

# Lokální léčba kortikosteroidy

**V. Semrádová**

I. dermatovenerologická klinika LF MU  
FN u sv. Anny v Brně

# Kortikosteroidní externa

**50. léta** - protizánětlivý účinek hydrocortisonu  
v lokální aplikaci

**60. léta** - okluze

**70. léta** - vysoce účinné sloučeniny

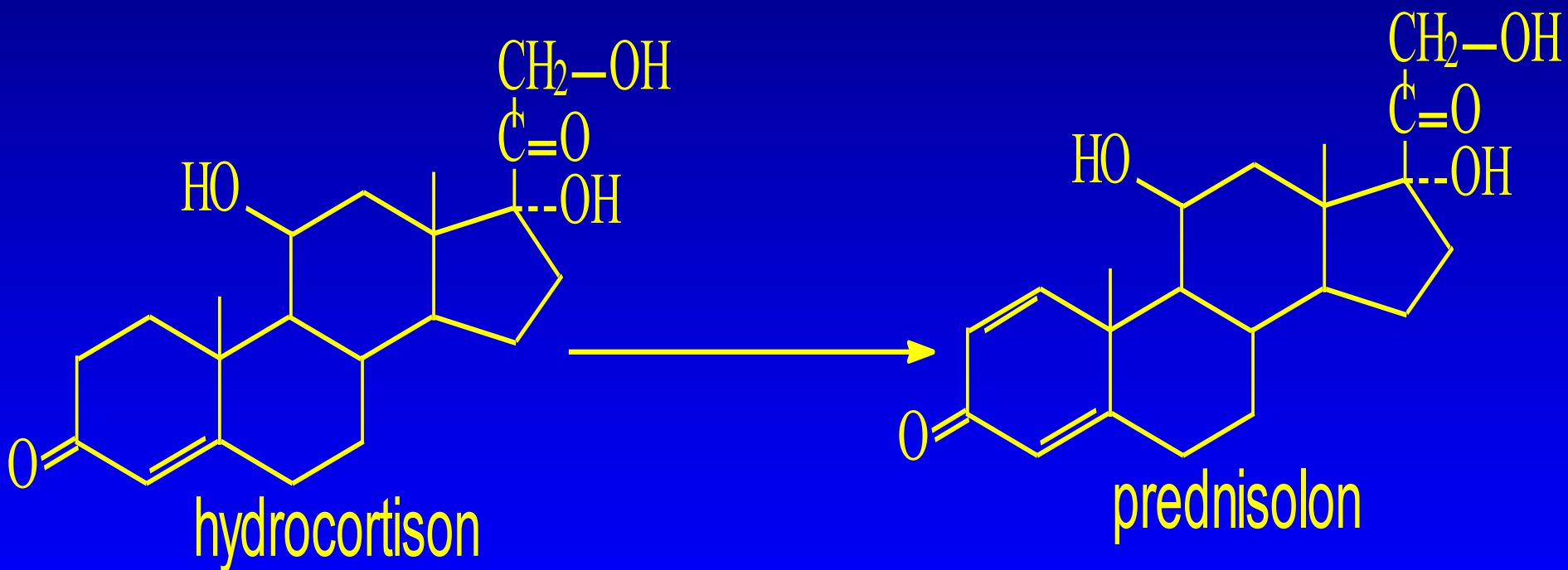
**80. léta** - selektivní účinek

**90. léta** - redukce nežádoucích účinků

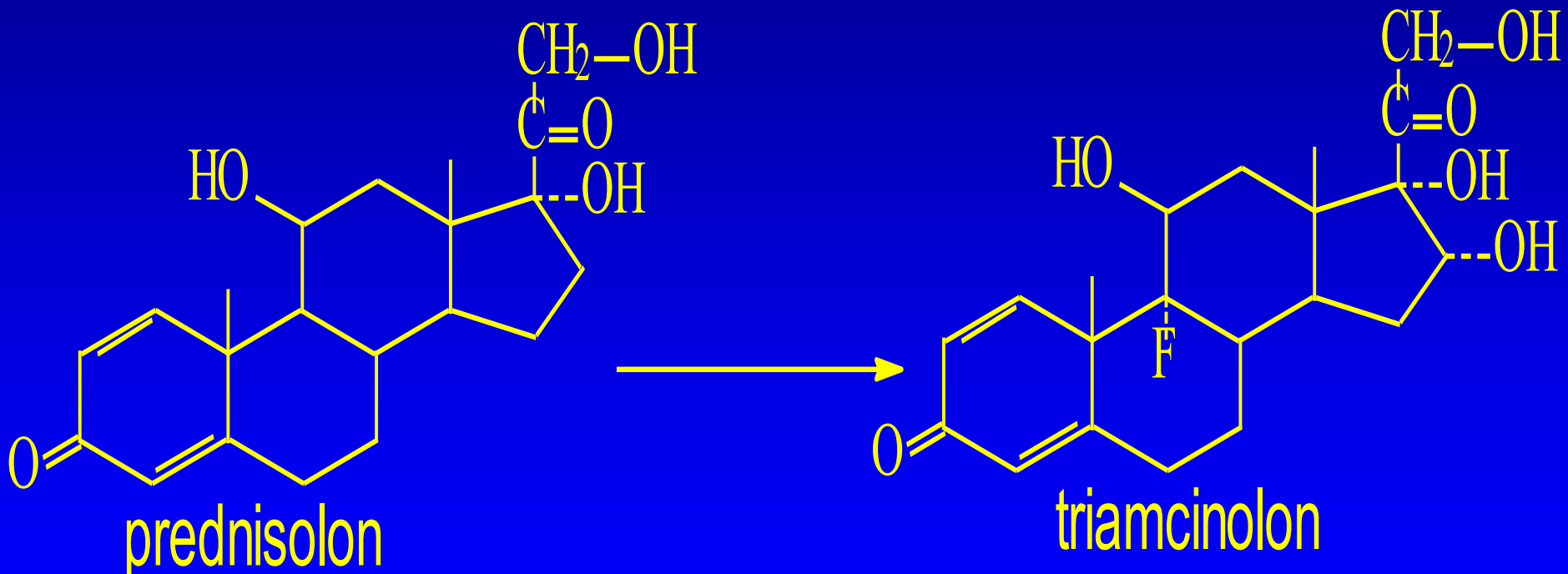
# Dělení kortikosteroidů

- 1. podle chemické struktury: I. - IV. generace**  
(sloučeniny)
- 2. podle intensity účinku: I. - IV. skupina**  
(preparáty)
- 3. podle alergogenní potence: A - D třída**  
(sloučeniny)

