

# Topické kortikosteroidy v klinickej praxi z pohľadu účinnosti a bezpečnosti

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Kortikosteroidy sa od 40. rokov 20. storočia stali kľúčovými farmakami modernej medicíny. Využíva sa najmä ich protizápalový, protipuchový a imunosupresívny účinok. Z mechanizmu ich účinku však vyplýva významný potenciál nežiaducich efektov. Lokálna – topická – aplikácia kortikosteroidov prináša významné zníženie rizika nežiaducich účinkov liečby pri rovnakom a neraz aj výraznejšom klinickom efekte. V prehľadnom článku približujeme jednotlivé formy topických kortikosteroidov a ich indikácie – lokálne kožné, inhalačné, nosové a očné kortikosteroidy.

**Kľúčové slová:** kortikosteroidy, lokálne kožné kortikosteroidy, inhalačné kortikosteroidy, lokálne nosové kortikosteroidy, očné kortikosteroidy, indikácie, nežiaduce účinky.

## Topical corticosteroids in clinical practice in terms of efficacy and safety

Corticosteroids belong to key drugs of modern medicine since the year 1944. We use them first of all as anti-inflammatory, anti-oedematous and immunosuppressive drugs. Unfortunately, the side effects related to the mechanism of their action arise too. Local – topical – administration of corticosteroids brings the benefit of lower potential of side effects and more considerable clinical effect. In this overview we describe particular forms and indications of local corticosteroids – local dermal, inhaled, nasal and ocular corticosteroids.

**Key words:** corticosteroids, topical dermal corticosteroids, inhaled corticosteroids, local nasal corticosteroids, ocular corticosteroids.

Via pract., 2012, 9 (1): 16–19

## Úvod

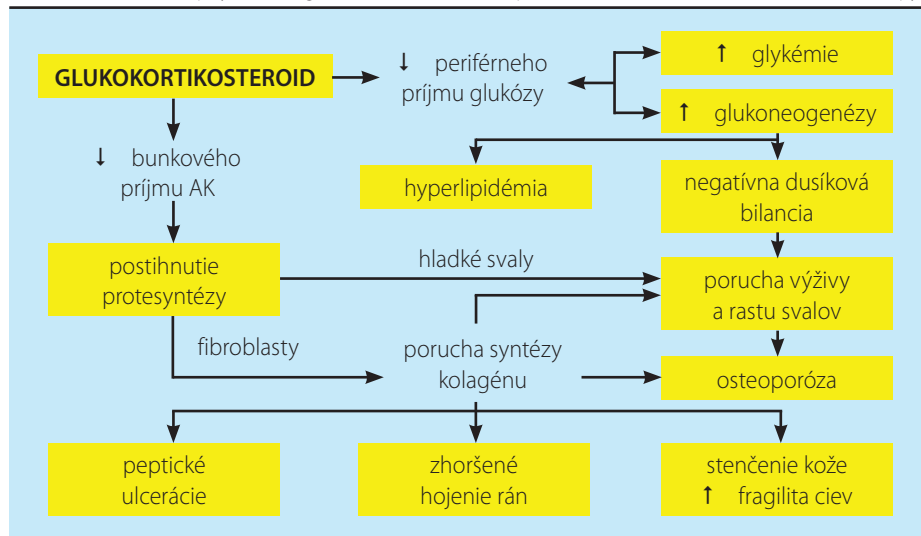
Kortizón, hormón kôry nadobličiek, je známy od 40. rokov 20. storočia. Prvé dokumentované klinické použitie sa datuje do roku 1944 (19). T. Reichenstein spolu s P. S. Henchom a E. C. Kendallom (ktorý výskumy zavŕšil izoláciou kortizónu) boli za výskum hormónov kôry nadobličiek v roku 1950 ocenení Nobelovou cenou (20).

