

Fucibet Lipid – krem lipidowy

Fucibet Lipid – lipid cream

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) oraz stany zapalne skóry mają często charakter przewlekły i nawrotowy, co wymaga przedłużonej w czasie aplikacji leku dermatologicznego. Odpowiednia jego formuacja oraz substancje aktywne i pomocnicze zapewniają szybsze wyleczenie. *Fucibet Lipid* to krem lipidowy, który w swoim składzie zawiera glikokortykosteroid (walerianian betametazonu) oraz antybiotyk (kwas fusydynowy). Zaletą preparatów dermatologicznych z miejscowo podanym glikokortykosteroidem (mGKS) jest m.in. zmniejszenie kolonizacji skóry *Staphylococcus aureus*, który jest czynnikiem etiologicznym większości zakażeń skóry. Dodanie antybiotyku skraca natomiast czas leczenia mGKS. Kwas fusydynowy jest antybiotykiem, który w porównaniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi, charakteryzuje się wysoką aktywnością wobec gronkowca złocistego, ponadto wyróżnia go dobra penetracja przez nieuszkodzoną zdrową i uszkodzoną skórę oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Wielokierunkowe działanie betametazonu (immunosupresyjne, przeciwzapalne, wazokonstrykcyjne i przeciwwysiękowe) ułatwia skuteczne leczenie schorzeń dermatologicznych. Wzbogacenie formuacji kremu o lipidy, poprawia jego właściwości jako emolientu, który jest szczególnie istotny w pielęgnacji zmienionej zapalnie skóry. (*Farm Współ 2017; 10: 121-124*)

Słowa kluczowe: krem lipidowy, kwas fusydynowy, walerianian betametazonu

Summary

Due to the chronic and recurrent nature of atopic dermatitis (AD) and inflammatory skin diseases it is necessary to apply dermatological drugs over an extended period of time. Appropriate formulation as well as active ingredients and auxiliary substances guarantee quicker recovery. *Fucibet Lipid* is a lipid cream which contains a glucocorticoid (betamethasone valerate) and antibiotic (fusidic acid). It is an advantage of dermatological preparations with a locally administered glucocorticoid (GC) that they reduce skin colonisation with *Staphylococcus aureus*, which is an aetiological factor of most skin infections. The antibiotic reduces the time of GC therapy. Fusidic acid exhibits higher activity against *Staphylococcus aureus* than other antibacterial drugs. Apart from that, it is characterized by good penetration through healthy and damaged skin and has good safety profile. The multidirectional (immunosuppressive, anti-inflammatory, vasoconstrictive and anti-exudative) effect of betamethasone facilitates successful therapy of dermatological diseases. The cream formulation enriched with lipids improves its emollient properties, which are particularly important for inflamed skin. (*Farm Współ 2017; 10: 121-124*)

Keywords: lipid cream, fusidic acid, betamethasone valerate

Fucibet Lipid jest kremem lipidowym zawierającym dwie istotne dla terapii chorób skóry substancje lecznicze:

1. glikokortykosteroid (GKS) – walerianian betametazonu (ang. *betamethasone valerate*) i
2. lek przeciwbakteryjny – kwas fusydynowy (FA, ang. *fusidic acid*).

Połączenie tych dwóch substancji daje możliwość skuteczniejszej terapii atopowego zapalenia skóry (AZS) z towarzyszącym nadkażeniem oraz stanów zapalnych skóry (w tym wyprysku alergicznego i toksycznego powikłanego zakażeniami drobnoustrojami wrażliwymi na kwas fusydynowy), które stanowią wskazania do stosowania kremu *Fucibet Lipid*. Z substancji pomocniczych o znanym działaniu *Fucibet Lipid* krem zawiera substancje konserwujące, które przedłużają trwałość leku (metylu hydroksybenzoesan, propylu hydroksybenzoesan, sorbinian potasu) oraz emulgator – alkohol cetostearylowy [1].

AZS jest przewlekłą, nawrotową i świądową chorobą skóry, która według szacunków występuje nawet u 25% dzieci i 2% dorosłych, a zapadalność na nią w ostatnich latach stale wzrasta [2]. Ok. 60% chorych doświadcza objawów choroby już w pierwszym roku życia. Ponadto pacjenci z AZS w kolejnych latach życia częściej zapadają na astmę oskrzelową, czy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa. Diagnoza AZS opiera się na wystąpieniu trzech z czterech kryteriów głównych (dużych) oraz m. in. trzech uzupełniających (dodatkowych). Kryteria główne obejmują: świąd skóry, charakterystyczną lokalizację zmian skórnych, przewlekły i nawrotowy ich przebieg, dodatni wywiad w kierunku rodzinnej atopii. Kryteria uzupełniające to m.in. suchość skóry, świąd podczas pocenia, zaostrzenie zmian skórnych po stresie, rybia łuska, częste zakażenia *Staphylococcus aureus*, zacienienia wokół oczu i inne [3].

