

# Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry — zalecane standardy postępowania

## Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases — the recommended standards

### STRESZCZENIE

Chociaż miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) zostały wprowadzone do leczenia dermatologicznego ponad 50 lat temu, nadal szeroko wykorzystuje się wywierany przez nie efekt przeciwzapalny, antyproliferacyjny oraz immunosupresyjny.

Mechanizm działania GKS jest coraz lepiej poznany. Pobudzają one syntezę m.in. lipokortyny 1 i wazokortyny, hamują produkcję cytokin prozapalnych, proliferację limfocytów T, B i komórek Langerhansa, zmniejszają ekspresję cząsteczek adhezyjnych, zwiększają aktywność endonukleaz i obojętnej endopeptydazy oraz regulują funkcje eozynofilów.

Glikokortykosteroidy są lekami z wyboru w wielu jednostkach chorobowych (dermatozach zapalnych, hiperproliferacyjnych i autoimmunologicznych). Efekt końcowy ich działania zależy od poprawnej diagnozy, współpracy z pacjentem, sily działania preparatu, podłoża, sposobu aplikacji (metoda konwencjonalna lub naprzemienna), a także od czynników genetycznych warunkujących indywidualną wrażliwość.

Obecnie jest dostępnych kilkadziesiąt preparatów, które dzięki modyfikacjom cząsteczki leku i zastosowaniu nowych podłoży (o mniejszym potencjale działania drażniącego i alergizującego na przykład dzięki wyeliminowaniu białego wosku pszczelego) cechują się znacznie większą siłą działania i jednocześnie profilem bezpieczeństwa niż używany początkowo hydrokortyzon. Podejmując jednak leczenie preparatami GKS, należy zawsze brać pod uwagę możliwość wywołania działań niepożądanych. Spośród miejscowych najczęściej stwierdza się ścieńczenie skóry, rozstępy, zapalenie okołoustne i trądzik posteroიდowy. Shibata i wsp. wykazali, że istotnym czynnikiem zaostrzającym/prowokującym powstawanie zmian trądzikowych może być, wywołane przez GKS, zwiększenie ekspresji genów dla receptorów *Toll-like*. Ogólnoustrojowe działania niepożądane, takie jak: hiperglikemia, zaćma, wzrost ciśnienia tętniczego, niewydolność nadnerczy czy hamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, występują natomiast rzadko.

Andrzej Kaszuba,  
Marta Pastuszka,  
Aleksandra Kaszuba

Klinika Dermatologii,  
Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba  
Klinika Dermatologii,  
Dermatologii Dziecięcej  
i Onkologicznej UM  
ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź

Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 1897–3590

Ze względu na między innymi odmienną budowę skóry szczególnej rozwagi wymaga stosowanie miejscowych GKS u dzieci. Zalecane są u nich przede wszystkim GKS o słabej sile działania, głównie w formie recepturowej, z oszczędzeniem fałdów skórnych i twarzy. Odrębnym zagadnieniem jest obawa przed stosowaniem miejscowej glikokortykosteroidoterapii — „fobia steroidowa” oraz mała wiedza pacjentów dotycząca tych preparatów, prowadząca w konsekwencji do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stąd rekomendacje Dermatologicznej Grupy Roboczej, by ulotki miejscowych GKS zawierały jasne informacje o „jednostce opuszki palca” oraz zalecenia „nakładania wystarczającej ilości preparatu do pokrycia zmienionej chorobowo okolicy”.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 5, 347–358

słowa kluczowe: miejscowe glikokortykosteroidy, mechanizm działania, działania niepożądane

### ABSTRACT

Although topical glucocorticosteroids (GCS) were introduced to dermatological therapy over 50 years ago, they are still widely used because of their anti-inflammatory, antiproliferative and immunosuppressive properties.

The mechanism of GCS action is well known. GCS stimulate synthesis of i.a. lipocortin-1 and vasocortin, inhibit production of proinflammatory cytokines, proliferation of T, B lymphocytes and Langerhans cells, decrease adhesive molecules expression, increase endonuclease and neutral endopeptidase activity and regulate eosinophil functions.

GCS are drugs of choice in many diseases (inflammatory, hyperproliferative and autoimmune dermatoses). Their final effect depends on proper diagnosis, patient cooperation, strength of preparation, vehicle, way of application (classical or alternating method) and also genetic factors, which condition individual susceptibility.

Now, there are several preparations characterized by significantly higher activity and safety profile due to modification of drug molecule and use of new vehicles (less irritant and allergic because of e.g. white beeswax elimination) than originally used hydrocortisone. However, possibility of adverse effects should be taken into consideration treating with GCS. Skin atrophy, striae, perioral dermatitis, steroid acne are most commonly observed. Shibata et al. showed that increase in gene expression for Toll-like receptors (TLRs) caused by GCS, may be significant factor in provoking or aggravating acne. Systemic side-effects such as hyperglycemia, glaucoma, hypertension, adrenal insufficiency or suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are rarely described.

Topical GCS should be carefully used in children because of i.a. the difference in skin structure. Low potency GCS on prescription and sparing skin folds and face are recommended.