**Objav kortikosteroidov ako farmák,** najmä ich protizápalových účinkov, patrí medzi mílniky medicíny. Využíva sa najmä ich protizápalový, protipuchový a imunosupresívny účinok. Po prvotnom nadšení účinnosťou danej liečby (začali sa používať najmä v prípade systémových reumatických chorôb) lekári rýchlo spoznali aj nežiaduce účinky spôsobené pleiotrofným účinkom glukokortikosteroidov vrátane ich určitého mineralokortikoidného efektu (tabuľka 1, obrázky 1 a 2) (23). V priebehu ďalších desaťročí sme sa v klinickej praxi naučili využívať liečebný efekt týchto, pre medicínu nenahraditeľných molekúl tak, aby sa vo väčšine prípadov ich použitia nežiaduce účinky nevyskytli, alebo ak, tak iba v malej miere.

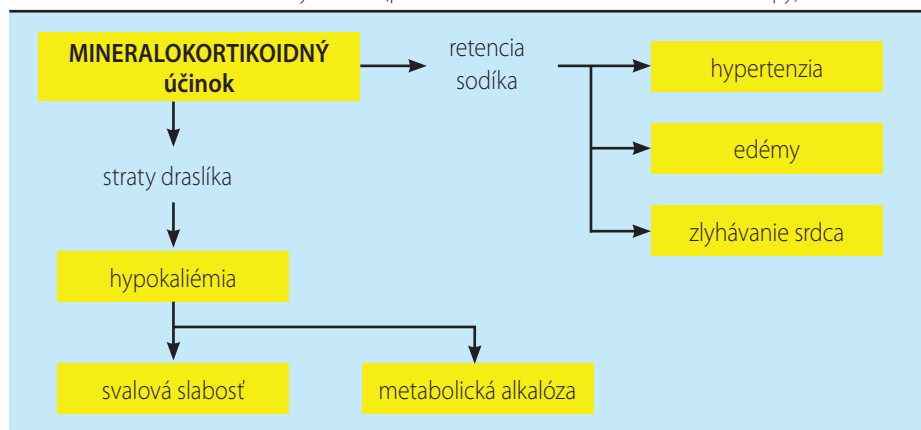
**Nežiaduce účinky (NÚ)** kortikosteroidov (KS) sú všeobecne známe (tabuľka 1). KS ovplyvňujú metabolizmus všetkých buniek/tkanív. Každý KS má viac alebo menej vykreslený glukokortikoidný, mineralokortikoidný aj protizápalový efekt.

**Glukokortikoidný** efekt je účinkom inzulínového antagonistu – zvyšuje glykémiu redukciou periférneho príjmu glukózy do tkanív a spôsobuje

**Obrázok 1.** Pleiotrofný účinok glukokortikosteroidov (podľa Practical Guidelines in Corticotherapy)



**Obrázok 2.** Mineralokortikoidný účinok (podľa Practical Guidelines in Corticotherapy)



glukoneogenézu, ďalej dochádza ku katabolizmu svalov (znižuje sa príjem aminokyselín do svalových buniek, znižuje sa proteosyntéza); **mineralokortikoidný** efekt spôsobuje retenciu sodíka a straty draslíka; **protizápalový – imunosupresívny** efekt (pokles tvorby zápal indukujúcich molekúl, vzostup tvorby zápal potláčajúcich molekúl) je daný predovšetkým vplyvom na proteosyntézu, tento však okrem účinku na bunky imunitného systému súčasne ovplyvňuje kožu, podkožie, väzivo.

Vnímavosť k NÚ je individuálna, závisí však najmä od **kumulatívnej dávky** KS. Je známe, že jednorazové alebo krátkodobé (do 7 dní, u detí 3 – 5 dní) podanie aj vysokej dávky (do dávky 1 mg/kg hmotnosti/deň) zvyčajne nespôsobí nežiaduce účinky, hoci u niektorých jedincov sa môže vyskytnúť mineralokortikoidný efekt (retencia tekutín, hypertenzia). Naopak, aj pri tzv. nízkej dávke sa NÚ časom (a ten je opäť individuálny) môžu vyskytnúť. Kumulatívna dávka, pri ktorej už môžeme NÚ KS očakávať, nie je vôbec vysoká. Podľa niektorých zdrojov ide o dávku 1 – 5 gramov, iné práce uvádzajú kumulatívny prah o niečo vyšší – 10 g (11).

