

lek. Katarzyna Nowacka^{1,2}
prof. dr hab. n. med. Barbara Zegarska^{1,2}

¹Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Dermatoestetica Clinica Profesor B.W. Zegarscy w Bydgoszczy

Współczesna rola glikokortykosteroidów w leczeniu stanów zapalnych skóry

Glikokortykosteroidy (GKS) stosowane miejscowo należą do jednych z najstarszych oraz najczęstszych metod leczenia wykorzystywanych w dermatologii. Preparaty kortykosteroidowe znane są od 1951 r., od kiedy zsyntetyzowano hormony kory nadnerczy. Istnieje wiele dostępnych steroidów do stosowania miejscowego, które różnią się siłą działania oraz rodzajem podłoża. Skuteczność leczenia kortykosteroidami miejscowymi zależy od odpowiedniego doboru preparatu w tym siły jego działania, częstotliwości stosowania, czasu trwania leczenia oraz określenia działań niepożądanych^[1].

Chociaż stosowanie miejscowych steroidów jest powszechne, dowody ich skuteczności istnieją tylko w przypadku wybranych schorzeń (Tab. 1), jak atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, bielactwo, egzema, stulejka, ostre odczyny popromienne i liszaj twardzinowy. Istnieją doniesienia o ograniczeniach do stosowania w przypadku melasmy, przewlekłej porfirydy idiopatycznej i łysienia plackowatego^[2-3].

Preparaty glikokortykosteroidów wykazują głównie właściwości przeciwzapalne i immunosupresyjne. Główny efekt przeciwzapalny powodowany jest poprzez:

- skurcz naczyń krwionośnych w wyniku zmniejszenia ich przepuszczalności,
- indukcję syntezy lipokortyny,
- zahamowanie syntezy cytokin prozapalnych,
- zwiększenie aktywności endonukleaz i obojętnej endopeptydazy,

- zahamowanie migracji makrofagów,
- zahamowanie proliferacji limfocytów T i B,
- regulację funkcji eozynofili, 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^[1].

Według obecnych doniesień dostępne są 2 klasyfikacje miejscowych kortykosteroidów, zależne od siły działania:

1. Klasyfikacja amerykańska (Tab. 2),
2. Klasyfikacja europejska (Tab. 3).

Tab. 1. Jednostki chorobowe, które można leczyć preparatami kortykosteroidów miejscowych.

Grupy steroidów I-III (dużej mocy)	Grupy steroidów IV-V (średniej mocy)	Grupy steroidów VI-VII (małej mocy)
<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia areata, • Atopowe zapalenie skóry (oporne), • Toczyń tarczowy, • Wyprysk hiperkeratotyczny, • Liszaj płaski, • Liszaj twardzinowy (skóra), • Lichen simplex chronicus, • Egzema, • Łuszczyca, • Wyprysk dłoni. 	<ul style="list-style-type: none"> • Atopowe zapalenie skóry, • Liszaj twardzinowy (srom), • Egzema, • Łojotokowe zapalenie skóry, • Ciężkie zapalenie skóry. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pieluszkowe zapalenie skóry, • Zapalenie skóry (powieki), • Zapalenie skóry (twarz).

Dawkowanie miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych

W przypadku większości preparatów glikokortykosteroidowych, zaleca się stosowanie raz-dwa razy dziennie. Warto podkreślić, że częste używanie GKS nie zapewnia lepszych wyników^[7]. Steroidy o bardzo dużej sile działania nie powinny być stosowane dłużej niż przez trzy tygodnie. W sytuacji, kiedy wymagany jest dłuższy czas, należy stopniowo ograniczać preparat steroidowy oraz leczenie należy

wznowić po okresie bez steroidów, wynoszącym co najmniej tydzień. Ten przerywany harmonogram może być powtarzany w sposób ciągły lub do momentu ustąpienia zmian chorobowych. Efekty uboczne są rzadkie, gdy steroidy o małej lub dużej sile działania są stosowane przez trzy miesiące lub krócej, z ominięciem skóry gładkiej twarzy i szyi. Ostrożność należy zachować ze stosowaniem sterydu za pomocą metody okluzji^[7].

Ilość steroidu, którą pacjent powinien zastosować dla określonego obszaru, można

Tab. 2. Klasyfikacja amerykańska glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo^[1,6].

