu zevní – lokální. Léky k ošetření kožních chorob – dermatologika – patří k nejčastěji předepisovaným léčivům. Kromě trvalého zavádění nových topických prostředků se dermatologové někdy vrací i ke starým osvědčeným preparátům, které mohou být přínosem pro pacienta a navíc mají i minimum nežádoucích účinků. K takovým látkám patří nepochybně ichtamol, který poslední 2 roky prožívá renesanci. Je užíván jak ve specialitách, tak v magistraliter předepisovaných externech.

Ichtamol patří do širší skupiny dehtů (pices), které po dlouhou dobu představují významnou skupinu dermatologických extern. Dehty jsou produktem karbonizace (méně správně suché destilace) např. uhlí, dřev aj. organických látek. Obsahují asi 10 000 různých chemických substancí, zvláště polycyklických aromatických uhlovodíků. Kamenouhelný dehet byl zaveden do dermatologické praxe již v 19. století, ale léčba „asfaltem“ byla známá již před 2000 lety. Jeho fotosenzibilizační účinky ve spojení s ultrafialovým zářením využil Goeckerman k léčbě lupénky ve 20. letech minulého století (1). Zhruba před 120 lety zavedl hamburský dermatolog Unna do zevní léčby ichtamol.

Dehty

Dehty jsou destilačním produktem přírodních látek: dřev, uhlí, břidlic a surového petroleje. Posledně uvedený nemá terapeutického použití.

Dřevné dehty obsahují především fenoly, krezoly, terpeny, naftalen, kyseliny fenolkarbové a homology kyseliny octové. Jsou tekuté a reagují slabě kyselé (2). Častěji jsou užívané ve skandinávských zemích pro své účinky antipruriginózní, antimykotické a antimikrobiální, v Česku jsou považovány spíše za obsoletní (3). Mají určitou iritační a senzibilizační potenci, ale nejsou fotosenzibilizační v kontrastu k dehtu kamenouhelnému (4). Po resorpci jsou nefrotoxicke, proto je nutno při léčbě kontrolovat moč nejméně jedenkrát týdně.

Březový dehet (pix betulae) vzniká suchou destilací dřeva různých druhů bříz. Je to hustá, červenohnědá tekutina, špatně rozpustná ve vodě, dobře v chloroformu a v 95 % lihu. Někdy se užívá v 10 % koncentraci do masť na seboroické ekzém. Vyšší koncentrace na chronickou psoriázu jsou výrazněji dráždivé.

Jalovcový dehet (pix juniperi) je hustá hnědočervená až černá tekutina typického zápachu. Je velmi málo rozpustná ve vodě, lépe v 95 % lihu, v éteru, v chloroformu a v benzenu. Užívá se v 5 % koncentraci k léčbě atopického a seboroického ekzému, někdy do křicte na lupénku.

Bukový dehet (pix fagi) se získává suchou destilací bukového dřeva. Je to hnědočerná tekutina charakteristického zápachu, dobře rozpustná v etanolu, v éteru, v chloroformu, málo ve vodě. Dříve se užívala k léčbě lupénky.

Tekutý dehet (pix liquida) je produktem suché destilace dřev různých jehličnatých stromů. Je to viskózní, tmavě hnědá látka s vysokým obsahem pryskyřic. Směs tekutých, jalovcových a kamenouhelných dehtů obsahují přípravky Polytar liquid a Polytar AF (Stiefel) užívané s velmi dobrým efektem k léčbě psoriázy a seboroické dermatitidy křicte.

Kamenouhelné dehty byly ve 20. století, zvláště před érou kortikosteroidů, pro své mnohostranné účinky hlavním lékem v zevní terapii, i když se někdy opomíjely jejich nežádoucí efekty. Dehty jsou značně variabilní směsí látek, z nichž asi jen polovina byla identifikována. Přesné složení a chemická povaha kamenouhelných dehtů závisí na charakteru výchozí suroviny a na typu a teplotě destilačního procesu, takže je obtížné standardizovat jednotlivé dehtové preparáty. Uhlovodíky tvoří asi polovinu obsahu dehtů, zejména deriváty benzolu, naftalen a antracen (5). Dehty jsou silně viskózní, charakteristického zápachu, alkalické reakce. Ve vodě se téměř nerozpouštějí, lépe v 95 % lihu, v acetonu a v éteru. Špiní prádlo i kůži, mohou působit kontaktně iritačně a senzibilizačně, mají výrazný fotosenzibilizační potenciál. Po perkutánní resorpci může být závažná nefrotoxicita, a proto při aplikaci extern s koncentrací dehtu větší než 3 % jsou nutné biochemické kontroly 2x týdně. Velikost ošetřené plochy nemá překročit 1/5 kožního povrchu. Zvláště u generalizovaných dermatóz a u dětských pacientů – vzhledem k narušeným barierovým funkcím kůže – je nutno počítat s možností výrazných systémových efektů dehtu. K negativním vedlejším účinkům se řadí i postižení pilosebaceózní jednotky a vznik folikulitidy, zvláště na ochlupených místech (acne picea). Z nežádoucích lokálních účinků po kamenouhelných dehtových preparátech jsou dále zaznamenávány např. vznik teleangiektázií, hyperpigmentací, keratoakantomů, keratomů, akvizice některých dermatóz (pustulózní psoriázy, exfoliativní dermatitidy) aj. (4, 5).

