



dr n. med. Justyna Sicińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie  
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

## Mometazon na tle innych miejscowych glikokortykosteroidów w leczeniu AZS

**Glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego (mGKS) od wielu lat należą do kanonu leków dermatologicznych. Zgodnie z wytycznymi wielu organizacji (takich jak Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii czy Amerykańska Akademia Dermatologii) od ponad 50 lat zajmują one główne miejsce w terapii wielu ostrych i przewlekłych schorzeń dermatologicznych, jak atopowe zapalenie skóry, wyprysk czy łuszczyca<sup>[1,2,3]</sup>.**

Rok 1952 był jednym z ważniejszych w dziedzinie terapii chorób dermatologicznych – w tym czasie Sulzberger i Witten po raz pierwszy zastosowali miejscowo hydrokortyzon w leczeniu chorób skóry. Udowodnionemu działaniu przeciwzapalnemu, przeciwświądowemu, przeciwobrzękowemu i antymitotycznemu starszych preparatów towarzyszyło działanie atrofogenne. Na przestrzeni lat do leczenia wprowadzano nowe, ulepszone preparaty, poddając modyfikacjom cząsteczkę hydrokortyzonu na drodze fluorowania, metylacji czy estryfikacji. Obecnie powstające preparaty tworzy się z myślą łączenia skuteczności z dobrą tolerancją oraz bezpieczeństwem działania. Przez bezpieczeństwo rozumie się ograniczenie do minimum działań niepożądanych miejscowych (atrofia, torowanie zakażeń),

jak też ogólnych (hamowanie osi przysadka-podwzgórze-nadnercze). Tworzenie preparatów, które wykazują korzystny profil działania, w tym mogą być stosowane jeden raz dziennie, sprzyja poprawie współpracy pacjenta z lekarzem, a tym samym zwiększa prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego.

### **Glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego**

Mechanizm działania glikokortykosteroidów jest od lat przedmiotem szeroko prowadzonych badań. Na poziomie komórkowym mGKS po przejściu przez błonę komórkową łączy się ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym GKR (*glucocorticoid receptor*) i w postaci tak utworzonego kom-

pleksu przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie ulega związaniu ze swoistą sekwencją DNA zwaną GRE (*glucocorticoid response element*). Umożliwia to transaktywację (pobudzenie) lub transsupresję (hamowanie) ekspresji poszczególnych genów. Na drodze transaktywacji powstają przeciwzapalne białka, takie jak lipokortyna I i wazokortyna.

Lipokortyna, będąca białkiem przeciwzapalnym z grupy aneksyn, działa hamująco na fosfolipazę A2 i redukuje uwalnianie kwasu arachidonowego, prekursora wielu mediatorów reakcji zapalnej, takich jak prostaglandyny i leukotrieny. Wazokortyna jest czynnikiem regulującym motorykę naczyń krwionośnych, a pośrednio odgrywa rolę w powstawaniu lokalnej reakcji obrzękowej.

Regulacja transkrypcji genów następuje także w wyniku oddziaływania kompleksu GKS-GKR na czynniki transkrypcyjne, takie jak czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*), czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NF-AT), aktywowane białko AP-1. Te czynniki transkrypcyjne wpływają modulująco na aktywność genów, warunkujących rozwój reakcji zapalnej.

Glikokortykosteroidy działają ponadto przez szybkie mechanizmy niezwiązane z genomem, które odgrywają rolę w ich działaniu przeciwzapalnym<sup>[4]</sup>.

W praktyce klinicznej wykorzystywane jest działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne oraz antyproliferacyjne glikokortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne warunkowane jest zahamowaniem syntezy wielu cytokin prozapalnych jak IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) i GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). Leki te stymulują skurcz naczyń i ograniczają ich przepuszczalność, co dodatkowo ogranicza napływ komórek zapalnych do miejsca zmiennej zapalnej. Immunosupresyjne działanie mGKS, zależne od zmniejszenia prolife-

racji limfocytów T, B, komórek Langerhansa i mastocytów, redukuje reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego, jak i opóźnionego (typu I i IV).