Another problem is fear of using topical glucocorticosteroids — “steroid phobia” and low knowledge about these preparations leading to neglecting therapeutic recommendations. The Dermatology Working Group suggests GCS leaflets should contain clear “fingertip unit” instruction and recommendations of applying enough amount of preparation to cover affected area.

Family Medicine Forum 2009, vol. 3, nr 5, 347–358

key words: topical glucocorticosteroids, mechanism of action, side-effects

**G**likokortykosteroidy (GKS) stosowane miejscowo należą do najskuteczniejszych preparatów w leczeniu wielu zapalnych chorób skóry. Za odkrycie hormonów kory nadnerczy, ich struktury i biologicznego działania w 1950 Nagrodę Nobla otrzymali: chemik Edward Kendal (1886–1972) oraz reumatolog Philip Hench (1896–1965).

Już wkrótce po dokonaniu syntezy hydrokortyzonu w 1951 roku dowiedziono ich wysokiej skuteczności w leczeniu dermatologicznym, a rozwój nowoczesnych podłoży spowodował także wzrost bezpieczeństwa ich stosowania. Można powiedzieć, że obecnie glikokortykosteroidy to leki najczęściej stosowane w dermatologii, a jednocześnie najlepiej poznane pod względem działań niepożądanych oraz osiągniętych korzyści terapeutycznych.

Ze względu na dostępność na rynku farmaceutycznym wielu związków o zróżnicowanych stężeniach i sile działania miejscowego wybór właściwego preparatu jest trudny i wymaga prawidłowej diagnozy i często dużego doświadczenia lekarza.

### **MECHANIZM MOLEKULARNEGO DZIAŁANIA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW**

Chociaż miejscowe GKS zostały wprowadzone do leczenia dermatologicznego ponad 50 lat temu, nadal szeroko wykorzystuje się wywierany przez nie efekt przeciwzapalny, antyproliferacyjny oraz immunosupresyjny.

Mechanizm działania GKS jest coraz lepiej poznany. Po przejściu przez błonę komórkową łączą się one ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym (GKR) [1]. Tak utworzony kompleks hormon–receptor przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do jego związania ze swoistą sekwencją DNA, zwaną elementem odpowiedzi na GKS (GRE, *glucocorticoid response element*). W wyniku takiej interakcji następuje pobudzenie (tzw. transaktywa-

cja) lub hamowanie (tzw. transsupresja) transkrypcji określonych genów [2]. Regulacja transkrypcji genów następuje także na skutek hamowania przez kompleks GKS–GKR czynników transkrypcyjnych, takich jak: czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*), czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NF-AT, *nuclear factor of activated T cells*) i aktywatorowe białko AP-1 (*activator protein 1*) będących znanymi modulatorami aktywności genów warunkujących rozwój reakcji zapalnych, oraz oddziaływania na proces remodelingu chromatyny. Glikokortykosteroidy regulują ponadto potranskrypcyjną ekspresję genów (wpływają na transport i metabolizm mRNA oraz translację). Słabo poznane są natomiast wywierane przez nie tak zwane szybkie efekty niegenomiczne, które wydają się jednak mieć istotne znaczenie dla przeciwzapalnego działania tej grupy leków.

### **GŁÓWNE KIERUNKI DZIAŁANIA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW**

Efekt przeciwzapalny GKS wywołany jest przez ich wpływ na wiele procesów. Powodują one:

- skurcz naczyń krwionośnych i zmniejszenie ich przepuszczalności;
- indukcję syntezy lipokortyny 1 (lipokortyna 1 hamuje aktywność fosfolipazy A<sub>2</sub>, a w konsekwencji zmniejsza stężenie kwasu arachidonowego, będącego prekursorem wielu mediatorów zapalenia) oraz wazokortyny;
- zahamowanie syntezy wielu cytokin prozapalnych (m.in. IL-1 [*interleukine 1*], IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [*tumor necrosis factor alpha*] i GM-CSF [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]) oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych [3];
- zwiększenie aktywności endonukleazy i obojętnej endopeptydazy;
- zahamowanie migracji makrofagów;
- zahamowanie proliferacji limfocytów T i B;

- regulację funkcji eozynofiliów (zapobiegają ich degranulacji i uwalnianiu przez nie białek cytotoksycznych, mają zdolność inicjacji apoptozy eozynofiliów) [4];
- zaburzenie funkcji komórek Langerhansa, przez hamowanie cytokin niezbędnych do ich prawidłowego działania oraz zmniejszenie aktywności fibroblastów;
- efekt antyproliferacyjny wynikający z hamowania przez nie syntezy DNA i kolagenu;
- efekt immunosupresyjny wynikający z hamowania proliferacji limfocytów T, B, komórek Langerhansa i mastocytów [5].

### **DZIAŁANIE TERAPEUTYCZNE MIEJSCOWYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW**

Działanie terapeutyczne GKS zależy od:

- ich budowy chemicznej;
- rodzaju podłoża;
- obecności w preparacie dodatkowych substancji;
- sposobu aplikacji;
- powierzchni i okolicy ciała, na którą się je stosuje;
- charakteru zmian skórnych.