Etiopatogeneza AZS jest niestety złożona, co oznacza udział licznych czynników w powstawaniu choroby m.in. czynników genetycznych, środowiskowych, zaburzeń immunologicznych, defektów czynnościowych i biochemicznych bariery naskórkowej. Stan zapalny w przebiegu choroby dotyczy naskórka oraz skóry właściwej. Dla AZS typowa jest suchość skóry w wyniku zwiększonej przelnaskórkowej utraty wody (ang. Transepidermal Water Loss, TEWL) oraz zmniejszonej ilości lipidów w naskórku. Postępowanie terapeutyczne w chorobach zapalnych skóry takich jak AZS obejmuje stosowanie emolientów (preparatów nawilżająco-natłuszczających), GKS i inhibitorów kalcyneuryny. W przypadku współistniejących nadkażeń stosuje się miejscowe leczenie za pomocą preparatów złożonych zawierających GKS i lek przeciwbakteryjny [4].

Zastosowanie antybiotyku w lekach dermatologicznych umożliwia szybsze wyleczenie oraz skrócenie

czasu terapii glikokortykosteroidem, co ze względu na jego działania niepożądane (m.in. atrofia skóry) jest szczególnie istotne. Antybiotyk stosowany miejscowo powinien charakteryzować się dobrą penetracją skóry (co umożliwi osiągnięcie efektywnych stężeń leku w miejscu zakażenia), minimalnym ryzykiem uczulania i wywoływania innych działań niepożądanych. Lekiem przeciwbakteryjnym, który sprawdza się w leczeniu zakażeń skóry jest kwas fusydynowy, przedstawiciel fusydyn. Jest to lipofilny, naturalny antybiotyk wytwarzany przez szczep *Fusidium coccineum* o działaniu bakteriostatycznym, a w wysokich stężeniach bakteriobójczym, o strukturze podobnej do steroidów. Mechanizm działania FA wiąże się z blokowaniem biosyntezy białka. Kwas fusydynowy jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Staphylococcus aureus*, bakterię G(+) odpowiedzialną za większość zakażeń skóry [5,6]. Antybiotyk ten jest także aktywny wobec innych patogenów, takich jak: *Corynebacteria spp.*, *Neisseria spp.*, niektórych szczepów *Clostridium spp.* i *Bacteroides spp.* [5]. Jednak najważniejszą zaletą kwasu fusydynowego jest wysoka aktywność względem gronkowca złocistego (aż u 90% pacjentów z AZS skóra jest skolonizowana właśnie tym patogenem) [4]. *S. aureus* jest z jednej strony komensalem, a z drugiej istotnym patogenem człowieka, wchodzi bowiem w skład prawidłowej mikroflory skóry i błon śluzowych, ale jest też przyczyną zakażeń u osób z obniżoną odpornością immunologiczną. Patogen ten posiadając liczne geny oporności na antybiotyki oraz czynniki wirulencji (np. eksfoliatynę A, toksynę odpowiedzialną za objawy gronkowcowego złuszczonego zapalenia skóry) jest szczególnie trudny do eradykacji [7]. Warto podkreślić także, że FA działa na szczepy MRSA (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; odporne na metycylinę szczepy gronkowca), które są niewrażliwe na wszystkie antybiotyki β-laktamowe (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy) oraz na tetracykliny, często na makrolidy, linkozamidy, ciprofloksacyne i aminoglikozydy [8]. Cechą wyróżniającą kwas fusydynowy jest także jego skuteczność w zakażeniach „biofilmowych”, które mają charakter nawrotowy. Wiele bakterii ma zdolność wytwarzania zewnątrzkomórkowego amorficznego śluzu, tworzącego biofilm, w którym obecne drobnoustroje są dużo bardziej odporne na działanie antybiotyków i wymagają terapii wielolekowej [9]. Kwas fusydynowy, ze względu na swój charakter lipofilny, ma zdolność przenikania przez zdrową, jak i uszko-

dzoną skórę (w odróżnieniu od gentamycyny, neomycyny, mupirocyny, makrolidów, beta-laktamów), co pozwala mu osiągać wysokie stężenia w miejscu zakażenia [6,10]. W przeciwieństwie do gentamycyny, kanamycyny i neomycyny kwas fusydynowy wykazuje niewielkie ryzyko uczulenia i alergii kontaktowej [5,10]. Lek ponadto charakteryzuje się minimalną opornością [6,11,12].

Drugą substancją leczniczą kremu *Fucibet Lipid* jest betametazon, który jest często stosowanym miejscowo GKS (mGKS). Przewagą preparatów dermatologicznych z mGKS jest zmniejszenie kolonizacji skóry gronkowcem złocistym [4]. mGKS wykazują działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, przeciwświądowe, wazokonstrykcyjne oraz antyproliferacyjne (antymitotyczne). Działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidy wywołują m.in. poprzez zmniejszanie odczynu komórkowego czy hamowanie biosyntezy mediatorów reakcji zapalnej. Działanie immunosupresyjne jest efektem hamowania uwalniania licznych cytokin prozapalnych (np. IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, czynnik martwicy nowotworu TN- α). Efekt wazokonstrykcyjny polegający na obkurczeniu małych naczyń krwionośnych (często widoczny jako zblednięcie skóry) i zmniejszeniu ich przepuszczalności (efekt przeciwwysiękowy) prowadzi dodatkowo do redukcji obrzęku [13]. Miejscowa kortykoterapia jest bardzo skuteczna w leczeniu dermatoz zapalnych, a ogólnoustrojowe działania niepożądane występują rzadko. Należy jednak pamiętać o racjonalnym stosowaniu mGKS, unikaniu długotrwałej terapii szczególnie na skórę twarzy, szyi i zgięciach łokciowych, ze względu na ryzyko ścieńczenia naskórka. Nie powinno się stosować najsilniejszych mGKS jako leków pierwszego rzutu [13]. Natomiast w okresie zaostrzeń polecane są mGKS o średniej sile działania [4]. Siła działania poszczególnych GKS może być zwiększana przez modyfikacje budowy chemicznej (np. fluorowanie, metylacja, estryfikacja, wprowadzenie podwójnego wiązania) i zawartość procentową w preparacie [14]. Ze względu na siłę działania mGKS są podzielone na siedem grup. Do grupy 1 należą GKS o największej aktywności (np. propionian klobetazolu w postaci 0,05% maści i kremu), natomiast do grupy 7 – najsłabiej działające (np. chlorowodorek hydrokortyzonu w postaci 1% maści i kremu). Walerianian betametazonu w postaci 0,1% kremu należy do grupy V, a w postaci 0,1% maści – do grupy III [13]. Siła działania GKS zależy zatem także od zastosowanej

postaci leku (krem, maść) [13,14]. Nowsze technologicznie podłoża, jak lipidokrem, zapewniają lepszą ich tolerancję, właściwości kosmetyczne, nawilżenie i natłuszczenie skóry, odbudowę płaszcza lipidowego, przywrócenie prawidłowego nawodnienia i funkcji bariery naskórkowej [14].

Oprócz substancji aktywnych, które redukują zmiany zapalne i zakażenie skóry, w leku dermatologicznym istotne znaczenie ma postać leku i substancje pomocnicze, których rolą jest przywrócenie zaburzonych funkcji skóry. Zastosowanie kremu lipidowego gwarantuje pacjentowi uzyskanie z jednej strony efektu nawilżającego, z drugiej – wyeliminowanie uczucia tłustości na skórze, typowego dla maści. Zastosowane podłoże oraz substancje pomocnicze wpływają bezpośrednio na czas i stopień uwalniania substancji aktywnych, co ostatecznie determinuje ich efektywność. Larsen i wsp. porównali skuteczność i bezpieczeństwo walerianianu betametazonu i kwasu fusydynowego aplikowanych w postaci konwencjonalnego kremu lub nowszej formułacji – kremu lipidowego w licznej grupie pacjentów z AZS (n = 629). Badanie trwało 2 tygodnie, było randomizowane i podwójnie zaślepienie, z użyciem *placebo*. Autorzy podsumowując wyniki, ocenili, iż porównywalna skuteczność kliniczna i efekt przeciwbakteryjny obu formułacji daje możliwość stosowania alternatywnej nowej postaci leku – jednak o zwiększonej zawartości lipidów (70%) [15]. Taka formułacja, poza korzystniejszymi właściwościami kosmetycznymi, może zapewnić odpowiednie nawilżenie i natłuszczenie suchej skóry [16]. Lipidy ułatwiają transport substancji leczniczej do skóry oraz przez skórę, zwłaszcza przez jej warstwę rogową. Mogą zatem pełnić rolę promotorów wchłaniania, które ułatwiają dyfuzję leku przez *stratum corneum* w wyniku m.in. zmian uporządkowania w warstwach lipidów międzykomórkowych. Lipidy tworząc hydrofobową barierę okluzyjną ograniczają utratę wody z powierzchni skóry, co w efekcie prowadzi do lepszego nawodnienia warstwy rogowej i zwiększenia jej przepuszczalności. Fazą lipofilową w kremie *Fucibet Lipid* jest wazelina biała (*vaselinum album*), będąca mieszaniną węglowodorów parafinowych. Wazelina jest podłożem o korzystnych właściwościach, bowiem wykazuje dużą trwałość chemiczną, a także plastyczność i właściwości tiksotropowe (zdolność odwracalnej zmiany układu powiązanego w układ płynny pod wpływem bodźca mechanicznego), które umożliwiają właściwą aplikację kremu. Wazelina dzięki tworzeniu

na powierzchni naskórka warstwy izolującej, która redukuje utratę wody z jego powierzchni nawet do 98%, wpływa na jego dobre nawodnienie. Zdolność wiązania wody przez wazelinę zwiększa się poprzez dodatek emulgatorów [17]. Parafina ciekła, będąca składnikiem kremu lipidowego, tworzy na skórze warstwę zmniejszającą parowanie wody z powierzchni skóry, co prowadzi do zachowania odpowiedniej jej wilgotności i natłuszczenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Współpraca z firmą LEO Pharma.

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Fucibet Lipid – charakterystyka produktu leczniczego.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):338-51.
3. Woldan-Tambor A, Zawilska JB. Atopowe zapalenie skóry (AZS) – problem XXI wieku. *Farm Pol.* 2009;65(11):804-11.
4. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A i wsp. Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Lekarz POZ.* 2015;1:39-50.
5. Girolomoni G, Mattina R, Manfredini S, et al. Fusidic acid betamethasone lipid cream. *Int J Clin Pract.* 2016;70(Suppl. 184):4-13.
6. Bonamonte D, Belloni Fortina A, Neri L, et al. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 Aug;149(4):453-9.
7. Helbin WM, Polakowska K, Międzobrodzki J. Czynniki wirulencji *Staphylococcus aureus* zależne od bakteriofagów. *Post Mikrobiol.* 2012;51(4): 291-8.
8. Błażewicz I, Barańska-Rybak W, Nowicki R. Pozaszpitalne zakażenia szczepami gronkowca złocistego opornego na metycylinę – ewolucja szczepów czy działanie jatrogenne? *Przegl Dermatol.* 2014;101:181-6.
9. Szczuka E, Prawda-Zołotar J, Nowakiewicz M i wsp. Wrażliwość na antybiotyki i zdolność wytwarzania śluzu przez szczepy gronkowców koagulazo-ujemnych. *Med Dośw Mikrobiol.* 2011;63:15-27.
10. Barańska-Rybak W, Nowicki R. Zakażenie skóry wywołane przez bakterie wrażliwe na kwas fusydowy. *Zakażenia.* 2010;10(2):98-102.
11. Bessa GR, Quinto VP, Machado DC, et al. *Staphylococcus aureus* resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep-Oct;91(5):604-10.
12. Tang CS, Wang CC, Huang CF, et al. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis. *Pediatr Int.* 2011 Jun;53(3):363-7.
13. Żaba R, Mikołajczyk K. Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe – zasady racjonalnego stosowania. *Przew Lek.* 2004;6:61-9.
14. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2009;(5):347-58.
15. Larsen FS, Simonsen L, Melgaard A, et al. An efficient new formulation of fusidic acid and betamethasone 17-valerate (fucicort lipid cream) for treatment of clinically infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(1):62-8.
16. Schöfer H, Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *Eur J Dermatol.* 2010 Jan-Feb;20(1):6-15.
17. Kacalak-Rzepka A, Bielecka-Grzela S, Klimowicz A i wsp. Sucha skóra jako problem dermatologiczny i kosmetyczny. *Ann Acad Med Stetin.* 2008; 54 (3):54-7.