

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

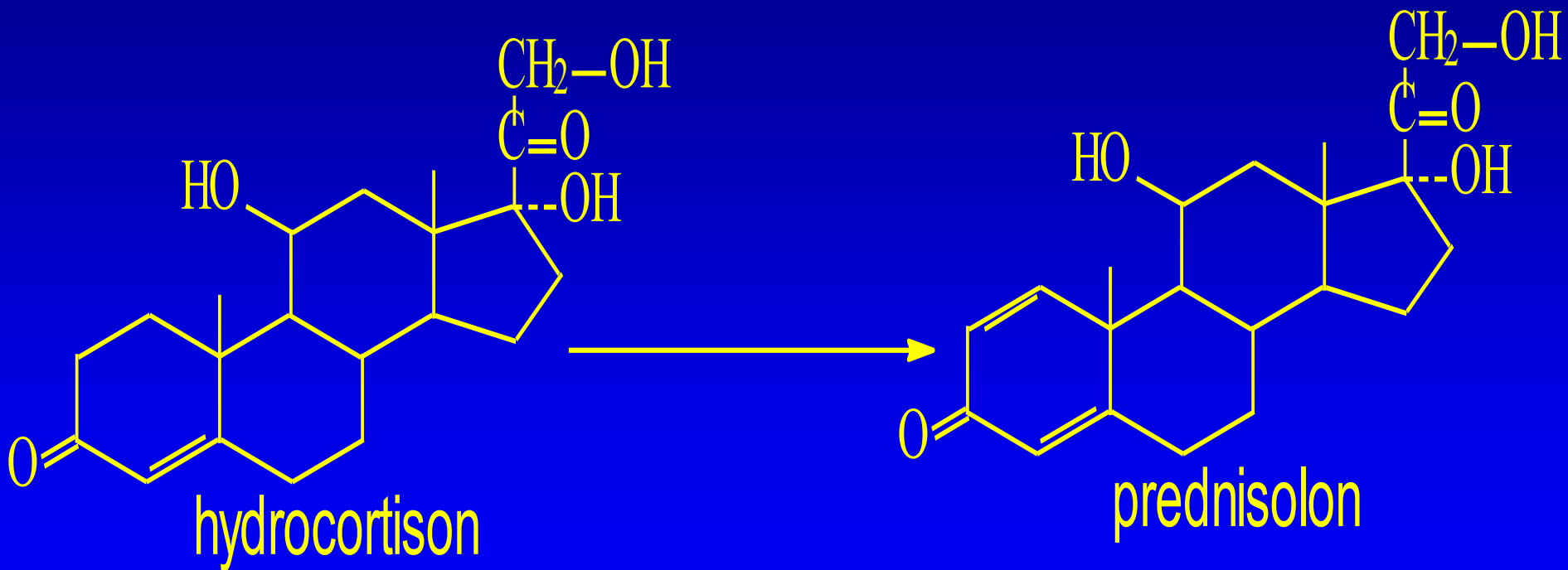
80. léta - selektivní účinek

90. léta - redukce nežádoucích účinků

Dělení kortikosteroidů