### **Budowa chemiczna**

Modyfikacje cząsteczki hydrokortyzonu, naturalnego steroidu działającego miejscowo, spowodowały powstanie zupełnie nowych, syntetycznych preparatów i znacznie zmieniły mechanizm działania już istniejących:

- wprowadzenie podwójnego wiązania między C1-C2 zwiększyło działanie układowe;
- halogenizacja przy węglu C6 lub C8 zwiększyła ochronę przed rozpadem cząsteczek i nasiliła działanie przeciwzapalne;
- dołączenie grupy acetonidowej lub hydroksylazowej do atomów C16-C17 poprawiło penetrację przez skórę;
- dołączenie grupy hydroksylowej lub metylowej do C16 zmniejszyło działanie na gospodarkę mineralną [6].

### **Rodzaj podłoża**

Rodzaj zastosowanego podłoża warunkuje zdolność do pokonania bariery, jaką stanowi skóra lub błony śluzowe oraz decyduje o dostarczeniu leku do receptora [7].

Podłoża maściowe, które zwiększają uwodnienie warstwy rogowej, a tym samym i penetrację, są stosowane na ogniska hiperkeratotyczne, z tendencją do lichenifikacji.

Kremy — hydrofilne, słabiej penetrują skórę i są zalecane w przypadkach aktywnego stanu zapalnego skóry, z tendencją do wysięku.

Lotiony i roztwory działają powierzchownie i wykorzystuje się je zwłaszcza na okolice owłosione.

Należy jednocześnie podkreślić, że stosowane obecnie podłoża wpływają dodatkowo na poprawę tolerancji miejscowych preparatów steroidowych oraz na ich właściwości kosmetyczne. Nawilżają i natłuszczają skórę. Umożliwiają odbudowę płaszcza hydrolipidowego oraz uszczelnienie bariery naskórkowej, a dzięki wyeliminowaniu niektórych składników na przykład białego wosku pszczelego cechują się znacznie mniejszym potencjałem działania drażniącego i alergizującego niż te stosowane w przeszłości.

### **Dodatek innych substancji**

Na efekt terapeutyczny preparatów steroidowych ma także wpływ obecność w ich składzie innych substancji, na przykład:

- kwas salicylowy działa keratolitycznie i zwiększa penetrację GKS;
- kliochoinol ma właściwości antyseptyczne i także wzmacnia wchłanianie steroidów;
- dziegcie zapewniające również lepsze przenikanie przez skórę, a oprócz tego działające zmiękczająco;
- neomycyna, gramicydyna i gentamycyna — składniki antybakteryjne;
- klotrimazol, natamycyna, nystatyna — składniki przeciwgrzybicze.

## ■ Sposób aplikacji

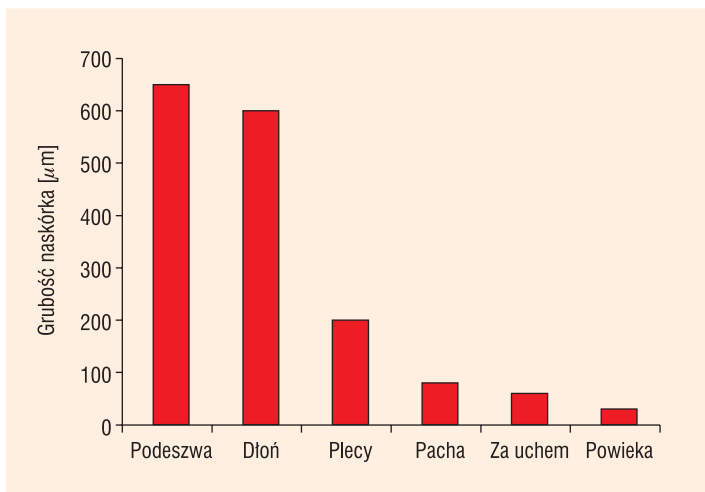
Omawiając sposób aplikacji preparatów GKS należy wziąć pod uwagę częstość ich nakładania, zastosowanie opatrunków okluzyjnych (zwiększają wchłanianie steroidów) oraz iniekcji doogniskowych.

Leki nowej generacji, ze względu na przedłużony czas działania, stosuje się na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę [8]. Częstsze używanie preparatów zwiększa jedynie liczbę działań niepożądanych, nie ma natomiast wpływu na skuteczność leczenia.

Należy podkreślić, że badania kliniczne porównujące skuteczność jedno- i dwukrotnej aplikacji steroidów dotyczyły jednak wyłącznie preparatów o średniej i dużej sile działania.