Grupa	Nazwa glikokortykosteroidów miejscowych
Grupa I (najsilniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • propionian klobetazolu (krem, maść, płyn 0,05%), • dipropionian betametazonu (maść 0,05%).
Grupa II (duża siła działania)	<ul style="list-style-type: none"> • furoinian mometazonu (maść 0,1%), • dipropionian betametazonu (maść 0,05%).
Grupa III (duża siła działania)	<ul style="list-style-type: none"> • dipropionian betametazonu (krem 0,05%), • walerianian betametazonu (maść 0,1%), • propionian flutykazonu (maść 0,005%).
Grupa IV (średnia siła działania)	<ul style="list-style-type: none"> • furoinian mometazonu (krem, płyn 0,1%), • acetonid fluocynolonu (maść 0,025%), • walerianian hydrokortyzonu (maść 0,2%).
Grupa V (średnia siła działania)	<ul style="list-style-type: none"> • propionian flutykazonu (krem 0,05%), • acetonid fluocynolonu (krem 0,025%), • walerianian betametazonu (krem 0,1%), • walerianian hydrokortyzonu (krem 0,2%), • maślan hydrokortyzonu (krem, maść, roztwór, emulsja, lotion 0,1%), • piwalan flumetazonu (maść 0,02%).
Grupa VI (mała siła działania)	<ul style="list-style-type: none"> • acetonid fluocynolonu (olejek, roztwór, szampon 0,01%), • piwalan flumetazonu (krem 0,02%, dostępny tylko w preparatach złożonych), • dezonid (krem 0,1%).

Tab. 3. Klasyfikacja europejska glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo^[1,6].

Grupa	Nazwa glikokortykosteroidów miejscowych
IV. Bardzo silne	<ul style="list-style-type: none"> • propionian klobetazolu 0,05%, • acetonid fluocinolonu 0,2%, • halcynonid 0,1%.
III. Silne	<ul style="list-style-type: none"> • 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%, • propionian flutikazonu 0,05%, • walerianian betametazonu 0,1 i 0,05%.
II. Średnio silne	<ul style="list-style-type: none"> • benzoesan betametazonu 0,025%, • dipropionian betametazonu 0,05%, • piwalan flumetazonu 0,02%, • walerianian betametazonu 0,025%, • acetonid triamcinolonu 0,04%.
I. Słabe	<ul style="list-style-type: none"> • hydrokortyzon 0,5 i 1,0%, • octan hydrokortyzonu 1,0%, • deksametazon 0,1-0,2%, • metyloprednizolon 0,25%, • acetonid fluocinolonu 0,0025%.

określić za pomocą jednostki opuszki palca tzw. *finger tip unit* (FTU). W tabeli 4. przedstawiono liczbę FTU potrzebną do pokrycia obszaru wielkości dłoni (tj. powierzchnia jednej strony ręki) skóry wymaga 0,5 jednostki FTU lub 0,25 g steroidu. Ilość preparatu powinna być dawkowana ostrożnie, ponieważ zbyt mała ilość może prowadzić do braku reakcji, natomiast za duża ilość może nieść ryzyko powikłań^[8].

Preparaty steroidowe są dostępne na rynku w formie kremu, maści i lotionu. Według Ayres i wsp. to właśnie rodzaj podłoża decyduje o dostarczaniu leku. Preparaty w formie maści preferowane są na ogniska hiperkeratotyczne, z tendencją do lichenifikacji. Z kolei kremy słabiej przenikają przez skórę i są zalecane w przypadkach aktywnego stanu zapalnego skóry, z tendencją do wysiłku. Lotiony i roztwory działają powierzchownie i znalazły zastosowanie na okolice skóry owłosionej^[1].

Biodostępność oraz wchłanianie się preparatów steroidowych zależy przede wszystkim od grubości i stopnia nawilżenia naskórka. Największe wchłanianie leku odnotowano w okolicach genitalnych, fałdach skórnych, okolicy powiek i twarzy. Najmniejszą biodostępność obserwuje się na skórze gładkiej grzbietów rąk i stóp, powierzchni dłoniowej rąk oraz podeszew stóp^[1].

Stosowanie miejscowych kortykosteroidów może powodować działania niepożądane. Aby zmniejszyć ryzyko, każdy steroid powinien być stosowany przez jak najkrótszy możliwy czas. Preparaty steroidowe powinny być stosowane zawsze pod kontrolą lekarską, a pacjent powinien stosować się do przedstawionych zaleceń lekarskich, celem zmniejszenia powstawania działań niepożądanych.