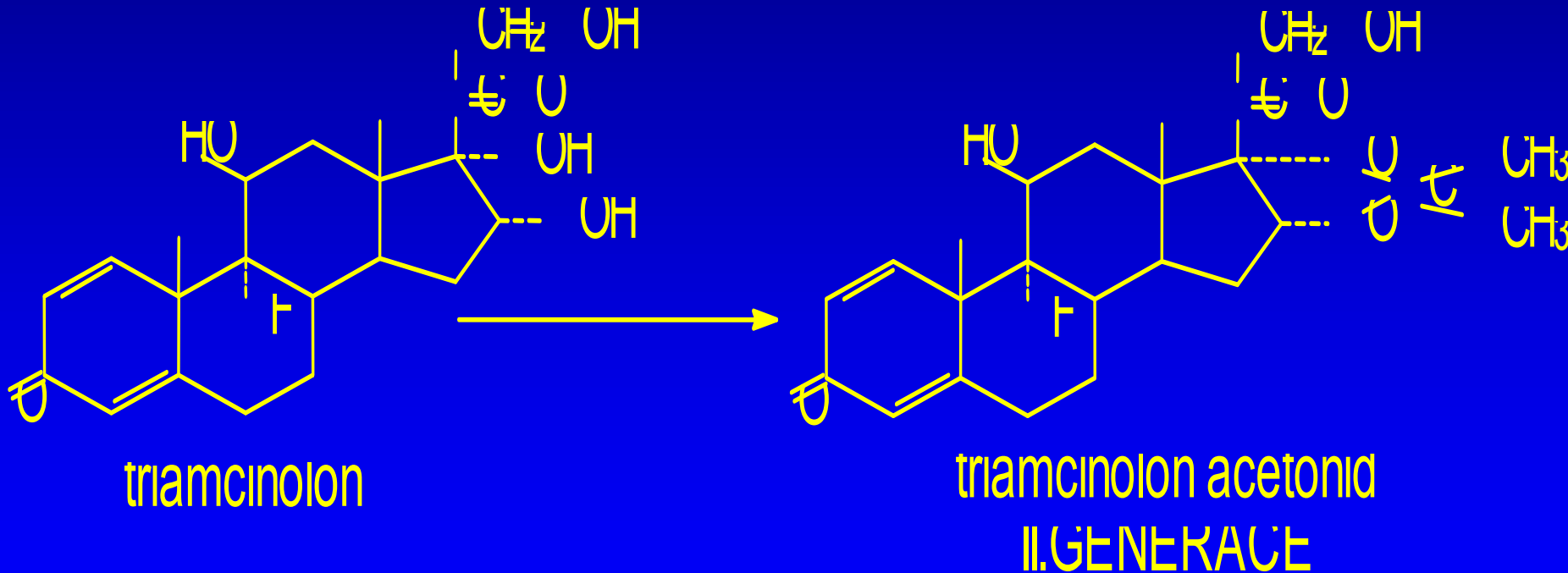
# Vývoj KS sloučenin



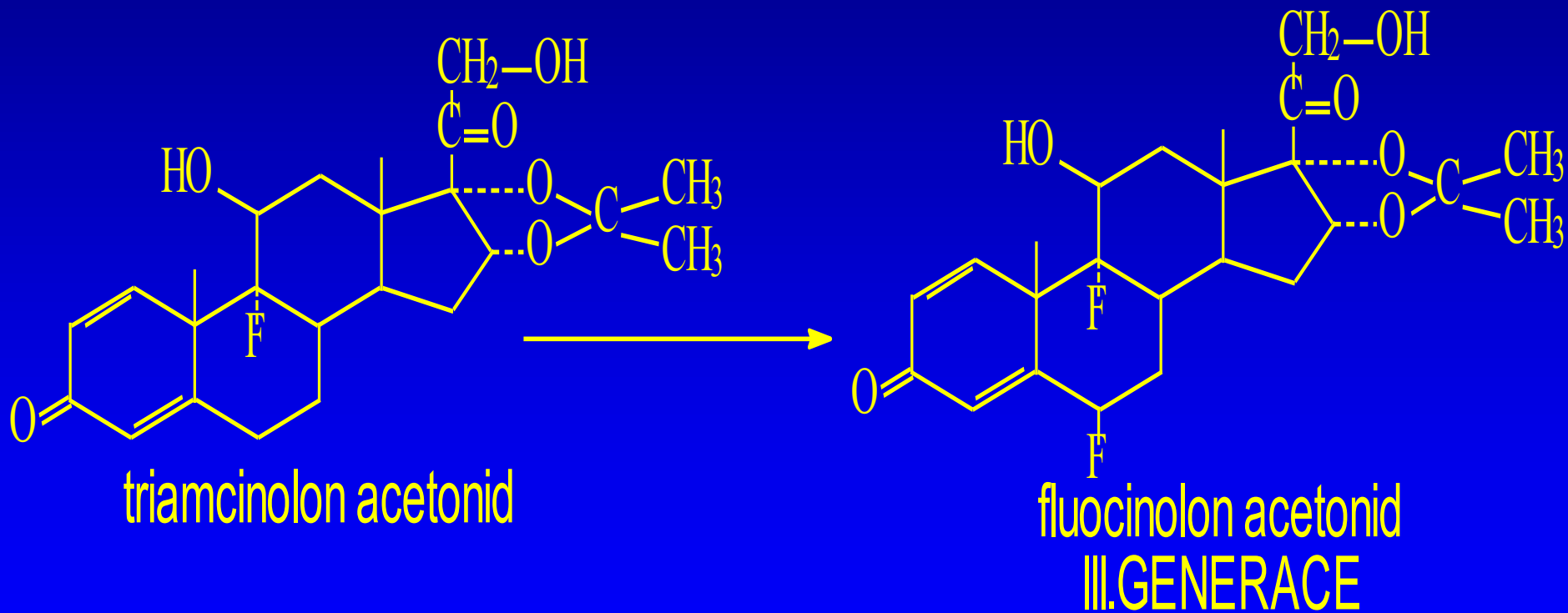
# Vývoj KS sloučenin



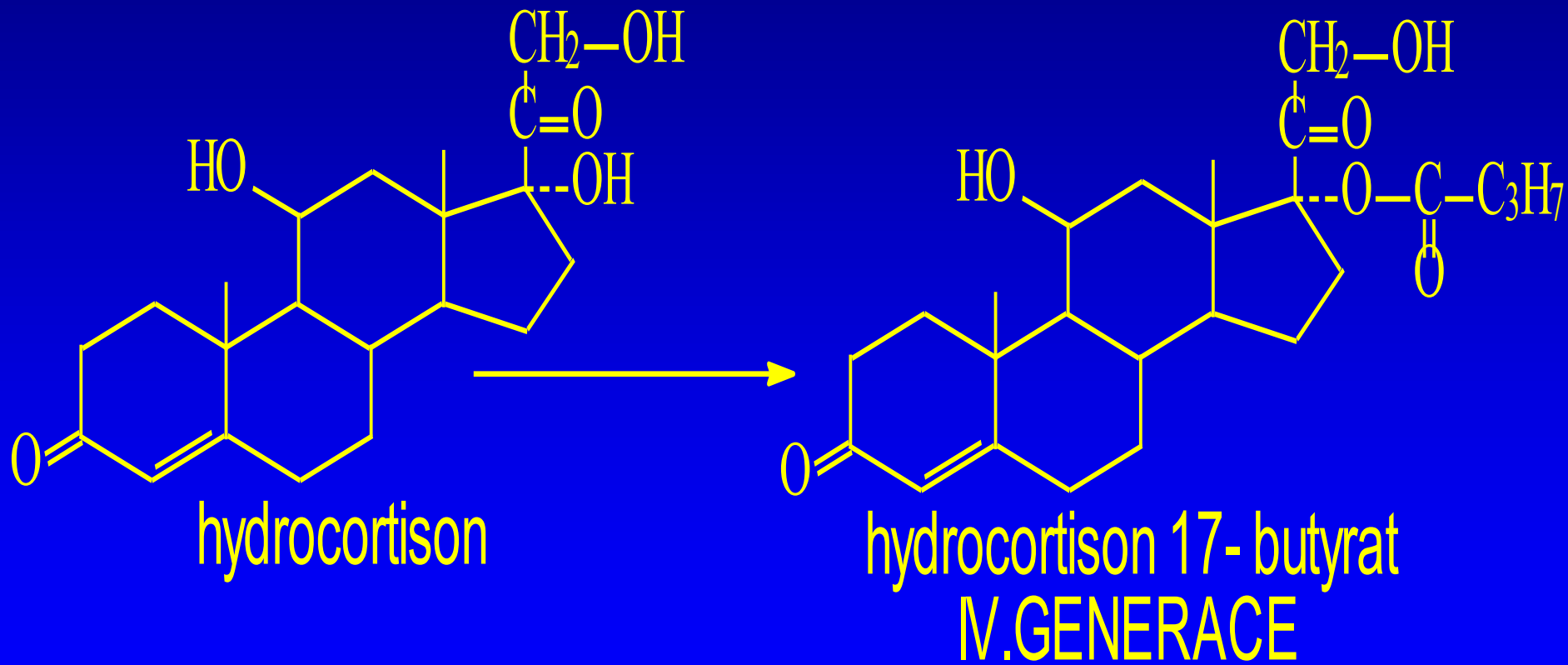
# Vývoj KS sloučenin



# Vývoj KS sloučenin



# Vývoj KS sloučenin





# Změny KS molekuly

## 1. Substituce C6, C9 a C16



intenzita a specifická KS účinku  
(změna vazebných vlastností k receptoru)

## 2. Modifikace postranních řetězců



změny farmakokinetiky

# Pevnost vazby na receptor

- druhá dvojná vazba na A kruhu
  - atom F na C9
  - hydroxy a methyl skupiny na C16