Na obmedzenie potenciálu NÚ sa vyvinul rad syntetických molekúl, ako aj alternatívne cesty aplikácie. Protizápalové a mineralokortikoidné vlastnosti kortizolu možno modifikáciou základného steroidového jadra meniť, avšak ani syntetické analógy nie sú bez katabolickej aktivity – ekvipotentné dávky kortizolu a jeho analógov majú teda porovnateľný potenciál NÚ. Princiipiálne to platí aj pri **lokálnych**, tzv. **topických** formách kortikosteroidov (ďalej TKS). Od miesta aplikácie a charakteru molekuly však závisí ich **biologická dostupnosť**, ktorá redukuje potenciál NÚ. Hlavnou prednosťou TKS je aplikácia molekuly KS (vo vhodnom nosiči) priamo na miesto chorobného procesu, čo umožňuje vyššiu účinnosť pri význame nižšej celkovej dávky. Topicky môžeme kortikosteroidy aplikovať na **kožu** a na **sliznice** (na očné spojivku, do nosa, do priechodiek, klyzmou). Všeobecne platí, že aplikácia na sliznice (s výnimkou oka) je bezpečnejšia ako aplikácia na kožu.

### Kožné topické kortikosteroidy

Hydrokortizón ako jedna z prvých syntetických molekúl sa úspešne použil v topickej kožnej aplikácii už v roku 1952 (14). **Kožné topické kortikosteroidy** (TKS) sa v nasledujúcich rokoch stali najčastejšie používanou topicnou kožnou medikáciou pri rôznych formách ekzémov a dermatitíd, najmä pri atopickej a kontaktnej dermatitíde, ale aj v liečbe iných chronických zápalových kožných ochorení (autoimunitné a autozápalové choroby). Využívame ich silný protizápalový účinok potláčajúci aktivitu buniek imunitného systému priamo v mieste zápalu.

**Tabuľka 1.** Bežné nežiaduce účinky kortikoterapie – prehľad

Útlm osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky
Cushingoidný vzhľad (mesiacovitá tvár, obezita trupu – najmä v páse, chudé končatiny)
Demineralizácia kostí, osteoporóza
Retardácia rastu
Diabetes mellitus
Glaukóm
Katarakta
Stenčenie kože, fragilita kapilár, sufúzie
Zvýšený výskyt infekcií
Steroidová psychóza
Hypertenzia
Peptické ulcerácie

Kožné TKS sa klasifikujú podľa „sily“ ich účinku, pričom sa vychádza z ich vazokonstriktívnych schopností (7). Slabšie kortikosteroidy uprednostníme v miestach tenkej a citlivej pokožky (zvlášť opatrni sme na tvári, najmä okolo očí, opatrnosť treba aj v miestach, ako je podpazušie, slabiny, perineum a pod.). Stredne silné kortikosteroidy sa používajú pri atopickej dermatitíde, numulárnom a xerotickom ekzéme, *lichen atrophicus*. Silné kortikosteroidy sa používajú pri topickej liečbe psoriázy, *lichen planus*, *lichen simplex chronicus*, diskoidného lupusu, *alopecia areata*, numulárnom ekzéme a ťažkej atopickej dermatitíde (7).

Potenciál nežiaducich účinkov je pri kožných TKS relatívne veľký: KS aplikované na kožu sa viac alebo menej vstrebávajú a pri častej a/alebo dlhodobej aplikácii na veľké plochy musíme rátať aj so systémovým účinkom – hrozia celkové NÚ ako diabetes mellitus, osteoporóza, zvýšenie vnútroočného tlaku, zvýšený sklon ku kožným infekciám (vrátane *scabies*) a lokálne hormonálne účinky ako hypertrichóza, folikulitída až vznik aknóznej pleti, opísal sa aj vznik Kaposiho sarkómu (18, 22).

