

Dipropionian alklometazonu – właściwości i zastosowanie kliniczne

Katarzyna Kisiel^{1,2}, Andrzej Kaszuba¹

¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

²Oddział Dermatologii Dziecięcej Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie, kierownik Oddziału: lek. med. Lidia Ruszkowska

Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 2: 120–132

Streszczenie

Glikokortykosteroidy (GKS) miejscowe są najskuteczniejszymi i najczęściej stosowanymi preparatami w leczeniu zapalnych chorób skóry. Efekt terapeutyczny GKS zależy od ich struktury chemicznej, właściwości fizykochemicznych, stężenia substancji aktywnej, postaci farmaceutycznej i powinowactwa do swoistych receptorów.

Dipropionian alklometazonu jest niefluorowanym miejscowym GKS nowej generacji, przeznaczonym do stosowania w steroidowrażliwych zapalnych chorobach skóry (tj. atopowym zapaleniu skóry, kontaktowym zapaleniu skóry, łuszczycy, liszaju płaskim) u dorosłych i dzieci powyżej 1. roku życia. Unikatowe właściwości preparat zawdzięcza obecności atomu chloru w pozycji C7, co nasila jego działanie, nie zwiększając częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Poza właściwościami charakterystycznymi dla GKS (przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne, wazokonstrykcyjne), lek wpływa korzystnie na nawilżenie skóry, co pozwala na skuteczne stosowanie go w dermatozach przebiegających ze świądem i nadmierną suchością skóry. Działania niepożądane podczas stosowania alklometazonu występują rzadko oraz zazwyczaj są łagodne i krótkotrwałe. Alklometazon jest dostępny w dwóch postaciach farmaceutycznych – 0,05% krem i 0,05% maść.

Słowa kluczowe: dipropionian alklometazonu, glikokortykosteroidy, dermatozy zapalne, świąd, działania niepożądane.

Wstęp

Glikokortykosteroidy (GKS) stosowane miejscowo należą do najskuteczniejszych i najczęściej stosowanych preparatów w leczeniu zapalnych chorób skóry. Z uwagi na szeroki zakres działania (przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne, wazokonstrykcyjne) znalazły zastosowanie w leczeniu wielu dermatoz u dorosłych i dzieci. Pierwszym stosowanym miejscowo GKS był hydrokortyzon, wprowadzony do leczenia w 1952 r. W kolejnych latach prowadzono liczne badania mające na celu optymalizację działania GKS miejscowych, tzn. zwiększenie ich działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych. Idealny miejscowy GKS powinien wykazywać zdolność do penetracji przez warstwę rogową naskórka i osiągnięcia odpowiedniego stężenia w skórze przy jednocześnie minimalnym przenikaniu do krwiobiegu (tzn. wykazywać dobry efekt przeciwzapalny przy minimalnych ogólnoustrojowych

działaniach niepożądanych). Zamierzone efekty próbuje się uzyskać poprzez zwiększenie lipofilności steroidów miejscowych, np. poprzez ich estryfikację. Najnowsze GKS miejscowe, do których należy dipropionian alklometazonu, wykazują lepsze działanie przeciwzapalne, słabsze działanie atrofogenne i rzadko wywołują krzyżowe reakcje nadwrażliwości [1, 2].

Klasyfikacja

Efekt terapeutyczny GKS zależy od ich struktury chemicznej, właściwości fizykochemicznych, stężenia substancji aktywnej, formy farmaceutycznej (rodzaj podłoża) oraz powinowactwa do swoistych receptorów. Opierając się na tych kryteriach, GKS podzielono na kilka kategorii [3].

Według klasyfikacji europejskiej GKS miejscowe dzieli się na 4 grupy w zależności od siły działania: grupa I obejmuje preparaty o najmniejszej sile działania, a grupa IV – o największej. Według klasyfikacji amerykańskiej GKS

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kisiel, Oddział Dermatologii Dziecięcej, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel. +48 22 47 35 212, e-mail: kkilian@wp.pl

miejscowe podzielono na 7 grup: grupa I odpowiada najsilniejszym preparatom, a grupa VII – najłagodniejszym. Obie klasyfikacje (amerykańską i europejską) GKS miejscowych przedstawiono w tab. 1–2.

Mechanizm działania

Choć GKS miejscowe zostały wprowadzone do leczenia dermatologicznego ponad 50 lat temu, nadal są szeroko

stosowane w praktyce dermatologicznej. Pomimo kilkunastu lat terapii dokładny mechanizm ich działania nie został jeszcze do końca poznany. Na poziomie komórkowym alklometazon, podobnie jak inne GKS, po przekroczeniu błony komórkowej łączy się ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym (*glucocorticoid receptor* – GKR) [4]. Następnie kompleks hormon–receptor przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie wiąże się ze swoistą sekwencją DNA, tzw. elementem odpowiedzi GKS (*glucocorticoid*

Tab. 1. Klasyfikacja amerykańska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania

Grupa	Nazwa międzynarodowa	Stężenie [%]	Postać farmaceutyczna
I bardzo silne	propionian klobetazonu	0,05	maść, krem, płyn
	propionian betametazonu	0,05	maść, żel
II silne	propionian betametazonu	0,05	krem
	halcynonid	0,1	maść, krem
	pirośluzan mometazonu	0,1	maść
	dezoksymetazon	0,25	maść, krem
	dezoksymetazon	0,05	żel
III silne	amcynonid	0,1	krem, płyn
	flucynonid	0,05	krem
	propionian flutykazonu	0,005	maść
	acetonid triamcynolonu	0,1	maść
	walerianian betametazonu	0,1	maść
	dezoksymetazon	0,05	krem
IV średnio silne	pirośluzan mometazonu	0,1	krem
	acetonid triamcynolonu	0,1	maść, krem, aerozol
	acetonid fluocynolonu	0,025	maść
	walerianian hydrokortyzonu	0,2	maść
V średnio silne	propionian flutykazonu	0,05	krem
	walerianian betametazonu	0,1	maść, krem
	dipropionian betametazonu	0,05	płyn
	dezonid	0,05	maść
	acetonid triamcynolonu	0,1	płyn
	acetonid fluocynolonu	0,025	krem
	maślan hydrokortyzonu	0,1	krem
	walerianian hydrokortyzonu	0,1	maść
VI średnio silne	acetonid fluocynolonu	0,01	krem, płyn
	dipropionian alklometazonu	0,05	maść, krem
	dezonid	0,05	krem
	walerianian betametazonu	0,1	płyn
VII słabe	preparaty zawierające hydrokortyzon, deksametazon, flumetazon, metyloprednizolon i prednizolon		

response element – GRE). W dalszych etapach dochodzi do pobudzenia (tzw. transaktywacja) lub hamowania (tzw. transsupresja) ekspresji określonych genów [5].

W praktyce klinicznej wykorzystuje się działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne GKS [3, 6]. Efekt przeciwzapalny wywoływany jest poprzez zmniejszenie produkcji, wydzielania i aktywności mediatorów zapalenia (kininy, histamina, enzymy lizosomalne, prostaglandyny, leukotrieny) oraz cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF) [7–9]. Poprzez skurcz naczyń krwionośnych i zmniejszenie ich przepuszczalności GKS dodatkowo ograniczają napływ komórek zapalnych do miejsca urazu. Właściwości immunosupresyjne GKS (hamowanie proliferacji limfocytów T, B, komórek Langerhansa i mastocytów) zmniejszają nasilenie zarówno natychmiastowej, jak i opóźnionej reakcji nadwrażliwości (typ I i IV) [10], a wywołany przez nie efekt antyproliferacyjny (wynikający z hamowania syntezy DNA i kolagenu) hamuje hiperplazję tkanek, charakterystyczną m.in. dla łuszczycy [11, 12].