Wszystkie miejscowe steroidy mogą wywoływać atrofię skóry, im mocniejsza substancja, dodatkowa okluzja, cieńsza

Tab. 4. Ilość maści użyta na bazie jednostki opuszki palca FTU^[8].

Powierzchnia ciała	Liczba jednostek opuszki palca (FTU) na aplikację	Ilość maści wymagana do jednego zastosowania (g)	Masa maści wymagana dla dorosłego mężczyzny do leczenia dwa razy dziennie przez jeden tydzień (g)
Twarz i szyja	2,5	1,25	17,5
Tułów	7	3,5	49
Jedno ramię	3	1,5	21
Jedna ręka	0,5	0,25	3,5
Jedna kończyna dolna	6	3	42
Jedna stopa	2	1	14

1 FTU (1 jednostka opuszki palca) - średnio 0,5 g.

skóra i starszy wiek pacjenta, tym większe ryzyko powikłań. Szczególnie wrażliwa jest okolica twarzy oraz grzbietu dłoni. Jednoczesne stosowanie miejscowej tretinoiny (Retin-A) 0,1% może zmniejszyć częstość występowania atrofii skóry z powodu przewlekłego stosowania steroidów. Miejscowe glikokortykosteroidy są klasyfikowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków jako leki kategorii C. Nie jest do końca jasne czy miejscowe steroidy przenikają do mleka kobiecego, dlatego powinny być stosowane z ostrożnością przez matki karmiące, bezpośrednio po karmieniu, a nie przed. W przypadku dzieci preparaty GKS często wymagają krótszego czasu trwania leczenia oraz preparatu sterydowego o niższej sile działania.

Najbardziej rozpowszechnionym steroidem jednoskładnikowym stosowanym w dermatologii jest mometazon. To syntetyczny fluorowany glikokortykosteroid, do stosowania miejscowego o silnym działaniu, grupa III (forma maści), grupa II (forma kremu) według klasyfikacji europejskiej, natomiast według klasyfikacji amerykańskiej preparat znajduje się w grupie IV w formie maści oraz grupie II w formie kremu. Lek ma działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i immunosupresyjne. Wskazanie do stosowania to leczenie objawowe zapalnych cho-

rób skóry, odpowiadających na miejscowe leczenie glikokortykosteroidami, takich jak atopowe zapalenie skóry i łuszczyca, z wyłączeniem rozległej łuszczyicy zwykłej. Preparat w formie maści zaleca się na zmiany suche, łuszczące i spękane. Po uzyskaniu poprawy zwykle zaleca się stosowanie kortykosteroidów o słabszym działaniu. Na skórę twarzy nie powinno stosować się dłużej niż 5 dni. Dawkowanie obu postaci preparatu powinno odbywać się raz na dobę u dorosłych i dzieci powyżej 2. roku życia nakładając cienką warstwę kremu na zmienione chorobowo miejsca na skórze, następnie stopniowo zmniejszać częstość stosowania. W przypadku poprawy klinicznej często zaleca się stosowanie kortykosteroidu o słabszym działaniu. Podobnie jak w przypadku innych preparatów kortykosteroidowych, nie należy stosować mometazonu przez długi czas (>3 tyg.) lub na duże powierzchnie skóry (>20% pc.). U dzieci można leczyć maksymalnie 10% pc.^[9-12,17]. Badania przeprowadzone przez Kim i wsp. dowiodły, że pacjenci stosujący pirośluzan mometazonu w emulsji (74,8%) wykazały lepsze wyniki ($p < 0,05$) niż ci, którzy stosowali aceponian metyloprednizolonu (47,8%). Wskaźnik poprawy TEWL był wyższy w grupie, która stosowała pirośluzan mometazonu niż w grupie aceponianu metyloprednizolonu, poprawa

Tab. 5. Rekomendacje dotyczące glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo dla lekarzy praktyków.^[13,14,15]

Zalecenie kliniczne:

1. Miejscowe sterydy można z powodzeniem stosować w leczeniu łuszczycy, bielactwa nabytego, liszaju twardzinowego, atopowego zapalenia skóry, wyprysku i ostrego zapalenia skóry.
2. Miejscowe sterydy o bardzo dużej sile działania nie powinny być stosowane w sposób ciągły dłużej niż przez trzy tygodnie.
3. Aby uniknąć działań niepożądanych sterydy miejscowe o niskiej do wysokiej sily działania, nie powinny być stosowane w sposób ciągły dłużej niż trzy miesiące.
4. Należy unikać łączenia miejscowych sterydów i leków przeciwgrzybiczych, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych.