Siła działania glikokortykosteroidów zależy od wielu czynników, w tym: budowy chemicznej i trwałości substancji, rodzaju podłoża użytego w preparacie, sposobu zawieszenia substancji czynnej w podłożu (struktury micelarne, nanocząsteczki), obecności dodatkowych substancji czynnych w preparacie oraz budowy i stanu fizjologicznego (w tym natłuszczenia) skóry.

Europejska klasyfikacja miejscowych glikokortykosteroidów dzieli te substancje na cztery grupy (Tab. I). Grupa I obejmuje substancje słabo działające, zaś IV – związki o największej sile działania. Podstawą do kwalifikacji substancji do poszczególnych grup był test wazokonstrykcji (test „zblednięcia”), który polega na ocenie zblednięcia skóry po zastosowaniu danego preparatu (ocena oparta na skurczu naczyń wału paznokciowego obserwowanego w badaniu kapilaroskopowym lub na badaniu kalorymetrycznym)<sup>[5]</sup>.

### Mometazon jako substancja czynna

Mometazon w preparatach dermatologicznych występuje najczęściej pod postacią fuoinianu (pirośluzanu) mometazonu. Jest to syntetycznie otrzymana substancja, wykazująca silne działanie, co klasyfikuje ją w III klasie europejskiej klasy glikokortykosteroidów.

Mometazon jest pochodną 16  $\alpha$ -metylobeklometazonu (Ryc 1.). Modyfikacja, polegająca na przyłączeniu grupy metylowej w pozycji 16  $\alpha$ , zmniejsza działanie na gospodarkę mineralną, zaś reakcja estryfikacji związku w pozycji 17 warunkuje silniejsze oddziaływanie mometazonu z receptorem cytoplazmatycznym. Reakcja estryfikacji ulega odwróceniu przez reakcję hydrolizy,

która zachodzi w głębszych warstwach naskórka. Proces hydrolizy grup estrowych zmniejsza powinowactwo związku do receptora, co obniża ryzyko występowania miejscowych, jak i ogólnych działań niepożądanych.

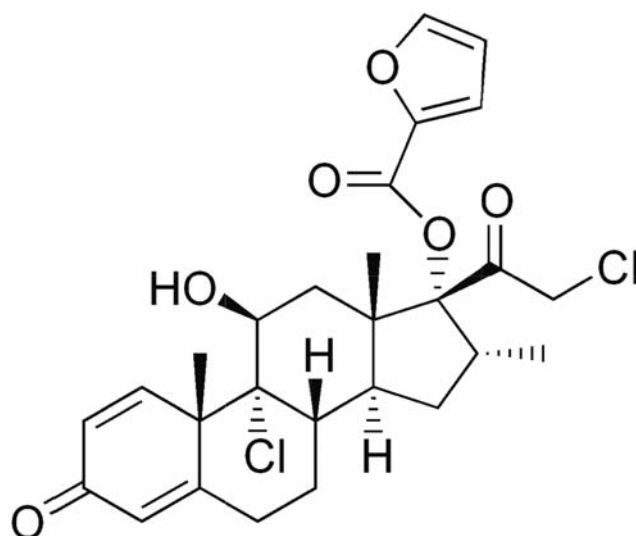
Z uwagi na możliwe działania niepożądane i profil bezpieczeństwa, w Polsce do stosowania u dzieci przed ukończeniem 1. roku życia zarejestrowane są wyłącznie preparaty hydrokortyzonu (octan i maślan), natomiast furoinian mometazonu i propionian flutikazonu mogą być stosowane od 2. roku życia (z uwagi na swoją wysoką selektywność i powinowactwo receptorowe). Pozostałe GKS są zarejestrowane do stosowania u dzieci od 12. roku życia.