Za udávané karcinogenní efekty kamenouhelného dehtu odpovídají především benzopyreny, i když nelze vyloučit spolupodíl absorbovaného

ultrafialového záření na karcinogenezi (5, 6, 7). I čeští autoři upozornili na genotoxické riziko uvedené terapie průkazem chromozomálních aberací v periferních lymfocytech takto léčených psoriaticků (8). Objektívni míra karcinogenního rizika se obtížně prokazuje a jednoznačné laboratorní výsledky na zvířatech nelze přenášet zjednodušeně na člověka. Přesto např. v Německu a v řadě jiných zemí dochází v zevní terapii téměř k úplné eliminaci dehtů (4). I pro nízké koncentrace 1–3% užívané v šamponech na psoriázu a seboroie kůže je vyžadován lékařský předpis. V České republice zatím přetrvává užívání magistraliter preparátů s obsahem 3–20% pix lithanthracis, dokonce i aplikace čistého surového dehtu. Donedávna oblíbené speciality Locacorten Tar ung. a Delatar ung. již nejsou dostupné.

U pacientů s chronickými dermatózami je k potenciaci účinku často využíván fotosenzibilizační potenciál kamenouhelného dehtu, který je vyvolán hlavně antracemem, akridinem, pyreny a dalšími látkami. Originální Goeckermanova metoda, zahrnující aplikaci 5% dehtové masti na 24 h, její odstranění olejem a následné ozáření rtuťovou výbojkou s UVB a UVA vlnovými délkami doznala řadu modifikací (9). Absorpční spektrum černouhelného dehtu je v UVA oblasti (320–430 nm) (10). Užití samotného UVA záření v kombinaci s dehtem by vedlo k rozvoji těžkých fototoxických reakcí, a proto je dehet běžně užíván s UVB zářením, kdy se předpokládá synergický účinek dehtu a ultrafialové radiace (7).

Přesný mechanismus účinku kamenouhelného dehtu není zcela objasněn, ale velká část terapeutických efektů, zvláště potlačení parakeratózy a akantózy u psoriázy, je připisována fenolickým substancím (3). Dehet je oblíbený pro své účinky antipruriginózní, antiseptické a keratoplastické. Fenoly a síra se podílí na jeho efektech znečlivujících a antimikrobiálních, čehož je využíváno u subakutních a chronických ekzémů. Působení benzolu, naftalenu a jiných cyklických uhlovodíků se připisují antiproliferační účinky na epidermis a potlačení zánětlivého buněčného infiltrátu (5). V laboratorních podmínkách je prokázána redukce epidermální DNA syntézy po kombinaci dehtu a ultrafialového záření (11). Cytostatický efekt surového kamenouhelného dehtu je popsán po prolongovaném použití na kůži. Po 4–6 týdenní aplikaci dochází ke ztenčení epidermis v kontrastu k rozvoji hyperkeratózy a akantózy po krátkodobém použití do 2 týdnů (12). Těchto farmakologických účinků je stále využíváno při léčebných kúrách pix pastou např. u chronické stacionární lupénky a u chronických ekzémů.

Bituminózní dehty, přesněji sulfonované živičné oleje, jsou získávány z důlních sedimentů v hnědouhelných dolech, ze zemních olejů a živic (2). Jejich hlavním představitelem je *ichtamol* (ammonium bituminosulfát), což je směs amon-

ných solí sulfonových kyselin, obsahující zhruba 10% organicky vázané síry (3). Kromě tiofenu je bohatý na alkylpyridiny, alkylchinolony a cyklické sloučeniny s obsahem kyslíku (2). Synonymum ichtyol je odvozen od zbytků zkamenělin ryb přítomných ve výchozí břidlicové surovině. Z ostatních bituminózních dehtů se dostává do popředí kosmeticky přijatelnější odbarvený leukichtol, který je získáván opatrnější sulfonací výchozí suroviny (13). Hlavní předností těchto dehtů je minimální iritační, senzibilizační a fotosenzibilizační potenciál (2). Nejsou karcinogenní, nemají prakticky systémovou toxicitu, což umožňuje i jejich celkové podávání (2).