  - esterifikace na C17 ■
- esterifikace na C21

# Relativní vazebná kapacita

Hydrocortison acetát	0,5
Prednisolon	2
Triamcinolon	6
Triamcinolon acetonid	75
Dexamethason	100
Fluocinolon acetonid	281

# Účinek KS na buněčné úrovni

Účinek na:	Halogenované KS	Esterifikované KS
Proliferaci	---	-
Syntézu DNK	---	-
Proteosyntézu	+/-	+
Syntézu kolagenu	+/-	+

- tlumivý účinek

+ stimulující účinek

# Výběr vhodného KS preparátu



# Účinky KS extern

- Protizánětlivý
- Antiproliferativní
- Vasokonstrikční

# Výběr KS sloučeniny

Erytéma solare

*vasokonstrikční  
protizánětlivý*

I. a IV.



# Výběr KS sloučeniny

**Eczema acutum**

*protizánětlivý*

I. a IV.





# Výběr KS sloučeniny

## **Eczema chronicum**

*protizánětlivý*

*mírný antiproliferativní*

**II.**



# Výběr KS sloučeniny

**Psoriasis vulg.**

*antiproliferativní  
protizánětlivý*

**III.**



# Fáze resorpce zevních kortikosteroidů

- 1/ uvolnění účinné látky z vehikula - liberace**
- 2/ průnik str. corneum - penetrace**
- 3/ difuze do zbytku epidermis - permeace**
- 4/ průnik do škáry**
- 5/ přechod do krve a lymfy**

