

dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Wydział Farmaceutyczny z OML
w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

Analiza porównawcza bezpieczeństwa i skuteczności miejscowo stosowanego furoinianu mometazonu z innymi glikokortykosteroidami

Pierwszym glikokortykosteroidem, wprowadzonym do terapii w postaci preparatu miejscowego, był hydrokortyzon. Od tego czasu glikokortykosteroidy stały się podstawowymi lekami stosowanymi w dermatozach o podłożu zapalnym^[1].

Glikokortykosteroidy, stosowane na skórę, pomimo ich niekwestionowanych zalet terapeutycznych, wykazują również działania niepożądane – zarówno miejscowe, jak i ogólne. Większość skutków ubocznych przy stosowaniu glikokortykosteroidów związanych jest z lokalnymi zmianami w obrębie skóry. Są to przede wszystkim: zaniki skóry, teleangiektazje, trądzik posteroïdowy, zmiany barwnikowe, rozstępny. Ryzyko działań niepożądanych rośnie wraz z powierzchnią, na jaką są aplikowane substancje lecznicze, czasem terapii oraz siłą działania^[2-3].

Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo są dostępne w różnych postaciach leku, takich jak: maści, kremy, żele, lotiony. Zastosowanie nowoczesnych postaci leku umożliwia nie tylko zwiększenie siły działania leku – poprzez zwiększenie biodostępności oraz redukcję działań niepożądanych, ale także ma wpływ na parametry kosmetyczne. Te ostatnie, ściśle związane z postacią leku, są

często niedocenianym parametrem w doborze terapii. Niemniej jednak właściwości takie jak: łatwość rozsmarowania, nawilżenie czy brak wrażenia tłustości skóry, są dla pacjentów niezwykle istotne. Należy również podkreślić, że preparaty miejscowe zawierające w składzie glikokortykosteroidy są często stosowane przez długi czas.

W związku z tym ogromny wpływ na końcowy sukces terapeutyczny mają:

- *compliance*, czyli przestrzeganie zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania kolejnych dawek leku,
- *persistence*, czyli wytrwałość w stosowaniu terapii,
- *adherence*, czyli współpracę chorego w zakresie zaleceń medycznych.

Furoinian mometazonu (FM) jest estryfikowaną postacią 16 α -metylobeklometazonu z podstawnikiem chloru w pozycji 9 α i 21. Halogenacja w pozycji 9 α oraz podstawienie chloru w pozycji 21 w miejsce

grupy hydroksylowej wraz z estryfikacją furoinianu w pozycji 17-OH, zwiększa wiązanie do receptora kortykosteroidowego. Hydroliza wiązania estrowego w czasie przenikania przez skórę powoduje, że furoinian mometazonu ma większe powinowactwo z naskórkiem niż ze skórą właściwą. Wszystkie ww. parametry chemiczne poprawiają skuteczność mometazonu przy jednoczesnej redukcji ilości i siły działań niepożądanych^[5].

Furoinian mometazonu wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i wazokonstrykcyjne. Działanie przeciwzapalne FM jest efektem hamowania aktywności transkrypcji genów prozapalnych oraz aktywacją transkrypcji czynników przeciwzapalnych^[6].

Zgodnie z klasyfikacją ATC/DDD już 0,1% FM należy do silnych glikokortykosteroidów. Niemniej jednak charakteryzuje się niską biodostępnością systemową, a w konsekwencji niewielkim ryzykiem hamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej^[7-8]. W badaniach klinicznych stwierdzono, że aplikacja na skórę 10 g FM na dobę w postaci 0,1% maści nie prowadzi do istotnego klinicznie obniżenia poziomu kortyzolu w surowicy krwi. Dopiero zastosowanie 30 g/dobę FM w postaci 0,1% maści na ponad 60% powierzchni ciała z zastosowaniem okluzji, powoduje istotny klinicznie spadek kortyzolu we krwi. Należy jednak zauważyć, że spadek ten był porównywalny jak przy zastosowaniu innego, znacznie słabszego glikokortykosteroidu – aceponianu metyloprednizolonu^[9].

W innych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą^[10], dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry^[11], dzieci z atopowym zapaleniem skóry^[12], aplikacja 0,1% kremu zawierającego FM przez 12 tygodni nie powodowała istotnych klinicznie zmian w poziomie kortyzolu w surowicy krwi.

Z kolei analiza potencjału atrofogennego (zaniku skóry właściwej) wskazuje na stosunkowo wysoki profil bezpieczeństwa FM. W badaniach Prakash i Benfield^[1], nie stwierdzono ani zmian histologicznych ani atrofii skóry w badaniu przedmiotowym po stosowaniu 0,1% FM u sześciu ochotników przez 12 miesięcy.