Najviac sa však obávame ich lokálnych NÚ. Pri dlhodobej aplikácii koža atrofizuje, stáva sa krehkou, „pergamenovou“, objavujú sa teleangiectázie a modriny z praskania kapilár. Dlhodobá aplikácia kožných TKS môže viesť k sekundárnej hubovej, kvasinkovej a/alebo baktériovej infekcii kože (7). Upozorniť treba aj na tzv. *rebound* fenomén: vynechanie liečby zo dňa na deň zvyčajne vedie k rýchlemu relapsu choroby (pozri ďalej).

Za bezpečnú sa považuje aplikácia 1-krát denne počas 3 – 7 dní. Ideálne je, ak sa po týždni (po upokojení akútneho nálezu) prejde na aplikáciu každý druhý deň – takto môžeme pokračovať ďalší týždeň až dva, potom je dobré pokračovať v aplikácii 1 – 2-krát týždenne – takéto podávanie je bezpečné aj dlhodobejšie. Alternatívou je dlhodobé striedanie 3 – 5-dňovej aplikácie s týždňový-

**Tabuľka 2.** Delenie kožných topických kortikosteroidov podľa účinku na konstriktívnu kapilár

I. Veľmi silné: až 600-krát silnejšie ako hydrokortizón klobetazol 0,05 %, betametazón dipropionát 0,25 %, halobetazol 0,05 %, diflorazón diacetát 0,05 %
II. flucinolón 0,05 %, halcinonid 0,05 %, amcinonid 0,05 %, dezoximetazón 0,25 %
III. triamcinolón acetát 0,5 % krém, mometazón furoát 0,1 % masť, flutikazón propionát 0,005 %, betametazón dipropionát 0,05 %
IV. flucinolón acetónid 0,01 – 0,2 %, hydrokortizón valerát 0,2 %, hydrokortizón butyrát 0,1 %, flurandrenolid 0,05 %, triamcinolón acetát 0,1 % masť, mometazón furoát 0,1 % krém a lotio
V. flucinolón acetónid 0,025 % krém, flutikazón propionát 0,05 % krém, hydrokortizón valerát 0,2 % krém, triamcinolón acetát 0,1 % krém a lotio
VI. alklometazón dipropionát 0,05 % krém a masť, triamcinolón acetát 0,02 5% šampón, flucinolón acetát 0,01 % šampón, dezonid 0,05 % krém a lotio
VII. Najslabšia skupina: hydrokortizón 2,5 % krém, lotio a masť, hydrokortizón 1 % (rôzne základny)

**Tabuľka 3.** Alergia na kortikosteroidy: skupiny skrížene reagujúcich molekúl

<b>Skupina A</b> hydrokortizón, hydrokortizón acetát, kortizón acetát, tixokortol pivalát, prednizolón, metylprednizolón, prednizón
<b>Skupina B</b> triamcinolón (acetát, alkohol), amcinonid, budezonid, dezonid, flucinolón, flucinolón acetát, halcinonid
<b>Skupina C</b> betametazón, dexametazón, fluorokortón
<b>Skupina D</b> hydrokortizón-17-butyát, hydrokortizón-17-valerát, alklometazón dipropionát, betametazón valerát, betametazón dipropionát, prednikarbát, klobetazol -17-butyát, klobetazol-17-propionát, fluokortolón kaproát, fluokortolón pivalát, fluprednizónacetát

mi prestávkami. Najmä pri atopickej dermatitíde (ekzéme) je potrebné pri prechode na prerušované podávanie začať aplikovať nesteroidovú protizápalovú liečbu (inhibítory kalcineurínu: takrolimus, pimekrolimus) a nezanedbávať bazálnu dermatologickú liečbu (premasťovanie, externá s obsahom ury či kyseliny mliečnej). Liečbu kožnými TKS má riadiť špecialista dermatovenerológ.