## ■ Powierzchnia i okolica ciała

Przenikanie GKS i ich biodostępność (a zatem i działanie terapeutyczne) zależą także, jak wspomniano, od grubości i stopnia nawilżenia warstwy rogowej naskórka (im lepsze uwodnienie, tym lepsza przenikalność) oraz od obecności w skórze gruczołów łojowych (zależność wprost proporcjonalna). Różnice w regionalnej grubości skóry umieszczono na wykresie (ryc. 1). Stopień penetracji tych leków przez skórę jest największy w okolicach genitalnych (42,0), fałdach skórnych, w obrębie powiek i twarzy, a najmniejszy na skórze grzbietów rąk i stóp oraz dłoni i podeszew stóp (0,14) [9, 10]. Glikokortykosteroidy bardzo dobrze wchłaniają się również z błon śluzowych. W związku z tym do leczenia zmian w okolicy narządów płciowych, na twarzy, błonach śluzowych zalecane są słabe GKS, a czas ich stosowania powinien być ograniczony. Leki o średniej sile działania mogą być stosowane na przykład na owłosioną skórę głowy, silne — na skórę klatki piersiowej i wyprostne powierzchnie kończyn, a bardzo silne — na paznokcie, podeszwy stóp, kolana i łokcie.



Rycina 1. Miejscowe różnice grubości skóry człowieka

Oprócz wyżej omawianych czynników efekt końcowy działania miejscowych GKS zależy w dużym stopniu także od:

- poprawnej diagnozy;
- współpracy z pacjentem w procesie leczniczym;
- wieku chorego;
- uwarunkowań genetycznych determinujących indywidualną wrażliwość.

Odrębnym zagadnieniem jest zjawisko tachyfilaksji, czyli zmniejszenia wrażliwości na lek w trakcie długotrwałej terapii. Wynika ono z wysycenia receptorów glikokortykosteroidowych i jest odwracalne po okresowym zaniechaniu aplikacji preparatu [11].

## PODZIAŁ MIEJSCOWYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

W zależności od siły działania miejscowe GKS podzielono na 7 grup (klasyfikacja amerykańska, w której grupa I odpowiada najsilniejszym preparatom, a grupa VII — najsłabszym) lub na 4 grupy (klasyfikacja europejska, w której najsilniejsze steroidy zakwalifikowano do grupy IV). Podziału tego dokonano na podstawie testu wazokonstrykcji naczyń (test „zblednięcia”), który polega na ocenie zblednięcia skóry po zastosowaniu danego preparatu kortykosteroido-



**Leki nowej generacji,  
ze względu  
na przedłużony czas  
działania, stosuje się  
na chorobowo zmienioną  
skórę raz na dobę**

wego (ocena oparta na skurczu naczyń włoś palczonych w obrazie kapilaroskopowym lub na badaniu kalorymetrycznym) [12]. Tworząc omawiane klasyfikacje, uwzględniono także: właściwości fizykochemiczne, hydro- i lipofilność preparatów steroidowych, stężenie substancji czynnej oraz jej powinowactwo do swoistych receptorów, a także rodzaj podłoża.

Klasyfikacje (amerykańską i europejską) miejscowych GKS umieszczono w tabelach 1 i 2.

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA MIEJSCOWYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Glikokortykosteroidy są lekami z wyboru w wielu jednostkach chorobowych (dermatozach zapalnych, hiperproliferacyjnych i autoimmunologicznych). Ich lista jest bardzo długa, a wśród najpopularniejszych należy wymienić: łuszczycę zwykłą i krostkową, wyprysk kontaktowy i potnicowy, neuroder-

mit, świerzbiączkę guzkową, atopowe zapalenie skóry, bliznowce, toczeń rumieniowaty, choroby pęcherzowe, liszaj płaski, chłoniaki, łysienie plackowate, sarkoidozę, fotodermatozy, bielactwo, ziarniniaka obrączkowego oraz łojotokowe zapalenie skóry.

### METODY LECZENIA MIEJSCOWYMI GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Obecnie miejscowe preparaty GKS można aplikować w postaci terapii klasycznej (ciągłej) lub przerywanej:

- klasyczna **terapia ciągła**:  
silny GKS → słabszy GKS;
- terapia **przerywana**, na przykład naprzemienna:
  - taki sam efekt (podobny);
  - redukcja całkowitej dawki GKS;
  - zmniejszenie objawów niepożądanych.

Terapia przerywana stosowana jest w wielu modyfikacjach, takich jak:

**Tabela 1**

#### Klasyfikacja amerykańska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania

Grupa I. Bardzo silne	Propionian klobetazolu 0,05% krem, maść Dipropionian betametazonu 0,05% krem, maść (Diprolene)
Grupa II. Silne	Dipropionian betametazonu 0,05% krem, maść (Diprosone) Halcyonid 0,1% krem Pirośluzan mometazonu 0,1% maść Dezoksymetazon 0,25% krem, maść, żel
Grupa III. Silne	Amcynonid 0,1% krem Flucynonid 0,05% krem Propionian flutikazonu 0,005% maść Walerianian betametazonu 0,025% Dezoksymetazon 0,05% krem
Grupa IV. Średnio silne	Pirośluzan mometazonu 0,1% krem Acetonid triamcinolonu 0,1% krem Acetonid fluocinolonu 0,0025% maść Walerianian hydrokortyzonu 0,2% krem
Grupa V. Średnio silne	Propionian flutikazonu 0,05% krem Dipropionian betametazonu 0,01% płyn Acetonid triamcinolonu 0,01% płyn Acetonid fluocinolonu 0,025% krem Maślan hydrokortyzonu 0,1% krem
Grupa VI. Średnio silne	Acetonid fluocinolonu 0,01% krem, płyn
Grupa VII. Stabe	Preparaty zawierające hydrokortyzon, deksametazon, flumetazon, metyloprednizolon