Tab. 2. Klasyfikacja europejska miejscowych kortykosteroidów w zależności od sily działania

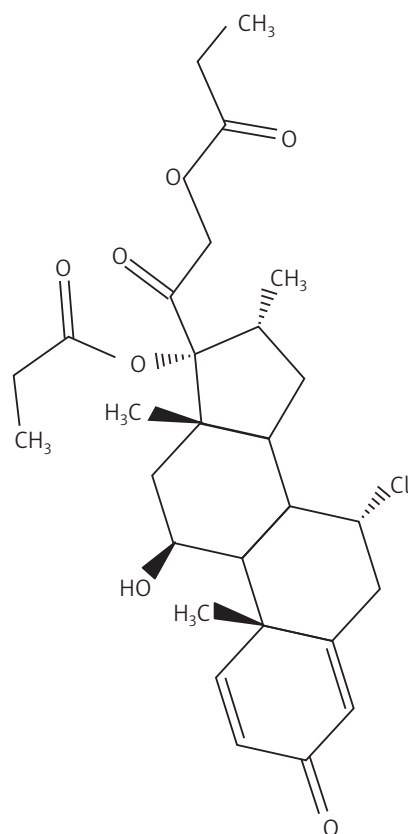
Grupa	Nazwa międzynarodowa	Stężenie [%]
I słabe	hydrokortyzon	0,5 i 1,0
	octan hydrokortyzonu	1,0
	deksametazon	0,01–0,1
	metylprednizolon	0,25
	prednizolon	0,5
	acetonid fluocynolonu	0,0025
	dipropionian alklometazonu	0,05
II średnio silne	benzoesan betametazonu	0,025
	dipropionian betametazonu	0,05
	piwalan flumetazonu	0,02
	walerianian betametazonu	0,025
	maślan klobetazonu	0,05
	acetonid triamcynolonu	0,02
	acetonid fluocynolonu	0,05
	acetonid fluocynolonu	0,1
III silne	maślan 17-hydrokortyzonu	0,1
	walerianian diflukortolonu	0,1
	walerianian betametazonu	0,1
	dipropionian betametazonu	0,05
	propionian klobetazolu	0,05
IV bardzo silne	halcynonid	0,1

Właściwości farmakologiczne

Dipropionian alklometazonu (ryc. 1.) jest niefluorowanym GKS miejscowym nowej generacji, przeznaczonym do stosowania w steroidowrażliwych zapalnych chorobach skóry. Wykazuje działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i wazokonstrykcyjne [2, 13, 14].

Cząsteczkę dipropionianu alklometazonu (7 α -chloro-11 β ,17,21-trihydroksy-16 α -metylopregna-1,4-dien-3,20-dion 17,21-dipropionianu) otrzymuje się przez podstawienie atomu chloru w pozycji 7 α 16 α -metyloprednizolino-17,21-dipropionianu. Preparat unikatowe właściwości zawdzięcza właśnie obecności atomu chloru w pozycji C7 α zamiast w pozycji C6 lub C9, co nasila jego działanie, nie zwiększając jednocześnie częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Ponadto dzięki wysokiej lipofilności dipropionian alklometazonu szybko penetruje przez skórę, gdzie jego aktywne metabolity wiążą się z odpowiednimi receptorami [2, 14, 15].

Sitą działania (na podstawie badań klinicznych porównujących skuteczność różnych GKS miejscowych w leczeniu dermatoz zapalnych) alklometazon odpowiada maślanowi klobetazonu, dezonidowi i maślanowi hydrokortyzonu. Jest skuteczniejszy lub porównywalnie skuteczny od 1%



Ryc. 1. Wzór strukturalny dipropionianu alklometazonu

hydrokortyzonu (kremu lub maści), natomiast słabszy niż dipropionian betametazonu w postaci maści [14, 16].

Dipropionian alklometazonu jest dostępny w dwóch postaciach farmaceutycznych – 0,05% kremu i 0,05% maści. Preparat ma postać białego proszku, nierozpuszczalnego w wodzie, słabo rozpuszczalnego w glikolu propylenowym i umiarkowanie w glikolu heksylenowym. Każdy gram preparatu zawiera 0,5 mg dipropionianu alklometazonu zawieszzonego w przypadku kremu w hydrofilowym podłożu zawierającym m.in. glikol propylenowy, natomiast w przypadku maści w bazie zawierającej m.in. glikol heksylenowy. Poza wymienionymi substancjami w podłożach znajduje się wiele innych substancji dodatkowych odpowiadających za właściwości fizykochemiczne preparatów (łatwość aplikacji, wchłanianie, utrzymywanie odpowiedniego stężenia substancji aktywnej w skórze) [13, 17, 18].

Na stopień przenikania i wchłaniania alklometazonu przez skórę mają wpływ nie tylko postać farmaceutyczna preparatu (krem lub maść) i rodzaj zastosowanego podłoża, ale również stan miejscowy (grubość i szczelność naskórka, lokalne procesy zapalne, uszkodzona skóra), charakter i lokalizacja zmian skórnych oraz stosowanie okluzji. Alklometazon wchłania się przez skórę w ok. 3% (po 8 godz. aplikacji na zdrową skórę bez okluzji), jest metabolizowany w wątrobie, a jego metabolity są wydzielane przez nerki [2, 13, 14].

Duchkova i wsp. [19] zwrócili uwagę, że alklometazon poza działaniem typowym dla GKS wywiera również korzystny wpływ na nawilżenie skóry (ryc. 2.). Obserwowane zwiększenie uwodnienia skóry może pośrednio wpływać na zmniejszenie nasilenia świądu, często będącego efektem nadmiernej suchości skóry (zwłaszcza u dzieci i pacjentów w wieku podeszłym) oraz stanowić alternatywę dla metody naprzemiennego stosowania GKS i emolientów.

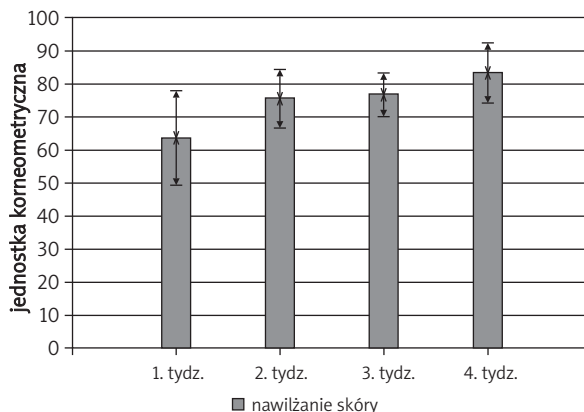
Należy podkreślić, że w dotychczasowych badaniach nie obserwowano działania toksycznego alklometazonu stosowanego dootrzewnowo i doustnie u zwierząt laboratoryjnych w dawkach wielokrotnie przekraczających (ok. 3 tys. razy) dawki zalecane u ludzi. W piśmiennictwie nie ma również doniesień o działaniu kancerogennym i mutagennym alklometazonu (badania prowadzone *in vivo* i *in vitro*) [14].

Przeciwwskazania

Rozpoczynając leczenie alklometazonem, należy pamiętać o przeciwwskazaniach i możliwości wystąpienia działań niepożądanych preparatu. Należy wybrać najwłaściwszą metodę (rodzaj i czas terapii) oraz postać preparatu, biorąc pod uwagę rodzaj schorzenia, charakter i lokalizację zmian skórnych, a także wiek pacjenta. Przeciwwskazania do zastosowania alklometazonu wymieniono w tab. 3. [2, 13, 17].

Stosowanie leku w ciąży i podczas karmienia piersią

W piśmiennictwie nie ma badań klinicznych z randomizacją dotyczących miejscowego stosowania GKS u kobiet ciężarnych. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych wykazywano teratogenne działanie niektórych GKS miejscowych. W przypadku alklometazonu w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych nie obserwowano jednak działań niepożądanych leku (teratogennych, embriotoksycznych i innych) u płodów [14, 17]. Nie ma natomiast, podobnie jak w przypadku innych GKS miejscowych, kontrolowanych badań u ciężarnych oraz udokumentowanych przypadków klinicznych dotyczących stosowania alklometazonu u kobiet w ciąży. Brakuje również informacji na temat przenikania preparatu przez łożysko. Według Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) dipropionian alklometazonu zakwalifikowano do kategorii C (niezależnie od okresu ciąży), co oznacza, że może być zastosowany jedynie w przypadkach, gdy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu [13, 14, 17].



Ryc. 2. Wzrost nawilżenia skóry w trakcie 4 tygodni stosowania dipropionianu alklometazonu

Tab. 3. Przeciwwskazania do stosowania dipropionianu alklometazonu

- nadwrażliwość na dipropionian alklometazonu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu
- infekcje skóry (wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze)
- skórne reakcje poszczepienne
- opóźnione gojenie się ran
- trądzik pospolity, trądzik różowaty
- gruzlica skóry
- okołoustne zapalenie skóry (*dermatitis perioralis*)
- pieluszkowe zapalenie skóry
- aplikacja oczna lub okołoooczna
- zastosowanie u noworodków i dzieci do 1. roku życia

Podobnie jak w przypadku ciężarnych nie ma jednoznacznego stanowiska ekspertów dotyczącego zastosowania alklometazonu w okresie karmienia. Brakuje również badań kontrolowanych i udokumentowanych przypadków klinicznych dotyczących stosowania leku u kobiet karmiących i wpływu tego leczenia na karmione noworodki i niemowlęta. Z uwagi na to, że nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia u dzieci karmionych piersią działań niepożądanych związanych z miejscową aplikacją alklometazonu u karmiącej, stosowanie leku powinno być ograniczone do przypadków, gdy korzyści dla matki przewyższają ewentualne ryzyko dla dziecka. Jeżeli jest to konieczne, preparat powinien być stosowany na skórę pacjentki po zakończeniu karmienia lub kilka godzin przed kolejnym karmieniem dziecka. Stopień wydzielenia miejscowo aplikowanego alklometazonu z mlekiem nie został określony [13, 14, 18].