Často sa vyskytuje **závislosť od steroidových extern**, ktorá má jednak lokálny charakter, t. j. bez aplikácie steroidov je koža permanentne zapálená, ale má aj črtu psychickej závislosti. Nejde, samozrejme, o drogovú závislosť v pravom slova zmysle (zmena osobnosti a pod.), ale chronickí užívatelia kožných TKS sa pre závislosť kože od ich aplikácie ich predpisovania neustále dožadujú a niekedy si doslova bez steroidového externa „nevedia predstaviť život“. Po vynechaní farmaka vzniká v priebehu 1 – 3 dní tzv. **rebound fenomén** – vzplanutie silného kožného zápalu. Niekedy sa tento fenomén nazýva aj syndrómom červenej kože (18). Lekár by mal

**Tabuľka 4.** Ekvipotentné dávky inhalačných kortikosteroidov u dospelých

Liek	Nízka denná dávka (µg)	Stredná denná dávka (µg)	Vysoká denná dávka (µg)
Beklometazón dipropionát*	200 – 500	> 500 – 1 000	> 1 000 – 2 000
Budezonid**	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1 600
Ciklezonid**	80 – 160	> 160 – 320	> 320 – 1 280
Flunizolid	500 – 1 000	> 1 000 – 2 000	> 2 000
Flutikazón propionát	100 – 250	> 250 – 500	> 500 – 1 000
Mometazón furoát**	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1 200
Triamcinolón acetonid	400 – 1 000	> 1 000 – 2 000	> 2 000

Vysvetlivky: \* pri prípravkoch s HFA roztokom beklometazónu je ekvivalent polovičný; \*\* u pacientov s ľahkou astmou schválené aj na podávanie jedenkrát denne.

Poznámky: Najdôležitejším faktorom na správne dávkovanie je posúdenie reakcie pacienta na liečbu. Lekár má monitorovať odpoveď pacienta na liečbu v zmysle dosiahnutej kontroly astmy a dávku adekvátne upravovať. Po dosiahnutí kontroly astmy treba dávku titrovať na minimálnu potrebnú na udržanie kontroly, čím sa znižuje možnosť NÚ. Označenie nízkej, strednej a vysokej dávky je arbitrárne. S prolongovaným podávaním maximálnej dávky, resp. s ďalším zvýšením dávky sa spája zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov bez jednoznačného zvýšenia klinického účinku. Jednoznačné potvrdenie vzťahu medzi dávkou a odpoveďou neplatí pre všetkých pacientov rovnako, vyššie dávky nemusia byť automaticky efektívnejšie, ale je vyššia pravdepodobnosť, že sa budú spájať s vyšším rizikom NÚ.

dbať na to, aby k takémuto javu nedošlo. Najhoršie je, ak si pacient navykne kožný TKS používať ako „každodennú kozmetiku“. S uvedenými skutočnosťami súvisí aj fenomén **tachyfyaxie**, ktorá sa môže u niekoho prejaviť už v priebehu prvého týždňa užívania! Aj toto musí lekár spolu s pacientom prebrať a zachytiť – ak sa na tachyfyaxiu myslí a včas sa liečba preruší, účinnosť sa zvyčajne v priebehu 3 – 4 dní vracia (21). Toto je aj dôvod pre uvedené schémy prerušovaného podávania.

V súvislosti s častou aplikáciou v oblasti tváre sa vyskytuje periorálna a periokulárna dermatitída. Jej genéza nie je celkom jasná, ale pri periorálnej dermatitíde sa môžu uplatňovať kožné kvasinky. Okrem toho sa môže vyskytnúť alergická kontaktná dermatitída. Môže ísť o alergiu na molekulu steroidu, aj vehikulum. Ak je nevyhnutná aplikácia na tvár, uprednostníme tzv. **soft steroidy**. Takto sa označuje skupina KS s relatívne nízkym potenciálom NÚ vo vzťahu k ich protizápalovej aktivite. Patrí k nim hydrokortizón aceponát a buterpát, metylprednizolón aceponát, mometazón furoát a prednikarbát (13).

