

PREHLAD LOKÁLNYCH KORTIKOSTEROIDOV V DERMATOLÓGII – ROZDELENIE LOKÁLNYCH KORTIKOSTEROIDOV REGISTROVANÝCH V SR PODĽA TERAPEUTICKEJ ÚČINNOSTI

PharmDr. Vlasta Kákošová

Nemocničná lekáreň, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

Článok uvádza prehľad v súčasnosti v Slovenskej republike registrovaných lokálnych kortikosteroidných prípravkov, ich delenie podľa intenzity účinku, indikácií, kontraindikácií, nežiaducich účinkov a bezpečnosti liečby.

Kľúčové slová: lokálne kortikosteroidy, terapia, kožné ochorenia, indikácie, nežiaduce účinky, bezpečnosť liečby.

REVIEW OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS IN DERMATOLOGY – CLASSIFICATION OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS REGISTERED IN THE SLOVAC REPUBLIC ACCORDING TO THERAPEUTIC EFFECT

The article describes the contemporary topical corticosteroid drugs registered in the Slovak Republic, their differentiation according to the intensity of their effects as well as a review of their indications, contraindications, adverse effects and safety of treatment.

Key words: topical corticosteroids, therapy, skin diseases, indications, adverse effects, safety of therapy.

Dermatol. prax 2007; 3–4: 132–136

Úvod

Lokálne aplikované kortikosteroidy majú svoj terapeutický význam pri liečbe mnohých neinfekčných kožných ochorení, napríklad dermatitíd, ekzémov a psoriázy. Pri výbere lokálne aplikovaného kortikosteroidu je potrebné dôsledne rešpektovať indikácie, kontraindikácie, výber liekovej formy, ako aj ďalšie kritériá vedúce k účinnej a bezpečnej terapii pacienta. Výrazná účinnosť lokálnych kortikosteroidov pri liečbe zápalových dermatóz bola zistená po zavedení hydrokortizónu (obrázok 1), prirodzeného glukokortikoidu kôry nadobličiek v roku 1952 (1). Neskôr sa podarilo vyvinúť množstvo analógov, ktoré umožňujú bohatý výber účinnosti, koncentrácií a vehikul.

V klinickej praxi sa lokálne kortikosteroidy (LK) obvykle delia podľa prítomnosti halogénu v molekule, na halogenované a nehalogenované alebo tiež podľa intenzity účinku. Hydrokortizón acetylát a prednizolón sú nehalogenované LK, označované tiež ako **kortikosteroidy I. generácie**, ich terapeutický účinok je slabý (2). **Kortikosteroidy II. a III. generácie**, ktoré obsahujú vo svojom chemickom vzorci halogén (fluór, chlór) vykazujú mnohonásobne vyššiu terapeutickú účinnosť. So stúpajúcim liečebným efektom však narastá aj riziko nežiaducich účinkov súvisiace s vysokým antiproliferatívnym účinkom týchto liečiv. To viedlo k hľadaniu kortikosteroidu, ktorý by mal výrazné liečebné účinky, ale žiadne alebo len minimálne nežiaduce účinky (NÚ). Návratom ku kortikosteroidom bez halogénov je **4. generácia** LK, ktoré neobsahujú fluór ani chlór. Vďaka cielenej substitúcii na C-17- a C-21- pozícií (obrázok 2) majú tieto kortikosteroidy vysoko

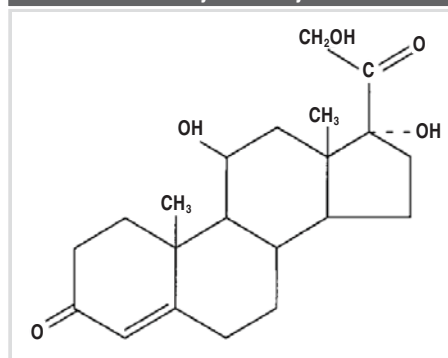
kú protizápalovú aktivitu, ale len slabší antiproliferatívny účinok. To následne vedie k zníženiu rizika atrofických i systémových NÚ. Do 4. generácie LK patrí napríklad hydrokortizón-17-butyrát, metylprednizolón aceponát, mometazon furoát alebo prednikarbamát (2).

Lokálne kortikosteroidy okrem protizápalových a antiexudatívnych účinkov pôsobia aj antiproliferatívne a imunosupresívne, subjektívne aj antipruriginózne. Hlavným predpokladom ich účinku je väzba na cytoplazmatické kortikosteroidné receptory. Tento komplex potom preniká do jadra bunky, kde sa viaže na špecifické časti DNA, a tak dochádza k ovplyvneniu transkripcie a k syntéze biologicky aktívnych proteínov, napríklad lipokortínu a vazokortínu. Intenzita účinku závisí na väzobnej afinitě steroidnej molekuly k steroidnému receptoru. Táto afinita sa zvyšuje esterifikáciou a halogenáciou. Čím je väzba pevnejšia, tým je terapeutický efekt vyšší. Vysoká väzobná kapacita kortikosteroidov so sebou však prináša aj pomalšiu metabolizáciu a výskyt nežiaducich účinkov, vrátane kontaktnej senzibilizácie (3).

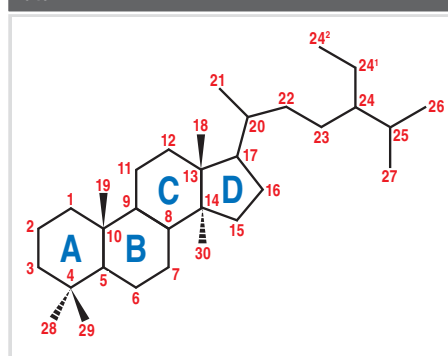
Penetrácia kortikosteroidu cez kožu vykazuje výrazné rozdiely podľa zvolenej oblasti aplikácie. Po aplikácii na normálnu kožu sa kortikosteroidy absorbujú len minimálne, napríklad len 1 % dávky hydrokortizónu podaného v roztoku na palmárnu stranu predlaktia (1). Účinným prostriedkom na zvýšenie penetrácie je oklúzia, napríklad nepriepustnou polyetylénovou fóliou. Týmto spôsobom možno zvýšiť absorpciu až 10-násobne. V porovnaní s absorpciou kože predlaktia (faktor 1,0) sa hydrokortizón absorbuje kožou chodidla len faktorom 0,14, kožou dlane

0,83, ale kožou štie 3,5-krát viac, kožou čela 6, kožou vulvy 9 a kožou skróta dokonca faktorom 42. Prienik sa niekoľkonásobne zvyšuje cez zapálenú kožu pri atopickej dermatitíde, pri ťažkých exfoliatívnych ochoreniach, ako napríklad pri *psoriasis erythrodermica*, kde je bariéra brániaca penetrácii len slabá. Zvýšenie koncentrácie kortikosteroidu v topickom prípravku síce penetráciu zvyšuje, nie však úmerne jeho koncentrácií (1).

Obrázok 1. Chemický vzorec hydrokortizónu.



Obrázok 2. Chemický vzorec hydrokortizón butyrátu.



Rozdelenie lokálnych kortikosteroidov podľa účinnosti

Pre zaradenie LK do skupiny podľa intenzity účinku neexistuje medzinárodný štandard. V súčasnosti sú používané dva odlišné klasifikačné systémy. Americký má sedem skupín, pričom v prvej skupine sú zaradené najsilnejšie účinné LK, účinnosť postupne klesá až k siedmej skupine s najslabším hydrokortizón acetátom. V Európe sa uprednostňuje delenie do štyroch skupín. Prvá skupina zahŕňa LK s najslabším účinkom a v štvrtej skupine sú veľmi silne účinné LK. Americká klasifikácia vo väčšej miere ako európska odráža vplyv aplikačnej formy na konečnom liečebnom účinku. Spolu s dodatočnými smernicami FDA pre používanie tejto klasifikácie berie ohľad ako na účinnosť určitého kortikosteroidu, tak i na vplyv vehikula a bezpečnosť konkrétneho prípravku. S novými poznatkami však dochádza k presunu jednotlivých preparátov medzi skupinami, preto radenie rôznych aplikačných foriem určitej kortikosteroidnej zlúčeniny v sedemstupňovej klasifikácii nie je jednotné. Pre klinickú prax sa zdá byť výhodnejšia a jednoduchšia európska klasifikácia. Rozdelenie medzi I. a II. skupinou je dobre definované, zatiaľ čo rozdelenie medzi II. a III. skupinou nie je vždy ľahké. V tabuľke 1 sú uvedené LK v súčasnosti registrované v SR podľa intenzity terapeutického účinku (skupiny). Kortikosteroidné prípravky sú v každej skupine zoradené podľa účinnej látky, koncentrácie, výrobného názvu a dostupných liekových foriem.

Slabo účinné LK I. skupiny majú len slabý protizápalový a žiaden antiproliferatívny účinok. Sú považované za najbezpečnejšie pre dlhodobú aplikáciu. Indikujú sa na liečbu povrchových zápalových dermatóz bez hyperproliferácie a tiež pri terapii dermatóz na väčších plochách kože, až 20 % povrchu tela. Môžu sa aplikovať i u malých detí, tehotných žien, na tvár a do intertriginózných lokalizácií.

Stredne účinné LK II. skupiny majú výraznejší protizápalový efekt a len slabší antiproliferatívny (atrofогенный) účinok. Sú indikované pri liečbe zápalových dermatóz na voľnej koži tela a tiež na terapiu hyperproliferatívnych dermatóz v intertriginózných lokalizáciách. U detí, tehotných žien, na tvár a do intertriginózných lokalizácií sa odporúčajú aplikovať len krátkodobo, do 1 týždňa a na menšie plochy kože, do 3 % povrchu tela.

Silne účinné LK III. skupiny majú výrazný protizápalový a niektoré z nich tiež silný antiproliferatívny účinok. Sú vhodné pri liečbe zápalových a hyperproliferatívnych dermatóz na voľnej koži (chronické ekzémy, psoriáza, lichen ruber). V lokalizáciách s vyššou penetračnou schopnosťou je vhodná len ich krátkodobá aplikácia na malé plochy telesného povrchu, stredne dlhú dobu alebo dlhšiu dobu sa používajú v lokalitách so silnou kožou. Neodporúča sa

Tabuľka 1. Rozdelenie lokálnych kortikosteroidov podľa intenzity terapeutického účinku.

Skupina	Účinná látka, koncentrácia	Výrobný názov a lieková forma
I. Slabo účinné	hydrokortizón acetát 1 %	Hydrocortison Léčiva ung 1 %
	prednizolón 0,4 %	Linola - H Fett N crm
II. Stredne účinné	alclometasone dipropionát	Afloderm ung, crm
	dexametazón acetát 0,01 %	Dexamethazon crm 0,01 %
	dexametazón acetát 0,025 %	Dexamethazon ung 0,025 %
	hydrokortizón butyrát 0,1 %	Locoid crm 0,1 %, ung 0,1 % Locoid Lipocream 0,1 % Locoid Crelo emu exn Locoid lotion 0,1 %
	triamcinolón acetonid 0,1 %	Triamcinolon-lvax lot 0,1 % Triamcinolon Léčiva crm, ung 0,1 %
III. Silne účinné	betametazón dipropionát 0,05 %	Kuterid crm , ung Beloderm crm, ung 0,05 % Diprosone crm
	betametazón valerát 0,1 %	Betesil 2,250 mg emp med.
	fluocinolón acetonid 0,025 %	Gelargin gel Flucinar gel, ung
	metylprednizolón aceponát 0,1 %	Advantan crm, ung, lotio Advantan mastný krém
	mometazon furoát 0,1 %	Elocom 0,1 % crm, 0,1 % ung Elocom dermálny roztok 0,01 %
	prednicarbat 0,25 %	Dermatop crm 0,25 %, ung 0,25 %
	fluticason propionát 0,05 %	Cutivate lotion (neregistrovaný v SR)
IV. Veľmi silne účinné	halcinonid 0,1 %	Betacorton liquidum 0,1 %, Betacorton S liquidum Betacorton U krém Betacorton U mastný krém
	clobetasol propionát 0,05 %	Dermovate crm (neregistrovaný v SR)

Tabuľka 2. Rozdelenie kožných ochorení podľa terapeutickej odozvy na aplikáciu lokálneho kortikosteroidu (1).

Veľmi citlivé	Menej citlivé	Najmenej citlivé
atopická dermatitída	diskoidný lupus erythematosus	keloidy
seboroická dermatitída	psoriáza dlaní a chodidiel	hypertrofické jazvy
lichen simplex chronicus	necrobiosis lipidica diabetorum	hypertrofický lichen planus
pruritus ani	sarkoidóza	alopecia areata
neskoré fázy alergickej kontaktnej a iritačnej dermatitídy	lichen striatus	cysty po akne
numulárna exematózná dermatitída	pemfigus	prurigo nodularis
stagnačná dermatitída	familiárny benígny pemfigus	
psoriáza, hlavne v oblasti genitálií a tváre	vitiligo	
	granuloma annulare	

Tabuľka 3. Výber lokálneho kortikosteroidu podľa liekovej formy, lokalizácie ochorenia a stavu kože.

Lokalizácia	Stav kože	Lieková forma
štica	suchá šupinatá mastná šupinatá	krémy a lotiony o/v lotiony, gély, roztoky
tvár	suchá mastná	krémy v/o, o/v lotiony, krémy o/v
trup	suchá seboroická erytrodermie	krémy v/o, masti krémy a lotiony, o/v krémy v/o, masti
končatiny	suchá mastná	krémy v/o, masti lotiony, krémy o/v
intertriginózne oblasti	vlhká	krémy o/v, lotiony
dlane a chodidlá	suchá dyshidrotická	počas dňa krémy v/o, o/v, na noc masti (oleomasti) krémy o/v, lotiony, gély, roztoky
medziprstné priestory		roztoky, lotiony

ich aplikácia na prechody kože a slizníc, očné viečka, v 1. trimestri gravidity a na prsné bradavky dojčiacich žien. Disociácia medzi vysokým protizápa-

lým a slabším antiproliferatívnym (atrofогенным) účinkom je popisovaná u prípravkov obsahujúcich metylprednizolón, mometazon a prednikarbat.

Tabuľka 4. Kombinácie lokálnych kortikosteroidov s antimikrobiálnymi látkami.

Skupina	Zloženie a koncentrácia	Výrobný názov, lieková forma
I.	hydrokortizón 1 %, natamycín 1 %, neomycín 0,35 %	Pimafucort crm, ung, lot
I.	hydrokortizón acetát 1 %, kyselina fusidová 2 %	Fucidin H crm
I.	prednizolón acetát 0,5 %, klotrimazol 1 %, hexamidín 0,25 %	Imacort crm
II.	triamcinolón acetónid 0,1 %, cloroxin 1 %	Triamcinolon E Léčiva ung
	triamcinolón acetónid 0,1 %, kyselina salicylová 2 %, carbethopendecinium bromid 0,05 %	Triamcinolon Ivax tct
III.	betametazón valerát 0,1 %, kyselina fusidová 2 %	Fucicort crm
III.	betametazón dipropionát 0,05 %, klotrimazol	Lotriderm crm
III.	betametazón dipropionát 0,05 %, gentamicín 0,1 %	Belogent crm, ung

Tabuľka 5. Kombinácie lokálnych kortikosteroidov s inými liečivami: kyselina salicylová, urea, estradiol benzoát.

Skupina	Zloženie a koncentrácia	Výrobný názov, lieková forma
I.	prednizolón 0,2 %, kyselina salicylová 0,4 %	Alpicort liq exn
I.	prednizolón 0,2 %, estradiol benzoát 0,005 %, kyselina salicylová 0,4 %	Alpicort F liq exn
III.	betametazón dipropionát 0,05 %, kyselina salicylová 2 %	Diprosalic liq, ung
	betametazón dipropionát 0,05 %, kyselina salicylová 3 %	Belosalic liq, ung
III.	mometazón furoát 0,1 %, kyselina salicylová 5 %	Elosalic ung
	mometazón furoát 0,1 %, kyselina salicylová 5 %	Momesalic ung (nereg. SR)
III.	triamcinolón acetónid 0,1 %, kyselina salicylová 3 %	Triamcinolon S Léčiva ung
IV.	halcinonid 0,1 %, kyselina salicylová 2 %	Betacorton S liq
IV.	halcinonid 0,1 %, urea 5 %	Betacorton U crm Betacorton U masťný krém

Veľmi silne účinné LK IV. skupiny majú výrazný protizápalový a antiproliferatívny účinok. Primárne sú indikované ako alternatíva systémovej aplikácie kortikosteroidov pri lokalizovaných kožných prejavoch. Sú vyhradené na liečbu chronických rezistentných dermatóz (torpidných ložísk psoriázy, lichenu, neurodermitídy či diskoidného erytematodu). Veľmi silne účinné LK by sa mali používať len na krátku dobu, do 1 týždňa, alebo vo forme intervalovej liečby. Nesmú sa používať hlavne u malých detí, v 1. trimestri gravidity, u dojčiacich matiek a do intertriginózných lokalizácií (2, 4).

Indikácie

Lokálne kortikosteroidy sú indikované na symptomatickú liečbu zápalových dermatóz akútneho a chronického priebehu. Patria tu (2):

- **neinfekčné zápalové dermatózy** – ekzémy a dermatitídy rôznej etiopatogenézy – kontaktný alergický ekzém, atopický ekzém, iritativná dermatitída, solárna dermatitída, liekové exantémy, polymorfna svetelná erupcia, kožné reakcie na bodnutie hmyzom, povrchové popáleniny I. a II. stupňa malého rozsahu a iné,
- **zápalové hyperproliferatívne dermatózy** – psoriáza, lichen ruber planus a neurodermitída,
- **autoimúnne ochorenia** – chronický diskoidný erytematodes, pemfigus, pemfigoid a dermatomyozitída.

Podľa terapeutického odzvy na aplikáciu lokálneho kortikosteroidu možno kožné ochorenia rozdeliť do troch skupín (tabuľka 2).

Pri dermatózach citlivých na LK možno očakávať veľmi dobrý účinok liečby už so slabou a stredne účinnými prípravkami. Menej citlivé dermatózy vyžadujú na začiatku liečby použitie silne účinných LK. Pri chronických dermatitídach, ktoré sa v priebehu liečby stávajú rezistentnými na LK, je treba počítať aj s možnosťou vzniku precitlivenosti. Pri rezistentných dermatózach je nutné použiť veľmi silne účinné LK a prípadne okluzívny spôsob liečby. Doba trvania oklúzie by však nemala byť dlhšia ako 12 hodín. Okluzívna terapia s LK je indikovaná len na malé, ohraničené, značne infiltrované ložiská napríklad psoriázu na lakťoch, kolenách alebo na menšie ložiská verukózneho lichenu. Tento spôsob ošetrovania sa nesmie používať u kojencov a malých detí, na sekundárne infikované ložiská a na dlhodobú liečbu. V SR je vo forme transdermálnej náplasti registrovaný betametazón valerát, prípravok BETESIL. Vzhľadom k liekovej forme je vhodný na liečbu psoriatických plakov lokalizovaných v ťažko liečiteľných oblastiach, ako sú kolená, lakťe a predná strana tibie, nepresahujúcich 5 % telesného povrchu. Pri chronických ložiskách psoriázy a lichenu je vhodné aplikovať kompozitné prípravky obsahujúce kyselinu salicylovú a ureu.

Okrem správneho výberu LK na základe terapeutickú účinnosti a diagnózy pacienta je dôležitá aj

voľba liekovej formy podľa lokalizácie a s ohľadom na regionálne rozdiely v penetrácii (1, 2, 5). V tabuľke 3 sú uvedené vhodné liekové formy LK podľa lokalizácie dermatózy a stavu kože. Zároveň je potrebné prihliadať aj na štádium ochorenia. Na akútne zápalové prejavy, ekzémy a dermatitídy rôznej genézy sú indikované nemastné krémy, lotiony a prípadne gély. Na subakútne dermatózy mastné krémy a na chronicky prebiehajúce dermatózy s hyperkeratózou masti. Vzhľadom k tomu, že kortikosteroidy majú len moribistický účinok, úplné vyliečenie dermatózy je možné očakávať len vtedy, keď sa odstráni vyvolávajúca príčina – kontaktný alergický ekzém, solárna dermatitída, popáleniny či reakcie na bodnutie hmyzom (2).

V tabuľke 4 sú uvedené v SR registrované LK kombinované s antimikrobiálnymi liečivami – antiseptikami (cloroxin, carbethopendecinium, hexamidín), antibiotikami (gentamicín, neomycín, kyselina fusidová,) a antitymickými (klotrimazol, natamycín).

Kombinácie lokálnych kortikosteroidov s inými liečivami

V kompozitných prípravkoch (tabuľky 4, 5) sú LK najčastejšie kombinované s kyselinou salicylovou, ktorá v závislosti na koncentrácii uľahčuje prenikanie kortikosteroidu do hlbších vrstiev kože a môže tak zvyšovať jeho účinok. V niektorých kombinovaných prípravkoch je kyselina salicylová nahradzovaná ureou, ktorá má podobný efekt.

Kyselina salicylová (acidum salicylicum) penetruje do kože intracelulárnymi priestormi, a tým umožňuje penetráciu súčasne a tiež aj následne aplikovaných LK. Najlepšie sa uvoľňuje z emulzných masťových základov typu o/v. Pôsobí antipruriginózne, adstringentne, acidofilne, fotoprotektívne, antimikrobiálne a v súhrne protizápalovo. Kombinácia LK s kyselinou salicylovou je určená predovšetkým na liečbu hyperproliferatívnych subakútnych a chronických kožných ochorení ako sú psoriáza, lichen ruber planus et verrucosus, hyperkeratotické a ragadiformné ekzémy, keratosis plantaris et palmaris a ďalšie. Na epidermis pôsobí kyselina salicylová vo vyšších koncentráciách od 5 % keratolyticky, preto je výhodné pri chronickej psoriáze s vysokým nánosom šupín aplikovať na ložiská najskôr 5 – 10 % kyselinu salicylovú vo vazeline, a potom použiť silne účinný LK. Stredne, silne a veľmi silne účinné kortikosteroidy v kombinácii s 2–3 % kyselinou salicylovou v masťach a krémoch sú určené na liečbu ložísk na voľnej koži. V roztokoch sa používajú pri liečbe prejavov v štici alebo silne ochlpených lokalitách. Vzhľadom k vysokej účinnosti by nemali byť aplikované do intertriginózných lokalizácií, na tvár a perigenitálne, u malých detí a tehotných žien. Taktiež nesmú byť aplikované na sliznice, okolo očí ani na prsné bradavky u dojčiacich žien. Slabo účinný prednizolón

v kombinácii s 0,4 % kyselinou salicylovou (prípravok Alpicort) je indikovaný aj na liečbu alopecie, je možné ho používať u detí od 3 rokov. Alpicort F obsahujúci navyše estradiol je indikovaný predovšetkým pri androgenetickej alopecii žien (2). Maximálna plazmatická koncentrácia kyseliny salicylovej, po aplikácii na kožu, sa dosiahne za 6–12 hodín. Pretože 50–80 % salicylátov sa viaže na albumín, sú u pacientov s hypoalbuminémiou koncentrácie voľných salicylátov v sére prechodne zvýšené. U dospelého človeka vyvolá 1 g topicky aplikovaného prípravku 6 % kyseliny salicylovej zvýšenie koncentrácie salicylátov v sére len na 5 mg/l. Prahové hladiny toxicity sú 300–500 mg/l. U detí môžu salicyláty dosiahnuť vyšších sérových koncentrácií, a preto je u nich väčšie riziko vývoja salicylizmu. U pacientov alergických na salicyláty sa môže objaviť urtika, erytéma multiforme a anafylaktická reakcia. Lokálna aplikácia môže vyvolať lokálne podráždenie, akútny zápal a pri použití vysokých koncentrácií kyseliny salicylovej i ulcerácie. Zvláštnu pozornosť treba venovať použitiu kyseliny salicylovej na končatiny u diabetikov s ochorením periférnych ciev (1).

Močovina (urea) je fyziologickou súčasťou potu a rohovitej vrstvy epidermis, ovplyvňuje väzbu vody na intracelulárne proteíny. Hydratáciou a zmäkčením rohovitej vrstvy epidermis urýchľuje penetráciu účinnej látky do hlbších vrstiev epidermis, a tým zvyšuje účinnosť a znižuje spotrebu LK. Ako zvlhčujúci a zmäkčujúci prostriedok sa močovina používa v koncentráciách 2–20 % v krémoch a lotiách. Urea nesesenzibilizuje a jej koncentrácia v prípravku s LK je volená tak, aby nevyvolávala iritačné účinky na kožu. U nás registrovaný LK s ureou (Batacorton U, krém a masťový krém) je indikovaný predovšetkým na liečbu torpidných ložísk psoriázy, lichenu a pri neurodermitide (1, 2).

Kontraindikácie

K absolútnym kontraindikáciám použitia lokálnych kortikosteroidov patria:

- precitlivenosť na kortikosteroid alebo jeho vehikulum,
- tuberkulózne alebo syfilitické kožné infekcie,
- vírusové infekcie kože (herpes simplex, herpes zoster, varicella),
- parazitárne choroby (svrab),
- pyodermie,
- impetiginizované dermatózy,
- mykotické kožné infekcie (kandidázy, tiney),
- periorálna dermatitída,
- rosacea a akné.

Silne účinné LK III. a IV. skupiny sa neodporúčajú používať u kojencov (deti do 1 roku), u tehotných a dojčiacich žien, na väčšie plochy kože po dobu dlhšie ako 2 týždne, na tvár, do intertriginózných oblastí,

na viečka, atrofickú kožu, na prejavy perianálneho a perigenitálneho ekzému, ekzému v okolí bercových vredov, pri prurite a plienkovej dermatitide (2).

Použitie lokálnych kortikosteroidov v pediatrii

Na dodržiavanie prísnych bezpečnostných kritérií je obzvlášť potrebné dbať u detí, pretože v primárnej klinickej starostlivosti sa kortikosteroidy stále používajú aj nevhodne. Zabúda sa nielen na ich nežiaduce účinky, ale aj na ľahšie vstrebávanie jemnejšou kožou dieťaťa, nakoľko bariérová funkcia epidermis u kojencov do 6 mesiacov nie je plne vyvinutá. Pri dlhšie trvajúcej aplikácii tiež na možnosť negatívneho ovplyvnenia činnosti kôry nadobličiek ako i na riziko spomalenia rastu dieťaťa. Z týchto dôvodov je u detí do 3 mesiacov snaha zaobišť sa bez ich aplikácie, v nevyhnutných prípadoch sa dáva prednosť nehalogenovaným LK. Liečba začína LK s nízkou potenciou a až po neúspechu sa prechádza na silnejšie účinné LK. Opatrnosť vyžadujú miesta s tenkou epidermis (očné viečka, genitálie), intertriginózne lokalizácie, plienková oblasť a štica. Veľkosť aplikáčnej plochy musí byť starostlivo zvážená. Je potrebné poučiť rodičov o výhodách a rizikách liečby a o správnom spôsobe použitia. Okluzívna technika ošetrovania kortikosteroidmi u detí sa neodporúča (5, 6).

K častým chybám preskripcie patrí neodôvodnené podávanie silne účinných LK kojencom, neudávanie frekvencie a dĺžky aplikácie. Za chybné sa považuje aj riedenie prípravkov základným krémom a súčasné podávanie dvoch kortikosteroidov (7).

Najbežnejším celosvetovo sa vyskytujúcim pediatrickým chronickým zápalovým ochorením je atopická dermatitída (AD). Jej výskyt celosvetovo narastá, morbidita a vynaložené náklady pri AD sú porovnateľné s inými chronickými ochoreniami. LK sú liečivami prvej línie. Napríklad v USA medzi rokmi 1997 až 2000 boli LK predpísané u 34 % pacientov, v rokoch 2001 až 2004 bol zaznamenaný pokles na 25 % (8, 9).

Bezpečnosť liečby lokálnymi kortikosteroidmi

Nežiaduce účinky lokálnych kortikosteroidov

Výskyt NÚ závisí nielen na farmakologickej aktivite určitého LK, jeho koncentracii a farmakokinetických vlastnostiach celého prípravku s ohľadom na galenickú formu, ale i na spôsobe a frekvencii aplikácií za deň, na množstve, dávke, celkovej dobe liečby, lokalizácii, veku pacienta a fáze ochorenia (6). Pri výbere kortikosteroidného externa je dôležité poznať aj vlastnosti vehikula, ktoré môžu výrazne ovplyvniť nielen účinnosť ale aj výskyt NÚ. Ich frekvenciu možno znížiť aj používaním vhodných terapeutických

Obrázok 3. Periorálna dermatitída.



schém, napríklad intermitentné dávkovanie, ktoré rešpektuje biologické rytmy. Po aplikácii glukokortikoidov na pokožku sa prejavujú hlavne nežiaduce účinky typu A (Augmented), ktoré vyplývajú zo základného mechanizmu účinku a sú dávkovo závislé a predvídateľné. Častejšie vznikajú po silných fluorovaných kortikosteroidoch (10).

Častým NÚ pri používaní halogenovaných či dihalogenovaných kortikosteroidných prípravkov na tvár u detí je periorálna dermatitída (obrázok 1). Je príkladom NÚ, pre ktorý je potrebné vždy zvážiť a prípadne vylúčiť takúto terapiu, hlavne pri banálnych dermatózach, ktoré je možné liečiť iným spôsobom.

Nežiaduce účinky lokálnych kortikosteroidov možno rozdeliť do troch kategórií (6, 9, 10, 11, 12):

- **kožné:** atrofia epidermis, ireverzibilné strie, angiektázie, petéchie, hypertrichóza, periorálna dermatitída, erytrózy až steroidná rosacea, milia, presuny pigmentu, znížené hojenie rán, sekundárne kožné infekcie, granuloma gluteale infantum,
- **celkové:** predovšetkým supresia os hypotalamus-hypofýza-nadobličky,
- **farmakologické:** tachyfyloxia, rebound fenomén.

Základné odporúčania pri liečbe

lokálnymi kortikosteroidmi

Medzi základné odporúčania liečby s LK, ktoré vedú k bezpečnej terapii pacienta patria (2–6, 9–15):

- Overenie si správnosti diagnózy a primeranosti terapie.
- Predpísané LK by nemali byť silnejšie než je nevyhnutne nutné, pokiaľ je odpoveď na terapiu nedostatočná, ich sila môže byť vždy zvýšená.
- Ambulantnému pacientovi predpisovať len nevyhnutne potrebné množstvá liečiva.
- Silne a veľmi silne účinné LK používať len pri rezistentných prípadoch, neaplikovať ich na tvár alebo do miest s tenkou kožou s výnimkou prednikarbátu alebo mometazon furoátu.
- Nikdy neukončiť liečbu silne účinnými LK náhle.

• Po aplikácii väčšiny LK sa klinické zlepšenie dostaví za 1–2 týždne, po zlepšení by si mal pacient od ich aplikácie odvykať a začať používať menej silné kortikosteroidy, nesteroidné liečivá, alebo topické prípravky bez obsahu kortikosteroidu.

• Je potrebné vyhnúť sa ich aplikácii na nepostihnutú – zdravú kožu.

• Aplikovať len také množstvo LK, ktoré je potrebné k potlačeniu klinických prejavov. Pri kortikosteroidoch v obvyklej koncentrácii je najvyššie denné doporučené množstvo masti, krému alebo gélu pre aplikáciu: na trup 3–6 g, na hlavu s výnimkou štie 1–2 g, na horné končatiny 1–2 g, na dolné končatiny 3–6 g, na celé telo 15–30 g. Denné doporučené množstvo roztoku alebo emulzie je pre aplikáciu do štie 1–2 ml, na ostatné ochlpené miesta až 5 ml.

• Aplikovať 1–2 krát denne (v prípade slabých účinných LK i viackrát denne), po odznení akútnych príznakov je výhodné ich aplikovať intermitentne.

• Je potrebné počítať s možnosťou vzniku rezistencie, rozvojom tachyfyliaxie a vzniku rebound fenoménu.

• Použitie okluzívneho obväzu síce zvyšuje klinickú účinnosť avšak jeho odporúčanie je treba dobre zvážiť a u veľmi silných účinných LK ho pre výrazné riziko systémových NÚ nepoužívať.

• Je potrebné počítať s rizikom systémových NÚ.

• Voľba správneho vehikula (liekovej formy) je často hlavným faktorom úspechu terapie.

• Masti a masťné krémy sú vhodné pre aplikáciu na hyperkeratotické lichenifikované postihnutia,

krémy na akútne, subakútne alebo chronické postihnutia, roztoky, emulzie či gély do štie alebo na ochlpené časti tela.

• Doba liečby s veľmi silnými účinnými LK by nemala presiahnuť 3 týždne, pri ostatných skupinách musia byť pre terapiu dlhšia ako 3 týždne závažné dôvody. Len slabé účinné LK možno aplikovať až 12 týždňov.

• Kombinované prípravky obsahujúce antiseptiká, antibiotiká a antimykotiká sú účinnejšie pri sekundárne infikovaných dermatózach a pri chorobách lokalizovaných v kožných záhyboch (psoriáza, atopický ekzém) než kortikosteroidy samotné. Kombinácia LK s kyselinou salicylovou je vhodná na liečbu hyperproliferatívnych ochorení napríklad u psoriázy alebo verukózneho lichenu.

• K optimalizácii terapie prispieva aj redukcia počtu aplikácií. Pri akútnych dermatózach sa doporučuje dávkovať LK spočiatku 3x denne a pri prvých prejavoch zlepšenia počet aplikácií znižovať na 1x denne. Bolo dokázané, že aplikácia 3x denne je optimálnejšia len prvý deň liečby, v ďalších dňoch je odpoveď nižšia zrejme v dôsledku tachyfyliaxie. Pri chronických dermatózach sa obvykle odporúča aplikácia LK 2x denne, rovnaký liečebný účinok je však možné dosiahnuť aplikáciou silných účinných LK len 1x denne. Pri chronických dermatózach s hyperkeratózou depotná funkcia epidermis umožňuje postupné uvoľňovanie kortikosteroidu, čím sa liečebný účinok predlžuje. V prípadoch, kedy je žiaduci pre-

važne protizápalový účinok (ochorenia zo skupiny ekzém-dermatitída), je vhodná aplikácia LK počas dňa. V prípade potreby znížiť zvýšenú proliferáciu epidermis – u psoriázy, je vhodná aplikácia LK vo večerných hodinách (13). Intervalová liečba je vhodná u dermatóz, ktoré vyžadujú opakovanú aplikáciu LK v krátko po sebe nasledujúcich intervaloch, napríklad atopický ekzém alebo psoriáza. Takýto spôsob liečby znižuje možnosť tachyfyliaxie a využíva depotnú a bariérovú funkciu epidermis (5). Najčastejšie sa odporúča, aby po 3–4 dennej aplikácii LK nasledovala trojdenná aplikácia topického prípravku bez kortikosteroidu, a to buď vehikula steroidného prípravku, alebo iný indiferentný prípravok.

• Riedenie originálnych, hromadne pripravovaných prípravkov inými masťovými základmi je nevhodné a neprípustné.

• Pacient, u detí rodičia, ale i zdravotnícki pracovníci by mali byť dôkladne poučení o správnej aplikácii LK, ako aj o prípadných rizikách spojených s ich liečbou.

• Terapia lokálnymi kortikosteroidmi by mala byť usmerňovaná špecialistami, najmä z odboru dermatovenerológie. Kategorizácia liekov platná v SR presne stanovuje preskripčné obmedzenia.

PharmDr. Vlasta Kákošová

Nemocničná lekáreň, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou
Limbová 1, 833 40 Bratislava
e-mail: kakosova@dfnsp.sk

Literatúra

1. Katzung BG. Základná a klinická farmakológia. Praha: Nakl. H&H, 2006: 852–870.
2. Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 2. Rozdělení lokálních kortikosteroidů v ČR podle terapeutické účinnosti. Klin Farmakol Farm 2007; 1: 36–41.
3. Benáková N. Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. Interní Med 2007; 5: 240–246.
4. Semrádová V. Lokální kortikosteroidy v léčbě psoriázy. Referátový výběr z dermatologie. Praha: Czechopress Agency, 2005; spec. II/05: 3–8.
5. Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 1. Možnosti léčby kožních chorob kortikosteroidními externy. Klin Farmakol Farm 2006; 4: 202–210.
6. Benáková N. Ekzémy a dermatitidy v lékařské praxi. Farmakoterapie pro praxi, Sv.10, Praha: Maxdorf, 2006: 125 s.
7. Al Khaja KAJ, Damanhori AHH, Al-Ansari TM, Sequeira RP. Topical corticosteroids in infants: prescribing pattern and prescribing errors in Bahrain. Pharm World Sci 2007; 29: 395–399.

8. Horii KA, Simon SD, Liu DY, Sharma V. Atopic dermatitis in the United States, 1997–2004: Visit trends, patient and provider characteristics, and prescribing patterns. Pediatrics 2007; 120 (3): E527–E534.
9. Machovcová A. Péče o kůži u atopické dermatitidy. Pediatr. pro Praxi 2007; 2: 100–105.
10. Kříška M a kol. Riziko liekov v medicínskej praxi. Bratislava: SAP - Slovak Academic Press, 2000: 474 s.
11. Jautová J. Liečivá kože. V: Základná farmakológia a farmakoterapia. Košice: Equilibria, 2006: 206–217.
12. Hercogová J. Farmakoterapie psoriázy. Remedia 2006; 4: 408–411.
13. Smeradová V. Léčba zevními kortikosteroidy – věda i umění. Čs Derm 1997; 72: 27–32.
14. Junášek M. Seboroická dermatitída. Pediatr. pro Praxi 2006; 5: 250–256.
15. Mikro-verzia automatizovaného informačného systému liečivých prípravkov (AISLP) (počítačová databáza). Verzia 4; 2007.