VAS była również lepsza w grupie stosującej pirośluzan mometazonu. Furoinian mometazonu ma lepszą skuteczność terapeutyczną, jak również mniej upośledza funkcjonowanie bariery skórnej niż aceponian metylo-prednizolonu^[9].

W przypadku AZS z wtórną infekcją bakteryjną stosuje się steroidowe preparaty składające się z połączenia miejscowego glikokortykosteroidu oraz antybiotyku.

Do najbardziej popularnych preparatów tej grupy należy połączenie przeciwzapalnego i przeciwświądowego działania betametazonu z silnym miejscowym przeciwbakteryjnym działaniem kwasu fusydynowego. Preparat wykorzystywany jest w leczeniu chorób skóry, takich jak atopowe zapalenie skóry z towarzyszącym nadkażeniem. Dodatkowo leczy stany zapalne skóry, w tym wyprysk alergiczny i toksyczny, powikłany zakażeniami drobnoustrojami wrażliwymi na kwas fusydynowy. Preparat powinien być aplikowany cienką warstwą kremu 2 lub 3 razy na dobę, nie dłużej niż przez 14 dni^[6]. Według Girolomoni G. i wsp. kwas fusydowy jest antybiotykiem stosowanym miejscowo na skórę, który jest bardzo aktywny przeciwko *S. aureus*, w tym szczepom opornym na metycylinę i innym bakteriom Gram-dodatnim. Wskaźniki oporności na kwas fu-

sydowy są stabilnie niskie. Preparat kwasu fusydynowego i betametazonu w kremie wzbogaconym w lipidy (krem lipidowy), jest w stanie zapewnić skuteczne działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne w połączeniu z silnym efektem emolientu i nawilżenia. Preparat ten może być szczególnie przydatny u pacjentów z wypryskiem atopowym^[8].

Podsumowanie

Podsumowując, stosowanie miejscowych preparatów kortykosteroidowych powinno być dobierane indywidualnie oraz spersonalizowane dla każdego pacjenta. Najważniejszym aspektem dla każdego lekarza jest przestrzeganie najnowszych rekomendacji (Tab. 5). Pomiędzy wielu doniesień naukowych, licznych publikacji o sterydoterapii temat ten pozostaje ciągle otwarty. W wielu schorzeniach dermatologicznych terapia ta jest niezbędna i mądrze stosowana przynosi znaczne korzyści.

Piśmiennictwo:

1. Andrzej Kaszuba, Marta Pastuszka, Aleksandra Kaszuba. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – za-

- lecanie standardy postępowania. Po dyplomie, Tom 3, Nr 5 (2009).
2. Am Fam Physician. 2009;79(2):135-140. Copyright© 2009 American Academy of Family Physicians.
 3. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs. 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol. 2003;139(5):581-585.
 4. Handa S, Pandhi R, Kaur I. Vitiligo: a retrospective comparative analysis of treatment modalities in 500 patients. J Dermatol. 2001;28(9):461-466.
 5. Renaud-Vilmer C, Cavellier-Balloy B, Pocher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. Arch Dermatol. 2004;140(6):709-712.
 6. Choosing Topical Corticosteroids.
 7. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 1996;35(4):615-619.
 8. Long CC, Finaly AY. The nger-tip unit – a new practical measure. Clin Exp Dermatol. 1991;16(6):444-447.
 9. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):1-15.
 10. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS, et al. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. Br J Dermatol. 1996;135(1):60-64.
 11. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS, et al. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. Br J Dermatol. 1996;135(1):60-64.
 12. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):5.
 13. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonard-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD001433.
 14. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs. 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol. 2003;139(5):581-585.
 15. Geraci AC, Crane JS, Cunha BA. Topical steroids: dosing forms and general considerations. Hosp Pharm. 1991;26:699-719.
 16. Charakterystyka produktu leczniczego Fucibet lipid.
 17. Charakterystyka produktu leczniczego Ovixan.
 18. Girolomoni G, Mattina R, Manfredini S, Vertuani S, Fabrizi G. Fusidic acid beta-methasone lipid cream. Int J Clin Pract. 2016 May;70 Suppl 184:4-13.
 19. Kim DH, Lee HJ, Park CW, Kim KH, Lee KH, Ro BI, Cho SH. The Clinical Efficacy of Mometasone Furoate in Multi-Lamellar Emulsion for Eczema: A Double-blinded Crossover Study. Ann Dermatol. 2013 Feb;25(1):17-22.