Zastosowanie terapeutyczne

Dipropionian alklometazonu zalecany jest w leczeniu steroidowrażliwych dermatoz przebiegających ze świądem lub miejscowym stanem zapalnym (tj. atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, łuszczycy, liszaj płaski) u dorosłych i dzieci powyżej 1. roku życia [13, 14]. Poniżej opisano kolejno wskazania do stosowania alklometazonu u pacjentów dorosłych i dzieci. W dalszej części omówiono zastosowanie leku u osób w wieku dorosłym.

Wskazania do stosowania alklometazonu u osób dorosłych

Atopowe zapalenie skóry

Glikokortykosteroidy miejscowe należą do podstawowych leków stosowanych w atopowym zapaleniu skóry (AZS). Badania wskazują na dużą skuteczność alklometazonu w leczeniu tego schorzenia. Duke i wsp. [20] porównali dipropionian alklometazonu (0,05% maść) i maślan klobetazonu (0,05% maść) w leczeniu objawów AZS. U 64 włączonych do badania dorosłych pacjentów (14–74 lat) preparaty aplikowano 2 razy dziennie przez 21 dni. Oba preparaty wykazywały porównywalną skuteczność – po leczeniu u 75% pacjentów stosujących alklometazon i 68% pacjentów stosujących klobetazon obserwowano poprawę (zmniejszenie nasilenia rumienia, świądu i grubości zmian). Stwierdzono działania niepożądane o nieznacznym nasileniu: niewielkie objawy podrażnienia skóry (umiarkowane zaczerwienienie i pieczenie w miejscu aplikacji alklometazonu) oraz świąd i pieczenie u osób stosujących klobetazon [20]. W innym wielośrodkowym badaniu (randomizowane, z podwójnie ślełą próbą) porównywano 0,05% alklometazon (krem) i 1% hydrokortyzon (krem) u chorych na AZS. U 249 osób (powyżej 12 lat) włączonych do badania preparaty apli-

kowano 3 razy dziennie przez 21 dni bez okluzji. Badanie ukończyło 229 chorych (pozostali nie zgłosili się na wizyty kontrolne). Poprawę miejscową i ustępowanie zmian obserwowano już po pierwszym tygodniu leczenia (co najmniej umiarkowana poprawa u 72% leczonych alklometazonem i 58% leczonych hydrokortyzonem). Po zakończeniu leczenia u osób stosujących alklometazon (114 pacjentów) stwierdzono wyraźnie lepsze efekty (całkowite ustąpienie zmian chorobowych lub znaczna poprawa) niż w grupie osób leczonych hydrokortyzonem (115 chorych). Tolerancja leczenia była dobra. W trakcie badania obserwowano jedynie przejściowe i łagodne miejscowe działania niepożądane, tj. miejscowe podrażnienia i pieczenie w miejscu aplikacji preparatów [21].

Łuszczycyca

Skuteczność dipropionianu alklometazonu (kremu i maści) w leczeniu łuszczycy została potwierdzona w wielu badaniach. W testach przedklinicznych alklometazon wykazywał skuteczne działanie przeciwzapalne w leczeniu objawów łuszczycy, porównywalne z walerianianem betametazonu, acetonidem triamcynolonu i acetonidem fluocynolonu, przy jednocześnie znacznie rzadziej obserwowanych działaniach niepożądanych (miejscowych i ogólnych) [22]. W badaniach klinicznych efekty leczenia łuszczycy alklometazonem były porównywalne z uzyskiwanymi po leczeniu średnio nasilonymi steroidami (klasa II wg klasyfikacji europejskiej i klasa V wg klasyfikacji amerykańskiej): maślanem klobetazonu [23] i dezonidem [24, 25] oraz lepsze w porównaniu z hydrokortyzonem [26]. Skuteczniejszy od alklometazonu okazał się natomiast dipropionian betametazonu [25].

Frost i Horwitz [24] porównali 0,05% dipropionian alklometazonu (maść) i 0,05% dezonid (maść) u 73 osób z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (badanie z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą). Preparaty aplikowano 2 razy dziennie przez 21 dni (bez okluzji). Oba powodowały szybkie ustępowanie rumienia, zmniejszenie grubości zmian i złuszczenia. Wyraźną poprawę stwierdzono już po tygodniu leczenia (umiarkowana poprawa u 58% osób leczonych alklometazonem i 44% dezonidem). Po zakończeniu badania uzyskano zbliżone wyniki w obu grupach, z minimalną przewagą alklometazonu (różnice nieistotne statystycznie). Nie obserwowano działań niepożądanych terapii [24]. Zbliżone wyniki uzyskano, porównując alklometazon (0,05% maść) z dezonidem (0,05% maść) u 42 osób z łuszczycą. Przed leczeniem autorzy dodatkowo przeprowadzili u zdrowych ochotników test wazokonstrykcji badanych preparatów. Chociaż klinicznie oba preparaty wywierały takie samo działanie, badanie kurczliwości naczyń wykazywało przewagę alklometazonu nad dezonidem [25]. Porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo u chorych na łuszczycę zwyczajną obserwowano także, stosując (2 razy dziennie przez 21 dni) alklometazon (0,05% krem) i klobetazon (0,5% krem) [23]. W badaniu Cornella i Stoughtona [25] porównywano rów-

niez skuteczność alklometazonu i betametazonu (42 osób z łuszczycą zwyczajną, aplikacja 2 razy dziennie przez 14 dni) z poprzedzającym leczenie testem wazokonstrykcji preparatów. Pomimo podobnego wpływu na kurczliwość naczyń w ocenie skuteczności klinicznej zdecydowaną przewagę wykazywał dipropionian betametazonu nad dipropionianem alklometazonu [25]. Znacznie mniej skuteczny od alklometazonu w leczeniu objawów łuszczycy okazał się natomiast 1% hydrokortyzon. W innym dużym badaniu z randomizacją (242 chorych na łuszczycę, preparaty stosowane 2 razy dziennie przez 21 dni) już po pierwszym tygodniu leczenia dipropionianem alklometazonu obserwowano miejscową poprawę (znaczące zmniejszenie stopnia złuszczenia), a po zakończeniu badania wyraźną, istotną statystycznie przewagę alklometazonu nad hydrokortyzonem, pod względem złuszczenia, nasilenia rumienia i grubości zmian. Poprawę kliniczną (umiarkowaną i znaczną) lub całkowite ustąpienie objawów zanotowano u 52% osób stosujących alklometazon w porównaniu z 34% osób leczonych hydrokortyzonem, natomiast zaostrzenie lub brak efektów terapii u 14% stosujących alklometazon i 27% leczonych hydrokortyzonem. Częstość i charakter działań niepożądanych były porównywalne w obu grupach (zlokalizowany świąd, pieczenie, rumień u 7 osób leczonych alklometazonem i 6 osób stosujących hydrokortyzon) [26].

Łojotokowe zapalenie skóry

Alklometazon stosowany 2 razy dziennie w leczeniu objawów łojotokowego zapalenia skóry (ŁZS) u dorosłych wykazywał skuteczność porównywalną z 1% hydrokortyzonem. W trakcie 6-tygodniowego badania u żadnego z 51 pacjentów leczonych alklometazonem nie zaobserwowano działań niepożądanych, mimo że preparat był stosowany również na okolice wrażliwe (twarz, skóra głowy, okolice zauszne). Objawy atrofii skóry wystąpiły natomiast u jednego chorego leczonego maścią zawierającą hydrokortyzon [27].

Inne steroidowrażliwe dermatozy

W licznych, opisanych powyżej badaniach podkreśla się skuteczność alklometazonu w łuszczycy i AZS, ale dobre efekty leczenia uzyskuje się również w innych steroidowrażliwych dermatozach zapalnych.