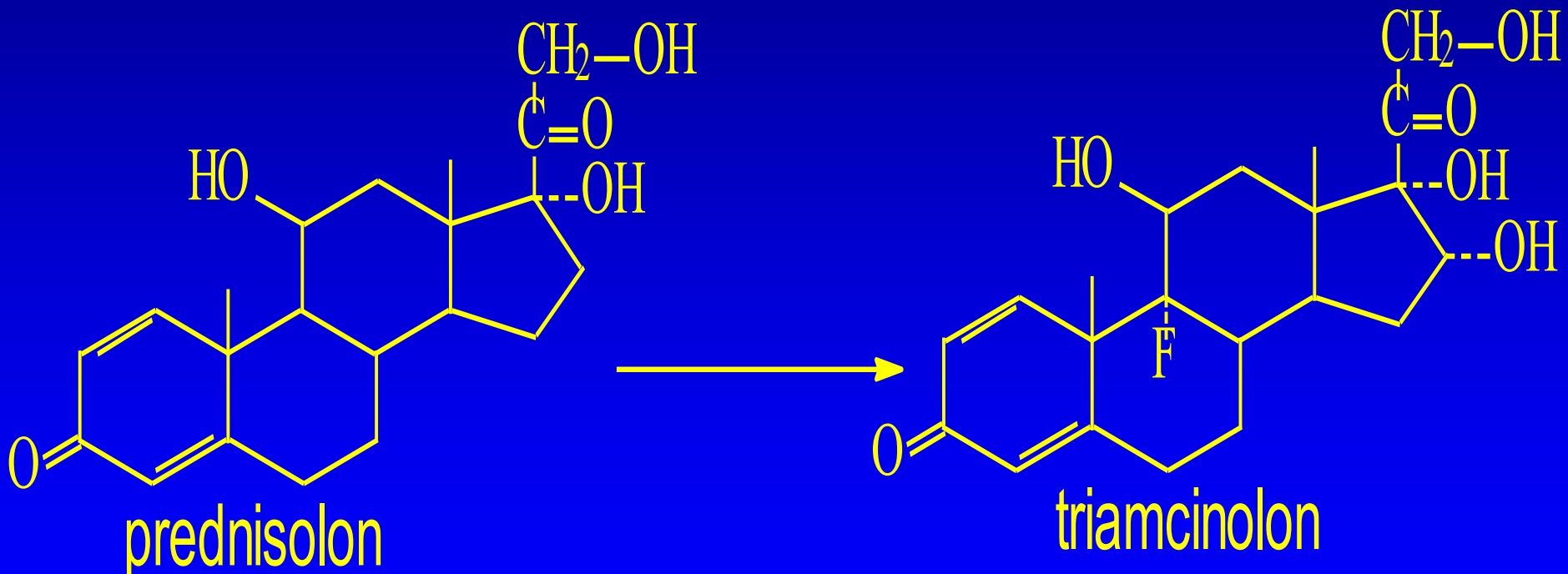
- 1. podle chemické struktury: I. - IV. generace**
(sloučeniny)
- 2. podle intensity účinku: I. - IV. skupina**
(preparáty)
- 3. podle alergogenní potence: A - D třída**
(sloučeniny)

