

# Fluorované a nefluorované lokálne kortikosteroidy v dermatologickej praxi: jedinečné postavenie mometazón furoátu

MUDr. Jana Kročáková

Dermatovenerologická klinika UNB Bratislava

V roku 1952 Sulzberger a Witten prvýkrát referovali o úspešnom lokálnom použití hydrokortizón acetátu v liečbe kožných ochorení. Za viac ako pol storočia lokálne kortikosteroidy znamenali pre milióny pacientov výrazné zlepšenie ich dermatologických ochorení a tým aj kvality života (13). Hlavný problém pri lokálnych kortikosteroidoch spočíva v tom, že rovnaký mechanizmus účinku, ktorý je zodpovedný za ich terapeutické efekty (protizápalový účinok, antiproliferatívny účinok), môže vyvolať aj nežiaduce vedľajšie prejavy. Manipulácia s chemickou štruktúrou základného kortikosteroidného jadra, najmä halogenizácia a esterifikácia, výrazne zvýšila terapeutické účinky pri súčasnom obmedzení doby aplikácie, lokality a veku cieľovej skupiny. Mometazón furoát ako jediný potentný nefluorovaný lokálny kortikosteroid má okrem minimálnych vedľajších účinkov a aplikácie 1-krát denne aj výhodu uplatnenia v pediatrickej praxi.

**Kľúčové slová:** lokálne kortikosteroidy, halogenizácia, bezpečnosť liečby, nežiaduce účinky, nefluorované kortikosteroidy, mometasone furoát.

## Fluorinated and non-fluorinated topical corticosteroids in dermatological practice: the unique position of mometasone furoate

In 1952, Sulzberger and Witten first reported the successful use of topical hydrocortisone acetate in the treatment of skin diseases. For more than half a century, local corticosteroids meant for millions of patients a significant improvement of dermatological diseases and thus quality of their life (13). The main problem with topical corticosteroids is that the same mechanism of action responsible for their therapeutic effects (anti-inflammatory, antiproliferative activity) may also cause undesirable side expressions. Handling the chemical structure of the steroid nucleus, in particular halogenation and esterification significantly increased therapeutic effect while limiting the time of application, location and age of the target group. Mometasone furoate as the only potent non-fluorinated topical corticosteroids has in addition to the minimum of side effects and a once daily application also benefit of use in pediatric practice.

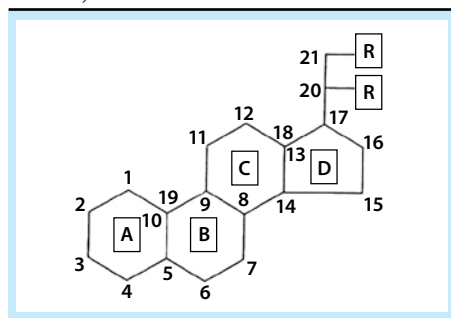
**Keywords:** topical corticosteroids, halogenation, safety of treatment, side effects, non-fluorinated corticosteroids, mometasone furoate.

Dermatol. prax, 2011, 5(3): 119–122

## Úvod

Medzi najstaršie a najčastejšie používané terapeutiká v modernej dermatológii patria rozhodne lokálne kortikosteroidy. Kortikosteroidné externá spôsobili za viac ako 50 rokov ich používania zásadnú zmenu v liečbe kožných ochorení hlavne tým, že zásadne skracujú dobu liečby: na rozdiel od iných protizápalových extern je nástup ich liečebného účinku oveľa rýchlejší a pritom je táto liečba pacientmi veľmi dobre akceptovaná (9).

**Obrázok 1.** Mometazón furoát – štruktúra molekuly.



V súčasnej dobe sú pre dermatológov k dispozícii prípravky rôznej účinnosti a zloženia. Úspešná liečba závisí od stanovenia správnej diagnózy a zváženia vhodného kortikosteroidného prípravku. Do úvahy musí lekár brať účinnosť prípravku, frekvenciu aplikácie, vhodné vehikulum, predpokladanú dĺžku terapie a vedľajšie účinky.