W jednym z badań preparaty 0,05% alklometazonu (krem i maść) zastosowano w leczeniu 238 chorych (powyżej 12. roku życia) na przewlekłe, nawrotowe dermatozy zapalne (AZS, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj płaski, liszaj prosty przewlekły, wyprysk piennek, łuszczycyca, ŁZS), uzyskując znaczne zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie objawów chorobowych u większości pacjentów (u 83% ze 129 osób stosujących krem i u 87% ze 109 osób stosujących maść). Poprawa zauważalna była już w pierwszym tygodniu leczenia. Nie obserwowano działań niepożądanych terapii [28]. Panja i wsp. [29]

porównali z kolei efektywność leczenia alklometazonem (0,05% maść) i hydrokortyzonem (1% krem) przewlekłych, nawrotowych dermatoz zapalnych (AZS, kontaktowego zapalenia skóry, liszaj płaskiego, liszaj proste przewlekłego, wyprysku piennek). W badaniu wzięto udział 101 pacjentów powyżej 13. roku życia, a preparaty stosowano 2 razy dziennie przez 21 dni. Wyraźną poprawę miejscową obserwowano już w drugim tygodniu badania. Po zakończeniu leczenia istotną poprawę lub całkowite ustąpienie objawów chorobowych stwierdzono w obu leczonych grupach, przy czym większą częstość całkowitych remisji obserwowano w grupie stosujących alklometazon [29].

Skuteczność alklometazonu (kremu i maści) w leczeniu *neurodermitis* (ND) i kontaktowego alergicznego zapalenia skóry (KZS) u dorosłych i dzieci potwierdzono w wielośrodkowym badaniu obejmującym 393 pacjentów (246 osób z ND i 147 osób z KZS). Znaczącą poprawę lub całkowite ustąpienie objawów obserwowano w obu chorobach, przy czym efekt leczenia był nieznacznie lepszy w KZS. Preparaty, zarówno krem, jak i maść, zostały pozytywnie ocenione (duża skuteczność leczenia, minimalne działania niepożądane) przez pacjentów i lekarzy. Preparat jako „bardzo dobry” w leczeniu objawów ND oceniło 64,7% lekarzy i 63,8% pacjentów, a w terapii KZS – 72,6% lekarzy i pacjentów. Działania niepożądane (świąd, pieczenie, uczucie napięcia skóry, zaostrzenie zmian) obserwowano u 6 osób (3 z ND i 3 z KZS), u 8 chorych (5 z ND i 3 z KZS) leczenie przerwano z uwagi na brak poprawy klinicznej [30].

Wyniki uzyskane w opisanych powyżej badaniach zebrano w tab. 4.–6.

Wskazania do stosowania alklometazonu u dzieci

Dipropionian alklometazonu jest skuteczny nie tylko w leczeniu schorzeń dermatologicznych u dorosłych. Również w licznych badaniach przeprowadzonych u dzieci potwierdzono jego skuteczność i bezpieczeństwo.

Najwięcej badań dotyczyło zastosowania leku w leczeniu AZS. Bardzo dobre efekty uzyskano, aplikując alklometazon (krem i maść) metodą przerywaną (raz dziennie przez 3 dni w tygodniu przez 3 tyg., łącznie 9 aplikacji) u 16 dzieci z AZS o różnym stopniu nasilenia. U dzieci z łagodną i umiarkowaną postacią tej choroby (zajęte < 20% powierzchni ciała) już po tygodniu obserwowano wyraźną poprawę i całkowite ustąpienie objawów po zakończeniu leczenia. W grupie osób z nasilonym AZS (zajęte > 25% powierzchni ciała) poprawa była stopniowa, a po 3 tyg. uzyskano zmniejszenie nasilenia objawów o ok. 50%. W trakcie kontroli – 2 tyg. po leczeniu – w żadnej z grup nie zaobserwowano nawrotów [2]. Podobne efekty uzyskał Crespi [31], oceniając bezpieczeństwo i skuteczność 0,05% dipropionianu alklometazonu (krem stosowany 2 razy dziennie przez 21 dni) w leczeniu zmian wypryskowych w przebiegu AZS, ŁZS, pieluszkowego zapa-

Tab. 4. Porównanie skuteczności alklometazonu dipropionianu i innych miejscowych GKS w leczeniu AZS u dorosłych i dzieci

Autorzy	Leczenie	Częstość aplikacji	Czas terapii [dni]	Liczba pacjentów	Wyleczenie lub poprawa po leczeniu (> 75%)	Redukcja zmian [%]
Dorośli						
Duke (r, sb)	ALK 0,05% ung	2 × dziennie	21	33	75%	> 75
	KLO 0,05% ung	2 × dziennie		31	68%	> 75
Bagatell	ALK 0,05% cr	3 × dziennie	21	114	66%	> 75
	HYD 1,0% cr	3 × dziennie		115	57%	> 75
Dzieci						
Lassus (r, db)	ALK 0,05% cr	2 × dziennie	14	22 (5–11 lat)	100%	85
	KLO 0,05% cr	2 × dziennie		21	95%	86
Lassus (r, db)	ALK 0,05% cr	2 × dziennie	14	20 (5–11 lat)	95%	76
	HYDB 0,1% cr	2 × dziennie		20	80%	70
Mobacken (r, db)	ALK 0,05% ung	2 × dziennie	21	30 (29) (3–16 lat)	93%	> 75
	HYD 1,0% ung	2 × dziennie		30 (29)	62%	> 75
Kuokkanen	ALK 0,05% ung	2 × dziennie	21	34 (32) (2–10 lat)	88%	> 75
	HYD 1% ung	2 × dziennie		34 (32)	86%	> 75

cr – krem, ung – maść, db – badanie z podwójnie ślełą próbą, sb – badanie z pojedynczą ślełą próbą, r – badanie z randomizacją, ALK – dipropionian alklometazonu, HYD – hydrokortyzon, HYDB – maślan hydrokortyzonu, KLO – maślan klobetazonu, w nawiasach (...) – liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i wiek chorych

Tab. 5. Porównanie skuteczności dipropionianu alklometazonu i innych miejscowych GKS w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy pospolitej

Autorzy	Leczenie	Częstość aplikacji	Czas terapii [dni]	Liczba pacjentów	Wyleczenie lub poprawa po leczeniu (> 75%)
Aggerwal i wsp. (r, sb)	ALK 0,05% cr	2 × dziennie	21	16	
	KLO 0,5% cr	2 × dziennie		15	
Cornell i wsp. (r, db)	ALK 0,05% ung	2 × dziennie	21	42	
	DEZ 0,05% ung	2 × dziennie		42	
Frost i wsp. (r, db)	ALK 0,05% ung	2 × dziennie	21	33	40%
	DEZ 0,05% ung	2 × dziennie		33	35%
Kalivas (r, db)	ALK 0,05%	3 × dziennie	21	117	52%
	HYD 1%	3 × dziennie		125	34%
Cornell (r, db)	ALK 0,05% ung	2 × dziennie	14	42	
	BET 0,05% ung	2 × dziennie		42	

BET – dipropionian betametazonu, DEZ – dezonid, pozostałe skróty – patrz tab. 4.

lenia skóry i łuszczycy zwyczajnej u 39 dzieci (od 3. mies. do 12. roku życia). Po terapii u większości dzieci (72%) obserwowano całkowite ustąpienie objawów choroby, u pozostałych (18%) umiarkowaną lub wyraźną poprawę. Nie stwierdzono miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych, a stężenie porannego kortyzolu w surowicy przed leczeniem, w trakcie i po jego zakoń-

czeniu utrzymywał się w granicach normy (ryc. 3.). Również w badaniu Makarowej i wsp. [15] (ryc. 4.) (0,05% krem zawierający dipropionian alklometazonu stosowano u 39 dzieci w wieku 2–22 mies., z nasiloną i umiarkowaną postacią AZS) obserwowano wyraźną poprawę (zmniejszenie nasilenia zmian skórnych o 80,9%, rozległości zmian o 79,8%, świądu o 90,3% i zaburzeń snu

