

Miejsce preparatów złożonych z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym w leczeniu chorób skóry

Marta Pastuszka, Andrzej Kaszuba

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

Postępowanie Derm Alergol 2012; XXIX, 3: 205–214

Streszczenie

W leczeniu dermatologicznym bardzo często łączy się miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) z innymi substancjami. Jednym z chętnie wykorzystywanych jest połączenie dipropionianu betametazonu z kwasem salicylowym. Dipropionian betametazonu jest silnym miejscowym GKS (wg klasyfikacji europejskiej należy do klasy III) o działaniu przeciwzapalnym, antyproliferacyjnym, immunosupresyjnym oraz wazokonstrykcyjnym. Kwas salicylowy z kolei wykazuje silne działanie keratolityczne oraz w niewielkim stopniu antyseptyczne. Zastosowanie obu powyższych składników w jednym preparacie zapewnia znacznie lepsze przenikanie GKS przez skórę, co ma istotne znaczenie w przypadku ognisk hiperkeratotycznych. Połączenie takie umożliwia uzyskanie większej skuteczności terapeutycznej przy utrzymaniu dobrej tolerancji i profilu bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: dipropionian betametazonu, kwas salicylowy, mechanizm działania, terapia.

Wprowadzenie

Miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) są wykorzystywane w dermatologii od 60 lat. Pierwszym stosowanym miejscowo GKS był hydrokortyzon, wprowadzony do leczenia w 1952 roku przez Sulzbergera i Wittena [1]. Podjęte w następnych latach liczne badania, polegające m.in. na modyfikacjach cząsteczki hydrokortyzonu oraz tworzeniu nowoczesnych podłoży, umożliwiły zwiększenie zarówno ich działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego, jak i profilu bezpieczeństwa [2].

Pomimo tak długiej historii stosowania GKS, nadal szeroko wykorzystuje się wywierany przez nie efekt przeciwzapalny, antyproliferacyjny oraz immunosupresyjny. Są one lekami z wyboru w wielu jednostkach chorobowych: dermatozach zapalnych, hiperproliferacyjnych oraz autoimmunologicznych. Ich efekt terapeutyczny zależy od poprawności postawionej diagnozy, współpracy pacjenta z lekarzem, siły działania preparatu, rodzaju podłoża, sposobu aplikacji, a także od czynników genetycznych warunkujących indywidualną wrażliwość [3].

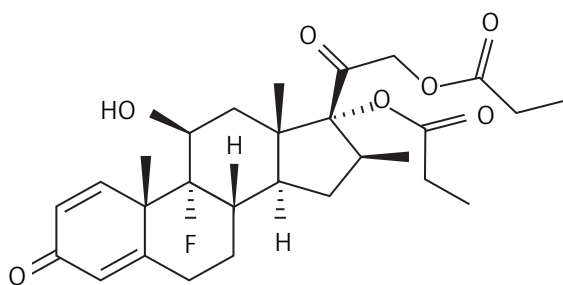
W celu uzyskania lepszej skuteczności bardzo często wykorzystuje się połączenia GKS z innymi substancjami, w tym z kwasem salicylowym. Ten ostatni działa bowiem keratolitycznie i zwiększa penetrację GKS przez skórę, co jest szczególnie istotne w przypadku nadmiernie zrogowaciałych zmian skórnych [4].

Właściwości farmakologiczne dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego oraz ich mechanizmy działania

Dipropionian betametazonu

Dipropionian betametazonu (9α -fluoro- 11β , 17α -21-trihydroksy- 16β -metylopregna-1,4-dien-3,20-dion 17,21-dipropionianu) jest syntetycznym, fluorowanym GKS miejscowym (ryc. 1.) [5]. Według klasyfikacji europejskiej należy on do klasy III pod względem siły działania. Warto przypomnieć, że w tej klasyfikacji GKS dzieli się na 4 grupy, przy czym grupa I obejmuje preparaty o najmniejszej, natomiast IV o największej sile działania (tab. 1.). Rów-

Adres do korespondencji: dr n. med. Marta Pastuszka, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSS im. dr. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 42 651 10 72, e-mail: marta14-09@o2.pl



- wprowadzenie podwójnego wiązania między C1 a C2 – wzrost działania układowego
- halogenizacja przy węglu C9 – poprawa ochrony przed rozpadem cząsteczki oraz zwiększenie działania przeciwzapalnego
- dołączenie grupy hydroksylowej do atomu C17 – wzrost penetracji przez skórę
- dołączenie grupy metylowej do C16 – zmniejszenie wpływu na gospodarkę mineralną oraz wzrost siły działania przeciwzapalnego

Rycina 1. Wzór chemiczny dipropionianu betametazonu

nolegale stosowana jest klasyfikacja amerykańska, według której miejscowe GKS podzielono na 7 grup. W grupie I znajdują się najsilniejsze preparaty, a w grupie VII – najłagodniejsze (tab. 2). Należy zaznaczyć, że w klasyfikacji amerykańskiej ten sam związek chemiczny (w zależności od formy farmaceutycznej preparatu) może reprezentować różne grupy GKS. Odnosi się ona bowiem do produktu końcowego (odpowiedniej formy farmakologicznej), nie wynika zaś tylko z właściwości samej cząsteczki GKS [6].