## Mechanizmus účinku

Doposiaľ nie je úplne objasnený mechanizmus účinku kortikosteroidných prípravkov. Predpokladom pre rozvinutie ich liečebného pôsobenia je preniknutie cez plazmatickú membránu a väzba na kortikosteroidný proteínový receptor, ktorý sa nachádza v cytoplazme takmer všetkých buniek a je schopný viazať molekuly rozpustné v tukoch. Následkom takejto väzby sú komplexné chemické procesy spojené s prienikom aktivovaného receptor-glukokortikoidového komplexu do jadra bunky a väzbou na špecifické frakcie DNA (GRE – glucocorticosteroid responsive elements) za súčasného ovplyvnenia

transkripcie a následnej syntézy proteínov citlivých na glukokortikosteroidy (napr. lipokortín, vazokortín). Predpokladá sa, že tieto proteíny inhibujú fosfolipázu A2, kontrolujú biosyntézu účinných mediátorov zápalu, ako sú prostaglandíny a leukotriény a inhibíciou ovplyvňujú ich spoločný prekursor – kyselinu arachidónovú. Kortikosteroidné receptory môžu stimulovať alebo inhibovať génovú transkripciu priamo alebo prostredníctvom regulácie aktivity transkripcionných faktorov. Najnovšie štúdie ukazujú, že je možné pôsobenie kortikosteroidov na tlmenie expresie cytokínov, a to nepriamo ovplyvnením rovnováhy medzi pomerom pomocných lymfocytov TH1/TH2. Lokálne kortikosteroidy okrem výrazného vplyvu na eosinofily inhibujú aj uvoľňovanie histamínu a leukotriénov zo zápalových buniek, hlavne mastocytov a bazofilných leukocytov. Ovplyvňujú funkcie zápalových bunkových elementov a ich migráciu, čo sa prejavuje v ich výraznom tlmovom vplyve na neskorý – tzv. bunkový typ alergickej reakcie. Pri 7- a viacdňovom podávaní u pacientov s alergickou rinítidou

majú tlmivý vplyv na včasnú aj neskorú fázu reakcie na antigénnu stimuláciu (10, 11, 13).

Základnú štruktúru adrenálnych hormónov, vrátane kortikosteroidov a ich syntetických derivátov, predstavuje cyklopentanofenantrénový nucleus, ktorý pozostáva z troch 6-karbónových kruhov (A, B, C) a jedného 5-karbónového kruhu (D) (14).

Špecifické štruktúrne modifikácie ovplyvňujú farmakologické správanie sa a potenciú lokálnych kortikosteroidov. Hlavné štruktúrne pozície halogenizácie a typ halogénu (fluór, chlór), ktorý bol použitý, majú priamy vplyv na účinnosť lokálnych kortikosteroidov, ale ovplyvňujú ju aj iné modifikácie, ako napr. umiestnenie dvojitej väzby (dvojité väzba medzi C1 a C2 v A kruhu), esterifikácie bočných reťazcov (C-17 hydroxyl pozícia, C-21 hydroxyl pozícia) a i. Čím je silnejšia väzba kortikosteroidu na receptor, tým je vyššia účinnosť preparátu, nevýhodou silnej väzby je spomalené odbúvanie a tým aj väčšie riziko nežiaducich účinkov. Slabo a stredne účinné lokálne kortikosteroidy môžu byť halogénované, ale tiež nehalogénované. Keďže pri halogenizácii je najčastejšie použitý fluór, v klinickej praxi je zaužívané rozdelenie na fluorované a nefluorované kortikosteroidy.

Medzi nefluorované kortikosteroidy patria hydrokortizón acetát a prednizolón. Označované bývajú aj ako **kortikosteroidy I. generácie**: ich účinok je pomerne slabý, výhodou je, že sa môžu použiť aj v pediatrickej praxi a na lokality ako je tvár a intertriginózne plochy.

**Kortikosteroidy II. a III. generácie** obsahujú vo svojom chemickom vzorci fluór alebo chlór, sú podstatne účinnejšie, s čím je však spojené väčšie riziko nežiaducich účinkov, ktoré vyplývajú zo silného antiproliferatívneho účinku týchto liečiv.

Najnovšie **kortikosteroidy IV. a V. generácie** predstavujú odklon od halogenizácie steroidného jadra, účinnosť sa zvyšuje skôr esterifikáciou na C-17 a C-21 pri zachovaní protizápalových vlastností a oslabení antiproliferačných schopností. Najznámejšími predstaviteľmi tejto skupiny je mometazón furoát, hydrokortizón-7-butykrát a prednizolón acetónát (10).

### Farmakokinetické vlastnosti

Penetrácia lokálnych kortikosteroidov do kože prebieha tromi hlavnými cestami: cez *stratum corneum* epidermy, cez vlasové folikuly a cez mazové a potné žľazy. Transepidermálna penetrácia – hlavná cesta prieniku lokálnych kortikosteroidov – je podmienená viacerými faktormi: miestom aplikácie, integritou epidermálnej bariéry, vekom pacienta, vlastnosťami aktívnych zložiek, vehikula, metódou aplikácie, stupňom patologického procesu na koži.