Čo sa týka klasifikácie na „silné“, „stredné“ a „slabé“ kožné TKS, existuje niekoľko delení: americký systém rozlišuje až sedem tried (tabuľka 2), v niektorých krajinách sa používa jednoduchšia klasifikácia do štyroch skupín (systém zavedený vo Veľkej Británii, v Nemecku, Holandsku, na Novom Zélande), Japonci používajú päťstupňovú škálu. Sila účinku nezávisí iba od materskej molekuly, ale aj od jej substituentov a v neposlednom rade aj od vehikula (lotio, krém, masť). Podrobne sa o všetkých deleniach do skupín, vrátane obchodných názvov prípravkov, môže záujemca dočítať na stránke Wikipédie venovanej topickým KS (22).

Hoci sú KS najúčinnjšími protialergickými farmakami, môže aj na ne – ako na ktorúkoľvek farmakum – vzniknúť **alergia**. Vyskytuje sa precitlivosť

I. typu (sprostredkovaná IgE protilátkami) a najmä IV. typu (bunková – kontaktná). Z hľadiska alergie delíme KS do troch skupín, v rámci ktorých existuje skrížená precitlivosť (18). Pri alergii na konkrétnu molekulu je predpoklad reaktivity na všetky príbuzné molekuly z danej skupiny (tabuľka 3).

### Inhalačné kortikosteroidy

Zavedenie **inhalačných kortikosteroidov** (IKS) do liečby astmy znamenalo **najväčší míľnik** v liečbe tejto chronickej zápalovej choroby dýchacích ciest. Dovtedy používaná liečba bola iba liečbou zameranou na rozšírenie priedušiek – odstránenie bronchospazmu. Až poznanie zápalovej podstaty astmy (a z nej vyplývajúcich troch zložiek bronchiálnej obštrukcie: opuch sliznice; spazmus, hypertrofia a hyperplázia hladkých svalov; nadmerná tvorba väzkého hlienu) a protizápalovej účinnosti kortikosteroidov umožnilo astmatikom žiť plnohodnotný život. **Po zavedení IKS do širokej praxe sa významne znížila morbidita aj mortalita na astmu** (3, 6). V súčasnosti sa čoraz viac IKS presadzujú aj v liečbe chronickej obštrukčnej choroby pľúc, najmä pri manažmente exacerbácií, ale aj pri dlhodobej profylaxii (najmä pri ťažších formách, v kombinácii s dlho účinkujúcimi betaadrenergikami alebo anticholinergikami).

Prvou používanou molekulou bol beklometazón dipropionát, krátko nato nasledovali triamcinolón acetát, budezonid a flunizolid. Neskôr pribudli flutikazón propionát, mometazón furoát a cyklezonid. Všetky uvedené molekuly sú **vysoko účinné s relatívne nízkym potenciálom NÚ**. Ekvipotentné dávky približuje tabuľka 4 (9). Z inhalovaného liečiva sa „na miesto určenia“, t.j. do priedušničiek až terminálnych bronchiolov/alveolov (astma je ochorením aj periférnych dýchacích ciest) dostane maximálne 30 % dávky emitovanej z inhalátora. Väčšia časť sa

usadí v dutine ústnej, resp. v hrdle a veľkých dýchacích cestách. Usadená frakcia môže spôsobovať lokálne NÚ (sucho až dráždenie v ústach, kašeľ, zachrípnutie, kandidózu), čo sa snažíme eliminovať hygienou dutiny ústnej po inhalácii (výplach úst, kloktanie). Jednoduchá rada je pacienta inštruovať, aby užíval IKS pred čistením zubov. Zvyšok liečiva sa zmieša so slinami a prehltnie sa – preto nás musí zaujímať, do akej miery sa molekula vstrebáva zo zažívacieho systému a aký má metabolizmus prvého prechodu pečeňou. Cyklezonid je tzv. *prodrug*, účinná látka sa z neho vytvára až v pľúcach, to znamená, že nespôsobuje vyššie uvedené NÚ v ústach, resp. horných častiach dýchacích ciest.