Mechanizm działania dipropionianu betametazonu, podobnie innych GKS, nie został do końca poznany (ryc. 2.). Wiadomo, że po przejściu przez błonę komórkową łączy się one z receptorem cytoplazmatycznym (GRS) [7]. Receptor ten składa się z łańcucha polipeptydowego, zbudowanego z 777 aminokwasów, a w jego obrębie wyróżnia się 3 domeny – A, B i C [8]. Domena A warunkuje wiązanie receptora z cząsteczką GKS, domena B (tworząca tzw. palce cynkowe – kompleksy reszt cysteinowych z cynkiem) umożliwia połączenie się receptora z DNA komórki i warunkuje strukturę trzeciorzędową cząsteczki receptorowej, natomiast domena C jest nośnikiem immunogenności oraz niektórych cech biologicznych GRS. Należy podkreślić, że nieaktywny receptor łączy się w komórce z dwoma monomerami białek szoku termicznego (*heat shock protein* – HSP) – HSP 70 i 90 [9].

Utworzony kompleks hormon–receptor przemieszcza się następnie do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do jego związania ze swoistą sekwencją DNA, zwaną elementem odpowiedzi na GKS (*glucocorticosteroid response element* – GRE). W wyniku takiej interakcji następuje pobudzenie (tzw. transaktywacja) lub hamowanie (tzw. transsupresja) transkrypcji określonych genów [10]. Przykładem transaktywacji jest indukcja syntezy białek prze-

Tabela 1. Klasyfikacja europejska miejscowych glikokortykosteroidów

Grupa IV: bardzo silne	propionian klobetazolu 0,05%
	acetonid fluocinolonu 0,2%
	halcynonid 0,1%
Grupa III: silne	dipropionian betametazonu 0,05%
	pirośluzan mometazonu 0,1%
	acetonid triamcinolonu 0,1%
	acetonid fluocinolonu 0,1%
	amcynonid 0,1%
	benzoesan betametazonu 0,25%
	budezonid 0,025%
Grupa II: średnio silne	dezonid 0,05%
	propionian flutikazonu 0,05%
	walerianian betametazonu 0,1% i 0,05%
	benzoesan betametazonu 0,025%
	dipropionian betametazonu 0,05%
Grupa I: słabe	piwalan flumetazonu 0,02%
	walerianian betametazonu 0,025%
	acetonid triamcinolonu 0,04%
	hydrokortyzon 0,5% i 1,0%
	octan hydrokortyzonu 1,0%
	deksametazon 0,1–0,2%
metylprednizolon 0,25%	
acetonid fluocinolonu 0,0025%	

ciwzapalnych (takich jak lipokortyna 1 czy wazokortyna), a transsupresji – hamowanie transkrypcji genów dla IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13 czy TNF- α [11].

Nowsze badania wskazują, że regulacja transkrypcji genów następuje także na skutek bezpośredniego hamowania przez kompleks GKS-GRS czynników transkrypcyjnych, takich jak czynnik jądrowy NF- κ B, czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NF-AT) czy aktywatorowe białko AP-1 (są one znanymi modulatorami aktywności genów warunkujących rozwój reakcji zapalnych) oraz oddziaływania na proces remodelingu (przebudowy) chromatyny. W wyniku oddziaływania kompleksu GKS-GRS na powyższe czynniki dochodzi do zmniejszenia ekspresji cząsteczek przylegania, a zatem ograniczenia migracji leukocytów do obszaru toczącego się procesu zapalnego. Dodatkowo obserwuje się hamowanie aktywności cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α oraz zmniejszenia liczby ich receptorów [12].

Glikokortykosteroidy regulują ponadto posttranskrypcyjną ekspresję genów (wpływają na transport

i metabolizm mRNA oraz translację). Słabo poznane są natomiast wywierane przez nie tzw. szybkie efekty niegenomowe, które mogą jednak mieć istotne znaczenie dla przeciwwzapalnego działania tej grupy leków.

W praktyce klinicznej, jak zaznaczono wcześniej, wykorzystuje się działanie przeciwwzapalne, immunosupresyjne oraz antyproliferacyjne dipropionianu betametazonu. Działanie przeciwwzapalne tego GKS wynika z jego wpływu na wiele procesów. Powoduje on bowiem:

- skurcz naczyń krwionośnych oraz zmniejszenie ich przepuszczalności;
- indukcję syntezy lipokortyny 1 oraz wazokortyny. Lipokortyna 1, wiążąc się z fosfolipidami błon komórkowych, hamuje aktywność fosfolipazy A2, a w konsekwencji zmniejsza stężenie kwasu arachidonowego, będącego prekursorem wielu mediatorów zapalenia. Wazokortyna jest również białkiem przeciwwzapalnym, zmniejszającym przesączanie osocza z mikrokrążenia do przestrzeni międzykomórkowych w przebiegu alergicznej reakcji zapalnej [13];
- zmniejszenie syntezy wielu cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α i GM-CSF) oraz ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Ponadto hamuje on transkrypcję genów dla eotaksyny, endoteliny 1, cyklooksygenazy 2 oraz indukowanej syntetazy tlenu azotu [14];
- wzrost aktywności endonukleaz i obojętnej endopeptydazy;
- ograniczenie migracji makrofagów;
- zahamowanie proliferacji limfocytów T i B oraz NK (*natural killer*);
- zmniejszenie degranulacji komórek tłuszczowych i uwalniania przez nie histaminy, kinin i innych mediatorów zapalnych;
- stabilizację błon komórkowych i lizosomalnych, blokując tym samym uwalnianie hydrolaz lizosomalnych w przebiegu procesu zapalnego;
- regulację funkcji eozynofili (zapobiegają ich degranulacji i uwalnianiu przez nie białek cytotoksycznych, mają zdolność inicjacji apoptozy eozynofili) [15];
- zaburzenie funkcji komórek Langerhansa przez hamowanie cytokin niezbędnych do ich prawidłowego działania;
- zmniejszenie aktywności fibroblastów.

Efekt antyproliferacyjny dipropionianu betametazonu wynika z kolei z hamowania syntezy DNA i kolagenu, a immunosupresyjny z blokowania proliferacji limfocytów T, B, komórek Langerhansa oraz mastocytów (zmniejsza on nasilenie zarówno natychmiastowej, jak i opóźnionej reakcji nadwrażliwości) [16].

Kwas salicylowy

Kwas salicylowy (kwas ortohydroksybenzoesowy) jest najczęściej stosowanym środkiem keratolitycznym (ryc. 3.). W niewielkim stopniu działa on również antyseptycznie.

Kwas salicylowy zmiękcza keratynę i zrogowaciały naskórek. Uszkodzając desmosomy łączące keratocyty warstwy rogowej naskórka, prowadzi do złuszczenia

Tabela 2. Klasyfikacja amerykańska miejscowych glikokortykosteroidów

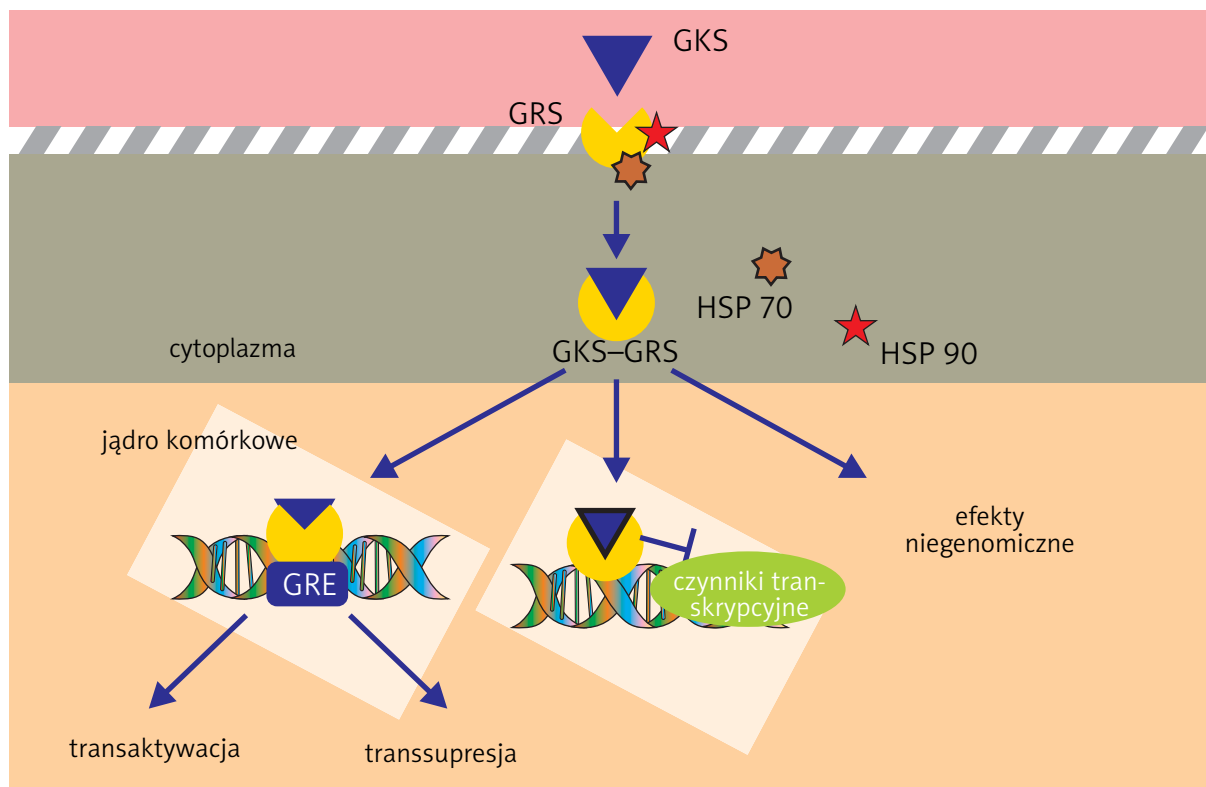
Grupa I: bardzo silne	propionian klobetazolu 0,05% krem, maść, płyn dipropionian betametazonu 0,05% maść
Grupa II: silne	dipropionian betametazonu 0,05% krem halcynonid 0,1% krem pirośluzan mometazonu 0,1% maść dezoksymetazon 0,25% krem, maść, żel
Grupa III: silne	amcynonid 0,1% krem flucynonid 0,05% krem propionian flutikazonu 0,005% maść walerianian betametazonu 0,025% dezoksymetazon 0,05% krem
Grupa IV: średnio silne	pirośluzan mometazonu 0,1% krem acetonid triamcinolonu 0,1% krem, aerozol acetonid fluocinolonu 0,0025% maść walerianian hydrokortyzonu 0,2% krem
Grupa V: średnio silne	propionian flutikazonu 0,05% krem dipropionian betametazonu 0,01% płyn acetonid triamcinolonu 0,01% płyn acetonid fluocinolonu 0,025% krem maślan hydrokortyzonu 0,1% krem
Grupa VI: średnio silne	acetonid fluocinolonu 0,01% krem, płyn
Grupa VII: słabe	preparaty zawierające hydrokortyzon, deksametazon, flumetazon, metyloprednizolon