**Tabuľka 1.** Rozdelenie lokálnych kortikosteroidov (9, 10, 11).

I. slabo účinné			
hydrokortizón acetát	1%	Hydrocortison Léčiva	drm ung
prednizolón	0,4%	Linola-H-fett N	drm crm
II. stredne účinné			
alklometazón dipropionát	0,5%	Afloderm	drm crm, drm ung
dexametazón acetát	0,01%	Dexamethason crm	drm crm
	0,025%	Dexamethason ung	drm ung
hydrokortizón butyrát	0,1%	Locoid	drm crm, drm ung
		Locoid lotio	drm sol
		Locoid crelo	drm eml
		Locoid lipocrema	drm crm
triamcinolón acetónid	0,1%	Triamcinolon Galena	drm lot
		Triamcinolon Léčivá	drm crm, drm ung
III. silne účinné			
betametazón dipropionát	0,05%	Diprosone	drm crm, drm ung
		Kuterid	drm crm, drm ung
		Beloderm	drm crm, drm ung
betametazón valerát	0,1%	Betnovate	drm crm, drm ung
budezonid	0,025 %	Apulein	drm crm, drm ung
fluocinolon acetónid	0,025%	Flucinar	drm gel, drm ung
		Gelargin	drm gel, drm ung
halcinonid	0,1%	Betacorton	drm ung, drm sol
mometazón furoát	0,1%	Elocom	drm ung, crm, lot
IV. veľmi silne účinné			
klobetasol propionát	0,05%	Dermovate	drm crm

Hĺbka penetrácie a množstvo preniknutej látky závisí od lipofilnosti prípravku a aplikačnej formy. Čím viac je prípravok lipofilný, tým je vyššia koncentrácia a akumulácia v koži a pomalšie uvoľňovanie do krvi. Najväčší stupeň penetrácie je pri mastiach, mierny stupeň pri krémových vehikulách. Celková rezorbcia kortikosteroidov vo väčšine anatomických lokalizácií je 3 – 10 %. Pri zápale kože alebo pri iných dermatózach sa však môže percutánna absorpcia zvýšiť. Po dermálnej absorpcii sa lokálne kortikosteroidy zapájajú do farmakokinetických procesov podobných ako systémovo podané kortikosteroidy. Väzba kortikosteroidov na plazmatické bielkoviny je rôzneho stupňa. Primárne sa metabolizujú v pečeni a vylučujú sa obličkami. Niektoré lokálne kortikosteroidy a ich metabolity sa vylučujú žľazou (8).

### Rozdelenie lokálnych kortikosteroidov

Neexistuje celosvetovo jednotná klasifikácia lokálnych kortikosteroidov. Kým v americkej literatúre sa pridávajú 7-stupňovej škály podľa účinnosti, v Európe prevláda systém rozdelenia na 4 hlavné skupiny. Táto schéma sa zdá výhodnejšia a jednoduchšia pre klinickú prax (10, 11) (tabuľka 1).

Zaradenie do skupín môže u niektorých kortikosteroidov kolísať. Aj v rámci jednej skupiny sa môže sila účinku líšiť, nie je zohľadnená galenická forma ani vehikulum: napr. rovnaký kortikosteroid v rovnakej koncentrácii má rôznu účinnosť v masti a v kréme. Rovnako nekorešponduje sila protizápalového účinku lineárne s antiproliferatívnym účinkom, t. j. nehalogénované kortikosteroidy môžu mať rovnaký protizápalový účinok ako halogénované, ale antiproliferatívny účinok môže byť o skupinu nižší, čo má zásadný význam z dlhodobého hľadiska liečby. Toto sa týka hlavne prechodov medzi II. a III. skupinou a III. a IV. skupinou (5).