# Faktory ovlivňující účinek KS preparátu

**I. KS preparát** - KS sloučenina

- vehikulum

- pomocné látky

**II. nemocný** - stav kožního povrchu

- lokalizace

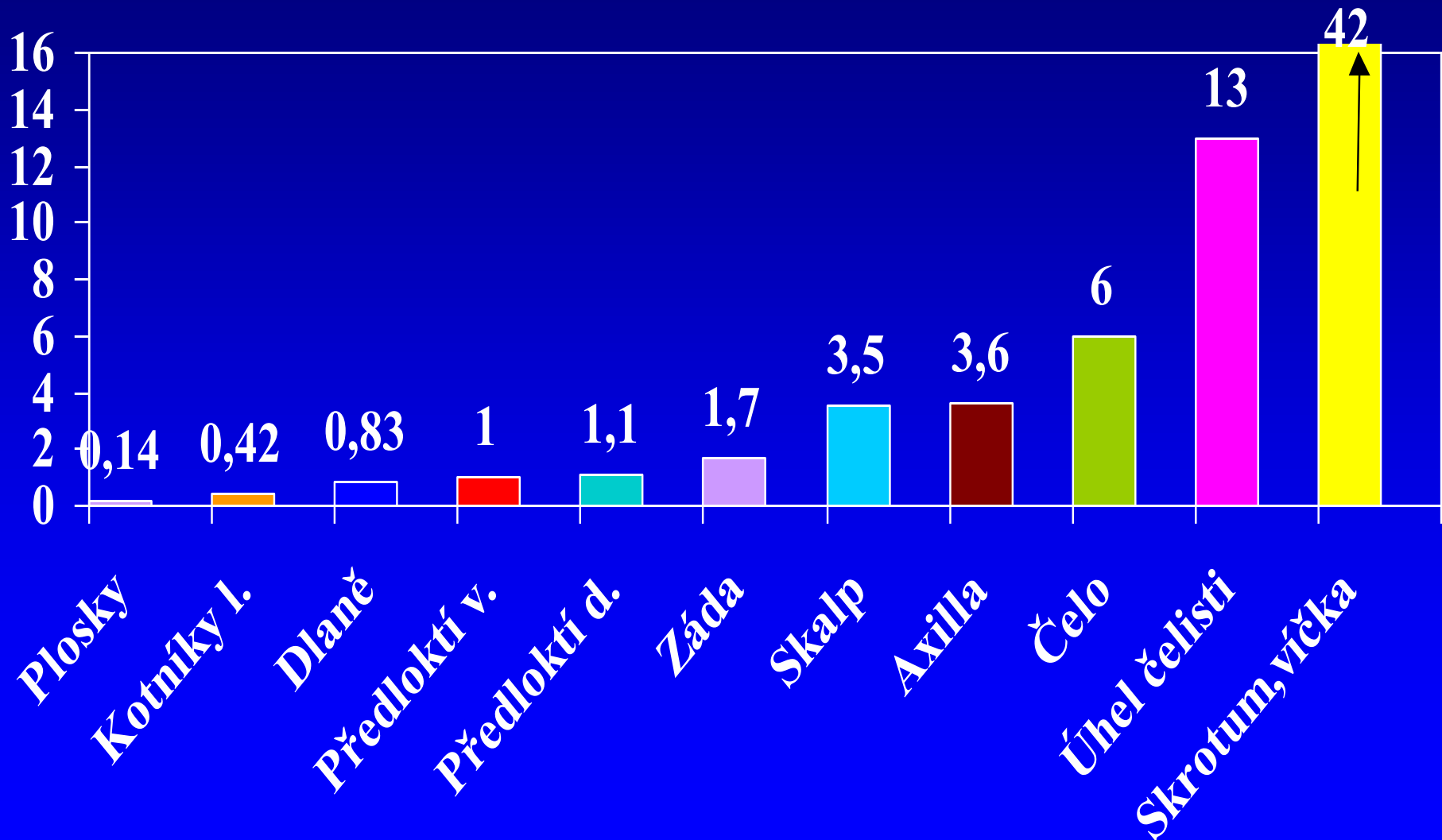
- věk

**III. způsob aplikace** - frekvence

- volně x okluze

- denní doba

# Regionální variace perkutánní penetrace hydrocortisonu



# Vliv věku na rozvoj nežádoucích účinků

**Děti**

**Staří lidé**

■ bariérová funkce

atrofie kůže

■ hydratace

■ hustota KS receptorů

# Klasifikace KS extern

## **I. KS s mírným účinkem**

zánětlivé procesy bez proliferace  
problémové oblasti, děti

## **II. KS středně účinné**

zánětlivé dermatózy

proliferativní dermatózy - problémové  
oblasti, u dětí krátkodobě

# Klasifikace KS extern

## **III. KS silně účinné**

dermatózy s podílem hyperproliferace  
u dospělých

## **IV. KS s velmi silným účinkem**

proliferativní dermatózy

max. 1 týden, max. plocha 3% povrchu

problémové oblasti 0



# Nežádoucí účinky KS terapie

- atrofie kůže



# Nežádoucí účinky KS terapie

- steroidní akne



# Nežádoucí účinky KS terapie

- striae distensae





# Nežádoucí účinky KS terapie

- dermatitis perioralis



# Nežádoucí účinky KS terapie

- zvýšené riziko infekce
- poruchy hojení ran
- teleangiectasie
- purpury
- hypertrichóza
- atrofie tukové tkáně
- poruchy pigmentace
- fotosensitivita
- „rebound“ fenomen
- systémový účinek

# Nežádoucí účinky KS

- Alergické reakce



# A

## typ Hydrocortison

kruh - nesubstituovaný

$C_{20}$ ,  $C_{21}$  - nesubstituovaný  
*nebo*

$C_{17}$ ,  $C_{21}$  - krátký řetězec  
(acetáty nebo estery)

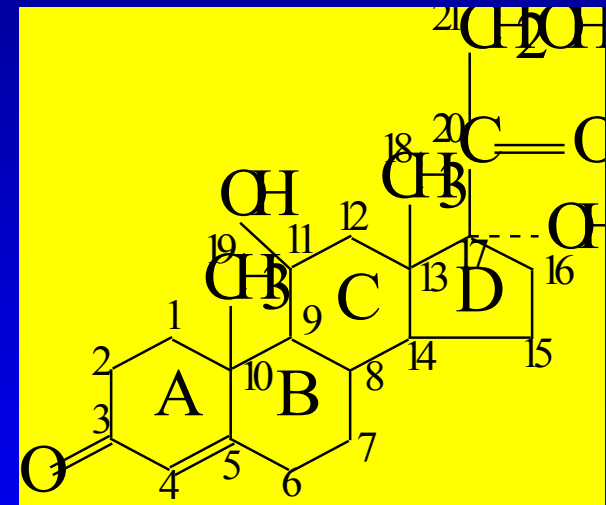
event.  $C_{21}$  - thioester

*hydrocortison, hydrocortison acetat,*

*prednisolon, prednisolon acetat,*

*methylprednisolon acetat, prednison,*

*tixocortol pivalat*



# B

## typ Triamcinolon acetonid

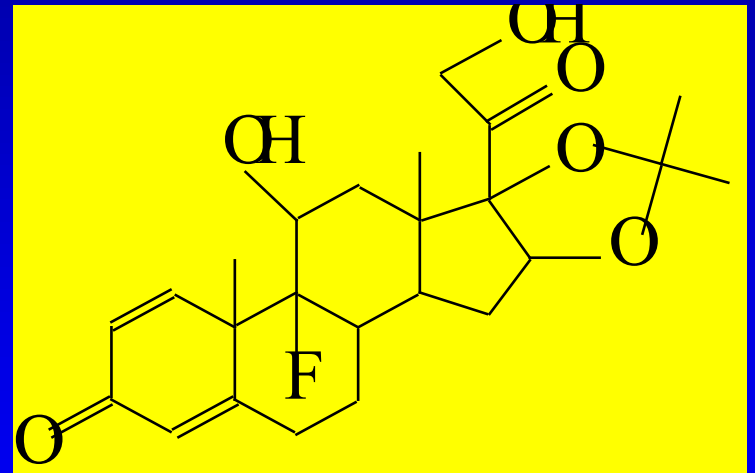
C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>

- cis-ketal struktura

*nebo*

diol struktura

*amcinonid, budesonid,  
flucinolonacetonid,  
flucinonid, halcinonid,  
triamcinolonacetonid*