warstwy rogowej oraz poprawia penetrację innych preparatów miejscowych przez skórę [17]. Stwierdza się wyraźny wzrost przenikania miejscowych GKS w połączeniu z 2–10% kwasem salicylowym [18].

Warto podkreślić, że kwas salicylowy jest również bardzo często stosowany w połączeniu z dziegciem czy antraliną, inaktywuje natomiast kalcypotriol. Ze względu na fakt, że keratolityk ten blokuje przenikanie promieniowania ultrafioletowego UVB, nie powinien być aplikowany przed fototerapią.

Wskazania do stosowania połączenia dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego

Preparat łączony zawierający dipropionian betametazonu i kwas salicylowy (w postaci maści lub płynu) jest zalecany w leczeniu steroidowrażliwych dermatoz przebiegających z nadmiernym rogowaceniem naskórka [19].

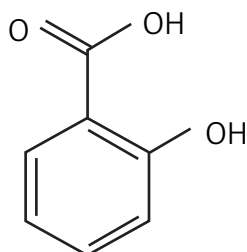


Rycina 2. Mechanizm działania dipropionianu betametazonu

Najczęściej stosuje się go w następujących dermatozach: łuszczycy pospolitej, świerzbicze, różnych postaciach wyprysku (w tym także w atopowym zapaleniu skóry i łojotokowym zapaleniu skóry), liszaju płaskim oraz w postaci ogniskowej tocznia rumieniowatego.

Skuteczność połączenia dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego

Skuteczność preparatu łączonego zawierającego dipropionian betametazonu i kwas salicylowy została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Na ich podstawie można stwierdzić, że jest ona istotnie wyższa niż skuteczność GKS o podobnej sile działania, takich jak pro-



Rycina 3. Wzór chemiczny kwasu salicylowego

pionian klobetazolu, stosowanych w postaci preparatów prostych [20]. Omawiane połączenie wykazuje również wyższą skuteczność niż połączenia kwasu salicylowego z octanem deksametazonu czy piwalanem flumetazonu [21, 22].

Preparat złożony zawierający dipropionian betametazonu i kwas salicylowy wykazuje szybki początek działania. Po jego aplikacji poprawę kliniczną obserwuje się istotnie szybciej niż w przypadku stosowania samego GKS lub też preparatu z witaminą D.

W badaniu przeprowadzonym przez Gipa czy Høvdinga istotną poprawę kliniczną obserwowano już po pierwszym tygodniu jego aplikacji [23, 24]. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym koordynowanym przez Gisslena i wsp., do którego zakwalifikowano 62 pacjentów z łuszczycą pospolitą, poprawa kliniczna była znacznie szybsza w przypadku stosowania kombinacji dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego niż samego klobetazolu [25]. W 10-tygodniowym badaniu klinicznym przeprowadzonym we Włoszech maść zawierająca 50 µg/g kalcyotropoliu okazała się skuteczniejsza od dipropionianu betametazonu z kwasem salicylowym, chociaż preparat zawierający dipropionian betametazonu i kwas salicylowy wykazywał istotnie szybszy początek działania [26].

Preparat z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym wykazuje istotne działanie przeciwświądowe.

Tabela 3. Badania kliniczne oceniające skuteczność preparatów zawierających dipropionian betametazonu oraz kwas salicylowy