**Indikácie pre liečbu lokálnymi kortikosteroidmi** sú zhrnuté v tabuľke 2.

### Nežiaduce účinky lokálnych kortikosteroidov

Nežiaduce účinky lokálnych kortikosteroidov možno rozdeliť do troch skupín:

- **kožné** – atrofie, strie, angiektázie, petechie, hypertrichóza, presuny pigmentu, periorálna dermatitída, erytróza až steroidná rosacea, steroidné akné, mília, spomalenie hojenia rán, sekundárne kožné infekcie a iné;

**Tabuľka 2.** Indikácie pre liečbu lokálnymi kortikosteroidmi (9).

#### Veľmi silné a silne účinné (skupina IV. a III.)

Alopecia areata  
Atopická dermatitis (rezistentná)  
Diskoidný lupus  
Hyperkeratotický ekzém  
Lichen planus  
Lichen sclerosus (kožné prejavy)  
Numulárny ekzém  
Psoriasis  
Ekzém rúk (závažné formy)

#### Stredne účinné (skupina II.)

Perianálny ekzém (závažný)  
Asteatotický ekzém  
Atopic dermatitis  
Lichen sclerosus (vulva)  
Nummular eczema  
Scabies (reakcie po skabicidoch)  
Seboroická dermatitída  
Závažné dermatitídy  
Závažné intertrigo (krátkodobé)  
Stasis dermatitis

#### Slabo účinné steroidy (skupina I.)

Plienková dermatitída  
Dermatitída na mihalniciach a na tvári  
Intertrigo  
Perianálna dermatitída

- **celkové** – hlavne supresia HPA osy (hypotalamus-hypofýza-kôra nadobličiek) a iatrogénny adisonizmus;
- **farmakologické** – tachyfyliaxia (zoslabenie terapeutického efektu pri dlhodobej liečbe) a rebound fenomén (náhle prerušenie dlhotrvajúcej liečby kortikosteroidmi vedie k novému zhoršeniu dermatózy) (5).

### Fluorované verus nefluorované lokálne kortikosteroidy:

V minulosti platilo pravidlo, že pri závažnejších dermatózach bolo potrebné siahnuť po veľmi potentných lokálnych preparátoch, hlavne fluorovaných lokálnych kortikosteroidoch, pričom sa na prvé miesto kládol hlavne terapeutický efekt. S vývojom kortikoidov 4. generácie a odklonom od halogenizácie steroidného nukleusu sa do dermatologických ambulancií dostávajú prípravky, ktorých zvýšená účinnosť nekoreluje so zvyšovaním vedľajších účinkov (12).

Jedným z takých prípravkov je aj mometazón furoát (Elocom), ktorý podľa účinnosti patrí medzi silne účinné lokálne kortikosteroidy. Namiesto fluóru má vo svojej molekule dva atómy chlóru, na pozícií 9 alfa a 21, čím sa zvýšil jeho protizápalový a znížil antiproliferatívny účinok (1). Jeho výhodou je aplikácia 1-krát denne, výskyt vedľajších prejavov je pri správnom používaní minimálny. Je bez konzervačných látok, neob-

sahuje ani lanolín, čo je veľmi dôležité, hlavne pre pacientov so zistenou kontaktnou alergiou na uvedené látky (1).

Viacere zahraničné štúdie (2, 6, 7), ale aj štúdie, ktoré sa uskutočnili na Slovensku (1, 3, 4) potvrdili vysokú účinnosť mometazón furoátu, jeho minimálne vedľajšie prejavy a jeho terapeutickú porovnateľnosť s fluorovanými lokálnymi kortikosteroidmi rovnakej skupiny účinnosti.

V našej alergologickej ambulancii sme v rokoch 2009 a 2010 urobili **otvorenú porovnávaciu štúdiu** účinnosti dvoch silných lokálnych kortikosteroidov – mometazón furoátu (Elocom) a betametazón dipropionátu (Beloderma) u pacientov s chronickým hyperkeratotickým ekzémom rúk. Vybraných bolo 29 pacientov s obojstranným symetrickým postihnutím rúk, 10 mužov a 19 žien vo veku od 21 do 56 rokov. U všetkých pacientov boli pred liečbou robené epikutánne testy, rutinná séria s negatívnym výsledkom testov. Týždeň pred začiatkom liečby sa pacienti ošetrovali len emolienami, celkové antihistaminiká neužívali. Pacienti si počas 14 dní natierali pravú ruku 1-krát denne mometazón furoátom a ľavú ruku 2-krát denne betametazón dipropionátom. Po 7 a 14 dňoch sa vyhodnotoval lokálny nález, nežiaduce prejavy a komfort pacienta. Štúdiu dokončilo 27 pacientov. Dvaja pacienti pre výrazný pruritus siahli po celkových antihistaminikách a boli vyradení. U všetkých pacientov, ktorí štúdiu dokončili, bolo podstatné zlepšenie lokálneho nálezu na oboch rukách. Sledoval sa hlavne erytém, indurácia a pruritus. Zdá sa, že mometazón mal o niečo rýchlejší účinok na erytém a induráciu, betametazón zase na pruritus. Nepozorovali žiadne vedľajšie prejavy ani na strane ošetrovanej mometazónom 1-krát denne, ani na druhej ruke ošetrovanej 2-krát denne betametazón dipropionátom. Čo sa týka komfortu pacienta, jednoznačne bol ako výhodnejší označený mometazón furoát, vďaka jednorazovej aplikácii.

