

Lek. Justyna Czarny, dr n. med. Aleksandra Wilkowska, prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki

Aceponian metyloprednizolonu w praktyce dermatologicznej

Methylprednisolone aceponate in dermatological practise

Summary

Topical corticosteroids have anti-inflammatory, antiproliferative and immunosuppressive effects. The adverse drug effects include both systemic and local post-steroid damage. Methylprednisolone aceponate (MPA) is a fourth generation topical corticosteroid. MPA is highly effective and excellent tolerability. The clinical clinical trials proves rapid onset of action of MPA with minimal risk of adverse effects.

Keywords: methylprednisolone aceponate, topical corticosteroids

Słowa kluczowe: aceponian metyloprednizolonu, miejscowe glikokortykosteroidy

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) wykazują działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne oraz immunosupresyjne. Do działań niepożądanych mGKS należą zarówno ogólnoustrojowe, jak i miejscowe szkody posterydowe. Aceponian metyloprednizolonu (methylprednisolone aceponate, MPA) należy do IV generacji miejscowych kortykosteroidów. MPA cechuje wysoka skuteczność oraz duży profil bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych potwierdzono szybkie uzyskiwanie poprawy stanu klinicznego skóry oraz bardzo niskie ryzyko działań niepożądanych.

Wstęp

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) wykazują działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne oraz immunosupresyjne. Wprowadzone po raz pierwszy w latach 50. XX wieku miejscowe glikokortykosteroidy szybko zrewolucjonizowały terapię w dermatologii^[1-2]. Pierwszym wprowadzonym miejscowym glikokortykosteroidem był hydrokortyzon, lek o słabej mocy, który okazał się skuteczny w dermatozach zapalnych, przede wszystkim w chorobach wypryskowych. Koncerny farmaceutyczne w kolejnych dekadach, w latach 60. i 70., wprowadzały stopniowo silniejsze glikokortykosteroidy. Nieprawidłowe i nadmierne używanie mGKS skutkowało rozwojem miejscowych oraz rzadziej ogólnych działań niepożądanych, a w konsekwencji przyczyniło się do opinii

o szkodliwości miejscowych glikokortykosteroidów. Na przeciw oczekiwaniom chorych oraz lekarzy podjęto próby syntezy nowych silniejszych glikokortykosteroidów równocześnie z niewielkim ryzykiem miejscowych oraz ogólnych działań niepożądanych. Uzyskane substancje nazwane IV generacją mGKS wprowadzono na rynek w latach 1980-1990 r. Do tej grupy zaliczamy furoinian mometazonu, prednikarbat, aceponian metyloprednizolonu, alklometazon, propionian flutykazonu.

W europejskiej klasyfikacji miejscowych glikokortykosteroidów pod względem siły działania wyróżniono 4 grupy (do IV grupy zakwalifikowano najsilniejsze mGKS). MPA znajduje się w grupie III glikokortykosteroidów (według klasyfikacji europejskiej) o silnym działaniu miejscowym (Tabela 1).

Mechanizm działania miejscowych glikokortykosteroidów

Po aplikacji miejscowych glikokortykosteroidów na skórę dochodzi do wchłaniania leku przez warstwę rogową oraz rozpadu cząsteczki. Powstający metabolit po przejściu przez błonę komórkową łączy się ze specyficznym receptorem cytoplazmatycznym dla glikokortykosteroidów (glucocorticoid receptor, GKSR). Receptor ten znajduje się we wszystkich komórkach organizmu posiadających jądro komórkowe. Kompleks glikokortykosteroid-receptor jest transportowany do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do dimeryzacji re-

ceptora. Powstały homodimer łączy się ze specyficzną sekwencją DNA będącą miejscem odpowiedzi na glikokortykosteroid (glucocorticoid response element, GRE). GRE znajduje się w regionie promotorowym danego genu docelowego. Aktywacja GRE poprzez kompleks GKS-GKSR prowadzi do regulacji transkrypcji określonych genów poprzez stymulację oraz hamowanie genów kodujących białka biorących udział w procesie odpowiedzi zapalnej. Jest to odpowiedź genomowa klasyczna (bezpośrednia) na działanie GKS. Cytoplazmatyczny kompleks GKS-R, poprzez interakcje z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, kofaktorami oraz białkami szlaków sygnałowych kinaz, może również wpływać na regulację transkrypcji innych genów. Mechanizm ten jest określany jako genomowy pośredni^[3,4]. Efekt kliniczny mechanizmu genomowego (bezpośredniego i pośredniego) związanego z syntezą de novo białek pojawia się od kilku godzin do kilku dni od zastosowania mGKS. Jednak mGKS wykazują dodatkowo działanie bezpośrednie w mechanizmie pozagenowym, związane między innymi z wpływem na kanały jonowe, przepuszczalność błon komórkowych i aktywacją kinaz białkowych^[3]. Działanie mGKS w mechanizmie pozagenowym stanowi pierwszy etap działania, pojawia się w ciągu kilku sekund do kilku minut od zastosowania mGKS^[3,4]. Opisane mechanizmy (genomowy i pozagenowy) wzajemnie się uzupełniają oraz wzmagają swoje działanie^[4,5].

W ostatnich latach wykryto warianty receptora GKSR. Oprócz aktywnej formy receptora GKSR (GKSR- α) wyróżniono nieaktywne warianty (GKSR- β , GKSR- γ , GKSR- δ). Ponadto stwierdzono, że przewlekły proces zapalny wpływa na zwiększenie liczby nieaktywnych receptorów GKSR, które stanowią konkurencję w stosunku do aktywnego receptora GKSR- α , co może indukować oporność oraz brak efektów terapii miejscowej GKS^[3].

Działanie przeciwzapalne miejscowych glikokortykosteroidów

Na działanie przeciwzapalne miejscowych glikokortykosteroidów składają się następujące procesy^[6,7]:

- zmniejszenie przepuszczalności naczyń poprzez działanie wazokonstrykcyjne,
- indukcja syntezy makrokortyny, co powoduje zmniejszenie stężenia kwasu arachidonowego, a w konsekwencji zmniejszenie stężenia cytokin zapalnych powstających w procesie jego przemiany (prostaglandyny, leukotreiny),
- zahamowanie syntezy interleukin zapalnych, między innymi: Il-1, Il-3, Il-4, Il-5, Il-6, Il-8, TNF- α , GM-CSF,
- hamowanie proliferacji limfocytów T i B, mastocytów, komórek Langerhansa,
- stabilizacja eozynofiliów, inicjacja apoptozy eozynofiliów,
- zaburzenie funkcji komórek Langerhansa poprzez supresję wydzielanych przez nie cytokin prozapalnych, zwiększanie tolerancji na obce antygeny oraz hamowanie zdolności komórek Langerhansa do indukowania proliferacji.

Budowa chemiczna

Struktura MPA składa się z cząsteczki prednizolonu z wprowadzoną grupą metylową przy C6, co spowodowało zwiększenie aktywności wewnątrzkomórkowej. Podwójna estryfikacja przy C17 i C21 poprawia lipofilność cząsteczki i powoduje skuteczniejszą penetrację przez warstwę rogową. Wysoka lipofilność powoduje zwiększenie stężenia cząsteczki MPA w skórze przy nieosiąganiu zwiększonego stężenia w surowicy, w związku z czym ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych jest zredukowane^[2].

Działania niepożądane

Do działań niepożądanych mGKS należą zarówno ogólnoustrojowe, jak i miejscowe szkody posterydowe. Wśród ogólnoustrojowych działań niepożądanych znajdują się: otyłość, jatrogenny zespół Cushinga, supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, osteoporoza posterydowa, nadciś-

Tabela 1. Klasyfikacja europejska miejscowych glikokortykosteroidów pod względem siły działania

Klasa mGKS	Przykłady
IV Bardzo silne	Propionian klobetazolu 0,05% Acetonid fluocynolonu 0,2%
III Silne	Pirośluzan mometazonu 0,1% Aceponian metyloprednizolonu 0,1% Dipropionian betametazonu 0,05% Acetonid triamcynolonu 0,1% Acetonid fluocynolonu 0,1% Amcynonid 0,1% Benzoesan betametazonu 0,25% Budezonid 0,025% Dezonid 0,05% Propionian flutykazonu 0,05% Walerianian betametazonu 0,1% i 0,05%
II Średnio silne	Benzoesan betametazonu 0,025% Dipropionian betametazonu 0,05% Piwalan flumetazonu 0,02% Walerianian betametazonu 0,025% Acetonid triamcynolonu 0,04%
I Słabe	Hydrokortyzon 0,5% i 1,0% Octan hydrokortyzonu 1,0% Deksametazon 0,1-0,2% Metyloprednizolon 0,25% Acetonid fluocynolonu 0,0025%

nienie tętnicze, cukrzyca. Do miejscowych działań niepożądanych należą: atrofia skóry, teleangiektazje, rozstępy, odbarwienia, pseudoblizny, okołoustne zapalenie skóry, trądzik posteroიდowy, posteroიდowe zaćma i jaskra.