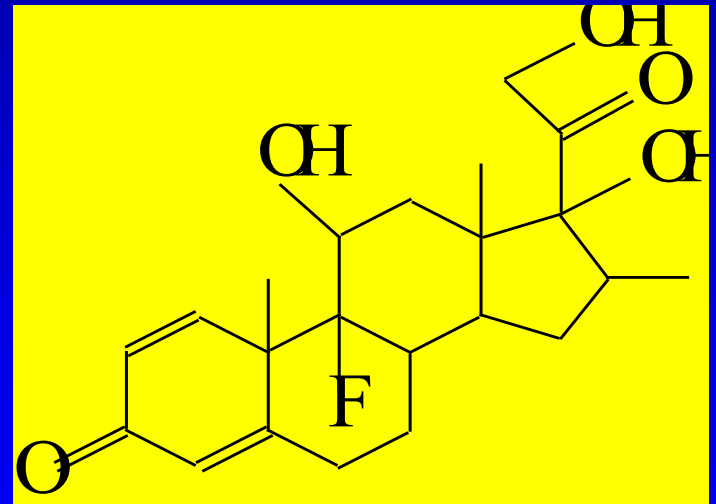


# C

## typ Betamethason

C<sub>16</sub> - methyl substituce

*betamethason,*  
*betamethason natriumfosfat,*  
*dexamethason,*  
*dexamethason natriumfosfat,*  
*fluokortolon*



# D

## typ Hydrocortison butyrat

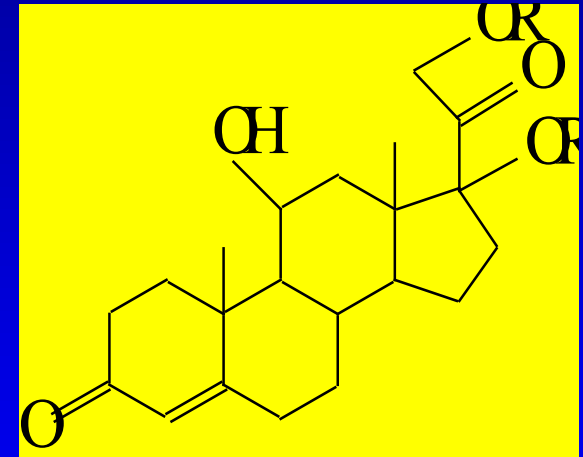
$C_{17}$  a / nebo  $C_{21}$

- dlouhé esterové řetězce

event.  $C_{16}$

- methyl substituce

*betamethason valerat, betamethason dipropionat, clobetasol-17-propionat, clobetason-17-butyrat, fluokortolon caproat, fluokortolon pivalat, flupredniden acetat, hydrocortison-17-butyrat, hydrocortison-17-valerat, momethason furoat, (budesonid)*



# Charakteristika KS sloučenin třídy $D_1$ a $D_2$

<b>Struktura</b>	<b><math>D_1</math></b>	<b><math>D_2</math></b>
<b>Dlouhé esterové řetězce na <math>C_{17}</math> event. <math>C_{21}</math></b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Methyl substituce <math>C_{16}</math></b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Halogen na B kruhu</b>	<b>+</b>	<b>-</b>

# Výskyt alergických reakcí na KS v evropských zemích

Autor	Počet testovaných	% posit.
●Lauerma 1991, Finsko	521	4,1
●Wilkinson, English 1992, V. Británie	497	4,8
●Bircher a spol. 1995, multic., Švýcarsko	3016	2,2
●Lehmann a spol. 1997, multic., Německo	1388	1,1

# Výskyt alergických reakcí na KS v evropských zemích

Autor	Počet testovaných	% posit.
●Dooms-Goossens a spol. 1996, multic., (10 zemí)	7238	2,6 (0,4-6,4)
●Bredlich a spol. 1997, Německo	419	1,12
●Matura, 1998, Maďarsko	543	4,8
●Semrádová a spol. 1999, Česká republika	664	1,35

# Frekvence pozit. testů dle KS sloučeniny

KS sloučenina	Pozit. r.	Léčebná aplikace
Budesonid	5	27
Prednicarbát	5	108
Triamcinolon acet.	4	621
Hydrocortison but.	4	122
Hydrocortison acetát	4	100
Dexamethason acetát	4	51
Betamethason dipr.	3	146
Fluocinolon acetonid	2	188
Momethason furoát	1	88

# Změna intervalu aplikace

- redukce počtu aplikací
- intervalová terapie
- sestupná terapie
- kombinovaná terapie

# Princip sestupné terapie

*Účinek*

**Silný**

Betametason  
dipropionát

**Střední**

Triamcinolon  
acetonid

**Mírný**

Hydrocortison  
acetát

1 týden

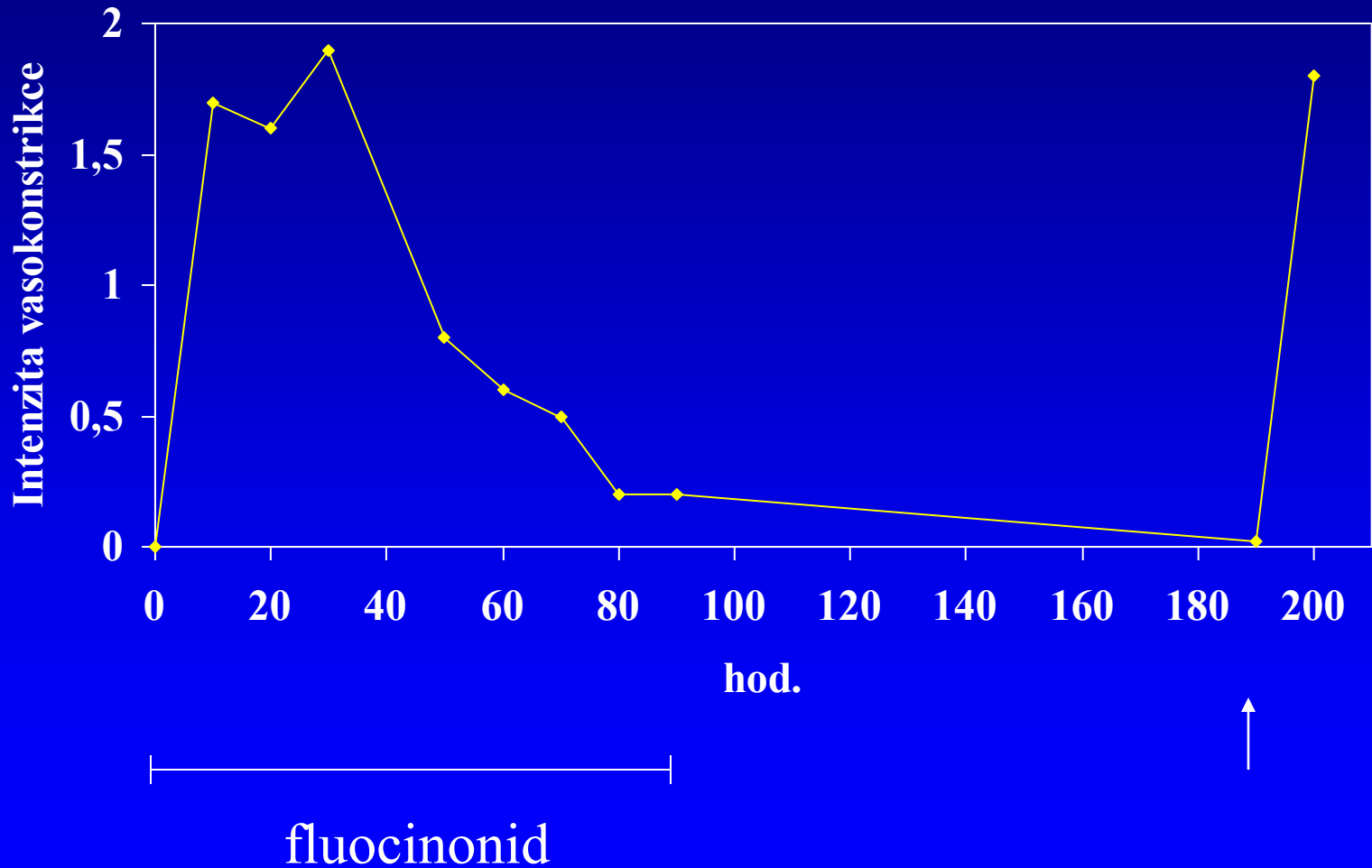
1 týden





# TACHYFYLAXE

## hodnocení vasokonstrikce (dle du Vivier a Stoughton)



# Kombinované preparáty

- včasnější aplikace diferentní látky (dehet, chinoliny)
- snížení spotřeby KS (urea, kys. salicylová)
- prevence superinfekce (antimykotika, antibiotika)
- vhodné k intervalové terapii

MOTTO:

**JEN TOLIK ÚČINKU,  
KOLIK JE POTŘEBNÉ -  
TAK MÁLO VEDLEJŠÍCH ÚČINKŮ,  
JAK JE MOŽNÉ**