Piśmiennictwo	Projekt i czas trwania badania	Populacja badana	Częstość aplikacji preparatu oraz jego postać farmakopealna	Wyniki
Gip [23]	otwarte, 3 tygodnie	30 pacjentów: 18 z łuszczycą pospolitą oraz 12 z ŁZS	0,05% dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy; płyn; 2 razy dziennie	Szybki efekt działania: w pierwszym tygodniu terapii znaczna poprawa u wszystkich pacjentów z łuszczycą oraz 7 chorych z ŁZS; całkowite ustąpienie zmian u 5 pacjentów z ŁZS (42%). Po 3 tygodniach terapii całkowita remisja u 10 z 18 pacjentów z łuszczycą (56%) oraz 12 pacjentów (100%) z ŁZS. Znaczna poprawa u pozostałych 8 pacjentów z łuszczycą
Landi [22]	podwójnie ślepe, porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs piwalan flumetazonu + kwas salicylowy); 3 tygodnie	60 pacjentów: 17 chorych z łuszczycą pospolitą, 9 ze zmianami wypryskowymi, 1 z przewlekłym toczniem rumieniowatym, 1 z przytuszczycą, 1 z liszajem płaskim	0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (maść) vs 0,02% piwalan flumetazonu + 3% kwas salicylowy (maść); 2 razy dziennie	Istotnie wyższa skuteczność preparatu łączonego, zawierającego dipropionian betametazonu i kwas salicylowy, w eliminacji łusek, nacieczenia, rumienia i świądu. W grupie stosującej preparat złożony – całkowita remisja u 10 pacjentów (63%) z łuszczycą oraz 8 chorych (57%) z pozostałymi dermatozami, natomiast w grupie stosującej piwalan flumetazonu całkowita remisja tylko u 6 osób (30%) z łuszczycą. Brak objawów niepożądanych w obu podgrupach
Chattopadhyay i wsp. [21]	częściowo zaślepione, porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs octan deksametazonu + kwas salicylowy); 4 tygodnie aplikacji preparatu, kontrola – 12 tygodni	110 pacjentów: 76 z łuszczycą pospolitą i 34 z przewlekłym wypryskiem	0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (maść) vs 0,1% octan deksametazonu + 4% kwas salicylowy (maść)	Po 4 tygodniach leczenia znacznie wyższa skuteczność preparatu zawierającego betametazon + kwas salicylowy w eliminacji świądu, zaczerwienienia i nacieczenia. Po 12 tygodniach leczenia w grupie stosującej betametazon + kwas salicylowy nawrót zmian u 7% pacjentów z łuszczycą i 16% chorych z wypryskiem. W przypadku octanu deksametazonu z kwasem salicylowym nawrót zmian odpowiednio u 33% i 27%
Fredriksson [30]	otwarte, 3 tygodnie podwójnie ślepe, 4 tygodnie	50 pacjentów z różnymi dermatozami, przebiegającymi z nadmiernym złuszczeniem naskórka 90 pacjentów	0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (maść) 0,05% dipropionian betametazonu (maść), 3% kwas salicylowy (maść)	Preparat złożony zawierający dipropionian betametazonu i kwas salicylowy znacznie skuteczniejszy od samego betametazonu, a oba preparaty zawierające betametazon skuteczniejsze od 3% kwasu salicylowego. Po 2 tygodniach terapii znaczna poprawa u 22 pacjentów stosujących preparat złożony i u 7 stosujących dipropionian betametazonu; brak znacznej poprawy u pacjentów stosujących 3% kwas salicylowy
Eriksson [31]	podwójnie ślepe, porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs piwalan flumetazonu + kwas salicylowy)	62 pacjentów z łuszczycą pospolitą	0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (maść); 0,02% piwalan flumetazonu + 3% kwas salicylowy (maść); 2 razy dziennie	Znacznie wyższa skuteczność preparatu zawierającego dipropionian betametazonu (u 71% pacjentów znaczna poprawa) w stosunku do preparatu zawierającego piwalan flumetazonu. Brak efektów ubocznych w grupie stosującej preparat z dipropionianem betametazonu, 2 przypadki w grupie stosującej piwalan flumetazonu
Malfitan [32]	otwarte, od 14 do 21 dni; ocena skuteczności i bezpieczeństwa	86 pacjentów z łuszczycą pospolitą lub inną dermatozą reagującą na GKS	0,05% dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy (roztwór)	Całkowite ustąpienie zmian skórnych lub znaczna poprawa – 91% pacjentów; częściowa poprawa – 8%; brak poprawy – 1%; objawy niepożądane – 3 przypadki

Tabela 3. cd.

Piśmiennictwo	Projekt i czas trwania badania	Populacja badana	Częstość aplikacji preparatu oraz jego postać farmakopealna	Wyniki
Gisslen i Nordin [25]	podwójnie ślepe, porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs klobetazol); 3 tygodnie	62 pacjentów z łuszczycą pospolitą	raz dziennie: 0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (maść); 0,05% klobetazol (maść)	Skuteczność obu preparatów porównywalna; efekty szybciej widoczne w przypadku 0,05% dipropionianu betametazonu + 3% kwasu salicylowego
Scarpa [27]	podwójnie ślepe, porównawcze (0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy vs kalcypotriol); 6 tygodni	160 pacjentów z łuszczycą pospolitą	2 razy dziennie: 0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (maść); kalcypotriol 50 µg/g (maść)	Porównywalna redukcja wskaźnika PASI
Kuokkanen i Zador [28]	podwójnie ślepe, porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs budezonid); 3 tygodnie	24 pacjentów z łuszczycą pospolitą	2 razy dziennie: 0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (maść); 0,025% budezonid (maść)	Dużo szybsze działanie preparatu zawierającego 0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy; większa skuteczność powyższego preparatu w drugim i trzecim tygodniu terapii
Elie i wsp. [29]	podwójnie ślepe; porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs dipropionian betametazonu vs kwas salicylowy); 3 tygodnie	40 pacjentów ze zmianami rumieniowo-łuszczającymi w obrębie skóry owłosionej głowy	2 razy dziennie: 0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (płyn); 0,05% dipropionian betametazonu; 3% kwas salicylowy	Skuteczniejsza eliminacja łusek i zaczerwienienia oraz redukcja świądu w przypadku preparatu złożonego niż przy użyciu samego dipropionianu betametazonu. Nie odnotowano efektów ubocznych w żadnej z grup
Høvding [24]	otwarte, 4 tygodnie	38 pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy	0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (roztwór); 2 razy dziennie	Wyraźne ustąpienie objawów po pierwszym tygodniu terapii, poprawa kliniczna po 2 tygodniach; dobra tolerancja i właściwości kosmetyczne preparatu
Hillström i wsp. [20]	podwójnie ślepe, porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs klobetazol); 3 tygodnie	51 pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy	0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (płyn); 0,05% klobetazol (płyn)	Wysoka skuteczność obu preparatów; dużo silniejsze działanie przeciwświądowe preparatu z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym
Nolting i Hagemeier [33]	podwójnie ślepe, porównawcze (dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy vs 0,05% dipropionian betametazonu); 3 tygodnie	100 pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy i innymi dermatozami odpowiadającymi na GKS	0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy (roztwór); 0,05% dipropionian betametazonu (roztwór)	Dużo szybsze działanie preparatu zawierającego 0,05% dipropionian betametazonu + 3% kwas salicylowy

Tabela 3. cd.

Piśmiennictwo	Projekt i czas trwania badania	Populacja badana	Częstość aplikacji preparatu oraz jego postać farmakopealna	Wyniki
Tosti i wsp. [34]	podwójnie ślepe, porównawcze (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy vs kalcyptriol); 10 tygodni	58 pacjentów z łuszczycą paznokci	64 mg/g dipropionianu betametazonu + 0,03 mg/g kwasu salicylowego (maść); 50 µg/g kalcyptriol (maść)	Wyższa skuteczność kalcyptriolu, jednak wyraźnie szybsze działanie preparatu z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym

ŁZS – łojotokowe zapalenie skóry

Znaczne zmniejszenie świądu skóry odnotowano po tygodniowej terapii przy użyciu płynu zawierającego dipropionian betametazonu i kwas salicylowy w otwartym badaniu klinicznym z udziałem 38 pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy [27]. W innym, 3-tygodniowym, podwójnie ślepym badaniu, w którym grupę badaną stanowiło 51 pacjentów z łuszczycą, płyn z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym miał porównywalną skuteczność jak płyn z klobetazolem, jednak dipropionian betametazonu z kwasem salicylowym miał silniejsze działanie przeciwświądowe od klobetazolu [20].

Dane dotyczące skuteczności preparatów złożonych zawierających dipropionian betametazonu i kwas salicylowy przedstawiono w tabeli 3.

Przeciwwskazania do stosowania połączenia dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego

Rozpoczynając leczenie za pomocą preparatów łączonych zawierających dipropionian betametazonu oraz kwas salicylowy, należy zawsze pamiętać o przeciwwskazaniach do ich stosowania (tab. 4.) oraz ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych (zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych) [35].

Nie należy aplikować ich na rozległą powierzchnię skóry, uszkodzoną skórę czy też przez długi czas (powyżej 14 dni). Stosując opatrunki okluzyjne, zawsze trzeba pamiętać, że istotnie zwiększają one penetrację preparatu. Przenikanie GKS przez skórę jest największe w okolicach genitalnych, fałdach skórnych, w obrębie powiek i twarzy, a najmniejsze na skórze grzbietów rąk i stóp oraz dłoni i podeszew stóp. Dlatego też omawianych preparatów nie powinno się aplikować na twarz, okolice genitalne czy też w fałdy skórne [36].

Stosowanie dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią

W dostępnym piśmiennictwie nie ma opisów kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją dotyczących

Tabela 4. Przeciwwskazania do stosowania preparatów złożonych zawierających dipropionian betametazonu i kwas salicylowy

- nadwrażliwość na dipropionian betametazonu, kwas salicylowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w preparacie
- infekcje skóry (wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pasożytnicze)
- skórne reakcje poszczepienne
- trądzik pospolity, trądzik różowaty
- okotoustne zapalenie skóry
- pieluszkowe zapalenie skóry
- nowotwory skóry, stany przedrakowe
- opóźnione gojenie się ran

miejscowego stosowania preparatów złożonych z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym u kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Z tego względu preparaty te można im aplikować jedynie wówczas, gdy korzyści dla matki istotnie przewyższają ryzyko dla płodu lub dziecka. Należy wówczas unikać ich stosowania na duże powierzchnie ciała oraz maksymalnie skrócić czas terapii.

Według Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zarówno dipropionian betametazonu, jak i kwas salicylowy zakwalifikowano do kategorii C.

Działania niepożądane

Preparaty złożone z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym są z reguły dobrze tolerowane [37]. Obserwacje pochodzące z wielu badań klinicznych wskazują, że w trakcie ich stosowania bardzo rzadko obserwuje się działania niepożądane, a jeżeli już one wystąpią, mają zwykle charakter miejscowy, są z reguły łagodne i przemijające, np. rumień czy pieczenie. Gip i Hamfelt wykazali ponadto, że połączenie dipropionianu betametazonu z kwasem salicylowym nie wpływa na wzrost przenikania GKS do krwiobiegu i odwrotnie, a więc na ryzyko rozwoju ogólnoustrojowych objawów niepożądanych [38].

Należy jednak pamiętać, że ich aplikacja – zwłaszcza na rozległą powierzchnię skóry, uszkodzoną skórę, pod opatrunek okluzyjny, przez dłuższy czas lub też u małych dzieci – może prowadzić zarówno do wystąpienia miejscowych, jak i układowych objawów niepożądanych [39].

Miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane dipropionianu betametazonu wymieniono w tabeli 5. W tabeli 6. przedstawiono natomiast objawy zatrucia kwasem salicylowym.

Stosowanie preparatów złożonych z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym u dzieci

Preparatów łączonych zawierających dipropionian betametazonu i kwas salicylowy nie powinno się sto-

sować u dzieci poniżej 12. roku życia. Wynika to z ryzyka wystąpienia u nich ogólnoustrojowych objawów niepożądanych, czego przyczyną jest m.in. odmienna niż u dorosłych budowa skóry. Naskórek u dzieci jest cienki, a warstwa rogowa (hydrofilna), ziarnista i kolczasta słabo rozwinięte. W skórze właściwej liczba włókien kolagenowych i sprężystych jest znacznie mniejsza niż u dorosłych. Gruczoły potowe nie są w pełni rozwinięte, natomiast gruczoły łojowe są dobrze wykształcone już w momencie urodzenia. W skórze dzieci występują także liczne porozszerzane naczynia krwionośne. Należy ponadto pamiętać, że u dzieci charakterystyczny jest wysoki stosunek powierzchni ciała do jego masy, co wiąże się z większą powierzchnią wchłaniania miejscowych steroidów i kwasu salicylowego przez skórę [40].

Tabela 5. Objawy niepożądane po miejscowych GKS

Miejscowe objawy niepożądane	Ogólnoustrojowe objawy niepożądane
<ul style="list-style-type: none"> • ścieńczenie naskórka i skóry właściwej • rozstępy • zanik tkanki podskórnej • trądzik posteroიდowy oraz nasilenie objawów trądziku pospolitego i różowatego • zapalenie okołoustne • zapalenie mieszków włosowych • przebarwienia, odbarwienia • nadmierne owłosienie • teleangiektazje • utrwalony rumień • zwiększona skłonność do zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych skóry • upośledzenie gojenia się ran i owrzodzeń • ziarniniak pieluszkowy pośladków • alergia kontaktowa na GKS • nasilony nawrót choroby przy próbie odstawienia GKS • jaskra, zaćma 	<ul style="list-style-type: none"> • hiperglikemia • zespół Cushinga • wzrost ciśnienia tętniczego • niewydolność nadnerczy • osteoporoza • choroba wrzodowa • zahamowanie osi podwzgórze–prysadka–nadnercza

Tabela 6. Objawy kliniczne zatrucia kwasem salicylowym w zależności od jego stężenia we krwi

Zatrucie kwasem salicylowym	Stężenie kwasu salicylowego we krwi [mg%]	Objawy kliniczne
łagodne	45–65	zawroty głowy, szum w uszach, upośledzenie słuchu, ból głowy
umiarkowane	65–95	wymioty, pocenie się, biegunka, hiperwentylacja, splątanie, podniecenie, zaburzenia elektrolitowe, wzrost prób wątrobowych, zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej
ciężkie	95–120	hipertermia, obrzęk płuc, halucynacje, drgawki, wydłużenie czasu protrombinowego
krytyczne	> 120	śpiączka, zgon

Podsumowanie

Preparaty złożone zawierające dipropionian betametazonu i kwas salicylowy są skutecznymi, dobrze tolerowanymi lekami miejscowymi, co potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Łączne zastosowanie obu powyższych składników zapewnia znacznie lepsze przenikanie GKS przez skórę. Jest to szczególnie istotne w przypadku ognisk o nadmiernie zrogowaciałej powierzchni. Znalazły one zastosowanie w terapii następujących schorzeń skóry: tuszczycy pospolitej, świerzbiączki, różnych postaci wyprysku (w tym także atopowego zapalenia skóry i łojotokowego zapalenia skóry), liszaja płaskiego oraz postaci ogniskowej tocznia rumieniowatego.

Piśmiennictwo

- Necela BM, Cidłowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. *Am Thorac Soc* 2004; 1: 239-46.
- Grzanka A. Molekularny mechanizm działania glikokortykosteroidów. *Pol Arch Med Wewn* 1996; 95: 375-82.
- Piotrkowska B, Droszcz W. Glikokortykosteroidy. W: Farmakoterapia chorób alergicznych. Chyrek-Borowska S, Wiśniewski K (red.). PZWL, Warszawa 1993; 71-83.
- Schacke H, Schöttelius A, Docke WD i wsp. 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.
- Ahluwalia A. Topical glucocorticosteroids and the skin-mechanisms of action: an update. *Med Inflamm* 1998; 7: 183-93.
- Appelton I. Induction of cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. *Adv Pharmacol* 1996; 35: 27-79.
- Silny W, Czarnecka-Operacz M. Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Postep Derm Alergol* 2003; 1: 30-6.
- Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R i wsp. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epiderma Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 673-84.
- Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH i wsp. Therapeutic benefits of dissociated glucocorticosteroids and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation. *J Immunol* 2001; 166: 1975-82.
- Lavker RM, Schechter NM, Lazarus GS. Effects of TCS on human dermis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 101-7.
- Yohn JJ, Weston WL. Topical glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol* 1990; 2: 31-63.
- Ayres PJ, Hooper G. Assessment of the skin penetration properties of different carrier vehicles for topically applied cortisol. *Br J Dermatol* 1978; 99: 307-17.
- Aalto-Korte K, Turpeinen M. Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 259-63.
- Hill CJH, Rostenberg A. Adverse effects from topical steroids. *Cutis* 1978; 3: 624-8.
- Lubach D, Bensmann A, Bonemann U. Steroid-induced dermal atrophy: investigations on discontinuous application. *Dermatologica* 1989; 179: 67-72.
- Feldman SR. Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin in Dermatol* 2006; 24: 229-30.
- Going SM, Guyer BM, Jarvie DR. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. *Clin Expl Dermatol* 1986; 11: 260-2.
- Gottfried W. Psoriasis treatment in difficult localizations: scalp, nails, and intertriginous area. *Clin Dermatol* 2008; 26: 448-59.
- Ahluwalia A. Topical glucocorticosteroids and the skin-mechanisms of action: an update. *Med Inflamm* 1998; 7: 183-93.
- Hillström L, Pettersson L, Svensson L. Comparison of betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic®) and clobetasol propionate lotion (Dermovate®) in the treatment of psoriasis of the scalp. *J Int Med Res* 1982; 10: 419-22.
- Chattopadhyay SP, Arora PN, Anand S i wsp. Betamethasone dipropionate (0,05%) plus salicylic acid (3%) ointment versus dexamethasone acetate (1%) and salicylic acid 4% ointments in chronic dermatoses. *Indian J Dermatol* 1967; 32: 41-4.
- Landi G. A clinical investigation of a new topical corticosteroid penetration: betamethasone dipropionate with salicylic acid. *Pharmatherapeutica* 1977; 1: 442-6.
- Gip L. Betamethasone dipropionate and salicylic acid in the treatment of psoriasis and seborrheic dermatitis. *Acta Therap* 1981; 7: 283-9.
- Hévding G. Treatment of psoriasis of the scalp with betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid lotion ('Diprosalic'). *Pharmatherapeutica* 1981; 3: 61-6.
- Gisslen H, Nordin P. A comparative study of two potent corticosteroid preparations in the treatment of psoriasis. *Pharmatherapeutica* 1979; 2: 173-6.
- Gisslen H, Nordin P. A comparative study of two potent corticosteroid preparations in the treatment of psoriasis. *Pharmatherapeutica* 1979; 2: 178.
- Scarpa C. Calcipotriol: clinical trial versus betamethasone dipropionate + salicylic acid. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994; 186: 47.
- Kuokkanen K, Zador G. A double-blind comparison of betamethasone dipropionate with salicylic acid (Diprosalic) and budesonide ointment in the treatment of psoriasis. *Cur Ther Res* 1983; 34: 459-68.
- Elie R, Durocher LP, Kavalec E. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res* 1983; 11: 108-12.
- Fredriksson T. Studies with betamethasone dipropionate plus salicylic acid (Diprosalic) in psoriasis. *Pharmatherapeutica* 1976; 1: 277-83.
- Eriksson G. Betamethasone 17,21-dipropionate with salicylic acid, a double-blind evaluation. *J Int Med Res* 1975; 3: 368-70.
- Malfitan V. Betamethasone dipropionate and salicylic acid lotion for nonscalp dermatoses. *Clin Ther* 1983; 5: 290-6.
- Nolting S, Hagemeyer HH. Therapy of erythrodermatoses: betamethasone dipropionate plus salicylic acid in comparison with betamethasone dipropionate solution. *Fortschr Med* 1983; 101: 1679-83.
- Tosti A, Piraccini BM, Cameli N i wsp. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* 1998; 139: 655-9.
- Juszkiewicz-Borowiec M. Miejscowa sterydoterapia w chorobach skóry. *Nowa Med* 2000; 11: 40-2.
- Lagos BR, Maibach HJ. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol* 1998; 139: 763-6.

37. Kao JS. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 456-64.
38. Gip L, Hamfelt A. Percutaneous absorption of bethametasone-17,21-dipropionate and salicylic acid in the treatment of psoriasis and eczema. *J Int Med Res* 1976; 4: 106.
39. Żaba R, Mikołajczyk K. Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe – zasady racjonalnego stosowania. *Przew Lek* 2004; 6: 61-9.
40. Furue M. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 128-33.