**Tabela 2**

**Klasyfikacja europejska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania**

IV. Bardzo silne	Propionian klobetazolu 0,05% Acetonid fluocinolonu 0,2% Halcyonid 0,1%
III. Silne	Pirośluzan mometazonu 0,1% Dipropionian betametazonu 0,05% Acetonid triamcinolonu 0,1% Acetonid fluocinolonu 0,1% Amcynonid 0,1% Benzoesan betametazonu 0,25% Budezonid 0,025% Dezonid 0,05% Propronian flutikazonu 0,05% Walerianian betametazonu 0,1 i 0,05%
II. Średnio silne	Benzoesan betametazonu 0,025% Dipropionian betametazonu 0,05% Piwalan flumetazonu 0,02% Walerianian betametazonu 0,025% Acetonid triamcinolonu 0,04%
I. Słabe	Hydrokortyzon 0,5 i 1,0% Octan hydrokortyzonu 1,0% Deksametazon 0,1–0,2% Metylprednizolon 0,25% Acetonid fluocinolonu 0,0025%

- naprzemienna — jeden dzień GKS, drugi baza;
- trzydniowa — 3 dni GKS, 3 dni baza;
- weekendowa — GKS dwa razy w tygodniu, baza w pozostałe dni;
- pulsowa — GKS 3 razy co 12 godzin na tydzień, baza w pozostałe dni;

Klasyczna metoda leczenia miejscowymi GKS polega na stosowaniu początkowo silnego steroidu, a następnie zastąpienia go słabszym preparatem. Leki nowej generacji, jak zaznaczono wcześniej, stosuje się na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę.

Skuteczną metodą pozwalającą na uzyskanie długotrwałej remisji przy równoczesnym zwiększeniu bezpieczeństwa leczenia okazała się natomiast terapia naprzemienna (umożliwia ona zredukowanie całkowitej dawki steroidów). Polega na stosowaniu GKS naprzemiennie (co drugi dzień) z obo-

jętną bazą. Inne odmiany tej metody mogą przedstawiać się następująco:

- 1) aplikacja GKS przez 3 dni, a przez kolejne 3 — bazy; 2) GKS dwa razy w tygodniu (np. w weekendy) — baza w pozostałe dni; 3) GKS trzykrotnie w odstępach dwunastogodzinnych jeden raz w tygodniu wraz z obojętnym podłożem w innych dniach. Możliwość naprzemiennego stosowania leku i obojętnej bazy wynika z faktu, że przy aplikacji miejscowego steroidu część preparatu pozostaje w przestrzeniach międzykomórkowych (jedynie 1% łączy się z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi). Stosowana na skórę baza wiąże zmagazynowaną w przestrzeniach między keratynocytami ilość steroidu i przetransportowuje ją do wnętrza komórki.

Za bezpieczny okres leczenia steroidami o średniej sile działania uznaje się u dorosłych 12 tygodni, a u dzieci — 4 tygodnie.



**Klasyczna metoda leczenia miejscowymi GKS polega na stosowaniu początkowo silnego steroidu, a następnie zastąpienia go słabszym preparatem**



**Terapia naprzemienna polega na stosowaniu GKS naprzemiennie (co drugi dzień) z obojętną bazą**

**DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PO MIEJSCOWEJ  
GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPII**

Obecnie jest dostępnych kilkadziesiąt preparatów GKS, które dzięki modyfikacjom cząsteczki leku i zastosowaniu nowych podłoży cechują się znacznie większą siłą działania i jednocześnie profilem bezpieczeństwa niż używany początkowo hydrokortyzon.

Współczesne leki steroidowe muszą spełniać następujące warunki: wykazywać duże powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do receptora cytoplazmatycznego oraz nie przenikać do tkanek głębszych i krwioobiegu. Podejmując jednak leczenie preparatami GKS, należy zawsze brać pod uwagę możliwość wywołania działań niepożądanych, które są następstwem hamowania przez steroidy syntezy kolagenu, elastyny i glikozoaminoglikanów oraz proliferacji keratynocytów i fibroblastów, a także wpływu supresyjnego na układ immunologiczny. Spośród miejscowych działań niepożądanych należy wymienić:

- **ściężenie naskórka i skóry właściwej**
  - GKS powodują spłaszczenie granicy skórno-naskórkowej, wpływają na międzykomórkowe lipidy lamelarne oraz uszkadzają integralność warstwy rogowej naskórka poprzez degradację korneodesmosomów [13, 14]. Długotrwała obserwacja dużej grupy pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (1271 chorych) wykazała, że zmiany zanikowe skóry występują najczęściej na twarzy, szyi i w zgięciach łokciowych (czyli w miejscach, gdzie warstwa rogowa naskórka jest z natury bardzo cienka) [15]. Ułatwia to w konsekwencji wnikanie alergenów. Te obserwacje mogą wyjaśnić, dlaczego w tych okolicach częściej występuje uzależnienie od miejscowych GKS i nasilenie się zapalenia skóry po ich odstawieniu.
- **roztępy** [16];
- **zanik tkanki podskórnej;**

- **trądzik posteroïdowy oraz nasilenie objawów trądziku pospolitego i różowatego.** Shibata i wsp. wykazali, że istotnym czynnikiem zaostrzającym/prowokującym powstawanie zmian trądzikowych może być, wywołane przez GKS, zwiększenie ekspresji genów dla receptorów *Toll-like* (TLRs, *Toll-like receptors*). Identyfikacyjny efekt wywierają *Propionibacterium acnes*, TNF- $\alpha$  oraz IL-1 $\alpha$  [17];
- **zapalenie okołoustne;**
- **zapalenie mieszków włosowych;**
- **przebarwienia;**
- **odbarwienia** będące wynikiem hamującego wpływu GKS na proliferację melanocytów oraz wywołanego przez nie skurczu naczyń [18];
- **nadmierne owłosienie.** Rzadkie działanie niepożądane w przypadku stosowania miejscowych GKS. Mechanizm prowadzący do wzrostu włosów męskich pod wpływem steroidów jest nieznan [19];
- **teleangiektazje;**
- **utrwalony rumień.** Powstaje na skutek trwałego rozszerzenia powierzchownych naczyń krwionośnych;
- **zwiększoną skłonność do zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych skóry,** które występują u 16–43% chorych leczonych miejscowymi GKS.
- **upośledzenie gojenia się ran i owrzodzeń** [20];
- **ziarniniaka pieluszkowego pośladków** występujący u dzieci z pieluszkowym zapaleniem skóry leczonych miejscowymi GKS;
- **alergie kontaktową na GKS** [21], gdy mimo prawidłowego stosowania preparatu steroidowego stan skóry nie tylko się nie poprawia, lecz ulega nawet pogorszeniu. Przerwanie aplikacji steroidu przynosi wówczas często poprawę. Ocenia się, że alergia kontaktowa występuje u 0,2–6% pacjentów stosujących miejscowe GKS i że jest rzadsza w przypadku preparatów fluorowanych. Rozwija



się w IV mechanizmie immunologicznym, a steroidy jako hapteny do jej wywołania wymagają połączenia z odpowiednimi białkami. Ze względu na to, że uczulenie powstaje na określoną grupę chemiczną kortykosteroidu, występują reakcje krzyżowe (pacjent może mieć objawy alergii na preparaty, z którymi się nie zetknął). Jednocześnie u chorego z uczuleniem na określone GKS można dobrać preparaty o innej budowie chemicznej, które nie będą go wywoływały (na podstawie budowy przestrzennej wyróżniono 6 grup GKS) [22]. Diagnostyka alergii na GKS polega przede wszystkim na wykonaniu naskórkowych testów płatkowych. Należy jednocześnie pamiętać, że przyczyną zmian alergicznych mogą być także składniki podłoża, na przykład lanolina, niektóre konserwanty;

- **nasilony nawrót choroby przy próbie odstawienia GKS** — w celu jego uniknięcia zaleca się stopniowe odstawianie preparatów, stosując leki o coraz mniejszej sile działania oraz naprzemienną aplikację emolientów.
- **jaskrę, zaćmę** — zaleca się częste konsultacje okulistyczne (średnio raz na dwa miesiące) podczas stosowania preparatów steroidowych na powiekę [23].

Ogólnoustrojowe działania niepożądane, takie jak: hiperglikemia, zespół Cushinga, wzrost ciśnienia tętniczego, niewydolność nadnerczy, osteoporoza, choroba wrzodowa czy zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, występują rzadko i są następstwem niewłaściwie prowadzonej terapii. Wszyscy autorzy są zgodni, że objawy te w większości przypadków rozwijają się po długotrwałym stosowaniu GKS na duże powierzchnie skóry, często z zastosowaniem okluzji [24, 25].

### **STOSOWANIE MIEJSCOWYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW U DZIECI**

Ze względu na między innymi odmienną budowę skóry szczególnej uwagi wymaga

stosowanie miejscowych GKS u dzieci. Naskórek jest u nich cienki, warstwy rogowa (hydrofilna), ziarnista i kolczasta są słabo rozwinięte, a liczba włókien kolagenowych i sprężystych w skórze właściwej jest znacznie mniejsza niż u dorosłych. Gruczoły potowe u dzieci nie są w pełni rozwinięte, zaś gruczoły łojowe dobrze wykształcone już w momencie urodzenia. Ponadto w skórze dzieci występują liczne, rozszerzone naczynia krwionośne [26, 27].

Należy również pamiętać o tym, że u dzieci charakterystyczny jest wysoki stosunek powierzchni ciała do jego masy, co wiąże się z większą powierzchnią wchłaniania miejscowych steroidów przez skórę.

Większość klinicystów uważa, że miejscowe GKS nie powinny być w ogóle stosowane u wcześniaków i noworodków, ze względu na możliwość wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. U niemowląt nie należy ich aplikować na okolice odbytu i w fałdy skórne (wchłanianie w okolicy sromu jest 42 razy większe niż ze skóry ramienia). Należy również pamiętać o tym, że stosowanie pieluchomajtek i samo przyleganie fałdów skórnych ma działanie podobne do opatrunków okluzyjnych oraz że stan zapalny skóry zwiększa wchłanianie steroidów.

Wyjątkową ostrożność (nawet u starszych dzieci) należy także zachować przy stosowaniu GKS na skórę twarzy (szczególnie okolice oczu), ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju jaskry. U młodzieży przestrzega się przed stosowaniem GKS na uda, brzuch i piersi z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju rozstępów w tych okolicach [28].

U dzieci do 2. roku życia preferowane są podłoża w postaci zawiesin lub żeli, zaś kremy i maści u starszych. Uważa się, że maksymalny czas stosowania GKS u niemowląt nie powinien przekraczać 4–5 dni, przy aplikacji raz dziennie. U starszych dzieci można je stosować dłużej, w okresie zaostrzeń choroby. Podobnie jak u dorosłych prefero-



**Wyjątkową ostrożność (nawet u starszych dzieci) należy także zachować przy stosowaniu GKS na skórę twarzy (szczególnie okolice oczu), ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju jaskry**



**„Jednostka opuszki palca” (FTU) odpowiada około 500 mg preparatu i jest to ilość kremu/maści wyciśniętej przez końcówkę o średnicy 5 mm nakładanej od dystalnego fałdu skórniego do czubka palca wskazującego pacjenta**

wana jest terapia przerywana. Zaleca się także, aby u niemowląt i młodszych dzieci bandażować zmiany pokryte preparatem oraz dokładnie kontrolować liczbę opakowań preparatów w przypadku leczenia ambulatoryjnego.

W Polsce zarejestrowane do stosowania u dzieci przed ukończeniem 1. roku życia są wyłącznie preparaty hydrokortyzonu (octan i maślan), zaś od 2. roku życia propionian flutikazonu i pirośluzan mometazonu (preparaty o wysokiej selektywności i powinowactwie receptorowym). Pozostałe GKS uzyskały rejestrację od 12. roku życia, a fluorowane tylko do leczenia bliznowców.

W pojedynczych przypadkach po miejscowej aplikacji GKS obserwowano u dzieci wystąpienie poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak: obniżenie stężenia kortyzonu we krwi, niewydolność kory nadnerczy, zahamowanie wzrostu, aseptyczną martwicę kości czy przełomy nadnerczowe przy próbie ich odstawienia. Są one jednak najczęściej związane z nieprawidłowo prowadzonym leczeniem, stosowaniem GKS o zbyt dużej sile działania, na rozległe powierzchnie, często nieświadomie pod okluzje.

### **GLIKOKORTYKOSTEROIDY A OBawy PACJENTÓW**

Niemal 73% pacjentów odczuwa niepokój przed stosowaniem miejscowej glikokortykosteroidoterapii. Najczęstsze obawy dotyczą ścieńczenia skóry (wyraża je 34,5% chorych) oraz zaburzenia wzrastania i prawidłowego rozwoju, jako wyniku układowego działania GKS (9,5%); 24% pacjentów powyżej 16. roku życia i aż 36% rodziców przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich [29].

Wydaje się, że niechęć pacjentów do stosowania miejscowych GKS, a niekiedy wręcz „fobia steroidowa, mogą wynikać z zaleceń lekarskich, aby aplikować je „oszczędnie” lub „cienko”, gdyż ostrzeżenia te niosą ze

sobą informacje o niebezpieczeństwie. Obawy pacjentów wzmagają również ich niska wiedza dotycząca tych preparatów. W świadomości większości osób GKS niosą ze sobą podobne ryzyko, bez względu na siłę ich działania, a objawy niepożądane są identyczne, jak przy stosowaniu tych leków doustnie.

Stąd rekomendacje Dermatologicznej Grupy Roboczej (*Dermatology Working Group*), by ulotki miejscowych GKS zawierały jasne informacje o „jednostce opuszki palca” (FTU, *finger tip unit*), najlepiej ze zdjęciami przedstawiającymi FTU i wykresem obrazującym liczbę jednostek wymaganych do leczenia poszczególnych okolic ciała, oraz zalecenia „nakładania wystarczającej ilości preparatu do pokrycia zmienionej chorobowo okolicy” [30]. Jednocześnie eksperci zalecają, aby informować pacjentów, że leczenie powinno być prowadzone pod stałą kontrolą lekarską i że nie należy przekraczać przepisanych ilości preparatu.

Warto przypomnieć, że FTU odpowiada około 500 mg preparatu i jest to ilość kremu/maści wyciśniętej przez końcówkę o średnicy 5 mm nakładanej od dystalnego fałdu skórniego do czubka palca wskazującego pacjenta. Liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia poszczególnych okolic przedstawia się następująco:

- 1 FTU do leczenia palców, dłoni i grzbietu ręki;
- 2 FTU do leczenia całej stopy;
- 2,5 FTU to liczba odpowiednia do pokrycia zmian na twarzy i szyi;
- 4 FTU do leczenia całej kończyny górnej z ręką;
- 7 FTU do leczenia przedniej powierzchni klatki piersiowej i brzucha lub pleców i pośladków;
- 8 FTU do leczenia całej kończyny dolnej ze stopą [30].

### **PODSUMOWANIE**

Miejscowe GKS są lekami z wyboru w wielu jednostkach chorobowych. Istnieje wie-

le preparatów steroidowych, różniących się na przykład siłą działania i głębokością penetracji, a przy odpowiedniej aplikacji są one relatywnie bezpieczne. W celu maksymalnego zredukowania działań niepożądanych należy:

- dobrać odpowiedni preparat (siłę, postać), uwzględniając rozpoznanie i okolicę, na którą będzie się go stosować, na przykład silne GKS nie powinny być nigdy używane na twarzy,
- przy braku poprawy wprowadzić inny kortykosteroid z tej samej grupy, dopiero potem silniejszy preparat;
- stosować terapię naprzemienną;

- kontrolować ilość zużytego przez pacjenta preparatu i czas jego stosowania (leczenie powinno być możliwie jak najkrótsze);
- nigdy nie przekraczać dawki 50 mg silnego kortykosteroidu w ciągu tygodnia lub 100 mg steroidu o średniej mocy.

W przypadku, gdy przestaje działać miejscowy GKS należy pomyśleć o możliwości błędnie postawionego rozpoznania klinicznego, alergii kontaktowej na steroidy lub niewłaściwym stosowaniu preparatu przez pacjenta.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w ramach działalności statutowej Nr 503-5064-1.

## PIŚMIENNICTWO

1. Necela B.M., Cidlowski J.A. Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. *Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 239–246.
2. Schacke H., Schottelius A., Docke W.D. i wsp. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *PNAS* 2004; 101: 227–232.
3. Hoetzenecker W., Meingassner J.G., Ecker R. i wsp. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epiderma Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122: 673–684.
4. Belvisi M.G., Wicks S.L., Battram C.H. i wsp. Therapeutic benefits of dissociated glucocorticosteroids and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation. *J. Immunol.* 2001; 166: 1975–1982.
5. Lavker R.M., Schechter N.M., Lazarus G.S. Effects of TCS on human dermis. *Br. J. Dermatol.* 1986; 115: 101–107.
6. Yohn J.J., Weston W.L. Topical glucocorticosteroids. *Curr. Probl. Dermatol.* 1990; 2: 31–63.
7. Ayres P.J., Hooper G. Assessment of the skin penetration properties of different carrier vehicles for topically applied cortisol. *Br. J. Dermatol.* 1978; 99: 307–317.
8. Aalto-Korte K., Turpeinen M. Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133: 259–263.
9. Hill C.J.H., Rostenberg A. Adverse effects from topical steroids. *Cutis* 1978; 21: 624–628.
10. Lubach D., Bensmann A., Bonemann U. Steroid-induced dermal atrophy: investigations on discontinuous application. *Dermatol.* 1989; 179: 67–72.
11. Feldman S.R. Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin. Dermatol.* 2006; 24: 229–230.
12. McKenzie A.W., Stoughton R.W. Methods for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.* 1962; 86: 608–610.
13. Kao J.S. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120: 456–464.
14. Sheu H.M. Expression of corneodesmosin in the granular layer and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *Br. J. Dermatol.* 1997; 21: 884–890.
15. Furue M. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148: 128–133.
16. Ammar N.M., Rao B., Schwartz R.A., Janniger C.K. Cutaneous striae. *Cutis* 2000; 65: 69–70.
17. Shibata M., Katsuyama M., Onodera T. i wsp. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129 (2): 375–382.
18. Friedman S.J., Butler D.F., Pittelkow M.R. Perilesional linear atrophy and hypopigmentation after interlesional corticosteroid therapy. Report of two

- cases and review of the literature. *J. Am. Dermatol.* 1988; 19: 537–541.
19. Takeda K., Arase S., Takahashi S. Side effects of TCS and their prevention. *Drugs* 1988; 5: 15–23.
  20. Truhan A.P., Ahmed A.R. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann. Allergy* 1989; 62: 375–391.
  21. Foti C., Calaguiuri G., Cassano N. i wsp. Contact allergy to topical corticosteroids: update and review on cross-sensitization. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2009; 3 (1): 33–39.
  22. Isaksson M., Andersen K.E., Brandao F.M. i wsp. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 27–35.
  23. Neilsen N.V., Sorensen P.N. Glaucoma induced by application of corticosteroids to the periorbital region. *Arch. Dermatol.* 1978; 114: 953–954.
  24. Gilbertson E.O., Spellman M.C., Piacquadro D.J., Mulford M.I. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38: 318–321.
  25. Carruthers J.A., August P.J., Staughton R.C. Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). *Br. Med. J.* 1975; 4: 203–204.
  26. Brodtkin R.H., Janniger C.K. Common clinical concerns in pediatric dermatology. *Cutis* 1997; 60: 279–280.
  27. Fairley J.A., Rasmussen J.E. Comparison of stratum corneum thickness in children and adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 652–655.
  28. Charman C.R. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142: 931–936.
  29. Bewley A. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 917–920.
  30. Patient UK. Fingertip units for topical steroids. 2004. Available at: <http://www.patient.co.uk>.