### Mometazon w terapii atopowego zapalenia skóry

W atopowym zapaleniu skóry od wielu lat stosuje się leki z grupy glikokortykosteroidów. W związku z pojawianiem się na rynku nowych substancji leczniczych, jak również nowatorskich postaci leków oraz form

terapii, prowadzone są badania porównujące efekty stosowania środków już znanych z nowymi.

Badanie grupy chorwackich dermatologów wykazało korzystniejszy profil terapeutyczny mometazonu w porównaniu z betametazonem<sup>[6,7,8]</sup>. Obserwowano szybsze ustępowanie objawów chorobowych, zaś okresy remisji były dłuższe, co pozwalało na szybkie przechodzenie z terapii ciągłej na terapię przerywaną. W opinii autorów, dużym walorem była możliwość stosowania preparatu tylko jeden raz dziennie, co polepszało współpracę pacjenta z lekarzem, jak również przyczyniało się do możliwości prowadzenia długotrwałej terapii przerywanej bez występowania działań niepożądanych leku. W innej pracy wykazano, że miejscowy preparat mometazonu 0,1%, aplikowany raz dziennie u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, wykazywał większą skuteczność niż inne środki o podobnej sile działania (dipropionian betametazonu 0,05% stosowany dwa razy w ciągu dnia czy aceponian metyloprednizolonu 0,1% stosowany jeden raz dziennie)<sup>[9]</sup>.



Ryc. 1. Struktura chemiczna mometazonu

Tab. 1. Europejska klasyfikacja miejscowych glikokortykosteroidów

Europejska klasyfikacja glikokortykosteroidów w zależności od siły działania	
I Słabe	Hydrokortyzon 0,5 i 1,0% Octan hydrokortyzonu 1,0% Deksametazon 0,1-0,2% Metylprednizolon 0,25% Acetonid fluocinolonu 0,0025%
II Średnio silne	Benzoesan betametazonu 0,025% Dipropionian betametazonu 0,05% Piwalan flumetazonu 0,02% Walerianian betametazonu 0,025% Acetonid triamcinolonu 0,04%
III Silne	Furoinian mometazonu 0,1% Dipropionian betametazonu 0,05% Acetonid triamcinolonu 0,1% Acetonid fluocinolonu 0,1% Amcynonid 0,1% Benzoesan betametazonu 0,25% Budezonid 0,025% Dezonid 0,05% Propionian flutikazonu 0,05% Walerianian betametazonu 0,1 i 0,05%
IV Bardzo silne	Propionian klobetazolu 0,05% Acetonid fluocinolonu 0,2% Halcyonid 0,1%

W odniesieniu do atopowego zapalenia skóry, przedmiotem badań była także ocena wpływu mometazonu na jego objawy, jak również barierę naskórkową<sup>[10]</sup>. W pilotażowym badaniu Dähnhardta-Pfeiffera i wsp. porównano efekty miejscowego leczenia furoinianem mometazonu w kremie z takrolimusem w maści. Stwierdzono, że w obu grupach pacjentów wskaźnik SCORAD uległ zmniejszeniu w podobnym stopniu. U osób stosujących takrolimus, związek ten powodował dodatkowo istotniejsze zwiększenie zawartości substancji tłuszczowych w przestrzeni międzykomórkowej oraz poprawiał stopień uwodnienia powierzchniowych warstw skóry.

Furoinian mometazonu okazał się także być skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu atopowego zapalenia skóry o ciężkim przebiegu u dzieci poniżej 10. roku życia<sup>[11]</sup>. W badaniu grupy Janmohameda i wsp. mometazon był zastosowany w tera-

pii metodą mokrych opatrunków (*wet-wrap dressings*). W badaniu zastosowano maść 0,1% w rozcieńczeniu 1:19 na skórę twarzy i w rozcieńczeniu 1:3 na resztę skóry. Poprawa kliniczna mierzona wskaźnikiem SCORAD oraz wskaźnikiem jakości życia była większa w grupie leczonej GKS niż emolientami, a największą poprawę odnotowano w grupach wiekowych 0-3 lata oraz u dzieci między 6. a 9. rokiem życia.

