PŘEHLED LOKÁLNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ V DERMATOLOGII 1. MOŽNOSTI LÉČBY KOŽNÍCH CHOROB KORTIKOSTEROIDNÍMI EXTERNY

Marie Viktorinová
Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP, Olomouc

Článek uvádí přehled mechanizmu účinku lokálních kortikosteroidů, jejich farmakodynamické účinky, farmakokinetické vlastnosti, místní a systémové nežádoucí účinky.
Klíčová slova: kortikosteroidní externa, léčba, kožní choroby, nežádoucí účinky.

REVIEW OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS IN DERMATOLOGY 1.
POSSIBILITY OF THE TREATMENT SKIN DISEASES WITH CORTICOSTEROID PREPARATIONS
The article describes the mechanism of action of the topical corticosteroids, their pharmacodynamic effect, pharmacokinetic properties, local and systemic adverse effects.
Key words: topical corticosteroids, therapy, skin diseases, adverse effects.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 202–210

Úvod

Kortikosteroidní externa (KE), která se používají k léčbě různých zánětlivých a proliferativních dermatóz od 50. let minulého století, způsobila zásadní změnu v terapii kožních chorob. Podstatně snižují dobu léčby a současně zvyšují možnost léčit více pacientů ambulantně, což má význam nejen medicínský, ale také ekonomický. Na rozdíl od jiných protizánětlivých extern je nástup léčebného účinku rychlejší a léčba je pacienty lépe akceptována – přípravky se snadno aplikují, jsou stabilní, bezbarvé, nezapáchají a nešpiní oděv.

S rychlým vývojem nových, terapeuticky účinnějších preparátů a také s růstem poznatků o mechanizmech působení na buněčné úrovni, vysvětlujících nežádoucí účinky (NÚ) léčby, se postupně měnily i názory na indikace, způsob aplikace i dávkování. Výběr vhodného přípravku pro určitého pacienta vyžaduje znalost klasifikace KE podle intenzity účinku, jejich farmakologických vlastností i rizik NÚ s ohledem na léčenou dermatózu, aktuální stav kůže, lokalizaci choroby i věk pacienta. Pro racionální léčbu je stejně důležitý výběr vhodného přípravku nejen podle účinné látky, ale také výběr vhodné lékové formy. Nežádoucí účinky KE jsou všeobecně známé, lze se jim vyhnout volbou vhodného přípravku pro konkrétního pacienta, dodržováním kontraindikací a řádným poučením pacienta o způsobu aplikace, dávkování a době léčby (8, 13, 34, 43).

Mechanizmus účinku

Kortikosteroidy difundují přes plazmatickou membránu do nitra buněk a váží se na kortikosteroidní receptorový protein, který se nachází v cytoplazmě téměř všech buněk a je schopen vázat molekuly rozpustné v tucích. Vlastní receptor pro steroidy je tvořen základní jednotkou, která je stabilizovaná vazbou se dvěma molekulami proteinu teplotního šoku (heat shock protein 90 kDa-hsp 90) a jednou molekulou imunofylinu p59. Tento komplex je dále stabilizován modulátorem nebo kovem s nízkou molekulovou hmotností. Hsp 90 působí jako molekulový chaperon (průvodce), který brání neobsazenému kortikosteroidnímu receptoru v přestupu do jádra. Po vazbě steroidu na receptor se hsp odlučuje, čímž se odhalí aktivní místo. Aktivovaný komplex receptor-glukokortikoid potom proniká z cytoplazmy přes jadernou membránu do jádra a váže se na specifické responzivní struktury DNA, označované jako glucocorticoid-responsive-elements (GRE). Tím dochází k ovlivnění transkripce a v důsledku toho syntéze proteinů citlivých na glukokortikoidy – lipokortinu, který tlumí uvolňování metabolitů kyseliny arachidonové (prostaglandinů, leukotrienů, tromboxanů a tvorbu faktoru aktivujícího trombocyty) a vazokortinu, jehož syntéza se po kortikosteroidní léčbě zvyšuje, což vede ke snížení permeability cév v zánětlivém ložisku (20, 43).

Kortikosteroidní receptory mohou stimulovat nebo inhibovat genovou transkripci přímo nebo prostřednictvím regulace aktivity transkripčních faktorů AP-1 (aktivační protein 1) a NFκB (nuclear factor-κB) aj. Tímto mechanizmem je potlačena exprese řady genů, např. genů pro tvorbu prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 a IL-8, TNF-α (tumor necrosis factor-α), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), cyklooxygenázy II. typu, kolagenázy (36, 43).

Novější studie naznačují, že kortikosteroidy tlumí expresi cytokinů nepřímo změnou rovnováhy mezi poměrem pomocných lymfocytů Th1/Th2. Kortikosteroidy podporují tvorbu protizánětlivých cytokinů produkovaných Th2 lymfocyty, což může vést k útlumu tvorby prozánětlivých cytokinů produkovaných Th1 lymfocyty a ukazuje také na jejich antiproliferativní účinek (2).

Intenzita účinku kortikosteroidů je ovlivňována vazebnou afinitou steroidní molekuly ke steroidnímu receptoru. Receptorová afinita se zvyšuje esterifikací na pozici 17α (vede ke zvýšení rozpustnosti steroidní molekuly v lipidech) a halogenací, zatímco esterifikace na pozici 21 receptorovou aktivitu snižuje. Studie struktury vazby kortikosteroidu na receptor ukazují, že čím je vazba pevnější, tím je vyšší terapeutický efekt. Podle těchto studií je relativní vazebná schopnost pro:

- hydrocortison acetat 0,5
- prednisolon 2
- triamcinolon 6
- triamcinolon acetonid 75
- dexamethason 100
- fluocinolon acetonid 281.

Vysoká vazebná kapacita molekuly kortikosteroidů však na druhé straně vede ke kompletní nebo částečné blokádě těch reakcí, které vedou k jejich odbourávání (34). Počet receptorů pro kortikosteroidy se na určitých kožních lokalitách značně liší, např. v obličeji připadá na jeden keratinocyt 3 200, na předkožce bylo prokázáno 5 133 receptorů, na

břiše jen 294. V epidermis je udáván až desetkrát vyšší počet receptorů než v dermis (29). Různý počet receptorů na určitých kožních lokalitách, současně s různou vazebnou kapacitou jednotlivých KE, se může podílet nejen na výsledném léčebném účinku, ale také na výskytu NÚ léčby. Ty se mnohem častěji vyskytují na lokalitách s vysokým počtem receptorů pro kortikosteroidy.

Farmakodynamické účinky

Léčebný účinek KE spočívá v jejich aktivitě protizánětlivé (antiexsudativní), včetně složky cévní (vazokonstrikční) a imunosupresivní a aktivitě antimitotické.

1. Protizánětlivý účinek

Protizánětlivá aktivita kortikosteroidů je nespecifická – v místě aplikace tlumí akutní i chronické zánětlivé dermatózy bez ohledu na to, zda vyvolávající agens je mechanické, chemické, mikrobiální nebo imunologické (15, 26). Protizánětlivý účinek se projeví útlumem tvorby, uvolňování a aktivity mediátorů zánětu – histaminu, kininů, lysozomálních enzymů, tvorby prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů a snížením infiltrace eozinofily, mastocyty a T lymfocyty v poškozené tkáni (36, 43). Primární protizánětlivý účinek spočívá zřejmě v potlačení adherence polymorfonukleárních leukocytů, monocytů a eozinofilů ke kapilární stěně a následné akumulace těchto buněk v postižené tkáni snížením tvorby adhezívních molekul i buněčných chemoatraktantů. K tomu přispívá i vazokonstrikční aktivita kortikosteroidů, a z toho plynoucí snížená permeabilita kožních cév postižené oblasti. To se klinicky projeví zmenšením edému a snížením intenzity subjektivních příznaků, tj. svědění nebo bolesti (26).

Mechanizmus **imunosupresivního účinku** kortikosteroidů spočívá v potlačení reakce časného typu, ve snížení tvorby imunokomplexů a potlačení jejich precipitace ve stěně kožních cév, a také v potlačení na buňkách závislé pozdní imunitní odpovědi. Na Langerhansových buňkách epidermis dochází k selektivní redukci imunologicky důležitých receptorů pro antigeny, čímž je snížena aktivita T lymfocytů závislých na Langerhansových buňkách a potlačena imunitní odpověď u kontaktního alergického ekzému (27).

S imunosupresivním účinkem souvisí i **snížení obranyschopnosti** proti bakteriální, virové a mykotické infekci. Kortikosteroidy potlačují zánětlivou odpověď na infekci a vazokonstrikce snižuje mobilizaci obranných mechanizmů, což se klinicky projeví maskováním infekce, která je pak obtížně diagnostikovatelná. Zvýšená hydratace stratum corneum vlivem vehikula a také snížená samočisticí schopnost kůže v důsledku antiproliferativního efektu kortikosteroidů jsou predisponujícím faktorem pro uplatnění virulence četných mikroorganizmů, především kvasinek a vláknitých hub. Podobně podporují kolonizaci kůže různými bakteriemi, např. *Pseudomonas aeruginosa* (15, 27).

2. Antimitotický (antiproliferativní) účinek

Spočívá v útlumu mitotické aktivity a syntézy DNA keratinocytů, fibroblastů i buněk tukové tkáně. Výrazný antiproliferativní účinek vykazují silně účinná KE, která se používají především k léčbě pacientů s psoriázou, u nichž je mitotická aktivita epidermis (epidermopoeza) urychlena 4–8krát. Přitom antimitotický efekt KE byl prokázán nejen po úspěšné zevní léčbě psoriázy (tzn. zmenšení tloušťky epidermis, normalizace keratinizace, vymizení parakeratózy, obnovení granulární vrstvy, a také zmenšení průměru kapilár v papilární vrstvě dermis a redukce perivaskulárního infiltrátu), ale také na nepostižené kůži těchto pacientů a na normální nepostižené kůži předloktí zdravých dobrovolníků (16). Po dlouhodobé léčbě KE dochází také k útlumu pigmentace kůže, avšak blokáda tvorby pigmentu je neúplná (vždy zůstávají některé melanocyty zachovány) a přechodná – po přerušení léčby se pigmentace obnoví.

Zásah KE do tvorby kolagenu se projeví redukcí počtu fibroblastů se současným snížením tvorby kolagenu alterací transkripčních dějů v buněčném jádře fibroblastu. Zjištěn byl také pokles aktivity 4-hydroxylázy, klíčového enzymu posttranslačních přeměn AK řetězců před vznikem tropokolagenu. Současně je vlivem katabolického účinku kortikosteroidů zvýšena keratolýza (23). Bylo také prokázáno, že účinek KE na aktivitu fibroblastů závisí na chemické struktuře KE a také na délce aplikace, tj. celkové dávce. Fluorovaná KE vykazují obecně větší aktivitu na metabolizmus fibroblastů. Slabě účinné nefluorované přípravky typu hydrocortisonu tento účinek nemají (26, 27).

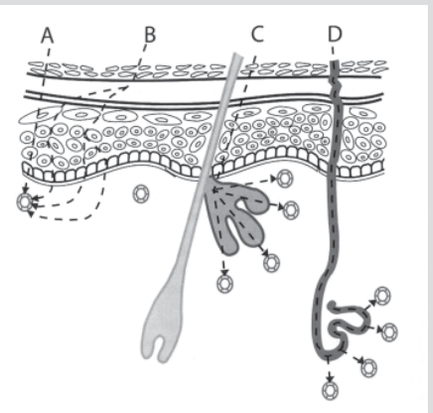
Farmakokinetika

Základní podmínkou léčebného účinku kortikosteroidních přípravků je jejich uvolnění z vehikula a penetrace přes rohovou vrstvu epidermis k živým keratinocytům, kde se mohou navázat na kortikosteroidní receptory a uplatnit své farmakologické vlastnosti. V další fázi potom kortikosteroidy penetrují do koria a přes kožní lymfatické cévy do krevního oběhu, kde jsou metabolizovány stejně jako kortikosteroidy po systémové aplikaci.

1. Penetrace kůží a absorpce

Perkutánní penetrace je ovlivněna velkým množstvím proměnlivých faktorů jak ze strany KE, tak současně dalšími faktory, které ovlivňují aktuální stav kůže určitého subjektu, který je léčen. Primárně je závislá na tloušťce a architektuře rohové vrstvy epidermis, která určuje propustnost kůže pro kortikosteroidní sloučeniny, protože absorpce přes mazové a potní žlázy je zanedbatelná. Penetrace přes rohovou vrstvu epidermis se uskutečňuje intercelulárními prostorami nebo transcelulárně (obrázek 1). Intercelulární prostory mezi keratinocyty stratum corneum obsahují směs lipidů a hygroskopických látek, a tím zprostředkovávají možnost penetrace jak pro lipofilní, tak i pro hydrofilní substance. Transcelulární penetrace se řídí fyzikálními zákony difuze biologickými membránami, přitom difuzní konstanta je v rohové vrstvě 100krát nižší než ve stratum spinosum a basale. Proto dochází ke hromadění kortikosteroidů v rohové vrstvě epidermis – **depotní funkce epidermis** (38).

Obrázek 1. Mechanizmy resorpce zevních léčiv a kosmetik (dle 44)



A – průnik transcelulární (transepidermální)
B – průnik intercelulární (transepidermální)
C – průnik transfolikulární a mazovými žlázami
D – průnik transglandulární (vývody potních žláz)
Tento obrázek je uveden se souhlasem autora – prof. MUDr. Jiří Záhejský, DrSc.

Perkutánní penetrace je závislá na chemické struktuře a fyzikálních vlastnostech kortikosteroidní molekuly, na vehikulu a pomocných látkách, které určují galenickou formu KE, a také na způsobu aplikace na kůži. Kortikosteroidy rozpustné ve vodě (např. hydrocortison) pronikají do rohové vrstvy rychle, ale protože zde nemohou být metabolizovány, difundují do hlubších vrstev epidermis. Penetrace do keratinocytů hlubších vrstev epidermis je naopak rychlejší pro lipofilní fluorované kortikosteroidní sloučeniny (fluocinolon, triamcinolon), které mají vysokou vazebnou kapacitu pro kortikosteroidní receptory, a proto jsou také terapeuticky účinnější (17).

Kinetika uvolňování kortikosteroidu z vehikula závisí na **galenickém zpracování**. Vehikulum a stabilita kortikosteroidu v lékovém základě výrazně ovlivňuje penetraci a z toho plynoucí terapeutickou účinnost, ale také NÚ léčby. Optimální vehikulum zajišťuje dobrou rozpustnost kortikosteroidu i jeho

uvolňování, a tím schopnost penetrovat do hlubších vrstev epidermis. Penetraci zvyšují také **přídatné povrchově aktivní látky** (alkoholy, tenzidy, emulgátory) svým účinkem na lipoidní části buněčných membrán. Výrazné zvýšení penetrace vyvolává propylenglykol, dimethylsulfoxid, urea nebo kyselina salicylová a také okluze (25, 31, 38). Zvýšená penetrace KE však nezaručuje jeho vyšší terapeutickou účinnost. Hydrocortison penetruje lépe než fluocinolon, který má výrazně vyšší klinický efekt. Léčebný účinek KE zřejmě určuje jeho vyšší afinita ke kortikosteroidním receptorům v kůži, tzn. vyšší terapeutický účinek nekoreluje s větším počtem molekul kortikosteroidu, ale s větším účinkem těch, které byly absorbovány (25).

Kromě vlastností KE ovlivňují absorpci faktory ze strany pacienta. V prvé řadě je to **aktuální stav kůže**. Již první farmakokinetické studie s hydrocortisonem prokázaly, že z nepoškozené kůže předloktí je resorbováno velmi malé množství – z každého aplikovaného jednoho gramu kortikosteroidu zůstává přibližně 990 mg (99 %) v epidermis. Při zeslabené nebo porušené rohové vrstvě, při hyperémii a zvýšené kožní teplotě u zánětlivých kožních chorob, a také při použití okluze dochází k vzestupu penetrace a resorpce pro kortikosteroidy. V podstatě platí, že čím je kožní bariéra více poškozená, tím je účinek kortikosteroidu vyšší, vzhledem ke zlepšení možnosti penetrace. Po stripingu – odstranění rohové vrstvy epidermis lepící páskou – stoupá penetrace 3krát. Jakmile se kortikosteroid dostane do koria, dochází k rychlé resorpci do krevního oběhu, biotransformaci a eliminaci z organizmu (25).

Tabulka 1. Rozdíly v regionální penetraci hydrocortisonu (10)

palmární plocha předloktí	1,00×
dorzální plocha předloktí	1,10×
plosky	0,14×
zevní kotník	0,42×
dlaně	0,83×
záda	1,70×
ovlasená část hlavy	3,50×
axila	3,60×
čelo	6,00×
úhel čelisti	13,00×
skrotum	42,00×

Věk nemocných má při penetraci kortikosteroidů nezanedbatelný význam. Bariérová funkce epidermis kojenců do 6 měsíců není plně vyvinuta, proto by se v tomto věku měly používat jen přípravky s nízkou účinností. U malých dětí hraje důležitou roli zvýšená hydratace, relativně menší tloušťka epidermis, a také velká plocha kůže ve vztahu k hmotnosti těla (26). Také u starých lidí se senilní atrofií kůže je perkutánní penetrace a následná resorpce zvýšená (27). Pro klinickou praxi z toho plyne, že u dětí a starých lidí by se měla používat silně účinná KE jen v omezeném rozsahu a po krátkou dobu do 2 týdnů. U dětí by nemělo být aplikováno více než 10 g silně účinného přípravku během jednoho týdne (12).

Vliv **pohlaví** je méně významný. Tloušťka epidermis u žen a mužů je rozdílná, u žen bývá tenčí, proto je u nich perkutánní penetrace vyšší než u mužů. U gravidních žen i žen plánujících těhotenství se nedoporučují podávat silně účinná KE na plochy větší než 20 % povrchu těla (u velmi silně účinných nad 5 %), v množství větším než 2 g přípravku během 24 h, po dobu delší než 2 týdny, vzhledem k riziku resorpce a potenciálnímu ohrožení plodu (9). K tomuto problému však neexistují žádné kontrolované klinické studie. Používání KE se doporučuje omezit do 12. týdne gravidity (45).

V penetraci a resorpci kortikosteroidů do krevního oběhu jsou velké interindividuální rozdíly, a také rozdíly mezi různými anatomickými lokalitami. **Regionální rozdíly** v penetraci uvedené v tabulce 1 jsou vztahovány ke zdravé kůži palmární plochy předloktí (1×), kde byla prokázána systémová resorpce průměrně 1 % z celkového množství aplikovaného hydrocortisonu (10). Při srovnání celkové resorpce měřené procentem aplikovaného kortikosteroidu bylo prokázáno, že fluocinolon acetonid a dexamethason penetrují zdravou kůží méně než hydrocortison acetat (25).

Mezi riziková místa s nejtenčí tloušťkou epidermis a vysokou penetrací patří oční víčka, krk, intertriginózní lokalizace (axily, třísla, u žen pod prsy, genitální oblast), obličej, loketní a podkolenní ohbí. V těchto lokalitách je také relativně vysoké riziko vzniku místních NÚ po dlouhodobé aplikaci silně nebo velmi silně účinných KE. Z nepoškozené kůže dlaní a plosek je absorpce zanedbatelná, nízká je také v extenzorových oblastech loktů a kolen (27).

2. Biologická dostupnost

Biologická dostupnost různých kortikosteroidů po jejich uvolnění z různých lékových forem, a také jejich eliminace je značně variabilní. Podobně jako při systémové aplikaci léku lze k jejímu stanovení použít plochu pod křivkou (AUC), v případě externě aplikovaných kortikosteroidů je to plocha vytvořená výsledky opakovaných odečtení výbledového testu. Princip výbledového testu vychází z farmakodynamického účinku KE, tj. z jejich schopnosti vyvolat vazokonstrikci povrchových kožních cév po aplikaci na arteficiálně nezměněnou kůži. Tímto způsobem je možné hodnotit perkutánní absorpci ve vztahu k účinné látce, její koncentraci i k použitému vehikulu. KE různého složení a koncentrace se aplikují na zdravou kůži předloktí a sleduje se intenzita a rozsah výbledu v místě jejich aplikace, hodnocená opakovaně v určených časových intervalech, podle předem dané stupnice, tj. skóre.

Studie týkající se lokálních kortikosteroidů nejsou četné. V tabulce 2 jsou uvedeny výsledky dvojitě slepé randomizované studie v souboru 10 zdravých osob po aplikaci stejného množství přípravků registrovaných ve Velké Británii (14). Hodnocené přípravky byly: Adcortyl 0,1 % mast (triamcinolon acetonid), Betnovate 0,1 % mast (betamethason valerat), Dermovate 0,05 % mast (clobetasol propionat), Synalar 0,025 % mast (fluocinolon acetonid) a Synalar forte 0,2 % krém (fluocinolon acetonid). Z tabulky je zřejmé, že přípravek Synalar je ve všech sledovaných parametrech srovnatelný s přípravkem Betnovate, s výjimkou doby dosažení maximálního skóre. Nástup účinku přípravku Synalar byl ze všech sledovaných preparátů nejpomalejší. Srovnání přípravků Synalar a Synalar forte ukázalo signifikantně vyšší skóre odečtené za 7 h, maximální skóre a AUC u silnější koncentrace fluocinolon acetonidu. Při srovnání přípravků Synalar a Synalar forte s přípravkem Dermovate se ukázalo, že tento nejsilněji účinný kortikosteroidní přípravek měl ve všech sledovaných parametrech signifikantně vyšší účinnost, s výjimkou doby k dosažení maximálního skóre, kdy byl statisticky neodlišitelný od přípravku Synalar forte krém.

Pro zevní léčbu kortikosteroidy je důležitá **depotní funkce epidermis**, poprvé popsaná v 60. letech minulého století. Příčinou je akumulace kortikosteroidu v rohové vrstvě epidermis, která v pod-

Tabulka 2. Farmakokinetická studie výbledového testu 5 komerčních kortikosteroidních extern (podle 14)

Parametry	Adcortyl	Betnovate	Dermovate	Synalar	Synalar forte	Významnost
skóre odečtené za 7 h	1,0	4,6	9,2	4,1	6,8	Synalar = Betnovate; Synalar < Synalar forte
maximální skóre	3,5	7,4	10,3	7,2	8,7	Synalar = Betnovate; Synalar < Synalar forte
plocha pod křivkou AUC_{7-25h} (procento celk. skóre x h)	37	91	142	98	119	Synalar = Betnovate Synalar < Synalar forte
doba dosažení max. skóre t_{max} (h)	12,8	12,3	10,9	14,7	11,8	Synalar > (Adcortyl, Betnovate, Dermovate, Synalar forte)

Pozn. Maximální skóre, kterého mohl dosáhnout jeden pacient při odečtení výbledového testu bylo 12.

statě umožňuje jeho postupné uvolňování po předcházející aplikaci a tím biologickou dostupnost pro kortikosteroidní receptory v keratinocytech hlubších vrstev. Srovnání farmakokinetických vlastností komerčních přípravků Synalar krém a gel aplikovaných pod okluzí ukázalo, že gel má vyšší depotní účinek než krém (4).

S depotní funkcí epidermis však souvisejí i NÚ tohoto jevu – rebound fenomén (fenomén náhlého vysazení) a tachyfylaxe. Po náhlém přerušení léčby KE dochází zpravidla ke zhoršení dermatózy – **rebound fenomén**, který je obdobou přerušení celkové kortikosteroidní léčby. **Tachyfylaxe** je akutní tolerance k vyvolání výbledového efektu po aplikaci KE na kůži. Výbled po první aplikaci přetrvává několik hodin, po opakované několikadenní aplikaci kortikosteroidu na stejnou lokalitu k výbledu nedochází, avšak po určité době – refrakterní fáze, je účinek kortikosteroidu na cévy opět prokazatelný (41). Tento jev se vysvětluje obsazením příslušných buněčných receptorů kortikosteroidy, klinicky se projeví zeslabením terapeutické účinnosti KE po jejich několika týdenní aplikaci (12).

Tachyfylaxi lze využít ve strategii léčby, pro určení optimálního dávkování kortikosteroidního přípravku. Četné studie prokázaly, že aplikace určitého kortikosteroidu 3× denně může být účinnější než aplikace 1× denně, avšak aplikace 6x denně není terapeuticky účinnější než 3× denně. Při větším počtu aplikací denně stoupá riziko tachyfylaxe. U chronicky probíhajících dermatóz by měla být dostačující aplikace silně nebo velmi silně účinného KE 1× denně, protože kortikosteroidy se uvolňují z rezervoáru ve stratum corneum pomalu (12). Z těchto studií vzešly návrhy na různá schémata pro aplikaci KE (viz 2. část).

Poznatku, že zvýšená hydratace a teplota zvyšuje penetraci KE, se využívá např. u torpidních ložiskových dermatóz (psoriáza, lichen ruber) ve formě **okluzivní terapie** – překrytí ložiska ošetřeného KE nepropustnou polyetylénovou fólií. Okluzivní obvaz podle použitého přípravku zvyšuje penetraci až desetkrát, přitom kortikosteroidy aplikované pod okluzí lze v kůži prokázat ještě 8–14 dní po aplikaci. Podobný klinický efekt jako okluze má omezeně používaná metoda aplikace, kdy je kortikosteroidní přípravek přímo ve formě terapeutické náplasti (5), u nás tato léková forma není k dispozici.

3. Biotransformace a eliminace

Biotransformace zevně aplikovaného hydrocortisonu probíhá primárně v kůži, po resorpci do krevního oběhu v játrech, k vyloučení z organizmu dochází převážně ledvinami, v malém množství žlučí. Po resorpci soutěží zevně aplikovaný kortikosteroid o vazebná místa s endogenním hydrocortisonem, který se až z 90 % reverzibilně váže na plazmatické bílkoviny. Biologický poločas endogenního hydrocortisonu je 1,5 h (15, 17). Syntetické kortikosteroidy se váží na plazmatické bílkoviny méně než endogenní hydrocortison, proto větší množství volného kortikosteroidu, které zůstává v oběhu, může být příčinou systémových NÚ.

Fluorovaná KE a kortikosteroidy se substitucí na 17-hydroxylové skupině jsou rezistentní k tomu, aby byly metabolizovány v kůži. Proto opakovaná aplikace vede ke kumulaci v horních vrstvách epidermis, prolongovanému terapeutickému efektu, vzestupu místních NÚ i větší možnosti systémových účinků. Mezi u nás registrovaná fluorovaná KE se substitucí na 17-hydroxylové skupině patří betamethason dipropionat, betamethason valerat, clobetasol propionat, fluocinolon acetonid, fluticason propionat, halcinonid a triamcinolon acetonid (9). Protože se však rohová vrstva epidermis neustále olupuje, je zde deponovaný kortikosteroid postupně eliminován z organizmu také touto cestou. Avšak olupování horních vrstev epidermis je relativně pomalé, proto trvá asi 12 dní než se stratum corneum obnoví.

Z hlediska dobré terapeutické účinnosti a sníženého rizika NÚ jsou optimální kortikosteroidy, které jsou odbourávané hydrolytickými enzymy na neaktivní substance okamžitě po dosažení léčebného účinku. Tento požadavek splňují kortikosteroidy, které mají labilní esterovou vazbu a částečně se metabolizují již v kůži, proto je jejich poločas rozpadu kratší, např. u prednicarbatu 10 min a hydrocortison butyratu 90 min (34).

Po resorpci do krevního oběhu se kortikoidy váží se na bílkoviny plazmy a jsou metabolizovány v játrech. I když absolutní množství resorbovaných kortikosteroidů je velmi nízké, biologický poločas eliminace některých sloučenin je i za fyziologických okolností relativně dlouhý (např. triamcinolon acetonid 200 min, dexamethason 240 min) a ještě se prodlužuje při nedostatečné funkci jater a ledvin. Proto při dostatečném množství volného kortikosteroidu v plazmě může dojít zpětnou vazbou k útlumu funkce osy hypofýza – nadledviny s následným snížením hladiny endogenního kortisolu, ev. s klinickými projevy útlumu funkce nadledvin (26, 34). Předpokládá se však, že k normalizaci hladin endogenního kortisolu může za jistých okolností dojít již v průběhu úspěšné léčby, kdy se s obnovováním kožní bariéry snižuje perkutánní penetrace.

Ke sledování poměru účinnosti k systémové bezpečnosti KE slouží tzv. **terapeutický index**, který se vypočítává poměrem počtu pacientů se 75–100 % zlepšením dermatózy během 21 dnů léčby k počtu pacientů s útlumem osy hypofýza–nadledviny krát 100 (18). U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku systémových NÚ (viz výše) se doporučuje vyšetřit hladinu endogenního kortisolu v séru, volný kortisol v moči, ev. provést ACTH stimulační testy. V případě pozitivních nálezů je nutné léčbu ihned přerušit, redukovat počet aplikací nebo přejít na slabě účinné preparáty (9).

Studie zabývající se poměrem užitku k riziku aplikace silně účinných KE prokazují, že při respektování preskripce je systémový účinek této léčby u většiny ambulantních pacientů malý. Ze závěrů těchto studií vyplývají doporučení pro bezpečné používání lokálně aplikovaných kortikosteroidů z hlediska rizika systémové absorpce. Při léčbě bez okluze může dojít k systémovým NÚ ze zvýšené absorpce jen při aplikaci velkého množství přípravku na rozsáhlé plochy kůže. Exogenně aplikovaná KE přecházejí do mateřského mléka v nesignifikantním množství, obvykle méně než 1 % „mateřské dávky“. I když jde o velmi malé množství, dlouhodobé podávání silně účinných KE na velké plochy kůže matky může být riskantní. Znalosti tohoto problému jsou omezené, protože neexistují studie sledující riziko poškození dítěte (9).

4. Vliv vehikula na penetraci

Použité vehikulum a stabilita kortikosteroidů v lékovém základě výrazně ovlivňuje penetraci a z toho plynoucí terapeutickou účinnost i NÚ léčby (8, 12, 26, 44).

Vehikulem pro KE mohou být:

- masti (unguenta, oleomasti)
- oleokrémy (mastné krémy) – dvoufázové emulzní systémy typu v/o
- hydrokrémy (nemastné krémy) – dvoufázové emulzní systémy typu o/v
- lotiony emulzního typu o/v nebo v/o
- gely
- alkohol-vodné roztoky
- aerodisperze – pěny (spumae, foams) a spreje (aerosoly).

Masti po nanesení na kůži vytvářejí okluzivní vrstvu, která omezuje odpařování vody a odnímání tepla z povrchu kůže, proto dochází ke zvýšení teploty kožního povrchu a maceraci kůže. Nejsou smývatelné vodou. Z mastí se kortikosteroidy vstřebávají pomalu, ale penetrují do hlubších vrstev kůže. Doporučují se proto aplikovat na chronické hyperkeratoticko-skvamózní dermatózy, např. na chronické ekzémy a dermatitidy a chronické formy psoriázy. Nejsou vhodné pro aplikaci na velké plochy kůže a v teplých ročních obdobích, ani na dermatózy s akutnější zánětlivou složkou a zvýšenou produkcí mazu.

Mastné krémy se chovají v podstatě jako masti, promašťují kůži, jsou vhodné pro chronické a subakutní zánětlivé dermatózy.

Nemastné krémy obsahují velké množství vody, po nanesení na kůži nemastí a nemají oklu-

zivní účinek. Odpařováním vody z krému působí chladivě a protizánětlivě. Proto jsou vhodné pro akutní zánětlivé i lehce mokvající dermatózy (včetně seboroické dermatitidy), lze je aplikovat i do intertriginózních lokalizací.

Lotiony jsou tekuté emulze typu o/v nebo v/o obsahující málo tukových látek, větší množství emulgátorů a vody. Působí chladivě, jsou dobře smývatelné, nebrání odpařování vody, nemají žádný okluzivní efekt. Vhodné jsou pro léčbu akutních zánětlivých i mokvajících dermatóz, pro aplikaci na přechody kůže a sliznic, do intertriginózních lokalizací a do kštice.

Gely obsahují látky, které působením vody bobtnají, a proto se dobře se roztírají. Při kontaktu s povrchem kůže se rychle rozkládají a účinná látka se vstřebává podobně jako z vodných roztoků. Odpařování vody vede k ochlazování povrchu kůže. Kortikosteroidy v gelech jsou vhodné pro akutnější zánětlivé dermatózy a pro aplikaci do kštice. Po opakované aplikaci mohou způsobit odmaštění a přesušení kůže.

Alkohol-vodné roztoky jsou určeny k aplikaci do kštice a na lokality, kde není žádoucí aplikace mastných vehikul. Mají nadměrně vysoušecí a odmašťující účinek. Alkohol může primárně kůži dráždit, proto se nehodí k aplikaci na akutnější mokvající i nemokvající dermatózy. Roztoky s kortikosteroidy se aplikují zásadně jen na menší plochy, při jejich aplikaci do intertriginózních lokalizací je nutné zajistit odpaření alkoholové části roztoku.

Pěny jsou nemastné emulze typu o/v, kortikosteroidy se z nich dobře se vstřebávají, jsou vhodné pro aplikaci na ochlupená místa kožního povrchu a do intertriginózních lokalizací. **Spreje** jsou roztoky aplikované pomocí tlakové pumpičky, jejich účinek je povrchový, ale kortikosteroidy se z nich dobře vstřebávají. Jsou vhodné pro aplikaci na větší plochy kůže. V současné době není u nás registrován žádný kortikosteroid v aerodisperzní lékové formě pro aplikaci na kůži.

Nežádoucí účinky lokálních kortikosteroidů

Výskyt NÚ je závislý nejen na farmakologické aktivitě určitého kortikosteroidu, jeho koncentraci a farmakokinetických vlastnostech, ale také na způsobu aplikace, počtu ošetření denně, celkové době léčby, léčené lokalitě a věku pacienta. Častěji se vyskytují po aplikaci silně účinných fluorovaných kortikosteroidů, ale mohou vzniknout i při léčbě přípravky se slabou nebo střední účinností. Lze je rozdělit na místní, vznikající na léčené lokalitě a celkové (systémové), ke kterým dochází po resorpci kortikosteroidu do krevního oběhu. Místní NÚ se vyskytují mnohem častěji než účinky systémové.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky léčby 6 698 lokalit různými kortikosteroidy při aplikaci do 3 týdnů (1)

Nežádoucí účinky	Počet*)	%
iritace	74	1,30
svědění	54	0,95
pálení a štípání	46	0,81
suchost	26	0,46
šupiny	17	0,30
puchýřky	9	0,16
miliaria	6	0,11
pustuly	6	0,11
sekundární infekce (atopický ekzém)	5	0,09
ragády	4	0,07
strie (nepotvrzeno)	2	0,03
Celkem	249	4,39

Vysvětlivka *) U jednoho pacienta jeden nebo více nežádoucích účinků

1. Místní nežádoucí účinky po krátkodobé aplikaci

I když výskyt NÚ s rostoucím používáním silně účinných KE stoupá, při krátkodobé aplikaci 2–3 týdny jsou vzácné, lehké, obvykle přechodné a často ustupují již během léčby. V rozsáhlé postmarketingové studii zahrnující údaje o aplikaci osmi různých KE v různých lékových formách – betamethason benzoat gel; betamethason dipropionat krém; betamethason valerat krém a mast; fluocinolon acetonid krém; fluocinonid gel, krém a mast; halcinonid krém; hydrocortison krém; triamcinolon acetonid krém – (po dobu 2–3 týdnů, 2–3× denně bez okluze) u pacientů se šesti různými diagnózami bylo zaznamenáno celkem u 2 849 pacientů na 6 698 lokalitách 249, tj. 4,39 % NÚ, přitom nebyl zaznamenán žádný těžký, život ohrožující ani jiné systémové NÚ (tabulka 3) (1).

Z celé této studie jen 5 pacientů (0,2 %) pro NÚ léčbu předčasně ukončilo. Při rozlišení KE podle vehikula byly NÚ nejčastěji pozorovány při léčbě gely (9,4 %), a to především svědění a suchost, méně často krémy (2,8 %) a nejméně po aplikací mastí (1,5 %). Při aplikaci KE se může objevit podráždění kůže, svědění nebo pálení na ošetřených lokalitách. Především u nemocných s atopickým ekzémem mohl výskyt NÚ částečně souviset s léčeným kožním onemocněním, např. sekundární infekce nebo miliaria. Pro celý soubor byl vypočítaný poměr užitečnosti kortikosteroidních přípravků k riziku mírných nežádoucích reakcí 17:1, pro psoriázu 10:1 a pro atopický ekzém 28:1.

2. Nežádoucí účinky po dlouhodobé aplikaci

Závažnější lokální NÚ jsou popisovány především po dlouhodobé – několik měsíců až let trvající nebo opakované aplikaci KE. K častějšímu výskytu vede také aplikace těchto přípravků do míst s větším počtem receptorů a větší penetrací, a také jejich používání u malých dětí a starých lidí. Patří mezi ně atrofogenní účinky, jiné farmakologickým účinkem podmíněné nežádoucí reakce, sekundární infekce a oční nežádoucí reakce (8, 9, 12, 26).

Časový interval od začátku léčby KE k prvnímu výskytu těchto NÚ je velmi variabilní. Vzácně se mohou objevit již po 1–2 týdnech léčby, častěji až po mnohaměsíční nebo mnohaleté aplikaci. Je však popisován případ starého muže černé rasy, u něhož ani 16letá aplikace fluocinolon acetonidu na obličej nevedla k očekávaným NÚ. Zdá se, že náchylnější k rozvoji atrofie kůže obličeje po KE jsou především ženy bílé rasy a pacienti se seboroickou dermatitidou. Pěti až desetidenní aplikace silně účinných fluorovaných KE na obličej se považuje z hlediska vzniku nežádoucích reakcí za bezpečnou (35).

2.1 Atrofogenní účinky

Kortikosteroidy vyvolaná kožní atrofie vzniká jako důsledek jejich antiproliferativního účinku, především po léčbě vysoce účinnými fluorovanými kortikosteroidy III. a IV. skupiny (viz 2. část), přitom atrofogenní účinky nejsou v přímé korelaci s terapeutickým efektem.

Atrofie kůže se vyskytuje především na lokalitách se slabší rohovou vrstvou epidermis, tj. na obličeji, krku, v oblasti genitálu, v intertriginózních lokalitách, pod koleny a v loketních ohbích. Atrofogenní účinek zvyšuje aplikace KE okluzivním způsobem ošetření. Kůže je tenčí, svraštělá s prosvítajícími teleangiektáziemi, sekundárně může dojít po drobných traumatech ke krvácení do kůže. Penetrace KE atrofickou kůží je zvýšená, proto je větší riziko zvýšené absorpce a systémových účinků.

Purpury a ekchymózy vznikají predilekčně v místech exponovaných slunečnímu záření, jsou však reverzibilní. Vzácně může vzniknout **steroidní ulcus**, toto riziko hrozí u nemocných s chronickou

venózní insuficiencí a anamnézou bércových vředů při aplikaci KE v této lokalitě a také po aplikaci velmi silně účinných KE.

Strie po zevní léčbě kortikosteroidy vznikají především v době dospívání, pravděpodobně v souvislosti s vyšší aktivitou růstového hormonu, a tedy větším sklonem k tvorbě strií v tomto věku, léčba KE působí jako adiční faktor. Predilekční lokalizací pro vznik strií po léčbě KE jsou axily, třísla a dolní část břicha, mohou se však vytvořit i na jiných lokalitách (23).

Nepříjemným následkem dlouhodobé aplikace KE na obličej (především u žen) je atrofie kůže s erytémem, vyvolaným vazodilatací kožních cév po počátečním výbledu jako rebound fenomén, který později přetrvává a také teleangiektázie – tzv. **rubeosis faciei** (39). Může být provázena **lanuginózní hypertrichózou**, případně **steroidní rosaceou** s intermitentními výsevy papulopustul (17).

2.2 Jiné farmakologicky podmíněné nežádoucí účinky

Z klinických studií vyplývají dva nežádoucí účinky KE – rebound fenomén a tachyfylaxe.

Po náhlém přerušení déletrvající léčby KE dochází zpravidla k novému zhoršení dermatózy – **rebound-fenoménu**. Vyskytuje se především při léčbě dermatóz v obličeji, ekzému rukou a kožních chorob v oblasti genitálu a také u psoriázy. U psoriázy je uváděn po dlouhodobé a opakované léčbě KE také tzv. **pustulózní rebound-fenomén**, tj. přechod psoriasis vulgaris v psoriasis pustulosa. Tyto kožní reakce, vznikající po náhlém vysazení KE, po odpovídající léčbě s vynecháním kortikosteroidů po 1–2 týdnech odeznívají, někdy však vyžadují delší léčbu (27).

Tachyfylaxe znamená zeslabení terapeutické účinnosti při opakované aplikaci KE v krátce po sobě jdoucích intervalech. Vyskytuje se především při léčbě chronické psoriázy, pokud je KE aplikováno více než 2× denně po dobu delší než 3 týdny, a také při okluzivním způsobu ošetření. Vysvětluje se depotní funkcí epidermis, která se klinicky projeví rezistencí léčených ložisek dermatózy na pokračující aplikaci KE, po přerušení léčby na několik dní se tato ložiska stávají na kortikosteroidy opět citlivá. Tachyfylaxe se projevuje především zeslabením protizánětlivého, méně antiproliferativního účinku (27). Využívá se ji ve strategii léčby KE – snížení počtu aplikací, intervalová léčba (viz 2. část).

Periorální (rosaceiformní) dermatitida je relativně častým následkem neuvážené aplikace silně účinných KE na banální zánětlivé projevy v obličeji, především seboroickou dermatitidu. Klinicky se projeví výsevem drobných folikulárních papul i pustul na erytémovém podkladě v okolí úst a v nasolabiálních rýhách, projevy však mohou postihovat i tváře a okolí očí – **periorbikulární dermatitida**. Onemocnění předchází obvykle delší aplikace fluorovaných KE, po přerušení této léčby dochází téměř pravidelně k rebound fenoménu, ale do 2 týdnů se klinický stav zlepšuje a obvykle do dvou měsíců dochází k odeznění všech projevů. Zdá se, že ke vzniku periorální dermatitidy jsou náchylné především ženy, které později onemocní rosaceou (42).

Akneiformní vyrážky jsou běžné po systémové aplikaci glukokortikoidů, avšak stejný efekt může mít i zevní dlouhodobá léčba KE. Na jejich vzniku se mohou podílet také vehikula obsahující vazelínu, která má komedoniformní účinek (30).

Přesuny pigmentu – hyperpigmentace a depigmentace – mohou vzniknout také jako následek lokální léčby kortikosteroidy, což bylo prokázáno i experimentálně.

2.3 Sekundární infekce

Protože KE mají symptomatický imunosupresivní a antiproliferativní účinek, může dojít v průběhu léčby na ošetřených lokalitách ke vzniku sekundární infekce. Ta se vyskytuje častěji po aplikaci KE v hydrofobních masťových základech, především však bývá pozorována po okluzivním způsobu ošetření. Nejčastěji jsou to **pyodermie**, především stafylokokové, **mykotické** a **virové infekce**. U virových infekcí (herpes simplex, molluscum contagiosum) mohou způsobit KE protrahovaný průběh onemocnění. Nebezpečí hrozí především u nemocných s atopickým ekzémem, kde může léčba vyprovokovat diseminovanou infekci – **eczema herpeticatum** (17).

Aplikace KE na nepoznaná mykotická onemocnění kůže změní klinický obraz natolik, že jsou obtížně diagnostikovatelná – **„tinea inkognita“**. Kortikosteroid potlačí zánětlivé projevy, ale nevyléčí infekci, pokud se nepoužijí k léčbě antimykotika. Stejný efekt KE je popisován také u kvasinkových infekcí. Příkladem může být **granuloma gluteale infantum**, perzistující tmavě červené granulomatózní papulo-nodulární erupce na hýždích, stehnech nebo genitálu kojenců, léčených KE pro plenkovou dermatitidu (8, 17).

2.4 Oční nežádoucí účinky

Riziko poškození očí – **zvýšený nitrooční tlak, glaukom s atrofií očního nervu** nebo **katarakta** jsou po aplikaci KE na kůži víček velmi vzácné. Zkušenosti očních lékařů prokazují zvýšení nitroočního tlaku na více než 19 mm Hg u 30–40 % léčených očními přípravky obsahujícími kortikosteroidy, které jsou aplikovány do spojivkového vaku, již po 6 týdnech léčby, přitom u 6 % takto léčených pacientů stoupá nitrooční tlak na více než 31 mmHg. Obvykle je však zvýšení nitroočního tlaku reverzibilní, po přerušení léčby se normalizuje (19).

Při léčbě kožních chorob se mohou kortikosteroidy dostat do spojivkového vaku v dostatečném množství jen při dlouhodobé aplikaci na oční víčka nebo do periorbitální oblasti, trvající několik let při aplikaci několikrát denně, aby vyvolaly zvýšení nitroočního tlaku. Nejčastějšími příčinami je dlouhodobá léčba seboroické dermatitidy nebo atopického ekzému (28, 40).

2.5 Kontaktní přecitlivělost

Poprvé byl popsán kontaktní ekzém po hydrocortisonu v roce 1959. S rozsáhlým používáním KE incidence přecitlivělosti na různé kortikosteroidní sloučeniny stoupá, v literatuře jsou popisovány případy z různých zemí světa. Přesto je výskyt kontaktního alergického ekzému na zevně aplikované kortikosteroidy relativně vzácný, liší se v závislosti na charakteru a množství používaných přípravků v určité zemi, na preskripčních návycích lékařů a jejich znalostech o možnosti senzibilizace na kortikosteroidy a na možnostech a způsobech testování kortikosteroidních sloučenin (22, 33).

Klinický obraz kontaktní alergie na KE je variabilní, většinou se jeví jako chronická dermatitida rezistentní na léčbu. Jsou popisovány také případy s projevy bulózními, připomínajícími rosaceu, prurigo nebo chronický ekzém rukou. Analýza jednotlivých případů ukazuje, že typický pacient se zvýšeným rizikem vzniku kontaktní přecitlivělosti na KE trpívá chronickou ekzém-dermatitidou nebo varikózní dermatitidou s bércovými vředy při chronické venózní insuficienci. U těchto pacientů bývá také často prokazatelná přecitlivělost na různé kontaktní alergeny ze zevního prostředí, na externí léky (neomycin, bacitracin, peruánský balzám aj.) nebo na vehikula a přídatné látky externích přípravků – parabeny, lanolin, parfémy aj. Proto je důležité při podezření na kontaktní přecitlivělost na kortikosteroidní externa testovat nejen komerční přípravek, ale také kortikosteroidní sloučeninu a všechny složky vehikula. Nelze vyloučit, že v některých publikovaných kazuistikách, kdy byl testován jen komerční preparát, se mohla za falešně pozitivní reakcí na kortikosteroid skrývat přecitlivělost na vehikulum nebo přídatné látky (3, 7, 11, 32, 33). K průkazu kontaktní přecitlivělosti na kortikosteroidy se používají epikutánní testy s kortikosteroidními sloučeninami v 96% alkoholu nebo žluté vazelíně, které se aplikují na 48 hodin a reakce je hodnocena za 48, 72 a 96 hodin a za 1 týden po aplikaci (33).

Příčinou pozitivních reakcí na několik různých KE může být postupná senzibilizace na používané kortikosteroidy nebo zkřížená přecitlivělost. Jednoznačným průkazem zkřížené přecitlivělosti je pouze reakce na přípravek, který pacient nikdy nepoužíval. Podle chemické struktury steroidu

Tabulka 4. Dělení lokálních kortikosteroidů podle chemické struktury (upraveno podle 3, 24)

skupina	typ	generické názvy kortikosteroidů
A	hydrocortisonový	hydrocortison acetat, methylprednisolon aceponat, prednisolon
B	triamcinolonacetonidový	budesonid, fluocinolon acetonid, halcinonid, triamcinolon acetonid
C	betamethasonový	dexamethason acetat
D	hydrocortison- a clobetasolbutyratový	alclomethason dipropionat, betamethason valerat, betamethason dipropionat, hydrocortison-17-butyrat, clobetasol-17-propionat, mometason-17-furoat, prednicarbat

a možnosti zkřížené přecitlivělosti se kortikosteroidy dělí do čtyř skupin (tabulka 4), přitom se udává, že přecitlivělost uvnitř jedné skupiny je 6–7krát vyšší než mezi skupinami (3, 24). Pro přehlednost jsou uvedeny jen kortikosteroidní sloučeniny, které jsou obsaženy v přípravcích registrovaných v ČR. (Nedávno byla u nás zrušena registrace přípravků s budesonidem pro lokální aplikaci na kůži.)

O schopnosti jednotlivých lokálních kortikosteroidů vyvolat senzibilizaci rozhoduje nejen konfigurace molekuly, ale také další faktory jako je přítomnost určitých substituentů, rozpustnost v použitém vehikulu, penetrace a metabolizmus. V posledním desetiletí je to také zvyšující se počet pacientů léčených inhalačními kortikosteroidními preparáty (33). Ve studii analyzující literární údaje z let 1972–1994 a zahrnující více než 19 000 pacientů testovaných epikutánně různými KE se výskyt kontaktní přecitlivělosti v jednotlivých studiích pohyboval od 0,2 % do 4,9 % (3). Z období let 1993–2002 je uváděna prevalence kontaktní alergie na kortikosteroidy z různých zemí světa 0,55–5,98 %. V retrospektivní analýze 1153 pacientů z Melbourne byla zaznamenána alergie na testovaných kortikosteroidy jen v 0,52 % (21).

Situaci v ČR dokumentují výsledky pozitivních epikutánních testů v souboru 664 pacientů s různými ekzémy léčenými jedním nebo více KE (tabulka 5). Nejčastěji byly používány různé preparáty obsahující triamcinolon (621) a fluocinolon (188 pacientů), přitom kontaktní přecitlivělost na triamcinolon byla prokázána u 4 pacientů a na fluocinolon ve dvou případech. Nejčastěji byla zjištěna přecitlivělost na budesonid a prednicarbat, přitom budesonidem bylo léčeno pouze 27 a prednicarbatem 108 pacientů z uvedeného souboru. Celkový počet pacientů s jedním nebo více pozitivními testy na kortikosteroidní sloučeniny bylo devět, tj. 1,35 % (33).

3. Systémové účinky

Množství kortikosteroidu, které může být absorbováno přes kůži, nestačí obvykle k tomu, aby vyvolalo obdobné NÚ jako jejich systémová aplikace, tzn. příznaky Cushingova syndromu nebo osteoporózu. Silně účinná KE jsou nemocnou kůží dobře absorbována, proto při aplikaci na chorobné plochy přesahující 20 % tělesného povrchu po dobu několika týdnů nebo při použití okluze, mohou dosáhnout absorbované kortikosteroidy takových hladin, které stačí k útlumu osy hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin a iatrogennímu addisonizmu. Většinou bývá útlum funkce nadledvin prokazatelný jen laboratorně – nízkou hladinou endogenního kortisolu v plazmě nebo chybějící odpovědí na stimulaci ACTH, prováděnou metopyronovým testem (15). Při aplikaci silně účinných KE do 2 týdnů léčby se hladina kortisolu v plazmě obvykle vrací k normě za 2–3 dny po přerušení léčby.

Riziko perkutánní resorpce kortikosteroidů je mnohem vyšší **u dětí** a především **u kojenců**, u nichž dlouhotrvající léčba rozsáhlých partií kůže může být (při pomalejším metabolizmu halogenovaných kortikosteroidů) příčinou útlumu osy hypofýza – nadledviny s následnou retardací růstu. Mezi hlavní příčiny patří nepoměr mezi velkým kožním povrchem a nízkou hmotností těla, nedostatečně vyvinutá bariérová funkce epidermis a zvýšená hydratace epidermis. Publikovány jsou dva případy dětí s ekzémem, u nichž došlo k retardaci růstu s projevy benigní intrakraniální hypertenze po aplikaci 1% hydrocortisonové masti 2× denně po dobu 3 a 16 měsíců (15). U 16letého chlapce s psoriázou se vyvinuly typické příznaky Cushingova syndromu po aplikaci silně účinného clobetasol propionatu ve formě pěny do kštice po dobu 3 let (37).

U dospělých pacientů hrozí větší riziko útlumu nadledvin při selhávání jaterních nebo ledvinových funkcí. Byly popsány tři případy nemocných s chronickou alkoholickou hepatopatií, u dvou z nich po zevní a u dalšího po kombinované perorální a zevní léčbě kortikosteroidy došlo k akutnímu selhání funkce nadledvin (6). Opatrnosti je třeba rovněž u pacientů s diabetem, kdy při intenzivní léčbě psoriázy KE v okluzi mohou kortikosteroidy vyvolat zhoršení diabetu, projevujícímu se klinicky masivní glykosurií (15).

Tabulka 5. Pozitivní alergické reakce na kortikosteroidní sloučeniny u 9 pacientů (upraveno podle 33)

kortikosteroidní sloučenina	skupina	počet
budesonid	B	5
prednicarbat	D	5
dexamethason acetat	C	4
hydrocortison acetat	A	4
hydrocortison butyrat	D	4
triamcinolon acetonid	B	4
betamethason dipropionat	D	3
fluocinolon acetonid	B	2
mometason furoat	D	1
Celkem pozitivních reakcí		32

Klinická praxe ukazuje, že interindividuální odpověď na kortikosteroidní léčbu je variabilní. Při dodržování doporučených indikací, kontraindikací, omezení aplikace v „rizikových" lokalizacích a věkových skupinách a doporučeného způsobu aplikace a doby léčby nelze očekávat výskyt závažnějších místních ani systémových NÚ. Případné NÚ při krátkodobé aplikaci bývají nezávažné a přechodné, někdy vyvolané nevhodnou volbou lékové formy pro určitého pacienta.

Přehled lokálních kortikosteroidů registrovaných v současnosti v ČR a jejich dělení podle intenzity terapeutické účinnosti spolu s indikacemi, kontraindikacemi a obecnými zásadami léčby bude uvedeno v druhé části tohoto článku.

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.
Klinika chorob kožních a pohlavních FN
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: viktorinova@fnol.cz

Literatura

1. Akers WA. Risks of unoccluded topical steroids in clinical trials. Arch Dermatol 1980; 116: 786–788.
2. Almawi WY, Melemedjian OK, Rieder MJ. An alternative mechanism of glucocorticoid anti-proliferative effect: promotion of a Th2 cytokine-secreting profile. Clin Transplantation 1999; 13: 365–374.
3. Almond-Roesler B, Blume-Peytavi U, Orfanos CE. Kontaktallergien auf Kortikosteroide. Prävalenz, Kreuzsensibilisierung und Nachweismöglichkeiten. Hautarzt 1995; 46: 228–233.
4. Barry BW, Woodford R. Comparative bio-availability of proprietary topical corticosteroid preparations: vasoconstrictor assays on thirty creams and gels. Br J Dermatol 1974; 91: 323–338.
5. Broggini M, Benvenuti C, Botta V, Broccali G. Pharmacokinetics of fluocinolone acetonide in patch versus cream formulations. Int J Clin Pharmacol Res 1991; 11(1): 17–21.
6. Cunliffe WJ, Burton JL, Holti G, Wright V. Hazards of steroid therapy in hepatic failure. Br J Dermatol 1975; 93: 183–185.
7. Dastychová E, Semrádová V. Kontaktní přecitlivělost na kortikosteroidy. Čs Derm 1998; 73: 147–149.
8. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 615–619.
9. Drug information for the health care professional (USP DI). 18th ed. vol 1. US Pharmacopoeial Convention; Inc. Rockville MD, 1998: 931–951.

10. Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of ^{14}C cortisol in man. J Invest Dermatol 1967; 48: 181–183.
11. Förström L, Lassus A, Salde L, Niemi K-H. Allergic contact eczema from topical corticosteroids. Contact Dermatitis 1982; 8: 128–133.
12. Fusaro RM, Kingsley DN. Topical glucocorticoids: how they are used and misused. Postgrad Med 1986; 79: 283–291.
13. Giannotti B. Optimal use of topical corticosteroids in inflammatory skin diseases. J Eur Acad Derm Venereol 1994; 3(Suppl 1): 39–41.
14. Gibson JR, Kirsch JM, Darley CR, Harvey SG, Burke CA, Hanson ME. An assessment of the relationship between vasoconstrictor assay findings, clinical efficacy and skin thinning effects of a variety of undiluted and diluted corticosteroid preparations. Br J Dermatol 1984; 111(Suppl 27): 204–212.
15. Goodman and Gilman editors. Gilman AG, Rall TW, Niels AS et al. The pharmacological basis of therapeutics. 8th Ed. New York: Pergamon Press, 1990:1471–1479.
16. Goodwin P. The effect of corticosteroids on cell turnover in the psoriatic patient. Br J Dermatol 1976; 94(Suppl 12): 95–100.
17. Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical steroids. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, editors. Rook Wilkinson Ebling. Textbook of dermatology. 5th ed. vol. 4, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 3070–3076.
18. Hepburn DJ, Aeling JL, Weston WL. A reappraisal of topical steroid potency. Pediatr Dermatol 1996; 13: 239–245.
19. Howell JB. Eye diseases induced by topically applied steroids. The thin edge of wedge (letter). Arch Dermatol 1976; 112: 1529–1530.
20. Hruškovič I, Klička J. Molekulové mechanizmy účinku kortikoidov. Klin Imunol Alergol 1995; 5: 16–18.
21. Keegel T, Sauders H, Milne R, Sajjachareonpong P, Fletcher A, Nixon R. Topical corticosteroid allergy in an urban Australian centre. Contact Dermatitis 2004; 50: 6–14.
22. Lauerma AI, Förström L, Reitamo S. Incidence of allergic reactions to hydrocortisone-17-butyrate in standard patch test series. Arch Dermatol 1992; 128: 275.
23. Lázničková P. Striae atrophicae distensae jako nežádoucí účinek lokální kortikosteroidní léčby. Čs Derm 1994; 69: 95–97.
24. Lutz ME, El-Azhary RA. Allergic contact dermatitis due to topical application of corticosteroids: Review and clinical implications. Mayo Clin Proc 1997; 72: 1141–1144.
25. Maibach HI. In vivo percutaneous penetration of corticoids in man and unresolved problems in their efficacy. Dermatologica 1976; 152(Suppl 1): 11–25.
26. Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1980; 19: 119–134.
27. Niedner R. Grundlagen einer rationalen Therapie mit externen Glukokortikosteroiden. Hautarzt 1991; 42: 337–346.
28. Nielsen NV, Sorensen PN. Glaucoma induced by application of corticosteroids to the periorbital region. Arch Dermatol 1978; 114: 953–954.
29. Novák M, Novotný F. Mechanismus účinku některých dermatologických extern na sekundární reakci u ekzému. Čs Derm 1987; 62: 340–346.
30. Pflugshaupt Ch. Diskontinuierliche topische Corticoidtherapie. Review. I. Mitteilung: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Grundlagen der diskontinuierlichen Corticoidtherapie. Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankh 1984; 148: 1229–1244.
31. Pflugshaupt Ch. Erfahrungen mit zwei neuen Urea-Kortikoidpräparaten für die Intensivtherapie entzündlicher Dermatosen. Schweiz Rundschau Med (PRAXIS) 1983; 72: 128–133.
32. Reitamo S, Lauerma AI, Stubb S, Käyhkö K, Visa K, Förström L. Delayed hypersensitivity to topical corticosteroids. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 582–589.
33. Semrádová V, Dastychová E, Navrátilová Z. Frekvence senzibilizace na kortikosteroidní sloučeniny používané k zevní terapii dermatóz. Čs Derm 2000; 75: 212–218.
34. Semrádová V. Léčba zevními kortikosteroidy – věda i umění. Čs Derm 1997; 72: 27–32.
35. Shore RN, Mirkin G, Spring S. Use of fluorinated steroid on the face (letter). Arch Dermatol 1978; 114: 1403.
36. Schwiebert LA, Beck LA, Stellato C, Bickel CA, Bochner BS, Schleimer RP. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: Relevance to antiallergic actions. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 143–152.
37. Simson GG, Kohn B, Axelrod FB. Cushing syndrome from topical foam steroid use in an adolescent male. Clin Pediatr (Phila) 2006; 45(1): 97–100.
38. Stüttgen G. Místní a systémová léčba z farmakokinetického hlediska. Čs Derm 1987; 62: 68–76.
39. Tirlapur VG, Rice-Oxley JM. Facial erythema and teleangiectasia with Synalar cream. Brit J Clin Pract 1981; 35: 275–276.
40. Vie R. Glaucoma and amaurosis associated with long-term application of topical corticosteroids to the eyelids. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1980; 60: 541–542.
41. Vivier A, Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. Arch Dermatol 1975; 111: 581–583.
42. Weber G. Perioral dermatitis, an important side-effect of corticosteroids. Dermatologica 1976; 152(Suppl 1): 161–172.
43. Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A. Topical steroids – a new approach after 50 years. Med Sci Monit 2001; 7: 539–544.
44. Záhejský J. Zevní dermatologická terapie a kosmetika. Praha: Grada Publishing, 2006: 133.
45. Zesch A. Lokaltherapie in der Schwangerschaft. Hautarzt 1990; 41: 365–368.