Ichtamol je viskózní hnědočerná tekutina charakteristického rybiho zápachu, dobře rozpustná ve vodě a v glycerolu. Patří k povrchově aktivním látkám, rozpouští i mnohé lokální léky nerozpustné ve vodě. Na vzduchu rychle vysychá a tuhne, poněvadž obsahuje téměř 50% vody. Jeho hlavní účinky jsou antipruriginózní, antiflogistické a antiseptické, čehož je využíváno u řady akutních a subakutních dermatóz, hlavně u lupénky, u atopického a mikrobiálního ekzému, u rozácey, u seboroické dermatitidy aj. Podporuje resorpci zánětlivých infiltrátů (14). Efekty antimikrobiální a antitumorové byly v řadě studií srovnatelné s kamenouhelným dehtem (13). Běžná terapeutická koncentrace je 2–10% nejčastěji ve formě mastí, past, roztoků, dále jako součást vlasových šamponů a tekutých mýdel. Vysoká koncentrace 20–50%, tzv. derivační, je užívána např. u omrzlin a některých typů pyodermií, často i v kombinaci s kyselinou salicylovou. Kromě nejběžnějších specialit jako je Ichtolox ung., Saloxyl ung., Ung. ichthammoli 10%, Pityol ung. se v klinické praxi předepisuje magistraliter obvykle 5% ichtamolu do ung. leniens, do vazelíny nebo do past a tekutých pudrů. Toto staronové externum, které prakticky nemá vedlejší účinky, se příznivě uplatňuje i u různých dráždivých dermatóz v obličeji. Časté projevy intolerance u tzv. senzitivní kůže s projev

nesnášenlivosti kosmetik a běžných extern dobře reagují i na světlý ichtyol-leukichtol, který neobsahuje tmavé, vysokomolekulární sulfonové kyseliny. Navíc je účinnější proti tmavému ichtyolu, takže se užívá v polovičních koncentracích (14). Nově je doporučována v péči o dětskou a problematickou kůži ucelená řada preparátů fy Herbacos-bofarma, kde se bílý ichtyol v koncentracích 1–3% aplikuje ve formě gelu, krému, pasty, mýdla, šamponu aj. Negativní epikutánní a fotoepikutánní testy provedené s leukichtolem povzrují jeho výbornou snášenlivost a nízký iritační, senzibilizační a fotosenzibilizační potenciál (13).

I když účinky ichtamolu díky jinému chemickému složení nejsou zcela shodné s kamenouhelným dehtem, znamenají externa s bituminózními dehty obohacení palety hromadně vyráběných léčivých přípravků v oblasti dermatologické a kosmetologické terapie.

Závěr

Dehty pro své mnohostranné účinky zůstávají významným externem i v současné dermatologické léčbě. Vzhledem k harmonizaci terapeutických postupů se zeměmi EU, kde došlo v posledních letech k výrazné redukci používání kamenouhelných dehtů pro jejich nežádoucí efekty, je vhodné zvážit jejich omezení také v České republice. I když se objevuje řada nových léků zasahujících do patogeneze lupénky, aplikace kamenouhelného dehtu zůstává u některých forem psoriázy určitým přínosem. Vždy je ale nutno individuálně zhodnotit míru rizika. Nezanedbatelná není ani relativně nízká cena dehtových preparátů. Rozhodně by ale v externech neměla být překračována 5% koncentrace pixu a jeho aplikace maximálně na 20% kožního povrchu za průběžných biochemických kontrol. V ostatních indikacích lze kamenouhelné dehty nahradit ichtamolem a leukichtolem, které nemají karcinogenní, fotosenzibilizační a nefrotoxické účinky černouhelného dehtu.

Literatura

1. Goeckerman WH. The treatment of psoriasis. Northwest Med 1925; 24: 229–231.
2. Fadrhonočová A. Farmakoterapie kožních onemocnění. Praha: Grada Publishing, 1999: 416.
3. Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical therapy. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of dermatology. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 3037–3084.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. eds. Dermatology. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000: 1853.
5. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 99–103.
6. Rietschel RL, Fowler JF Jr, eds. Fisher's contact dermatitis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1995: 1117.
7. Lim HW, Soter NA, eds. Clinical photomedicine. New York: Marcel Dekker, Inc., 1995: 415.
8. Borská L, Fiala Z, Smejkalová J, et al. Possible genotoxic risk of combined exposure to pharmaceutical coal tar and UV-B radiation. Cent Eur J Public Health 2004; 12: S14–15.
9. Harber LC, Armstrong RB, Leach EE et al. Preliminary report: modified Goeckerman therapy for hospitalized patients. J Invest Dermatol 1981; 77: 162–166.
10. Diette KM, Gange RW, Stern RS et al. Coal tar phototoxicity: characteristics of the smarting reaction. J Invest Dermatol 1985; 84: 268–271.
11. Stoughton RB, Dequoy P, Walters JF. Crude coal tar plus near ultraviolet light suppresses DNA synthesis in epidermis. Arch Dermatol 1978; 114: 43–45.
12. Lavker RM, Grove GL, Kligman AM. The atrophogenic effect of crude coal tar on human epidermis. Br J Dermatol 1981; 105: 77–82.
13. Zelenková H, Linkeschová E, Stracenská J. Ichtol a jeho renesance v novém tisící. Derma 2004; 4: 4–6.
14. Warnecke J, Wendt A. Anti-inflammatory action of pale sulfonated shale oil (ichtyol pale) in UVB erythema test. Inflamm Res 1998; 47: 75–78.