Podsumowując bezpieczeństwo stosowania FM, należy stwierdzić, że różne postaci leku zawierającego FM w stężeniu 0,1% są dobrze tolerowane przez pacjentów niezależnie od stanu klinicznego, w którym są stosowane, ani od wieku pacjenta. Działania niepożądane występują mniej niż u 5% pacjentów i obejmują słabo lub średnio nasilony świąd, pieczenie, kłucie, zapalenie mieszków włosowych, suchość skóry, wykwity trądzikowe oraz symptomy atrofii skóry i teleangiektazji. Do mniej częstych działań niepożądanych, występujących poniżej 1% pacjentów, można zaliczyć: rumień, obrzęk, pokrzywkę, zmiany krostkowe i grudkowe. Ww. efekty jednak nie są częstsze niż te występujące dla innych glikokortykosteroidów, również tych o mniejszej sile działania^[13-14].

Testy płatkowe wskazują, że miejscowo stosowany FM jest lekiem, dla którego ryzyko alergii jest minimalne, nawet w przypadku pacjentów, u których zidentyfikowano reakcję nadwrażliwości na glikokortykosteroidy^[1, 14].

Skuteczność FM na tle innych glikokortykosteroidów jest zależna od postaci leku, siły działania substancji czynnej, wskazań klinicznych i wieku pacjenta. W badaniach porównawczych dotyczących łuszczycy (n = 48-243, pacjenci powyżej 12 r.ż.) dowiedziono, że maść zawierająca 0,1% FM była istotnie statystycznie skuteczniejsza niż 1,0% hydrokortyzon, 0,025% acetonid flucynolonu, 0,1% acetonid triamcynolonu oraz 0,005% propionid flutikazonu. Niemniej jednak nie było istotnych statystycznie różnic w efek-

tywności w przypadku pacjentów z łuszczycą i atopowym zapaleniem skóry dla terapii prowadzonej 0,1% FM i 0,05% dipropionianem betametazonu^[14].

Podobne wyniki, wyższej skuteczności FM względem 1,0% hydrokortyzonu, wykazano w przypadku atopowego zapalenia skóry i lojotokowego zapalenia skóry^[14].

Analiza porównawcza w zakresie skuteczności, jakości życia i preferencji pacjentów w przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy wskazuje, że bezalkoholowa emulsja zawierająca mometazon jest lepiej akceptowana przez pacjentów niż żel zawierający kalcypotriol i betametazon, przy podobnej skuteczności obu preparatów^[15].

Należy jednak zauważyć, że w przypadku atopowego zapalenia skóry inne preparaty, m.in. zawierające takrolimus, wykazują podobną skuteczność w zakresie działania przeciwzapalnego co FM, natomiast dodatkowo powodują redukcję transepidermalnej utraty wody^[16]. Efekt ten może być natomiast związany nie tylko z samą substancją czynną, co postacią leku, która w mniejszym lub większym stopniu powoduje efekt okluzji, a tym samym wpływa na parowanie wody ze skóry. Potwierdzeniem tej tezy mogą być badania, w których analizowano wpływ na wyprysk, emulsji wielokrotnej zawierającej FM. Badania te wskazują, że taka forma kosmetyczna ma wyższą skuteczność terapeutyczną i efektywniej poprawia funkcje barierowe skóry niż acetonian metyloprednizolonu^[17].

Istotnym aspektem, zwłaszcza w przypadku długotrwałej farmakoterapii, są również właściwości sensoryczne aplikowanych preparatów. Przykładem może być porównanie leków Elocon i Ovixan. Ovixan jako preparat o łagodniejszym zapachu, łatwiej rozsmarowywalny i mniej tłusty po aplikacji, był lepiej tolerowany niż krem Elocon, który pozostawiał na skórze cienką warstwę powodując dyskomfort pacjentów^[18].

Podsumowując, należy stwierdzić, że FM jest skutecznym lekiem wykorzystywanym w szeregu dermatoz o podłożu zapalnym. Warto podkreślić, że jest to składnik o dobrze zweryfikowanym profilu bezpieczeństwa, potwierdzonym w licznych badaniach klinicznych. Bardzo istotnym czynnikiem determinującym nie tylko skuteczność i bezpieczeństwo terapii, ale również *compliance*, *persistence* oraz *adherence*, jest postać leku. Zaawansowane formułacje w postaci emulsji bezalkoholowych nie tylko zwiększają biodostępność, ale jednocześnie redukują tak niewygodne dla pacjenta efekty jak brudzenie ubrań, wrażenie „tłustości” skóry czy trudności w aplikacji. Należy podkreślić, że badania porównawcze poszczególnych preparatów w różnych postaciach – np. hydrożelu i lotionu czy kremu w postaci emulsji olej w wodzie^[18,19] wskazują, że są one biozgodne w stosunku do klasycznych postaci leku, takich jak m.in. maść, a tym samym udowadniają, że nie należy się obawiać nowoczesnych postaci leku.

Piśmiennictwo:

1. Prakash A, Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs*. 1998 Jan;55(1):145-63.
2. Das A, Panda S. Use of topical corticosteroids in dermatology: an evidence-based approach. *Indian J Dermatol*. 2017 May-Jun;62(3):237-250. doi: 10.4103/ijd.IJD_169_17.
3. Korting HCl, Unholzer A, Schäfer-Korting M, Tausch I, Gassmueller J, Nietsch KH. Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 Mar-Apr;15(2):85-91.
4. Greive KA1, Barnes TM1. Bioequivalence of 0.1% mometasone furoate lotion to 0.1% mometasone furoate hydrogel. *Australas J Dermatol*. 2016 May;57(2):e39-45. doi: 10.1111/ajd.12275. Epub 2014 Dec 28.

5. Molin S, Abeck D, Guilbert A, Bellostà M. Mometasone Furoate: A Well-Established Topical Corticosteroid now with Improved Galenic Formulations. *J Clin Exp Dermatol Res* 2013; 4:3
6. King EM, Chivers JE, Rider CF, Minnich A, Giembycz MA, Newton R. Glucocorticoid repression of inflammatory gene expression shows differential responsiveness by transactivation- and transrepression-dependent mechanisms. *PLoS One*. 2013;8(1):e53936. doi: 10.1371/journal.pone.0053936. Epub 2013 Jan 14.
7. Faergemann J, Christensen O, Sjøvall P, Johnsson A, Hersle K, Nordin P, Edmar B, Svensson A. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Sep;14(5):393-6.
8. Veien NK, Olholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol*. 1999 May;140(5):882-6.
9. Kecskés A, Heger-Mahn D, Kuhlmann RK, Lange L. Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal antiinflammatory activity. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Oct;29(4):576-80.
10. Bressinck R, Williams J, Peets E. Comparison of the effect of mometasone furoate ointment 0.1% and hydrocortisone ointment 1% on adrenocortical function in psoriasis patients. *Today's Ther. Trends* 1988; 5:25-35.
11. Hoybye S, Møller SB, De Chunha Bang F et al. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone 17-butyrate. *Curr. Ther. Res*. 1991; 50:67-72.
12. Vernon HJ, Lane AT, Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1991; 24: 603-7.
13. Katz HI, Prawer SE, Watson MJ et al. Mometasone furoate ointment 0.1% vs hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 1989; 28: 342-344.
14. Spada F, Barnes TM, Greive KA. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *Australas J Dermatol*. 2018 Aug;59(3):e168-e174. doi: 10.1111/ajd.12762. Epub 2018 Feb 7.
15. Gual A, Pau-Charles I, Molin S. Topical treatment for scalp psoriasis: Comparison of patient preference, quality of life and efficacy for non-alcoholic mometasone emulsion versus calcipotriol/betamethasone gel in daily clinical practice. *J Dermatolog Treat*.2016;27(3):228-34.doi:10.3109/09546634.2015.1093590. Epub 2015 Oct 27.
16. Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Buchner M, Walter K, Proksch E, Fölster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 May;11(5):437-43. doi: 10.1111/ddg.12074. Epub 2013 Apr 2.
17. Kim DHI, Lee HJ, Park CW, Kim KH, Lee KH, Ro BI, Cho SH. The Clinical Efficacy of Mometasone Furoate in Multi-Lamellar Emulsion for Eczema: A Double-blinded Crossover Study. *Ann Dermatol*. 2013 Feb;25(1):17-22. doi: 10.5021/ad.2013.25.1.17. Epub 2013 Feb 14.
18. Berg M, Svensson A, Faergemann J. A novel formulation of mometasone furoate in psoriasis patients: a multicenter, randomized, double-blind clinical study. *Adv Ther*. 2013 May;30(5):503-16. doi: 10.1007/s12325-013-0033-4. Epub 2013 May 25.
19. Greive KA, Barnes TM. Bioequivalence of 0.1% mometasone furoate lotion to 0.1% mometasone furoate hydrogel. *Australas J Dermatol*. 2016 May;57(2):e39-45. doi: 10.1111/ajd.12275. Epub 2014 Dec 28.