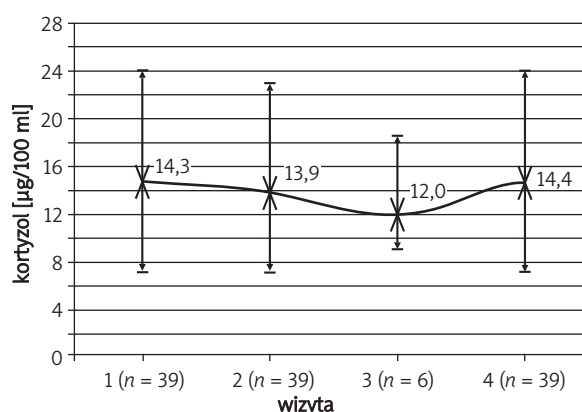
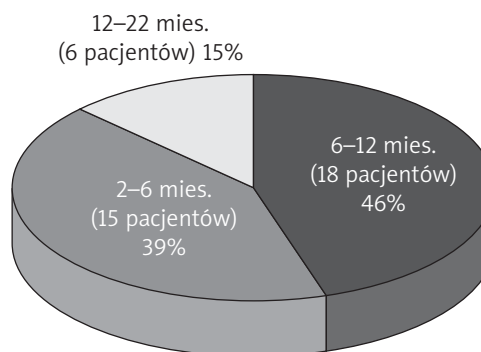
Tab. 6. Porównanie skuteczności dipropionianu alklometazonu (ALK) i innych miejscowych GKS w leczeniu steroidowrażliwych dermatoz zapalnych

Autorzy	Choroba	Leczenie	Częstość aplikacji	Czas terapii [dni]	Liczba pacjentów	Wyleczenie lub poprawa po leczeniu (> 75%)
Panja i wsp.	AD, CD, LSCh, Ecz, LP	ALK 0,05% cr	2 × dziennie	21	52	90,5%
		KLO 1,0% cr	2 × dziennie	21	49	77,8%
Sharma	AD, CD, Ecz, LSCh,	ALK 0,05% cr	2 × dziennie	21	129	83%
	Ps, SD, LP, St. d.	ALK 0,05% ung	2 × dziennie	21	109	87%
Lipozencic	ND, ACD	ALK 0,05% cr	2 × dziennie	21	147 (ACD)	72%
		ALK 0,05% ung	2 × dziennie	21	246 (ND)	63,8%

ACD – alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, AD – atopowe zapalenie skóry, CD – kontaktowe zapalenie skóry, Ecz – wyprysk, LP – liszaj płaski, LSCh – liszaj prosty przewlekły, Ps – łuszczyca, SD – łojotokowe zapalenie skóry, ND – neurodermity, St.d. – wyprysk żylakowaty, pozostałe skróty – patrz tab. 4., 5.

o 83,5%), brak nawrotów po leczeniu i dalszą poprawę stanu miejscowego skóry pomimo zaprzestania terapii. Tolerancja leczenia u dzieci była dobra, działań niepożądanych terapii nie zaobserwowano (również u dzieci poniżej 1. roku życia) [15].

W kilku innych badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alklometazonu i innych miejscowych GKS. Lassus [32] (w badaniu z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą) porównał skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dipropionianu alklometazonu (0,05% krem), maślanu klobetazonu (0,05% krem) i maślanu hydrokortyzonu (0,1% krem) w leczeniu AZS u dzieci (aplikacja 2 razy dziennie przez 14 dni). U 43 pacjentów (5.–11. roku życia) stosowano dipropionian alklometazonu (0,05% krem) i maślan klobetazonu (0,05% krem), w odrębnym badaniu u 40 dzieci (5.–11. roku życia) – dipropionian alklometazonu (0,05% krem) i maślan hydrokortyzonu (0,1% krem). Poprawę kliniczną (zmniejszenie nasilenia rumienia, grubości zmian, świądu po 7 i 14 dniach leczenia) obserwowano u wszystkich dzieci. Skuteczność alklometazonu i klobetazonu była zbliżona (85% vs 86% redukcji zmian), słabszy od alklometazonu okazał się natomiast hydrokortyzon (76% vs 70% redukcji zmian). U 4% osób leczonych alklometazonem obserwowano przejściowe mrowienie i pieczenie skóry w miejscu aplikacji preparatu [32, 33]. Również w badaniu Mobacken i Hersle [34] alklometazon okazał się skuteczniejszy od hydrokortyzonu. W badaniu (z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą) wzięło udział 60 pacjentów w wieku 3–16 lat, u których stosowano 0,05% maść z alklometazonem lub 1% maść z hydrokortyzonem. Zmniejszenie nasilenia objawów (rumienia, grubości zmian, świądu, łuszczenia, przeczosów) po 21 dniach obserwowano u wszystkich badanych dzieci, jednak znamienne lepsze wyniki uzyskano w grupie leczonej alklometazonem. Odmienne wyniki uzyskali natomiast Kuokkanen i Sillantaka [35], porównując skuteczność 0,05% maści z alklometazonem i 1% maści z hydrokortyzonem (aplikacja 2 razy dziennie przez 21 dni) w leczeniu wyprysku u dzieci (badanie z randomizacją, z podwójnie ślepą

**Ryc. 3.** Średnie stężenia kortyzolu w surowicy u dzieci leczonych dipropionianem alklometazonu**Ryc. 4.** Dystrybucja wieku dzieci z AZS leczonych dipropionianem alklometazonu 0,05%

próbą). Średnia poprawa po leczeniu (zmniejszenie nasilenia zmian chorobowych lub ustąpienie objawów) była porównywalna w obu grupach. Tolerancja leczenia była dobra w obu grupach, objawów zaniku skóry (ścieńczenie, rozstępy) nie obserwowano w żadnym z miejsc poddanych badaniu. Jedynie u jednego pacjenta w pierwszym tygo-

dniu badania wystąpiła pokrzywka (po zastosowaniu obu preparatów).

Stosowanie alklometazonu u pacjentów w wieku podeszłym

Z uwagi na dość częste występowanie przewlekłych dermatoz zapalnych u osób w wieku podeszłym (powyżej 65. roku życia) istotna jest ocena skuteczności, a zwłaszcza bezpieczeństwa stosowania GKS miejscowych w tej grupie pacjentów. Według danych Fitzpatricka [36] u 40% osób w wieku 65–74 lat występują różnego rodzaju dermatozy zapalne. Ich rozwojowi sprzyjają związane z wiekiem zmiany inwolucyjne skóry (tj. ściężczenie naskórka, spowolnienie procesu złuszczenia się komórek, zmniejszenie syntezy lipidów naskórkowych i uwodnienia skóry, zmiany degeneracyjne włókien kolagenowych i elastycznych oraz zmiany zanikowe aparatu włosowo-tojowego), które w konsekwencji prowadzą do zaburzeń funkcji ochronnej i obronnej skóry. Zmiany zachodzące w skórze wraz z wiekiem wywierają wpływ na skuteczność leków miejscowych i bezpieczeństwo ich stosowania [36–38].

Moressi i wsp. [39] porównali dipropionian alklometazonu (0,05% krem) i maślan hydrokortyzonu (0,1% krem) w leczeniu steroidowrażliwych dermatoz u pacjentów po 60. roku życia. Po leczeniu uzyskano wyraźną poprawę i redukcję zmian skórnych sięgającą 82% (porównywalną w obu grupach), u 5 pacjentów obserwowano całkowite ustąpienie objawów chorobowych. Leczenie było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano działań niepożądanych (w tym atrofii skóry). Stężenie kortyzolu w surowicy utrzymywało się w granicach wartości prawidłowych. U pacjentów wykonywano 2-krotnie biopsję skóry (przed leczeniem i po) w celu oceny histomorfometrycznej. Wykazano lepszą penetrację (i tropizm) do skóry alklometazonu w porównaniu z maślanem hydrokortyzonu. Nie stwierdzono cech zaniku skóry.

Zvezdina i wsp. [37] stosowali alklometazon (0,05% maść) i hydrokortyzon (1% maść) u starszych pacjentów leczonych z powodu przewlekłych, nawrotowych zmian wypryskowych. Do badania włączono 44 chorych w wieku 60–88 lat uskarżających się na przewlekłe utrzymujące się, swędzące zmiany wypryskowe oraz suchość, pieczenie i uczucie ściągnięcia skóry. Preparaty lecznicze aplikowano 2 razy dziennie przez 4 tyg., z cotygodniową oceną stanu miejscowego. Szybszą poprawę miejscową i wyraźnie lepsze efekty końcowe leczenia [ocena kliniczna na podstawie dermatologicznego wskaźnika objawów (DISZS)] uzyskano u osób leczonych alklometazonem. Dodatkowo u pacjentów 2-krotnie (przed leczeniem i po) przeprowadzono ocenę nawilżenia, natłuszczenia i kwasowości skóry. Przed leczeniem u wszystkich badanych stwierdzono znacznie zmniejszone wskaźniki sebumetrii (natłuszczenia skóry) i korneometrii (nawilżenia skóry) oraz nieprawidłowe wyniki badania pH-metrycznego (pH

zasadowe u 59,1%, pH kwaśne u 36,4% osób). Po leczeniu alklometazonem uzyskano normalizację badanych parametrów, czego nie obserwowano po stosowaniu hydrokortyzonu (wskaźniki natłuszczenia pozostawały w dolnych granicach normy, nawilżenia poniżej wartości prawidłowych, a pH się nie zmieniło). Zmiany badanych wskaźników były uwarunkowane właściwościami bazy maściowej stosowanego preparatu dipropionianu alklometazonu. Wchodzące w jej skład substancje (glikol propylenowy, glikol heksylenowy, wosk biały i wazelina biała), działając okluzyjnie, uniemożliwiają parowanie cieczy przez naskórek, jednocześnie zwiększając szybkość przenikania substancji aktywnej (dipropionian alklometazonu) do głębszych warstw skóry. Pomimo dobrej penetracji i wysokiej wchłaniałości nie obserwowano działań niepożądanych (miejscowych i ogólnoustrojowych) alklometazonu. Po leczeniu w obu grupach stężenie kortyzolu nieznacznie się zmniejszyło, ale nadal pozostawało w granicach normy (5–20 µg/dl). Wskazuje to na bezpieczeństwo stosowania alklometazonu u pacjentów w wieku podeszłym [37].

Istotnym problemem terapeutycznym w leczeniu dermatologicznym, szczególnie u osób starszych, są dermatozy przebiegające z nasilonym świądem skóry. Szacuje się, że w różnych grupach wiekowych stanowią one 15–40%, a u osób w wieku podeszłym nawet do 48% wszystkich chorób skóry. Stanowi to szczególnie aktualny problem, ponieważ w ostatnich latach znacznie zwiększyła się średnia długość życia i obecnie ludzie w podeszłym i starszym wieku stanowią dużą część społeczeństwa [38]. Zvezdina i wsp. [38] porównali wpływ 0,05% dipropionianu alklometazonu (maść) i 1% acetonidu hydrokortyzonu (maść) na wybrane parametry skóry u osób ze zmianami wypryskowymi i nasilonym świądem skóry. Do badania włączono 50 chorych (39 z przewlekłym wypryskiem i 11 ze świądem starczym) w wieku 60–89 lat uskarżających się na suchość, pieczenie i nasilony świąd skóry. Pacjentów podzielono na 3 grupy (w zależności od zastosowanej terapii): I grupa – alklometazon w monoterapii, II grupa – alklometazon, leki przeciwhistaminowe i emolienty, III grupa – hydrokortyzon, leki przeciwhistaminowe i emolienty. W badanych grupach alklometazon i hydrokortyzon aplikowano 2 razy dziennie przez 4 tyg. Szybszą poprawę kliniczną i znacznie większą skuteczność leczenia obserwowano w grupach osób leczonych alklometazonem. W badaniu oceniano nie tylko obraz kliniczny, ale także wpływ stosowanej terapii na parametry skóry, tj. nawodnienie, natłuszczenie i pH skóry. Przed leczeniem u wszystkich pacjentów odnotowano znacznie zmniejszone wskaźniki sebumetrii, korneometrii i zaburzenia kwasowości skóry w badaniu pH-metrycznym. Nieprawidłowości stwierdzano w obrębie zmian chorobowych oraz mniej nasilone (na poziomie dolnej granicy normy) w skórze pozornie zdrowej. U leczonych alklometazonem obserwowano normalizację lub wyraźny wzrost poziomu nawilżenia i natłusz-

czenia skóry w przeciwieństwie do osób leczonych hydrokortyzonem (pomimo leczenia poziom nawilżenia skóry był wyraźnie obniżony, a natłuszczenie pozostawało w dolnych granicach normy) [38]. Również Duchkova i wsp. [19] zwrócili uwagę, że alklometazon, poza działaniem typowym dla GKS, wywiera także korzystny wpływ na nawilżenie skóry. Autorzy oceniali wpływ leczenia dipropionianem alklometazonu na poziom nawilżenia skóry. U 22 zdrowych osób dorosłych preparat aplikowano 2 razy dziennie na skórę przedramienia. Ocenę kliniczną i pomiary korneometryczne przeprowadzano co 7 dni. Po 4 tyg. stwierdzono poprawę nawilżenia skóry o ok. 21%, nie obserwowano działań niepożądanych terapii (ryc. 2.). Autorzy postulują, że zwiększenie uwodnienia skóry może wywierać korzystny wpływ na świąd skóry (często wynikający z jej suchości) występujący nie tylko u dzieci z AZS, ale bardzo często u pacjentów w wieku podeszłym w przebiegu różnorodnych dermatoz zapalnych i związanego z wiekiem zmniejszenia uwodnienia skóry. Zaobserwowane, dotychczas nieopisywane, nawilżające właściwości preparatu glikokortykosteroidowego mogłyby stanowić alternatywę dla tzw. metody kanapkowej, tj. naprzemiennego stosowania GKS i emolientów w terapii przewlekłych chorób skóry przebiegających z jej nadmierną suchością i świądem, a sam alklometazon odgrywałby rolę tzw. kremu barierowego [19].

Otrzymane wyniki potwierdzają dużą skuteczność alklometazonu w leczeniu dermatoz świądowych u pacjentów w wieku podeszłym oraz pozytywny wpływ preparatu na stan funkcjonalny skóry i jej regenerację. Należy zaznaczyć, że brak działań niepożądanych terapii czyni ją szczególnie wskazaną u pacjentów w wieku podeszłym, u których z uwagi na liczne zmiany inwolucyjne stosowanie leczenia miejscowego musi być prowadzone ze szczególną rozważą. Biorąc pod uwagę opisane właściwości i bezpieczeństwo preparatu, modyfikacja dawki alklometazonu u pacjentów starszych, powyżej 65. roku życia, nie jest konieczna.

Dawkowanie

Dorośli

Cienką warstwę preparatu (kremu lub maści) należy delikatnie wmasowywać w zmienione chorobowo miejsca 2–3 razy dziennie. Preparat może być stosowany pod opatrunkiem okluzyjnym w leczeniu nawracających, przewlekłych dermatoz, takich jak łuszczyca czy zlokalizowany neurodermit (liszaj prosty przewlekły). Preparat, podobnie jak w przypadku innych GKS miejscowych, nie powinien być stosowany na skórę twarzy i okolice oczu z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (zapalenie skóry twarzy, zapalenie skóry wokół ust, zaniki skóry, zmiany trądzikopodobne, jaskra i zaćma). W przypadku konieczności zastosowania alklometazonu na skórę twarzy należy go stosować doraźnie i bez okluzji [13, 17, 18].

Dzieci

Dawkowanie jest podobne jak w przypadku dorosłych. U dzieci istnieje jednak zwiększone ryzyko rozwoju ogólnoustrojowych działań niepożądanych [13, 14]. Skóra dzieci i niemowląt jest delikatniejsza (cienki naskórek, słabo rozwinięta warstwa rogowa, ziarnista i kolczysta, mniejsza liczba włókien kolagenowych i sprężystych w skórze właściwej) niż skóra dorosłych [40, 41]. Jej funkcja jako bariery skórno-naskórkowej nie jest w pełni rozwinięta, co ułatwia wchłanianie miejscowych GKS i w konsekwencji może wpływać na osłabienie osłony śluzowej–przysadka–nadnercza i powodować zahamowanie wzrostu dzieci. Poza tym większy stosunek powierzchni do masy ciała u pacjentów pediatrycznych wiąże się z większą powierzchnią wchłaniania miejscowych steroidów i ryzykiem rozwoju ogólnoustrojowych działań niepożądanych [14, 15, 31]. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem alklometazonu u dzieci jest wprost proporcjonalne do leczonej powierzchni skóry, zwiększa się w przypadku stosowania okluzji, aplikacji GKS na okolice ciała o zwiększonej absorpcji (np. twarz, fałdy skóry, moszna) i długotrwałego leczenia. Dlatego też alklometazon powinien być stosowany u dzieci jak najkrócej (maksymalnie 3 tyg.) i w jak najmniejszych dawkach (minimalna dawka dająca poprawę kliniczną) [13, 15, 17]. Nie zaleca się stosowania preparatu u wcześniaków, noworodków i niemowląt ze względu na zwiększone ryzyko wchłaniania preparatu oraz brak badań z randomizacją w dużych grupach pacjentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alklometazonu u dzieci poniżej 1. roku życia [13, 17]. Co prawda Makarowa i Crespi [15, 31] prowadzili badania u pacjentów od 2. mies. życia (kilkunastu pacjentów) i nie obserwowali działań niepożądanych (miejscowych i ogólnych) w tej grupie wiekowej (ryc. 3.–4.). W przypadku bezwzględnej konieczności alklometazon u niemowląt należy stosować jedynie doraźnie (w jak najmniejszej ilości i przez krótki czas). Nie należy go aplikować na okolice pieluszkową (wchłanianie w okolicy sromu nawet bez okluzji jest 42 razy większe niż ze skóry ramienia, a miejscowy stan zapalny skóry zwiększa wchłanianie leku) i w fałdy skórne (przyleganie fałdów skórnych ma działanie zbliżone do opatrunków okluzyjnych). Rodzice powinni zostać dokładnie poinstruowani o zaleceniach dotyczących stosowania leku (ilości preparatu, częstotliwości aplikacji, czasu trwania leczenia, niestosowania okluzji, m.in. pieluszek, gdy leczone są zmiany w okolicy pieluszkowej) [13, 17].

Tolerancja i działania niepożądane

Terapia chorób skóry GKS miejscowymi, w tym alklometazonem, musi być prowadzona rozważnie z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony skóry

Miejscowe działania niepożądane podczas stosowania alklometazonu występują rzadko. Zazwyczaj są krótkotrwałe, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (u 1–5,4% pacjentów) są miejscowe podrażnienia skóry (świąd, pieczenie, rumień, mrowienie) trwające od kilku minut do kilku dni [13, 14]. Rzadziej obserwuje się łagodne grudkowo-krostkowe osutki, umiarkowany wyprysk oraz grzybice skóry [14, 43]. Producent w informacji o leku, opierając się na danych dotyczących innych GKS miejscowych, zwraca uwagę na możliwość wystąpienia (u 0,1–1% osób) zapalenia mieszków włosowych, zmian trądzikopodobnych, okołoustnego zapalenia skóry, alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, odbarwień i zmian zanikowych skóry, hipertrychozy, potówek, rozstępów i wtórnych nadkażeń leczonych zmian skórnych [17, 18].

W przeprowadzonych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci leczonych alklometazonem (przez 3 i 6 tyg.) nie obserwowano objawów atrofii skóry (w tym zwiększonej liczby rozstępów), nawet w przypadku stosowania preparatu na okolice wrażliwe (twarz, skóra głowy, okolice zauszne) lub pod okluzją [15, 25, 35, 43]. Opisano natomiast, że hydrokortyzon stosowany pod okluzją przez 24 godz. również nie wykazywał zwiększonej penetracji, ale utrzymywanie opatrunków okluzyjnych przez 96 godz. wyraźnie ją zwiększało [17, 18]. Stąd też, pomimo braku informacji o występowaniu zaników skóry podczas leczenia alklometazonem, nie zaleca się stosowania preparatu pod okluzją, zwłaszcza u dzieci i pacjentów w wieku podeszłym z uwagi na delikatniejszą, cieńszą skórę i możliwość rozwoju działań niepożądanych. Podczas stosowania alklometazonu obserwowano występowanie miejscowych reakcji alergicznych, tj. kontaktowego zapalenia skóry (potwierzonego testami płatkowymi) u kilku osób leczonych alklometazonem [44–46]. Po odstawieniu preparatu i zastosowaniu leczenia objawowego uzyskiwano szybką poprawę miejscową i ustąpienie zmian alergicznych. Należy jednak pamiętać, że przewlekłe miejscowe stosowanie GKS może prowadzić do rozwoju alergii kontaktowej na te leki. W przypadku stwierdzenia uczulenia na dipropionian alklometazonu należy natychmiast zaprzestać jego stosowania i unikać leczenia innymi GKS tej samej klasy strukturalnej z uwagi na duże ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowej [47, 48]. Czasem takie reakcje nadwrażliwości krzyżowej mogą również wystąpić pomiędzy GKS z różnych klas, co opisano również w przypadku dipropionianu alklometazonu (gr. D1) i budezonidu alklometazonu (gr. B) [49].

Działania niepożądane ze strony oczu

Aplikacja preparatów GKS dospójówkowo może spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u ok. 30% pacjentów [50]. Wzrost ciśnienia występuje od kilku dni

do kilku tygodni po rozpoczęciu aplikacji GKS i jest zazwyczaj odwracalny (ustępuje 1–2 mies. po odstawieniu preparatu). Początek może być gwałtowny i nasilony, może wystąpić ostra jaskra [51]. Dotąd nie zgłaszano wystąpienia objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, objawów jaskry i zaćmy po stosowaniu alklometazonu. Niemniej jednak z uwagi na duże ryzyko rozwoju opisanych działań niepożądanych nie zaleca się stosowania leku na powieki. W przypadkach bezwzględnie koniecznych dopuszczalne jest jedynie stosowanie doraźne i bez okluzji [13, 14, 17].

Działania niepożądane ogólnoustrojowe

Ze względu na to, że preparaty GKS wchłaniają się przez skórę, podczas stosowania alklometazonu również istnieje ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak: zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN), zespół Cushinga, hipokortyzolizm, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, zahamowanie wzrostu dzieci, hiperglikemia i glikozuria [13, 14]. Stąd też preparat nie powinien być stosowany na duże powierzchnie skóry, uszkodzoną skórę i długotrwale pod okluzją. U dzieci aplikacja preparatów GKS na powierzchnię ciała > 20% zwiększa ryzyko rozwoju działań niepożądanych ogólnoustrojowych i zahamowania osi PPN (co manifestuje się zmniejszonym stężeniem kortyzolu w surowicy i brakiem odpowiedzi na stymulację ACTH) [17, 18]. Opisane ogólnoustrojowe działania niepożądane spotykane są niezwykle rzadko, najczęściej w przypadku nieprawidłowego stosowania miejscowych GKS. Dotychczas nie zaobserwowano powyżej wymienionych działań niepożądanych po leczeniu alklometazonem, ale z uwagi na potencjalne ryzyko przyjmuje się, że w okolicach o zwiększonym ryzyku wchłaniania miejscowych GKS (pachy, pachwiny, fałdy skórne) alklometazon powinien być stosowany jedynie doraźnie i przez krótki czas. Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania preparatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u dzieci i osób starszych [13, 14].

Thornfeldt i wsp. [43] oceniali wpływ stosowania alklometazonu na oś PPN u osób zdrowych. Dipropionian alklometazonu aplikowany (w ilości 30 g kremu 0,05%) 2 razy dziennie na 80% powierzchni ciała (na 12 godz. pod okluzją) u 10 zdrowych uczestników badania nie wpływał na oś PPN, co potwierdzono pomiarem porannego stężenia kortyzolu w surowicy oraz dobowym wydzieleniem 17-hydroksysteroidów i wolnego kortyzolu w moczu. Pomimo stosowania dużo większych dawek preparatu niż zalecane, stężenie kortyzolu pozostawało w granicach normy, a objawów atrofii skóry (w tym rozstępów) nie obserwowano. Przejściowe, miejscowe reakcje skórne, tj. łagodne grudkowo-krostkowe osutki, grzybica podudzi, umiarkowany wyprysk, bóle głowy i uczucie zmęczenia zgłaszało 6 pacjentów. Objawów nie łączyło z leczeniem miejscowym. Były najprawdopodobniej związane z okluzją (nosze-

nie plastikowego kombinezonu przez 12 godz.) i prowadzeniem badania w gorącym, wilgotnym klimacie [43]. W innym badaniu po zastosowaniu alklometazonu na 30% powierzchni ciała (pod okluzję na 12 godz. lub 24 godz.) przez 7 dni zanotowano nieznacznie zmniejszone (ok. 10%) średnie stężenie wolnego kortyzolu w surowicy i moczu oraz 17-hydroksysteroidów w moczu, co sugerowało występowanie nieznacznej supresji osi PPN. Podobne wyniki opisano w jednym z badań u dzieci leczonych alklometazonem (2 razy dziennie) przez 3 tyg. bez okluzji [17]. Stąd też, pomimo braku doniesień o rozwoju ogólnoustrojowych powikłań terapii alklometazonem, w przypadku konieczności stosowania preparatu na duże powierzchnie skóry i przez dłuższy czas (zwłaszcza u dzieci i osób starszych) wskazane jest okresowe monitorowanie porannego stężenia kortyzolu w surowicy, wolnego kortyzolu w moczu oraz wykonanie testu stymulacji ACTH [14, 17].

Podsumowanie

Dipropionian alklometazonu, GKS miejscowy nowej generacji, jest skutecznym, dobrze tolerowanym preparatem o dużym profilu bezpieczeństwa, co potwierdzono w licznych badaniach klinicznych. Podkreśla się jego skuteczność w leczeniu AZS, łuszczycy pospolitej, ŁZS i innych steroidowrażliwych dermatoz zapalnych u dzieci i dorosłych.