Opublikowane już w latach 1965 i 1975 badania Scoggins i Ortegi potwierdziły realne zagrożenie supresją nadnerczy podczas stosowania mGKS. Stwierdzono, że wystarczająca dawka do wywołania tego zaburzenia hormonalnego w przypadku propionianu klobetazolu wynosi około 14 g/tydzień, natomiast dla dipropionianu betametazonu 50 g/tydzień^[8,9].

Fot. 1.



Fot. 2.



Fot. 3.



Polscy autorzy opisali przypadek jatrogennego zespołu Cushinga, który wystąpił u 4-letniej dziewczynki leczonej mGKS z powodu atopowego zapalenia skóry. Przez okres 2 lat u tego dziecka stosowano bez kontroli lekarskiej pirośluzan mometazonu na całą skórę 2-3 razy w tygodniu w okresie zaostrzeń. Dziecko wymagało substytucyjnego leczenia hydrokortyzonem z uwagi na niewydolność kory nadnerczy^[10].

Posteroიდowa atrofia skóry jest najczęstszym działaniem niepożądanym mGKS. Zmniejszenie grubości naskórka i skóry, będące wykładnikami atrofii, są związane z zaburzeniem proliferacji, migracji oraz chemotaksji keratynocytów oraz fibroblastów. Ogromną rolę w indukcji atrofii skóry ma również zaburzenie syntezy białek (kolagenu I, III, IV, V, elastyny, kwaśnych glikozaminoglikanów, macierzy zewnątrzkomórkowej oraz kwasu hialuronowego^[1,3,11]. Posteroიდowa atrofia skóry jest przeważnie spowodowana przewlekłym stosowaniem mGKS, niemniej jednak ścieńczenie naskórka może być widoczne już po krótkotrwałym leczeniu^[1].

Zastosowanie aceponianu metyloprednizolonu

Aceponian metyloprednizolonu (methylprednisolone aceponate, MPA) należy do IV generacji miejscowych kortykosteroidów. MPA jest wskazany w wielu często występujących dermatozach. MPA ma zastosowanie między innymi w atopowym zapaleniu skóry, wyprysku kontaktowym, tojotokowym zapaleniu skóry, wyprysku dziecięcym i niemowlęcym. W Polsce MPA dostępny jest w formie emulsji, kremu oraz maści. Kluczowe znaczenie ma dobór odpowiedniego podłoża w zależności od fazy choroby (ostra, podostra, przewlekła) oraz obszaru skóry (skóra gładka, skóra owłosiona). MPA u dorosłych można stosować pod okluzją na wybrany obszar chorobowo zmienionej skóry^[2,12].

MPA jest zarejestrowany do stosowania 1 raz dziennie, przez co zwiększa bezpieczeństwo chorych oraz compliance chorych.

Zaostrzenie atopowego zapalenia skóry, w którym wskazane jest zastosowanie mGKS, przedstawiono na fotografiach 1, 2 i 3.

Bezpieczeństwo terapii

MPA cechuje duży profil bezpieczeństwa z minimalnym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych nawet przy długotrwałym stosowaniu^[2,11]. W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez badaczy Zaumseil i wsp. działania niepożądane stwierdzono u 4,7% chorych spośród 1620

badanych leczonych MPA w postaci kremu lub maści. Tylko 1% badanych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, natomiast zakończenie terapii z powodu działań niepożądanych dotyczyło 1%. Odsetek działań niepożądanych innych glikokortykosteroidów szacunkowo występuje u 6,2% chorych po stosowaniu walerianu betametazonu w kremie, u 5,9% po stosowaniu walerianu betametazonu w maści oraz u 4,5% w przypadku stosowania maślanu hydrokortyzonu^[12]. W 1992 roku Zaumseil i wsp. ocenili częstość działań niepożądanych stosowanego MPA u 1900 chorych, stwierdzając atrofię skóry u 2 chorych (przy czym według badaczy atrofia skóry mogła występować przed leczeniem)^[12]. Dobra tolerancja MPA została potwierdzona w 8-tygodniowym badaniu podwójnie zaślepionym na 20 zdrowych ochotnikach. Stosowany 1 raz dziennie nie powodował istotnego zmniejszenia grubości skóry, w przeciwieństwie do walerianu betametazonu stosowanego 2 razy dziennie^[13].

W kolejnych badaniach porównano bezpieczeństwo terapii MPA do innych mGKS IV generacji. Skuteczność oraz działania niepożądane MPA były porównywane do innego mGKS IV generacji – furoinianu mometazonu. MPA wykazywał statystycznie mniejszą atrofogenną oraz mniejszą częstość i nasilenie utrwalonych teleangiektazji w porównaniu do furoinianu mometazonu^[12].

Zastosowanie MPA u dzieci

Skórę dzieci w porównaniu do skóry osób dorosłych cechuje większa przepuszczalność związana ze słabo rozwiniętą warstwą rogową, ziarnistą i kolczystą oraz obecnością licznych rozszerzonych naczyń krwionośnych w skórze właściwej^[6]. Ponadto u dzieci znacznie większy niż u dorosłych jest również stosunek powierzchni skóry do masy ciała, co dodatkowo powoduje zwiększoną absorpcję leków stosowanych miejscowo.

W Polsce MPA jest zarejestrowany u dzieci od 24 miesiąca życia. Jednak badania wskazują na bezpieczeństwo MPA także u młodszych dzieci^[1,14]. W badaniu Rampini i wsp. zastosowano MPA u 20 dzieci od 4 miesiąca do 3 roku życia, nie obserwując miejscowych ani ogólnoustrojowych działań niepożądanych podczas leczenia raz dziennie przez okres do 21 dni. W tej grupie dzieci skuteczność MPA wynosiła 100%^[15].

Zastosowanie MPA w chorobach wypryskowych

Skuteczność MPA stosowanego jeden raz dziennie w wyprysku alergicznym została potwierdzona w badaniu

obejmującym 2059 chorych z wypryskiem w wieku od 2 miesięcy do 87 lat^[6]. Do grupy badanej włączono chorych z atopowym zapaleniem skóry (38,6%), ostrym kontaktowym zapaleniem skóry (26,7%), wypryskiem z podrażnienia skóry (3,9%) i innymi niespecyficznymi typami wyprysku (22%). Po 5 dniach leczenia obserwowano zdecydowane zmniejszenie zaczerwienienia i świądu skóry, a po 12 dniach 40% chorych nie wymagało dalszej terapii^[6].

Powszechną zasadą stosowania miejscowych glikokortykosteroidów jest unikanie ich w obrębie skóry twarzy. Ostrożność stosowania mGKS w tej okolicy związana jest ze swoistą dla tego regionu wrażliwością skóry wynikającą ze zwiększonej absorpcji leku oraz większej gęstości rozmieszczenia receptorów glikokortykosteroidów w skórze twarzy w porównaniu do innych okolic ciała^[2]. Co więcej, stosowanie miejscowych mGKS u dzieci może wiązać się z rozwojem jaskry^[6]. Bezpieczeństwo MPA sprawdzono w badaniu na grupie 575 chorych z wypryskiem skóry twarzy o etiologii atopowego zapalenia skóry (46,4%), kontaktowego zapalenia skóry (24,6%), łojotokowego zapalenia skóry (15%) oraz fotodermatozy (1,7%)^[2]. MPA w postaci kremu i maści było stosowane raz dziennie przez okres do 4 tygodni na twarz. Po tym czasie nie stwierdzono obecności okołoustnego zapalenia skóry ani atrofii skóry (wykładnikami atrofii były ścieńczenie skóry oraz teleangiektazje). Większość chorych (66,3%) po zakończeniu terapii była bezobjawowa, znaczną poprawę stwierdzono u 32,9% chorych, średni efekt stwierdzono u 0,6%, natomiast brak efektu u jedynie 0,2% chorych. Początek działania według chorych (91%) i lekarzy (87,3%) stwierdzono w ciągu 5 dni terapii.

Zastosowanie MPA w innych chorobach dermatologicznych

W Polsce wskazania rejestracyjne MPA nie obejmują łuszczycy. Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania skuteczności MPA w łuszczycy. Soennischen i wsp. wykazali dużą skuteczność i tolerancję MPA w grupie 1744 pacjentów z dermatozami zapalnymi w obrębie owłosionej skóry głowy (łuszczycy, atopowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry)^[17].

Skuteczność MPA w leczeniu oparzenia słonecznego sprawdzili badacze Duteil i wsp. Grupę badaną stanowiło 24 ochotników ze sprowokowanym oparzeniem słonecznym, u których zastosowano MPA, stwierdzając znaczącą poprawę stanu skóry w porównaniu do skóry, na którą nie stosowano MPA^[18].

Podsumowanie

Należący do IV generacji miejscowych glikokortykosteroidów aceponian metyloprednizolonu łączy w sobie skuteczność oraz duży profil bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych potwierdzono szybkie uzyskiwanie poprawy stanu klinicznego skóry oraz bardzo niskie ryzyko działań niepożądanych. Niekwestionowaną zaletą MPA jest skuteczność stosowania preparatu raz dziennie, co znacznie zwiększa przestrzeganie przez chorych zaleceń lekarskich w porównaniu do stosowania 2 razy dziennie.

Piśmiennictwo:

1. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2017 Jun;56(6):691-7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijd.13485>.
2. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate* in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2005 Dec 20;60(1):85-92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x>.
3. Jaworek A, Zalewski A, Wojas-Pelc A. Zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. *Cz.II. Farm współczesna*. 2018;11:220-30.
4. Grzanka A, Jarzab J. Nongenomic effects of glucocorticoids. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(4):387-93.
5. Stellato C. Post-transcriptional and Nongenomic Effects of Glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2004 Nov 1;1(3):255-63. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200402-015MS>.
6. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases – the recommended standards. *Via Medica*. 2009;347-58.
7. Alhadji Ali M, Thrower SL, Hanna SJ, Coulman SA, Birchall JC, Wong FS, et al. Topical steroid therapy induces pro-tolerogenic changes in Langerhans cells in human skin. *Immunology*. 2015;146(3):411-22.
8. Scoggins R, Kligman B. Relative potency of percutaneously absorbed corticosteroids in the suppression of pituitary-adrenal function. *J Invest Dermatol*. 1965;45(5):347-55.
9. Ortega E, Burdick KH, Segre E. Adrenal suppression by dlobetasol propionate. *Lancet* [Internet]. 1975 May;305(7917):1200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673675931943>.
10. Wilkowska A, Nowicki R. Jatrogeny zespół Cushinga. *I Interdyscyplinarna Akad Atopii*. 2017;http://www.alergologia.org/konferencje/2017_iaa_gd.
11. Mori M, Pimpinelli N, Giannotti B. Topical Corticosteroids and Unwanted Local Effects. *Drug Saf* [Internet]. 1994 May;10(5):406-12. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-199410050-00005>.
12. Zaumseil R-P, Kecskés A, Täuber U, Töpert M. Methylprednisolone aceponate (MPA)* – a new therapeutic for eczema: A pharmacological overview. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 1992 Jan 12;3(sup2):3-7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546639209092765>.
13. Ortonne JP. Skin atrophogenic potential of methylprednisolone aceponate (MPA). *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 1994 Apr;3:S13-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.1994.tb01058.x>.
14. Rampini E. Methylprednisolone aceponate (MPA)* – use and clinical experience in children. *J Dermatolog Treat*. 1992;3(S2):27-9.
15. Rampini E. Methylprednisolone aceponate (MPA)* – use and clinical experience in children. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 1992 Jan 12;3(sup2):27-9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546639209092770>.
16. Mensing H, Lorens B. Experience with Methylprednisolone Aceponate (MPA) in patients suffering from acute and chronic eczema – Results of a large observational study. *Z Hautkr*. 1998;73:281-5.
17. Soennichsen N, Zaumseil R. Efficacy and tolerability of methylprednisolone aceponate solution in eczematous disease of the hairy scalp. *Derm*. 1999;5:317-24.
18. Duteil L, Queille-Roussel C, Lorenz B, Thieroff-Ekerdt R, Ortonne J-P. A randomized, controlled study of the safety and efficacy of topical corticosteroid treatments of sunburn in healthy volunteers. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2002 Jun;27(4):314-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2230.2002.01033.x>.