Wyniki innego badania skuteczności GKS w leczeniu dzieci z atopowym zapaleniem skóry przedstawiono w pracy Lebwohla i wsp.<sup>[12]</sup>. Porównywano skuteczność terapeutyczną 0,1% kremu z furoinianem mometazonu stosowanego raz dziennie, z efektem 0,2% kremu z walerianianem hydrokortyzonu, który był aplikowany dwa razy dziennie. W początkowym okresie obserwacji (dzień 8) nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pacjentów, jednak przy późniejszych wizytach kontrolnych (dzień

15 i 22) redukcja objawów AZS była istotnie większa w grupie pacjentów, u których stosowano preparat mometazonu.

W nowych badaniach ocenia się także preferencje pacjentów odnośnie do formy kosmetycznej preparatów GKS, w tym mometazonu. W badaniu Ruzicka i wsp. wykazano podobną skuteczność i tolerancję dwóch preparatów mometazonu, z których jeden był kremem o wysokiej zawartości wody sięgającej 33%, zaś drugi – tłustym kremem. Stwierdzono jednak, że osoby biorące udział w badaniu dużo lepiej oceniały krem o 33% zawartości wody ze względu na jego walory kosmetyczne<sup>[3]</sup>.

Podsumowując, należy podkreślić, że mometazon wykazuje skuteczne działanie przeciwwzapalne przy minimalnym zagrożeniu ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanym, jak hamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza<sup>[9]</sup>. Co więcej, miejscowe działanie atrofogenne jest bardzo ograniczone, co wiąże się ze stosunkowo dużym bezpieczeństwem stosowania tego preparatu.

#### Piśmiennictwo:

- 1 Nowicki R1, Trzeciak M1, Wilkowska A1, Sokolowska-Wojdyło M1, Ługowska-Umer H1, Barańska-Rybak W1, Kaczmarski M2, Kowalewski C3, Kruszewski J4, Maj J5, Silyn W6, Śpiewak R7, Petrunyk A1. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Aug;32(4):239-49.
- 2 Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Ta'eb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Aug;26(8):1045-60.
- 3 Hanifin JM1, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, Schachner LA, Sidbury R, Whitmore SE, Sieck CK, Van Voorhees AS. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol.* 2004 Mar;50(3):391-404.
- 4 Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin-mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm.* 1998;7(3):183-93.
- 5 McKenzie A.W., Stoughton R.W. Methods for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.* 1962; 86: 608-610.
- 6 Medansky RS, Brody NI, Kanof NB. Clinical investigations of mometasone furoate - a novel, non-fluorinated, topical corticosteroid. *Semin Dermatol* 1987; 6: 94-100.
- 7 Stoppoloni G, Prisco F, Santinelli R, Sicuranza G, Giordano C. Potential hazards of topical steroid therapy. *Am J Dis Child.* 1983 Nov;137(11):130-1.
- 8 Viglioglia P, Jones ML, Peets EA. Once-daily 0.1 % mometasone furoate cream versus twice-daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses. *J Int Med Res.* 1990 Nov-Dec;18(6):460-7.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Janmohamed SR, Oranje AP2, Devillers AC3, Rizopoulos D4, van Praag MC5, Van Gysel D6, Goeteyn M7, de Waard-van der Spek FB8. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jun;70(6):1076-82.
- 12 Lebwohl M1. A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone: mometasone furoate study group. *Int J Dermatol.* 1999 Aug;38(8):604-6.
- 13 Ruzicka T, Willers C, Wigger-Alberti W. Efficacy and patient-reported outcomes of a new mometasone cream treating atopic eczema. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(6):305-12.