Poza właściwościami charakterystycznymi dla GKS (przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne, wazokonstrykcyjne) lek wpływa korzystnie na nawilżenie skóry. Wywołujący wzrost uwodnienia pozwala na skuteczne stosowanie go w dermatozach przebiegających ze świądem i nadmierną suchością skóry, które stanowią częsty problem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Dipropionian alklometazonu działa szybko i skutecznie (efekty leczenia widoczne są już po kilku dniach), nie wywołując poważnych działań niepożądanych, miejscowych i ogólnoustrojowych, u dzieci i dorosłych. Stąd też wydaje się, że jest preparatem, który może być bezpiecznie stosowany w leczeniu schorzeń dermatologicznych o podłożu zapalnym.

Piśmiennictwo

- Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 47-58.
- Capkova S. Afloderm – results of verification study. *Dermatovenereological Clinic*, Prague.
- Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 19: 119-34.
- Necela BM, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. *Am Thorac Soc* 2004; 1: 239-46.
- Schacke H, Schottelius A, Docke WD, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *PNAS* 2004; 101: 227-32.
- Hallam NF. The use and abuse of topical corticosteroids in dermatology. *Scott Med J* 1980; 25: 287-91.
- Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. Pergamon Press. Elmsford, NY 1990.
- Greaves MW, Kingston WP. Topical steroids and the pharmacology of inflammation. In: *Mechanisms of topical corticosteroid activity*. Wilson L, Marks R (eds). Churchill Livingstone, Edinburgh 1976; 114-20.
- Weissmann G, Thomas L. Studies on lysosomes. The effects of endotoxin, endotoxin tolerance and cortisone on the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver. *J Exp Med* 1962; 116: 433-50.
- Ricciatti D, Lester RS. Topical corticosteroid therapy. *Mod Med Can* 1977; 67: 546-54.
- Goodwin P. The effect of corticosteroids on cell turnover in the psoriatic patient. *Br J Dermatol* 1976; 94 (Suppl): 95-100.
- Marks R, Williams K. The action of topical corticosteroids on the epidermal cell cycles. In: *Mechanisms of topical corticosteroid activity*. Wilson L, Marks R (eds). Churchill Livingstone, Edinburgh 1976; 39-46.
- Afloderm krem – dokumenty rejestracyjne. Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji, Warszawa 01.12.2008.
- Micromedex, Healthcare Series: Document. Drugdex Evaluations: Alclometasone, 05.10.2005:1-9. www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionid/pf.PrintReady.
- Makarova IV, Gajduk IM, Žiglinskaja OV, et al. Alclometasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis in young children. *Quest Mod Ped* 2004; 3: 84-6.
- Kint A. Treatment of atopic dermatitis in children: alclometasone dipropionate cream 0,05% versus hydrocortisone butyrate cream 0,1%. Data on file, Schering Corp. Kelinworth, NJ. Badanie otrzymane od producenta leku.
- Product Information: Aclova(R), alclometasone dipropionate. Glaxo Wellcome Inc, Research Triangle Park, NC, 2000/1997/1994.
- Product Information: Aclova(R), alclometasone dipropionate cream/ointment. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare LP, Pittsburgh, PA, USA, 2002.
- Duchkova H. An increase in skin hydration following Afloderm 0,05% cream application. Department of Skin Diseases, Masaryk Hospital, Usti nad Labem. Data on file. Belupo, Zagreb, Croatia. Badanie otrzymane od producenta leku.
- Duke E et al. Alclometasone dipropionate in atopic dermatitis. A clinical study. *Curr Therap Res* 1983; 33.
- Bagatell FK, Barkoff JB, Cohen HJ, et al. A multicenter comparison of alclometasone dipropionate cream 0,05% and hydrocortisone cream 1,0% in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Therap Res* 1983; 33.
- Lutsky BN, Berkenkopf J, Fernandez X, et al. Selective effects of 7alpha-halogenations on corticosteroid activity: SCH 22219 and SCH 23409. *Arzneim Forsch* 1979; 29: 992.
- Aggerwal A, Maddin S. Alclometasone dipropionate in psoriasis: a clinical study. *J Int Med Res* 1982; 10: 414-8.
- Frost P, Horwitz SN. Clinical comparison of alclometasone dipropionate and desonide ointments (0.05%) in the management of psoriasis. *J Int Med Res* 1982; 10: 375-8.
- Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 63-7.

26. Kalivas J, Kanof NB, Miller OF, et al. A controlled clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0,05% and hydrocortisone cream 1,0% in patients with psoriasis. *Curr Therap Res* 1983; 33: 408-14.
27. Cornell RC. Atrophogenic potential of alclometasone dipropionate ointment 0,05% vs hydrocortisone ointment 1,0%. *Curr Therap Res* 1986; 39: 260-8.
28. Sharma SD. Efficacy and safety of alclometasone dipropionate 0.05% cream/ointment in 238 patient with steroid-responsive dermatoses. *Indian J Dermatol* 1988; 33: 56-60.
29. Panja SK, Gangopadhaya AK, Sharma SD. A randomised, double-blind comparison of alclometasone dipropionate 0.05% cream in atopic dermatitis and other dermatoses. *Indian J Dermatol* 1988; 33: 1-4.
30. Lipozenic J. Clinical opinion on afloderm cream and ointment in treatment of neurodermitis and contact allergic dermatitis. Zagreb, 1991. Badanie otrzymane od producenta leku.
31. Crespi HG. Topical corticosteroid therapy for children: alclometasone dipropionate cream 0.05%. *Clin Ther* 1986; 8: 203-10.
32. Lassus A. Alclometasone dipropionate cream 0.05% versus clobetasone butyrate cream 0.05%. A controlled clinical comparison in the treatment of atopic dermatitis in children. *Int J Dermatol* 1984; 23: 565-6.
33. Lassus A. Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0.1% in the treatment of atopic dermatitis in children. *J Int Med Res* 1983; 11: 315-9.
34. Mobacken H, Hersle K. Alclometasone dipropionate ointment 0,05% versus hydrocortisone ointment 1,0% in children with eczema. *Act Therap* 1986; 12: 269-76.
35. Kuokkanen K, Sillantaka I. Alclometasone dipropionate 0.05% vs hydrocortisone 1.0%: potential to induce cutaneous atrophy in children. *Clin Ther* 1987; 9: 223-31.
36. Fitzpatrick DE. Geriatric dermatology. *Secrets of dermatology*. Binom, Dialects of Neva. 1999; 436-44.
37. Zvezdina IW, Liapow AO, Tereszenko AW. The preparate Afloderm in the treatment of chronic eczema of the elderly people. Moscow state medico-stomatologic university. Badanie otrzymane od producenta leku.
38. Zvezdina IW, Perlamutrov YN. Effects of external corticosteroid therapy with afloderm preparation on functional parameters of the skin of elderly patients with itching dermatoses. Badanie otrzymane od producenta leku. http://www.rmj.ru/articles_4500.htm.
39. Morresi A, Simonacci M, Mozzicafreddo G, et al. Alclometasone dipropionate (Legederm) for the treatment of steroid-sensitive dermatoses in the elderly. *G Ital Dermatol Venerol* 1990; 125: 23-4.
40. Fairley JA, Rasmussen JE. Comparison of stratum corneum thickness in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 652-5.
41. Brodtkin RH, Janniger CK. Common clinical concerns in pediatric dermatology. *Cutis* 1997; 60: 279-80.
42. Hill CJ, Rostenberg A. Adverse effects from topical steroids. *Cutis* 1978; 21: 624-8.
43. Thornfeldt C, Cornell RC, Stoughton RB. The effect of alclometasone dipropionate cream 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of normal volunteers. *J Int Med Res* 1985; 13: 276-80.
44. Kabasawa Y, Kanzaki T. Allergic contact dermatitis from alclometasone dipropionate. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 374-5.
45. Reitamo S, Lauerma AI, Förström L. Alclometasone dipropionate allergy. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 78.
46. Isaksson M. Corticosteroid contact allergy – the importance of late readings and testing with corticosteroids used by the patients. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 56-7.
47. Śpiewak R. Alergia kontaktowa – diagnostyka i postępowanie. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12: 109.
48. Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 27-35.
49. Lepoittevin JP, Drieghe J, Doooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995; 131: 31-7.
50. David DS, Berkowitz JS. Ocular effects of topical and systemic corticosteroids. *Lancet* 1969; 2: 149-51.
51. Neilsen NV, Sorensen PN. Glaucoma induced by application of corticosteroids to the periorbital region. *Arch Dermatol* 1978; 114: 953-4.