### Záver

Napriek jednoznačným výsledkom štúdií, ktoré svedčia v prospech nefluorovaných lokálnych kortikosteroidov v porovnaní s fluorovanými, stále je ešte bežnou praxou, že pacient už pri prvom kontakte u dermatológa dostane silne účinný fluorovaný kortikosteroid, pretože jeho cena je omnoho nižšia ako pri bezpečnejšej novej generácii steroidných prípravkov. Najmä u pacientov s chronickými dermatózami ako napr. psoriáza, ktorých liečba je dlhodobejšia, prevažuje sociálno-ekonomická otázka pri výbere vhodného terapeutika. Žiaľ, to často vedie

k nástupu rezistentných a komplikovaných foriem rôznych dermatóz a často aj k ireverzibilným prejavom vedľajších účinkov glukokortikosteroidov. Dnes je nemožné predstaviť si liečbu pacientov so závažnými dermatózami bez externej terapie, ktorá obsahuje kortikosteroidy, preto je hlavným cieľom maximalizovať redukciu vedľajších prejavov pri zachovaní efektívnosti. Mometazón furoát je jedným z takýchto moderných prípravkov, je výborne tolerovaný, efektívny pri liečbe atopickej dermatitídy, seboroickej dermatitídy, psoriázy kapilícia aj kože. Súčasne s nízkym potenciálom na senzibilizáciu a skrížené reakcie s inými lokálnymi glukokortikoidmi je vhodný aj v pediatrickej praxi od 2. roku života a poskytuje výhodnú aplikáciu 1-krát denne.

### Literatúra

1. Červenková D. Moderné kortikosteroidy v liečbe kožných ochorení: mometazón furoát. *Dermatol. prax* 2011; 5(1): 22–25.
2. Prakash A, Benfield P. Topical Mometasone. A Review of its Pharmacological properties and Therapeutic Use in the Treatment of Dermatological Disorders. *Drugs* 1998; 55 (1): 145–163.
3. Baloghová J, Jautová J. Všestranné využitie mometazón furoátu v liečbe kožných ochorení s dôrazom na letné obdobie. *Dermatol. prax*, 2011, 5(2): 71–75.
4. Buchvald D. Mometazón furoát v liečbe atopickej dermatitídy u detí – otvorená klinická štúdia. *Čs. dermatol.* 1996; 71(3): 105–107.
5. Benáková N. Ekzémy a dermatitídy. 2. Rozšírené vydanie. Maxdorf Praha 2009: 67–78.
6. Katz HI, Praver SE, Watson MJ, et al. Mometasone furoate ointment 0.1% vs hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. *Int J Dermatol* 1989; 28: 342–344.
7. Medansky RS et al. Mometasone furoate ointment and cream 0.1 percent in treatment of psoriasis: comparison with ointment and cream formulation of fluocinonide 0.025 percent and triamcinolone acetonide 0.1 percent. *Cutis*. 1988; 42(5): 480–485.
8. Sklenář Z, Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře VI-triamcinolon-acetonid. *Prakt. Lékař* 2011; 7(1): 25–29.
9. Ference J, Last A. Choosing Topical Corticosteroids. *Am Fam Physician* 2009; 79(2): 135–140.
10. Kákošová V. Prehľad lokálnych kortikosteroidov v dermatológii – rozdelenie lokálnych kortikosteroidov registrovaných v SR podľa terapeutického účinnosti. *Dermatol. prax* 2007; 3–4: 132–136.
11. Viktorinová M. Kortikosteroidy pro lokální léčbu kožních chorob. *Remedia* 2003; 13: 266–282.
12. Bewley A. Topical corticosteroids: change of advice. *British Journal of Dermatology* 2008; 158: 917–920.
13. Lo KK. Proper Use of Topical Corticosteroids and Topical Immuno-suppressive Agents. *Medical Bulletin* 2006; 11(9): 4–5.
14. Kansky A, Podrumac B, Godic A. Nonfluorinated corticosteroid preparations in children. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica* 2000; 9(2).

**MUDr. Jana Kročáková**

*Dermatovenerologická klinika UNB*

*Bratislava*

*Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava*