

PŘEHLED LOKÁLNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ V DERMATOLOGII 2. ROZDĚLENÍ LOKÁLNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ REGISTROVANÝCH V ČR PODLE TERAPEUTICKÉ ÚČINNOSTI

Marie Viktorinová

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP, Olomouc

Článek uvádí přehled v současnosti registrovaných lokálních kortikosteroidních přípravků v České republice spolu s jejich dělením podle intenzity účinku, indikací, kontraindikací a obecných zásad léčby.

Klíčová slova: kortikosteroidní externa, kožní choroby, léčba, indikace, kontraindikace.

REVIEW OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS IN DERMATOLOGY 2.

CLASSIFICATION OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS REGISTERED IN THE CZECH REPUBLIC ACCORDING TO THERAPEUTIC EFFECT

The article reviews the contemporary topical corticosteroid drugs registered in the Czech Republic, their differentiation according to the intensity of their effects as well as a review of indications, contraindications and general treatment principles.

Key words: topical corticosteroids, skin diseases, therapy, indications, contraindications.

Klin Farmakol Farm 2007; 21: 36–41

Úvod

V klinické praxi se podle chemické struktury kortikosteroidní externa (KE) obvykle dělí na nefluorovaná a fluorovaná nebo také na slabě a silně účinná. Hydrocortison acetat a prednisolon jsou nefluorovaná KE, označována také jako **kortikosteroidy 1. generace**, jejich terapeutický účinek je slabý. **Kortikosteroidy 2. a 3. generace** obsahující ve své chemické struktuře molekulu halogenu (fluoru, event. chloru) vykazují mnohonásobně vyšší terapeutickou účinnost. Se stoupajícím léčebným efektem však vzrostlo také riziko nežádoucích účinků (NÚ), souvisejících s vysokým antiproliferativním účinkem těchto léčiv. Tato skutečnost vedla ke hledání kortikosteroidu, který by měl výrazné léčebné účinky, ale žádné nebo jen minimální NÚ.

Návratem ke kortikosteroidům bez halogenů je **4. generace KE**, které neobsahují fluor ani chlor. Na základě určité substituce na C-17- a C-21- pozici mají tyto kortikosteroidy vysokou protizánětlivou aktivitu, ale jen slabší antiproliferativní účinek. To má za následek snížení rizika atrofogenních i systémových NÚ. Ke 4. generaci KE patří např. hydrocortison-17-butyrate, methylprednisolon aceponat, mometason furoat nebo prednicarbat (7, 12, 15).

Rozdělení KE do skupin podle intenzity léčebného účinku je závislé na jeho farmakologickém účinku, zjišťovaném srovnáváním jednotlivých přípravků pomocí výbědových (vazokonstrikčních) testů (viz 1. část), schopnosti potlačit arteficiálně

vyvolaný zánět, sledování antiproliferativního efektu, tzv. terapeutického indexu i výsledcích kontrolovaných klinických studií (1, 11, 15, 18). Výsledky výbědového testu jsou však ovlivněny také stavem hodnocené kůže, vlivem prostředí i zkušenostmi hodnotící osoby. Relativní účinnost určitého přípravku, hodnocená tímto testem, je vlastně souhrnem mnoha jeho vlastností, zahrnujících nejen samotný kortikosteroid jako účinnou substanci a jeho koncentraci, ale také jeho farmakokinetické vlastnosti, tj. schopnost penetrovat kožní bariérou po uvolnění z vehikula, jeho afinitu a pevnost vazby na kortikosteroidní receptory v kůži a odbourávání (11, 18).

Studium výbědového efektu určitého kortikosteroidu v různých vehikulech od různých výrobců ukázalo, že výsledek výbědového testu významně závisí na složení vehikula a také na tom, zda byla při vyšetření použita okluze, nebo byly přípravky testovány bez okluze. Vehikulum samo o sobě a stabilita kortikosteroidu v lékovém základu mohou ovlivnit výsledný účinek přípravku především svým vlivem na penetraci, a tím i jeho biologickou dostupnost (18). Při srovnání biologické dostupnosti se také ukázalo, že pěna a gel vytvářejí ve stratum corneum větší rezervoár kortikosteroidu než mast a krém. Hodnocení výbědového testu je určitým způsobem limitované, některá KE mohou být ve srovnání s klinickým kontrolovaným hodnocením terapeutické účinnosti podhodnocena, nebo naopak nadhodnocena (6).

Klasifikace kortikosteroidních extern

Při klasifikaci KE do skupin podle účinnosti je zařazení jednotlivých přípravků určeno účinnou látkou, koncentrací a výrobním názvem. V současnosti se provádí výbědový test jako doporučená metoda k hodnocení biologické aktivity KE pouze s konkrétními přípravky určitého výrobce a slouží jako screeningová srovnávací metoda s přípravky, které jsou delší dobu používané v klinické praxi. Výbědový test je nutné potom doplnit klinickým hodnocením v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích. Doporučují se klinická hodnocení u jednoduchých onemocnění, při aplikaci bez okluze, nejlépe na bilaterálních symetrických ložiscích se stejnou intenzitou zánětu (např. psoriáza) k určení klinicky relevantních rozdílů v účinnosti, bezpečnosti a nákladech (5).

Pro zařazení KE do tříd podle intenzity účinku neexistuje mezinárodní standard. V současné době jsou používány dva odlišné klasifikační systémy. Americký má sedm skupin, přitom v první skupině jsou nejsilnější účinná KE, účinnost klesá až k sedmé skupině s nejslabším hydrocortison acetatem (5). V Evropě se používá čtyřstupňová klasifikace, přičemž první skupina zahrnuje KE s nejslabším účinkem a ve čtvrté skupině jsou velmi silně účinná KE (8, 15). Americká klasifikace ve větší míře než evropská odráží vliv aplikační formy na konečném léčebném účinku. Spolu s dodatečnými směrnici FDA pro používání této klasifikace bere ohled jak na

účinnost určitého kortikosteroidu, tak i na vliv vehikula a bezpečnost konkrétního přípravku. S novými poznatky však dochází k přesunům jednotlivých preparátů mezi skupinami, proto také řazení různých aplikačních forem určité kortikosteroidní sloučeniny v sedmistupňové klasifikaci není jednotné (5).

Pro klinickou praxi se zdá být výhodnější jednodušší evropská klasifikace, která se používá také u nás. Rozdělení mezi I. a II. skupinou je dobře definované, zatímco rozdělení mezi II. a III. skupinou není vždy snadné (1, 8, 11, 12, 16). V tabulce 1 jsou uvedena KE, která jsou v současné době u nás registrována podle intenzity účinku (skupiny). V každé skupině jsou kortikosteroidní přípravky seřazeny podle generického názvu léčiva a jeho koncentrace, výrobního názvu a lékových forem (10).

Slabě účinná KE I. skupiny mají jen slabý protizánětlivý účinek, jejich aplikace je nejbezpečnější pro dlouhodobou aplikaci. Jsou určena k léčbě povrchových zánětlivých dermatóz bez hyperproliferace a také k léčbě dermatóz na větších plochách kůže (až 20% povrchu těla). Lze je použít i u malých dětí, gravidních žen, na obličej a do intertriginózních lokalizací.

Středně účinná KE II. skupiny mají výraznější protizánětlivý efekt a jen slabší antiproliferativní (atrofogení) účinek. Jsou určena k léčbě zánětlivých dermatóz na volné kůži těla a také k léčbě hyperproliferativních dermatóz v intertriginózních lokalizacích. U dětí, gra-

vidních žen, na obličej a do intertriginózních lokalizací se doporučují aplikovat jen krátkodobě (do 1 týdne) a na menší plochy kůže (do 3% povrchu těla).

Silně účinná KE III. skupiny mají výrazný protizánětlivý a některá z nich také silný antiproliferativní účinek. Jsou vhodná pro léčbu zánětlivých a hyperproliferativních dermatóz na volné kůži (chronické ekzémy, psoriáza, lichen ruber). V lokalizacích s vyšší penetrační schopností je vhodná jen krátkodobá aplikace na malé plochy tělesného povrchu, středně dlouhou dobu nebo delší dobu se používají v lokalitách se silnou kůží. Nemají se aplikovat na přechody kůže a sliznic, oční víčka, v 1. trimestru gravidity, na prsní bradavky kojících žen. Disociace mezi vysokým protizánětlivým a slabším antiproliferativním (atrofogením) efektem je popisována u přípravků obsahujících methylprednisolon, mometason a prednicarbat (3, 19).

Velmi silně účinná KE IV. skupiny mají výrazný protizánětlivý i antiproliferativní účinek, primárně jsou indikovány jako alternativa systémové aplikace kortikosteroidů u lokalizovaných kožních projevů. Jsou určena k léčbě chronických rezistentních dermatóz (torpidní ložiska psoriázy, lichenu, neurodermitidy, diskoidního erytematodu apod.). Velmi silně účinná KE by se měla používat jen krátkou dobu (do 1 týdne) nebo ve formě intervalové léčby (viz dále). Nesmí se používat zejména u malých dětí, v I. tri-

mestru gravidity, u kojících matek a do intertriginózních lokalizací.

Indikace

Mnoho kožních chorob lze příznivě ovlivnit lokální aplikací kortikosteroidů, i když odpověď na léčbu může být značně variabilní. KE se používají k symptomatické léčbě zánětlivých dermatóz akutního i chronického průběhu. Patří sem (2):

- **neinfekční zánětlivé dermatózy** – ekzémy a dermatitidy různé etiopatogeneze – kontaktní alergický ekzém, atopický ekzém, iritativní dermatitida, seboroická dermatitida, solární dermatitida, lékové exantémy, polymorfní světlá erupce, kožní reakce po bodnutí hmyzem, povrchové popáleniny i. a ii. st. malého rozsahu aj.
- **zánětlivé hyperproliferativní dermatózy** – psoriáza, lichen ruber planus, neurodermitidy
- **autoimunitní choroby** – chronický diskoidní erytematodes, pemfigus a pemfigoid, dermatomyozitida.

Podle terapeutické odezvy na aplikaci KE lze rozdělit kožní choroby do tří skupin (upraveno podle 2, 11, 12):

1. **dermatózy citlivé na kortikosteroidy:** atopický ekzém dětí, seboroická dermatitida, solární dermatitida, kontaktní alergický ekzém, iritativní

Tabulka 1. Rozdělení kortikosteroidních extern podle intenzity léčebného účinku

skupina, intenzita účinku	název léčiva a koncentrace	výrobní název	léková forma
I. slabě účinné	hydrocortison acetat 1%	Hydrocortison Léčiva	mast
	prednisolon 0,4%	Linola-H-fett N	krém
II. středně účinné	alclomethason dipropionat 0,05%	Afloderm	krém, mast
	dexamethason acetat 0,01% dexamethason acetat 0,025%	Dexamethazon Léčiva	krém mast
	hydrocortison butyrat 0,1%	Locoid Locoid lotion Locoid crelo Locoid lipocream	krém, mast roztok lotio krém
	triamcinolon acetonid 0,1%	Triamcinolon Ivax Triamcinolon Léčiva Triamcinolon HBF	lotio krém, mast krém
III. silně účinné	betamethason dipropionat 0,05%	Diprosone Beloderm Kuterid	krém, mast
	betamethason valerat 0,1%	Betnovate	krém, mast
	fluocinolon acetonid 0,025%	Flucinar Gelargin	gel, mast gel
	fluticason propionat 0,05%	Cutivate krém Cutivate mast	krém mast
	methylprednisolon aceponat 0,1%	Advantan krém Advantan mastný krém Advantan mléko	krém krém lotio
	mometason furoat 0,1%	Elocom	krém, mast, roztok
	prednicarbat 0,25%	Dermatop	krém, mast
IV. velmi silně účinné	clobetasol propionat 0,05%	Dermovate	krém, mast
	halcinonid 0,1%	Betacorton	roztok

dermatitida, psoriáza v intertriginózních lokalizacích a na obličeji

2. **méně citlivé dermatózy:** neurodermitis disseminata (atopický ekzém dospělých), akutnější formy psoriázy, diskoidní erytematodes, numulární ekzém, lichen simplex, pemfigus a pemfigoid
3. **dermatózy na kortikosteroidy rezistentní:** chronická ložisková psoriáza dlaní a plosky, lichen ruber planus et verrucosus, granuloma anulare, necrobiosis lipidica diabetorum, prurigo nodularis, alopecia areata, keloidní a hypertrofické jizvy.

U dermatóz citlivých na KE lze očekávat velmi dobrý účinek léčby již se slabě a středně účinnými kortikosteroidy. Méně citlivé dermatózy vyžadují zpočátku léčby použití silně účinných KE. U chronických dermatitid, které se v průběhu léčby stávají rezistentní na KE, je třeba myslet na možnost vzniku přecitlivělosti

na aplikovaný přípravek. Ložiska numulárního ekzému lépe odpovídají na kortikosteroidy v lotionech, gelech nebo aerodisperzních formách. U **rezistentních dermatóz** je nutné použít velmi silně účinná KE, případně okluzivní způsob léčby, přitom doba okluze by neměla přesáhnout 12 hodin. **Okluzivní terapie** s KE je indikována pouze na malá ohraničená značně infiltrovaná ložiska různých dermatóz, např. psoriázu na loktech a kolenou, menší ložiska verukózního lichenu apod. Tento způsob ošetření se nesmí používat u kojenců a malých dětí, na velké plochy kožního povrchu, na sekundárně infikovaná ložiska (pomnožení mikrobiální flóry) a pro dlouhodobou léčbu.

U chronických ložisek psoriázy a lichenu je vhodné aplikovat kompozitní přípravky (tabulka 4) obsahující kyselinu salicylovou nebo ureu. U granuloma anulare a keloidních jizev se někdy používá také intralezionální aplikace kortikosteroidů (5, 15).

Vedle volby kortikosteroidního přípravku podle diagnózy a terapeutické účinnosti je neméně důležitá **volba lékové formy** podle lokalizace s ohledem na regionální rozdíly v penetraci (18) i s přihlédnutím k zaměstnání a společenskému postavení pacienta. V tabulce 2 jsou uvedeny vhodné lékové formy KE podle lokalizace dermatózy a stavu kůže, přitom je třeba také přihlížet ke stadiu onemocnění. Na akutní zánětlivé projevy (ekzémy a dermatitidy různé geneze) jsou indikovány nemastné krémy, lotiony, příp. gely, na subakutní dermatózy mastné krémy a na chronicky probíhající dermatózy s hyperkeratózou masti. Protože kortikosteroidy mají jen morbiditický účinek, lze očekávat úplné odhojení dermatózy jen tehdy, pomine-li vyvolávající příčina (např. kontaktní alergický ekzém, solární dermatitida, popáleniny, reakce na bodnutí hmyzem apod.).

Tabulka 2. Použití lokálních kortikosteroidů podle lékové formy, lokalizace a stavu kůže

lokalizace	stav kůže	léková forma
kštiny	suchá šupinatá mastná šupinatá	krémy a lotiony o/v lotiony, gely, roztoky
obličej	suchá mastná	krémy v/o, o/v lotiony, krémy o/v
trup	suchá seboroická erytrodemie	krémy v/o, masti krémy a lotiony o/v krémy v/o, masti
končetiny	suchá mastná	krémy v/o, masti lotiony, krémy o/v
intertriginózní oblasti	vlhká	krémy o/v, lotiony
dlaně a plosky	suchá	přes den krémy v/o, o/v, lotiony; na noc masti (oleomasti)
	dyshydrotická	krémy o/v, lotiony, gely, roztoky
meziprstní prostory		- roztoky, lotiony

Tabulka 3. Kombinace kortikosteroidů s antimikrobiálními látkami*

Výrobní název (zařazení dle účinku)	složení, koncentrace	léková forma
Belogent krém Belogent mast (III)	betamethason dipropionat 0,05% gentamicin sulfát 0,1%	krém, mast
Imacort (I)	prednisolon acetát 0,5% hexamidin diisethionat 0,25% clotrimazol 1%	krém
Fucicort (III)	betamethason valerat 0,1% acidum fusidicum 2%	krém
Fucidin H (I)	hydrocortison acetát 1% acidum fusidicum 2%	krém
Pimafucort (I)	hydrocortison 1% natamycin 1% neomycin sulfát 0,35%	krém, mast
Prednisolon-J (I)	prednisolon 0,5% clioquinol 3%	mast
Triamcinolon Ivax (II)	triamcinolon acetamid 0,2% acidum salicylicum 2% carbethopendecinium bromid 0,05%	roztok
Triamcinolon E Léčiva (II)	triamcinolon acetamid 0,1% cloroxin 1%	mast

Vysvětlivky: *) antiseptika, antibiotika, antimykotika; I – slabě účinné kortikosteroidy; II – středně účinné kortikosteroidy; III – silně účinné kortikosteroidy

Kontraindikace

K absolutním kontraindikacím použití lokálních kortikosteroidů patří:

- přecitlivělost na kortikosteroid nebo jeho vehikulum
- tuberkulózní a syfilitické kožní infekce
- virové infekce kůže (herpes simplex, herpes zoster, moluska, verucky, varicella)
- parazitární choroby (svrab)
- pyodermie
- impetiginizované dermatózy
- mykotické kožní infekce (kandidiázy, tinea)
- periorální dermatitida
- rosacea a akné.

Silně účinné kortikosteroidy III. a IV. skupiny

se dále nedoporučují používat u dětí do jednoho roku věku, u gravidních a kojících žen, na větší plochy kůže po dobu delší než 2 týdny, na obličej, do intertriginózních lokalizací, na víčka a atrofickou kůži, dále na projevy perianálního a perigenitálního ekzému, ekzému v okolí bérkových vředů, u pruritu a plenkové dermatitidy kojenců.

Kombinované přípravky s lokálními kortikosteroidy

K úspěšnému terapeutickému ovlivnění některých kožních chorob je někdy výhodné používat kombinace kortikosteroidů s dalšími účinnými látkami. Kombinovanými přípravky lze také u některých hyperproliferativních dermatóz dosáhnout snížení množství aplikovaného KE při zachování stejného terapeutického účinku (8, 11, 16).

V tabulce 3 jsou uvedena u nás registrovaná KE s antimikrobiálními léčivy – antiseptiky (cloroxin, clioquinol, carbethopendecinium, hexamidin), antibiotiky (neomycin, gentamicin) nebo antimykotiky (clotrimazol, natamycin).

Tabulka 4. Kombinace lokálních kortikosteroidů s jinými léčivy

Výrobní název (zařazení dle účinku)	složení, koncentrace	léková forma
Alpicort (I)	prednisolon 0,2% acidum salicylicum 0,4%	roztok
Alpicort F (I)	prednisolon 0,2% estradiol benzoat 0,005% acidum salicylicum 0,4%	roztok
Diprosalic (III)	betamethason dipropionat 0,05% acidum salicylicum 2%	roztok
Belosalic (III)	betamethason dipropionat 0,05% acidum salicylicum 3%	mast
Betacorton S (IV)	halcinonid 0,1% acidum salicylicum 2%	roztok
Betacorton U (IV)	halcinonid 0,1% urea 5%	krém
Betacorton U mastný krém (IV)	halcinonid 0,1% urea 10%	krém
Momesalic (III)	mometason furoat 0,1% acidum salicylicum 5%	mast
Triamcinolon S Léčiva (II)	triamcinolon acetonid 0,1% acidum salicylicum 3%	mast

Vysvětlivky: I – slabě účinné kortikosteroidy; II – středně účinné kortikosteroidy; III – silně účinné kortikosteroidy; IV – velmi silně účinné kortikosteroidy

Antiseptika působí bakteriostaticky až baktericidně na grampozitivní i některé gramnegativní bakterie a fungisticky na kvasinky a plísň, jen vzácně mohou vyvolat kontaktní senzibilizaci (4). Tato kombinovaná KE jsou určena k léčbě dermatóz provázených bakteriální, příp. mykotickou infekcí. Hlavní indikací je mikrobiální ekzém a sekundárně infikované dermatitidy a ekzémy nevelkého rozsahu. Často se používají k léčbě atopického ekzému, jehož ložiska jsou téměř pravidelně kolonizována pyogenními stafylokoky. Jsou používána také na numulární ekzém a inverzní formy psoriázy. Při velkém rozsahu postižené kůže, známých výraznější bakteriální infekce (impetiginizace) a při průkazu *Streptococcus pyogenes* je nutné použít celkovou léčbu antibiotiky dle citlivosti. Kombinace prednisolonu, hexamidinu a clotrimazolu v přípravku Imacort je vhodná také na zánětlivé formy seboroické dermatitidy, vzhledem k příznivému účinku imidazolového derivátu clotrimazolu na kvasinkové mikroorganismy rodu *Mallasezia*, které jsou důležitým faktorem v patogenezi této choroby.

V tabulce 4 jsou uvedeny další u nás registrované kortikosteroidní přípravky, které jsou kombinovány s ureou nebo kyselinou salicylovou.

Urea je fyziologickou součástí potu a rohové vrstvy epidermis, ovlivňuje vazbu vody na intracelulární proteiny. Hydratací a rozvolněním rohové vrstvy epidermis urychluje penetraci účinné látky do hlubších vrstev epidermis, a tím zvyšuje účinnost a snižuje spotřebu KE (4). Urea nesesenzibilizuje, její koncentrace v KE je volena tak, aby nevyvolávala na kůži iritační účinky. U nás jsou zatím registrována dvě KE obsahující ureu – Betacorton U krém a mast-

ný krém. Jsou určeny především k léčbě torpidních ložisek psoriázy, lichenu a neurodermitidy (14).

Kyselina salicylová penetruje do kůže intercelulárními prostory, a tím umožňuje větší penetraci současně (také následně) aplikovaných kortikosteroidů. Nejlépe se uvolňuje z emulzních masťových základů typu o/v. Působí antipruriginózně, adstringentně, acidofilně, fotoprotektivně, antimikrobiálně a v souhrnu protizánětlivě. Kombinace KE s kyselinou salicylovou je určena především k léčbě hyperproliferativních subakutních a chronických kožních chorob jako jsou psoriáza, lichen ruber planus et verrucosus, neurodermitis circumscripta (lichen simplex chronicus), hyperkeratotické a ragadiformní ekzémy, keratosis plantaris et palmaris apod. Na epidermis působí kyselina salicylová ve vyšších koncentracích od 5% keratolyticky, proto je výhodné u chronické psoriázy s vysokým nánosem šupin aplikovat na ložiska nejdříve 5–10% kyselinu salicylovou ve vazelině a potom použít silně účinný kortikosteroidní přípravek.

Středně, silně a velmi silně účinné kortikosteroidy v kombinaci s kyselinou salicylovou v 2–3% koncentraci v mastech a krémech jsou určeny pro léčbu ložisek na volné kůži, v roztocích pro léčbu projevů ve kšticí nebo na silně ochlupených lokalitách kožního povrchu (tabulka 4). Vzhledem k vysoké účinnosti by neměly být aplikovány do intertriginózních lokalizací, na obličej a perigenitálně, u malých dětí a gravidních žen. Nesmí být také aplikovány na sliznice, kolem očí ani na prsní bradavky kojících žen. Při ošetřování chorobných ploch přesahujících 20% tělesného povrchu (zvláště okluzivním způsobem) nelze vyloučit celkové NÚ z resorpce kortikosteroidu a kyseliny salicylové (4).

Slabě účinný prednisolon v kombinaci s 0,4% kyselinou salicylovou (přípravek Alpicort) je indikován také k léčbě různých alopecií, lze jej používat u dětí již od 3 let věku. Alpicort F obsahující navíc estradiol, je indikován především u androgenetické alopecie žen.

Zásady léčby lokálními kortikosteroidy

V posledních 25 letech je pozornost dermatologů zaměřena na optimální použití KE (5, 7, 9, 12, 13, 16). Cílem je dosažení žádaného terapeutického účinku při současném snížení NÚ léčby. Protože obojí spolu úzce souvisí, může být někdy obtížné tohoto cíle dosáhnout. Mezi možnosti snižování NÚ léčby KE patří aplikace s ohledem na léčenou dermatózu a na lokalizaci (viz výše) a dále:

- **Redukce počtu aplikací:** u akutních dermatóz je optimální aplikovat KE zpočátku 3x denně a při prvních známkách zlepšení dermatózy počet aplikací snižovat až na 1x denně. Opakovaně bylo prokázáno, že aplikace 3x denně je lepší pouze první den léčby, v dalších dnech je odpověď nižší, zřejmě v důsledku tachyfyaxe. Také u chronických dermatóz se obvykle doporučují aplikovat KE 2x denně, stejného léčebného účinku lze však dosáhnout při aplikaci silně účinných KE aplikací pouze 1x denně (17). U chronických dermatóz s hyperkeratózou se uplatňuje depotní funkce epidermis, která umožňuje postupné uvolňování kortikosteroidu, a tím i déletrvající léčebný účinek. V případech, kdy je žádoucí převážně protizánětlivý účinek (onemocnění ze skupiny ekzém – dermatitida), je vhodná aplikace KE během dne, v případě potřeby snížit zvýšenou proliferaci epidermis (psoriáza), je vhodná aplikace ve večerních hodinách (15).
- **Intervalová léčba** je vhodná u dermatóz, které vyžadují opakovanou aplikaci KE v krátké době sobě jdoucích intervalech, např. atopický ekzém nebo psoriáza. Tento způsob léčby snižuje možnost tachyfyaxe a využívá depotní a bariérové funkce epidermis (18). Přehledné práce doporučují různé časové intervaly, od podávání KE po dobu 5 dnů s následným dvoudenním přerušením léčby, až po aplikaci KE jedenkrát týdně, tedy v poměru 1:6 (9, 12, 13). U akutnějších zánětlivých dermatóz se doporučují kratší intervaly bez KE, u více hyperproliferativních a méně zánětlivých dermatóz se doporučují intervaly delší. Nejčastěji se doporučuje, aby po 3–4denní aplikaci KE následovala třídnenní aplikace externa bez kortikosteroidu, a to buď vehikula steroidního přípravku, nebo jiný indifferenční přípravek. Přerušovaná aplikace vede ke snížení výskytu NÚ, i když i u tohoto způsobu léčby může dojít po

aplikaci silně účinných KE k atrofii kůže, ta však nastupuje daleko pomaleji než po kontinuálním podávání (16). Intervalová léčba předpokládá náležité poučení nemocného.

- **Sestupná (ústupová) léčba:** v akutní fázi onemocnění je výhodné k rychlému potlačení zánětlivých projevů dermatózy použít KE s vysokou terapeutickou účinností. Při klinickém zlepšení je silně účinný kortikosteroidní přípravek nahrazen středně a slabě účinnými preparáty a k doléčení se používají externa bez obsahu kortikosteroidů. Tímto způsobem léčby je možné vyloučit rebound-fenómén (zhoršení po přerušení léčby KE) a snížit riziko atrofických NÚ (9, 16, 8).
- **Kombinovaná léčba** výhodně kombinuje obě předchozí, tzn. intervalovou a sestupnou aplikaci KE. Je vhodná u chronických dermatóz, provázených akutními exacerbacemi (16).
- **Aplikace slabě účinných lokálních KE** obvykle stačí k léčbě dermatóz, u nichž je porušena rohová vrstva epidermis, protože po normalizaci stratum corneum se zpomaluje penetrace účinné látky (16). Jsou dostatečně efektivní u akutních ekzémů a dermatitid, dermatóz v intertriginózních lokalizacích a dermatóz v dětském věku. Navíc vede zpravidla ke snížení výskytu NÚ.
- **Lokální kortikosteroidní přípravky připravované magistraliter** se v klinické praxi ještě stále používají. Hlavní příčinou je potřeba většího množství slabě účinných kortikosteroidů pro pacienty s dermatózami na rozsáhlých plochách kůže. Protože originální KE jsou vyráběna ve vhodných odzkoušených vehiculech, ředění může z farmaceutického hlediska vést k nepředvídatelným následkům, např. fyzikální inkompatibilitě originálního přípravku s jiným vehikulem nebo snížení stability ředěného přípravku. Při použití kortikosteroidu v pevné formě (rozdrcené tablety) lze obtížně dosáhnout dokonalé disperze, navíc může dojít také ke změně chemické struktury, např. neutrální nebo alkalický základ přidaný k betamethason-17-valerat krému může změnit 17-ester na méně aktivní 21-ester. Při ředění může dojít také ke kontaminaci patogenními mikroorganismy, zvláště kmeny pseudomonád nebo k inaktivaci konzervační látky v originálním přípravku. V konečném důsledku může ředění originálního KE vést ke zhoršení léčené dermatózy. Četné práce dokumentují, že ředění originálních firemních přípravků jinými mastovými základy je nevhodné a také podle zákona o léčivech nepřipustné (7, 11, 16). V případech, že pacient potřebuje větší množství slabě účinného KE a také při přecitlivělosti na lanolin nebo parabeny, které obsahuje hromadně vyráběný přípravek Hydrocortison Léčiva, může lékárna připravit 1% hydrocortison

nový krém. Hydrocortison acetat však musí být před přípravou v solubilním stavu, vhodným vehikulem je Cremor leniens bez parabenů. Nikdy se k přípravě lokálních kortikosteroidů nesmějí používat rozmělněné tablety, protože obsahují další vehikula, která mohou vyvolat inkompatibilitu.

Souhrn doporučení pro používání lokálních kortikosteroidů

- Zásadně by měl být vždy k léčbě použit tak účinný kortikosteroidní přípravek, který s ohledem na etiologii, patogenezi, diagnózu, lokalizaci a klinické stadium dermatózy ještě stačí k dostatečně účinné léčbě. K tomu je nutná znalost klasifikace kortikosteroidních přípravků. U slabě a středně účinných KE I. a II. skupiny se NÚ léčby vyskytují ojediněle, u silně a velmi silně účinných III. a IV. skupiny je výskyt NÚ možný.
- Silně účinná KE (skupina III. a IV.) by se měla předepisovat pouze na 1 týden, protože všechny na kortikosteroidy citlivé dermatózy vykazují dobrou terapeutickou odpověď již v prvním týdnu léčby. Proto je také vhodné po týdnu léčby pozvat pacienta na kontrolu. Jestliže se očekávaný léčebný účinek nedostaví, je třeba provést revizi stanovené diagnózy. Pokud je kožní onemocnění po týdnu zlepšené, je vhodné přejít na KE nižší terapeutické účinnosti (skupina II. a I.), případně použít intervalový způsob léčby. K doléčení (lichenifikovaná nebo suchá kůže) používat externí přípravky bez obsahu kortikosteroidů. Nikdy neukončit léčbu silně účinnými preparáty náhle.
- Za účelem snížení rizika systémových účinků – útlumu funkce nadledvin – je u pacientů s chro-

nicky recidivujícími dermatózami výhodnější aplikovat při recidivě krátkodobě silně účinný kortikosteroid než dlouhodobá aplikace středně nebo slabě účinných přípravků.

- Nikdy nepoužívat silně účinné přípravky (III. a IV. skupiny) na obličej a do intertriginózních lokalizací, u dětí a u gravidních žen. Nikdy nepoužívat kortikosteroidy k prevenci recidiv.
- Aplikovat KE jen na postižené lokality v nezbytně nutném množství.
- Není vhodné ředit hromadně vyráběné kortikosteroidy jinými mastovými základy.
- Kombinované přípravky obsahující antiseptika, antibiotika nebo antimykotika jsou účinnější u sekundárně infikovaných dermatóz a u chorob lokalizovaných v kožních záhybech (psoriáza, atopický ekzém) než kortikosteroidy samotné. Kombinace kortikosteroidů s kyselinou salicylovou je vhodná k léčbě hyperproliferativních chorob, např. psoriázy nebo verukózního lichenu.
- Opatrnosti je třeba při aplikaci kortikosteroidů v okolí očí a bércových vředů.
- U malých dětí by měly být používány jen slabě účinné kortikoidy, vzhledem k většímu riziku místních i systémových NÚ. Pokud tyto přípravky nejsou dostatečně účinné, je možné aplikovat silnější preparáty, ale jenom krátkodobě.

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. 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.
2. Drug information for the health care professional (USP DI). 18th ed. vol 1. US Pharmacopoeial Convention; Inc. Rockville MD, 1998: 931–951.
3. Ernst T-M. Reaktion der körpereigenen Cortisolproduktion bei Patienten mit ausgedehnter Psoriasis oder Applikation einer Fett-salbe von Prednicarbat (0.25%). Z Hautkr 1989; 64 (Suppl 1): 28–34.
4. Fadrhonočová A. Farmakoterapie kožních nemocí. Praha: Avicenum, 1990: 318.
5. Fusaro RM, Kingsley DN. Topical glucocorticoids: how they are used and misused. Postgrad Med 1986; 79: 283–291.
6. Gao HY, Li Wan Po A. topical formulations of fluocinolone acetonide. Are creams, gels, and ointments bioequivalent and does dilution affect activity? Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 71–75.
7. Giannotti B. Optimal use of topical corticosteroids in inflammatory skin diseases. J Eur Acad Derm Venereol 1994; 3(Suppl 1): 39–41.
8. Giannotti B, Pimpinelli N. Topical corticosteroids. Which drug and when? Drugs 1992; 44: 65–71.
9. Huber HP. Differenzierte Kortikoidanwendung, Intervall- und Stufentherapie. Swiss Med 1983; 5: 37–42.
10. Mikro-verze automatizovaného informačního systému léčivých přípravků (AISLP) [computer program]. Verze 3; 2006.
11. Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1980; 19: 119–134.
12. Niedner R. Grundlagen einer rationalen Therapie mit externen Glukokortikosteroiden. Hautarzt 1991; 42: 337–346.
13. Pflugshaupt Ch. Diskontinuierliche topische Corticoidtherapie. Review. I. Mitteilung: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Grundlagen der diskontinuierlichen Corticoidtherapie. Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten 1984; 148: 1229–1244.
14. Pflugshaupt Ch. Erfahrungen mit zwei neuen Urea-Kortikoidpräparaten für die Intensivtherapie entzündlicher Dermatosen. Schweiz Rundschau Med (PRAXIS) 1983; 72: 128–133.
15. Semrádová V. Léčba zevními kortikosteroidy – věda i umění. Čs Derm 1997; 72: 27–32.
16. Semrádová V. Optimální léčba zevními kortikoidními přípravky. Čs Derm 1991; 66: 214–218.
17. Schmid P. Intervall-Behandlung mit lokalen Kortikosteroiden und Grundlagen. Fortschr Med 1981; 99: 1102–1104.
18. Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii. 1. Možnosti léčby kožních chorob kortikosteroidními externy. Klin Farmakol Farm 2006; 20: 202–210.
19. Vocilková A, Vosmik F. Naše zkušenosti s lokální léčbou elocemem – mometazonfuroátem – otevřená studie. Čs Derm 1992; 67: 158–161.