Vývoj KS sloučenin

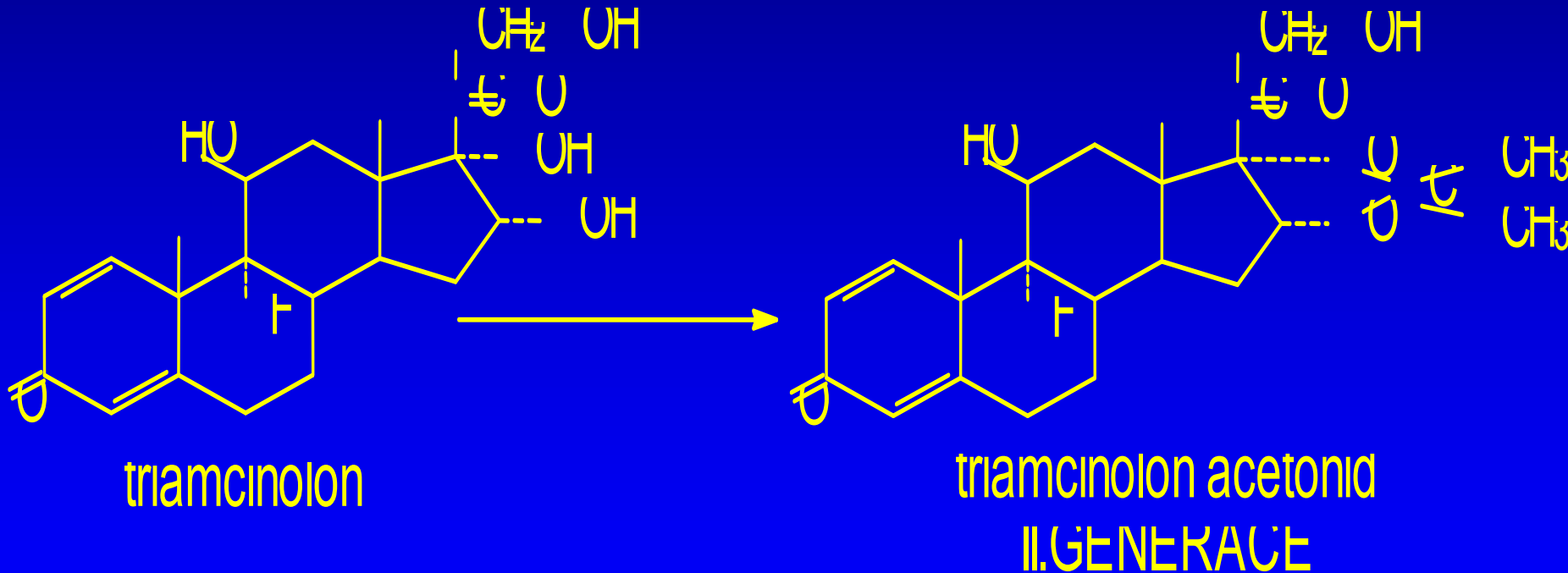


I.GENERACE

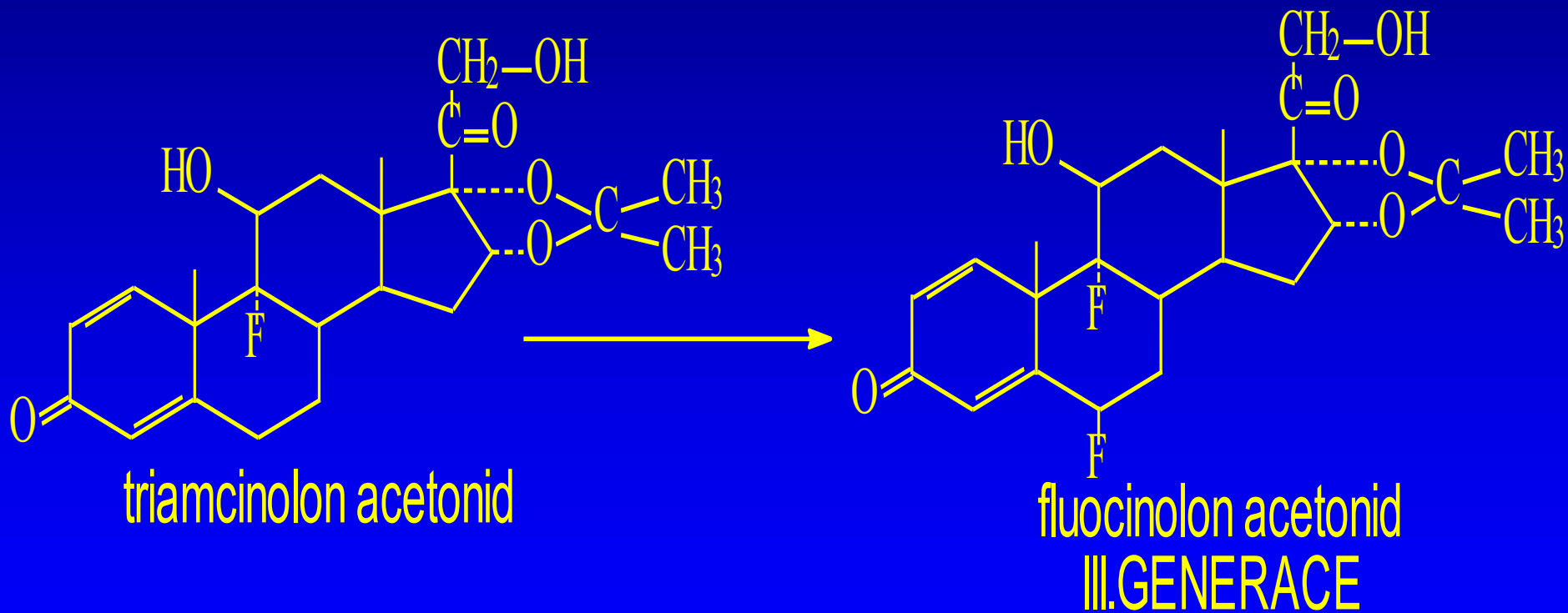
Vývoj KS sloučenin



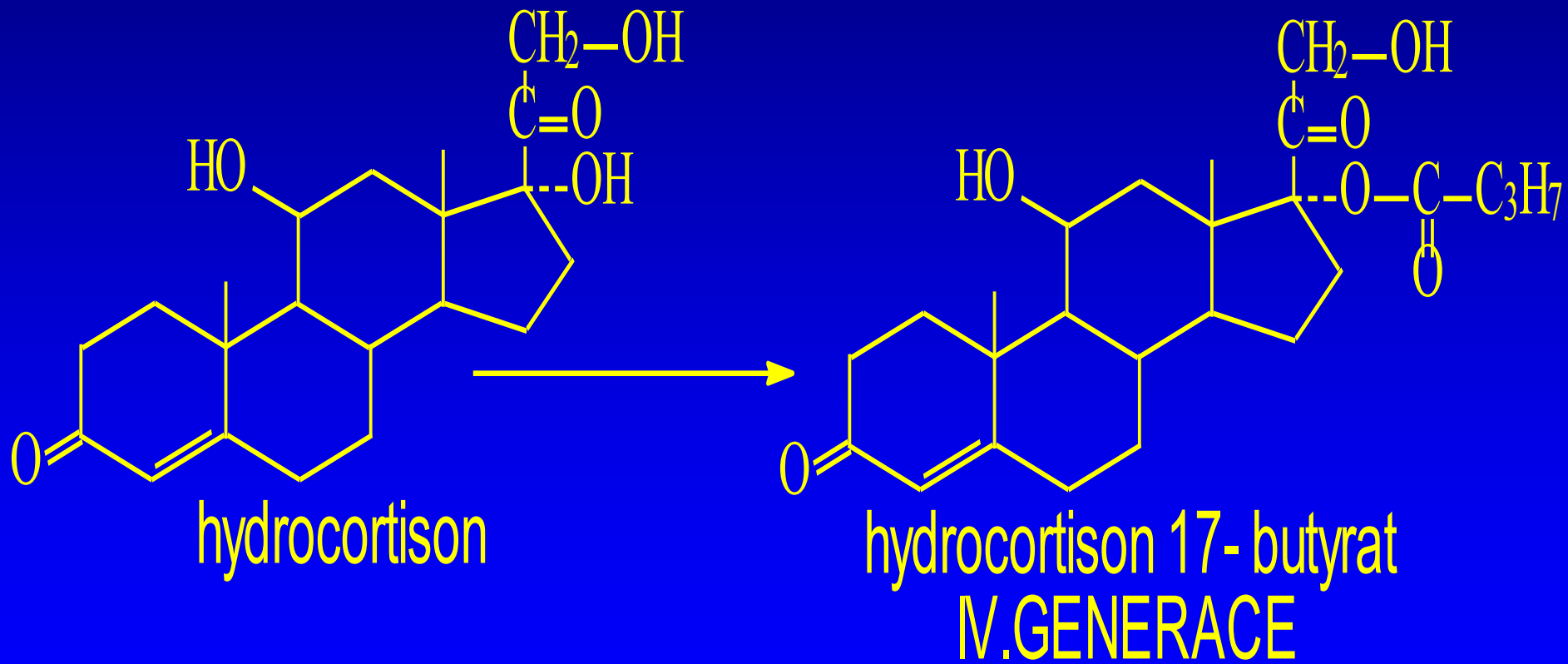
Vývoj KS sloučenin



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

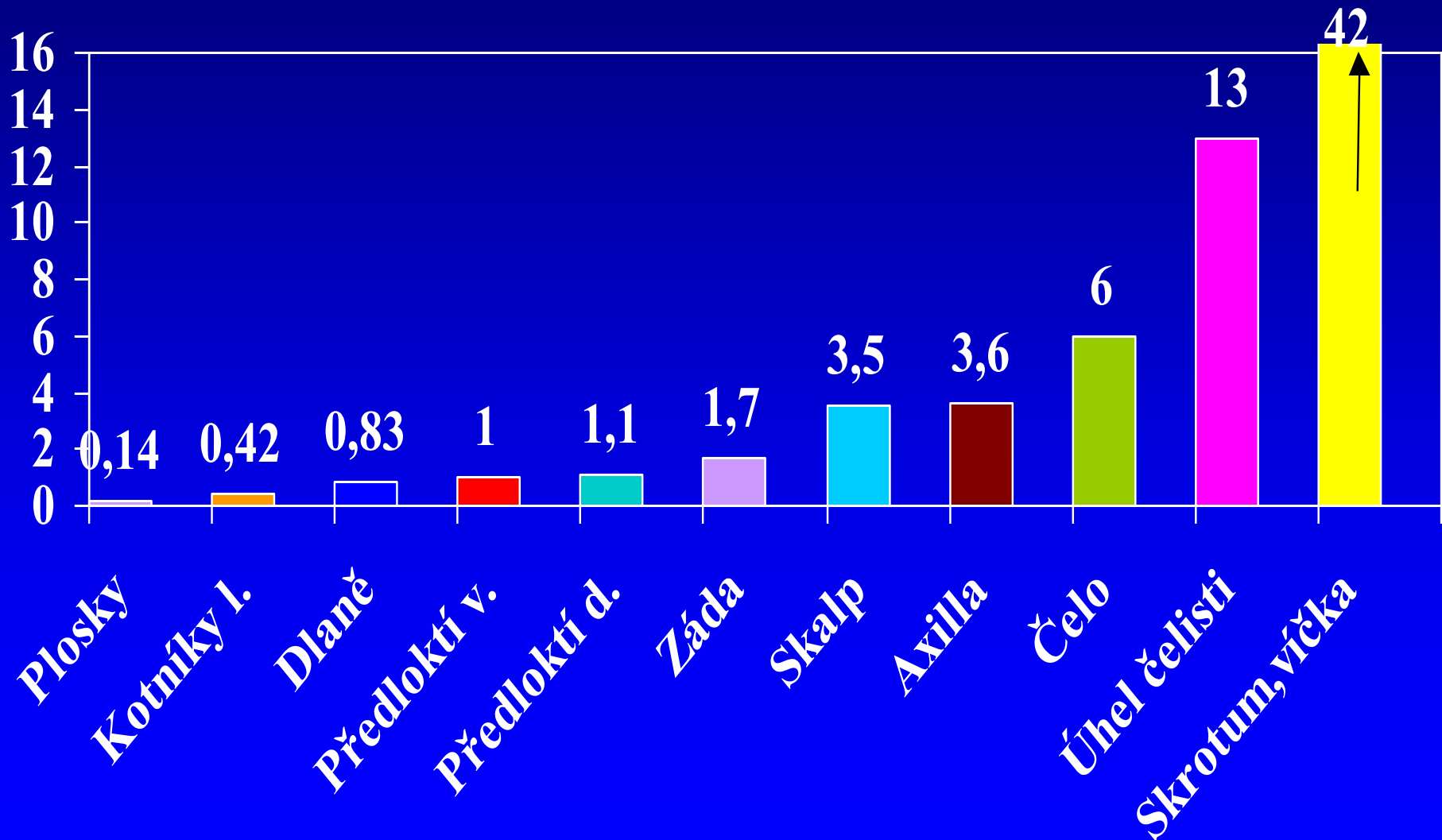
- věk

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)

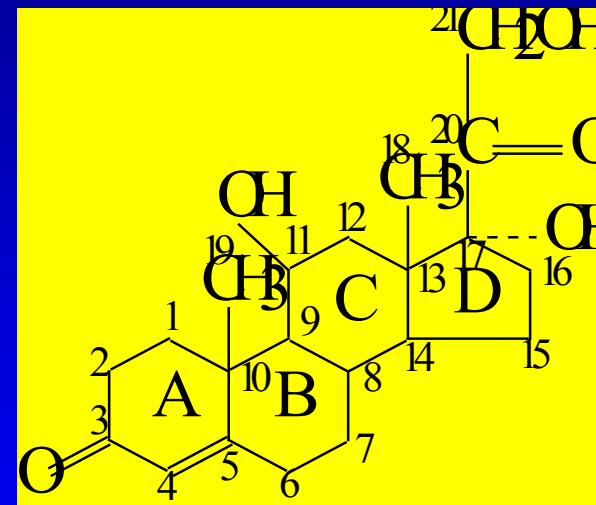
event. C_{21} - thioester

hydrocortison, hydrocortison acetat,

prednisolon, prednisolon acetat,

methylprednisolon acetat, prednison,

tixocortol pivalat



B

typ Triamcinolon acetonid

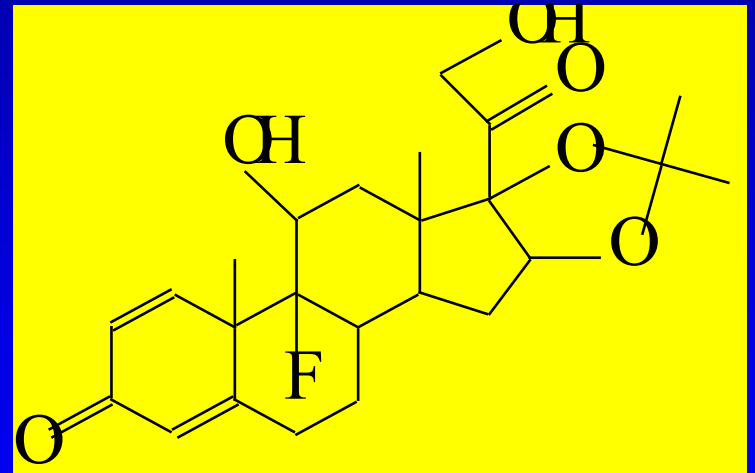
C₁₆, C₁₇

- cis-ketal struktura

nebo

diol struktura

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

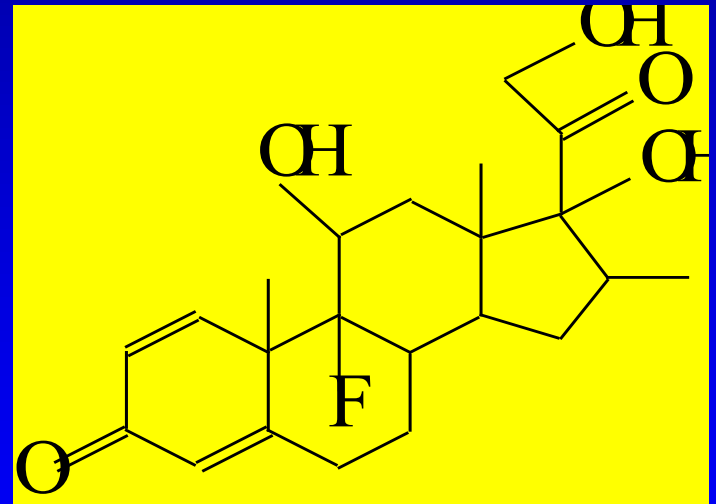


C

typ Betamethason

C₁₆ - methyl substituce

betamethason,
betamethason natriumfosfat,
dexamethason,
dexamethason natriumfosfat,
fluokortolon



D

typ Hydrocortison butyrat

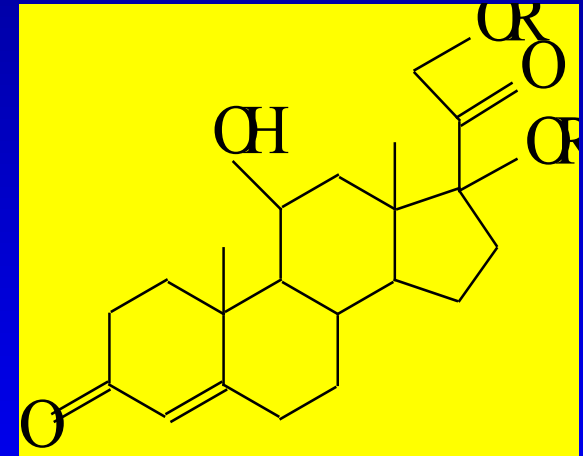
C_{17} a / nebo C_{21}

- dlouhé esterové řetězce

event. C_{16}

- methyl substituce

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



Charakteristika KS sloučenin třídy D_1 a D_2

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

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

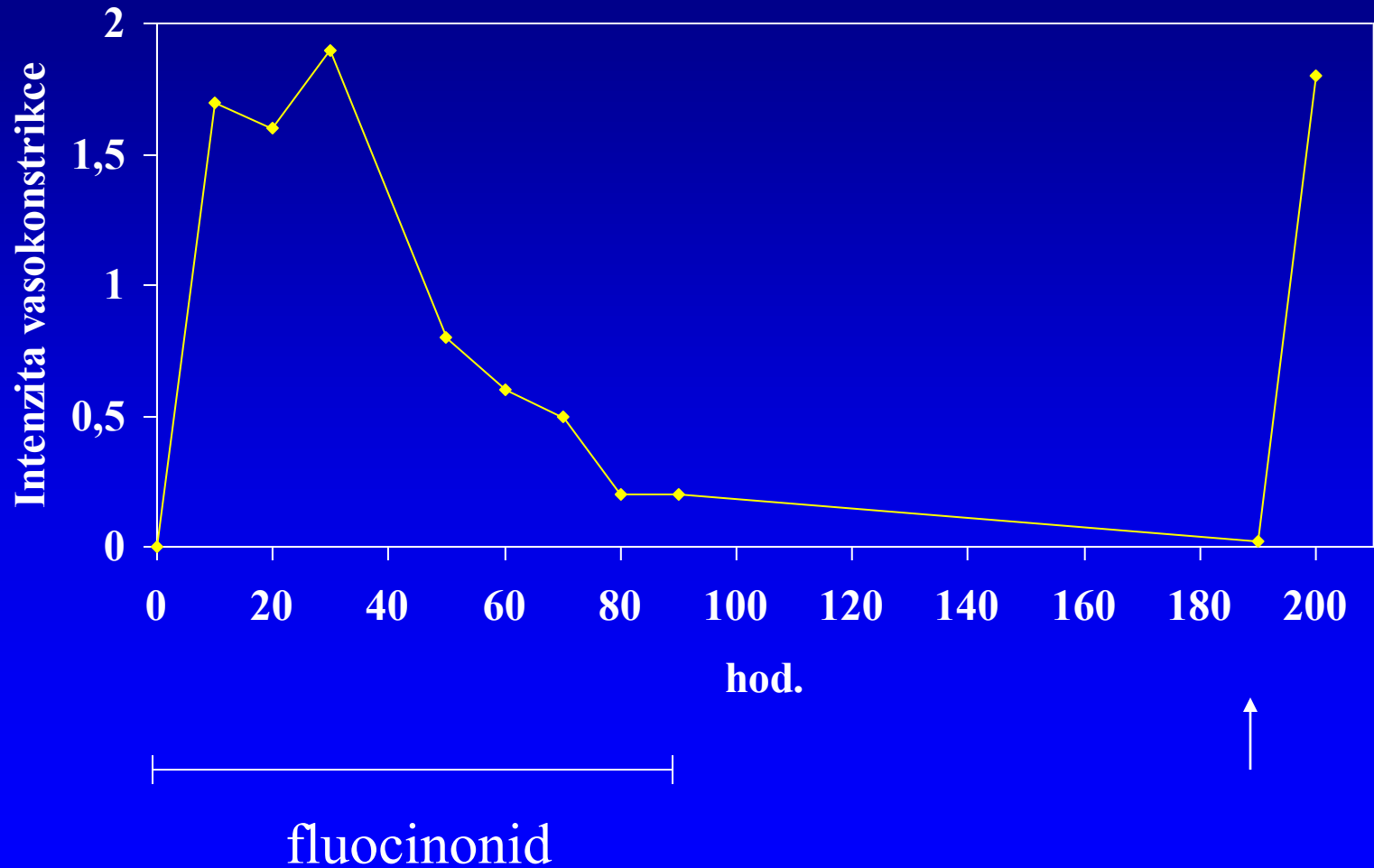
1 týden

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**