Tá časť IKS, ktorá sa dostane do dolných dýchacích ciest, sa prakticky všetka vstrebáva do krvného obehu, a teda má potenciál spôsobiť systémové NÚ. Pri bežných dávkach sa však so systémovými NÚ nestretávame: terapeutická dávka je oproti orálnej liečbe rádovo výrazne nižšia (**mikrogramy** verzus miligramy!). Pri maximálnej terapeutickej dávke do 2 000 µg beklometazónu denne (alebo ekvivalentu, pozri ekvipotentné dávky v tabuľke 4) sa NÚ vyskytujú iba pri dlhodobom užívaní – aj to nie v závažnej forme. Stretáme sa s atrofizujúcim účinkom na kožu a je možná podpora vzniku osteoporózy (najmä u postmenopauzálnych žien). Iné pre KS charakteristické NÚ sa ani pri dlhodobom užívaní IKS nevyskytujú. Kataraktogénny efekt sa vyskytuje až pri prekročení maximálnych terapeutických dávok (15). Potenciál NÚ sa však zvyšuje u pacientov s nestabilnou astmou, u ktorých na priek liečby IKS musíme používať systémové KS.

**Každý prípravok IKS je jedinečný** – čo je dané jednak použitou molekulou, jednak typom inhalátora. Inhalátory môžu byť buď „sprejové“ (v dávkovacích aerosóloch), alebo „práškové“ (bez hnacieho plynu, zvyčajne s použitím laktózového prášku, jedno- alebo viacdávkové); účinná látka sa môže uvoľňovať po stlačení rukou alebo nádychom (dychom aktivované inhalátory). Každý typ inhalátora má iný vnútorný odpor a vyžaduje iné dychové úsilie na vdýchnutie účinnej látky. Inhalácia vyžaduje nácvik a opakované preverenie. Nie každý pacient dokáže správne inhalovať z ktoréhokoľvek inhalátora – prípravok preto vyberáme prísne individuálne.

I keď je v ekvipotentných dávkach účinnosť IKS porovnateľná, vzhľadom na rozdielnu afinitu k steroidovým receptorom, dĺžku väzby na ne, na dĺžku retencie v pľúcnom tkanive, ako aj vstrebateľnosť z GITu (so slinami zmiešaná a prehltnutá časť) a intenzitu metabolizmu prvého prechodu pečeňou nie sú rozdiely medzi molekulami nevýznamné. Podľa skúseností z praxe, ale aj podľa porovnávacích štúdií, za najúčinnšie molekuly považujeme budezonid, flutikazón propionát a mometazón furoát (1).

## Lokálne nosové kortikosteroidy

Patomechanizmy (zápalové dráhy, bunky imunitného systému) alergickej aj nealergickej neinfekčnej (non-IgE) rinitídy sú viac-menej identické s patomechanizmami prieduškového astmy, preto neprekvapí, že **lokálne (topické) nosové kortikosteroidy** (LNKS) sa odporúčajú ako **farmaká prvej voľby** (4, 10). V priebehu rokov ich klinického používania sa nazbieral dostatok dôkazov o účinnosti LNKS, ktorá je vo všetkých aspektoch alergickej nádchy (kýchanie, svrbenie, výtok, obturácia, syndróm zatekania) pri porovnaní s  $H_1$ -antihistaminikami vyššia, v prípade očných prejavov minimálne porovnateľná.

Vzhľadom na anatomické, fyziologické aj patofyziologické prepojenie horných a dolných dýchacích ciest je potrebné zdôrazniť súčasnú liečbu nosa a priedušiek v prípade koincidencie astmy a nádchy. Aplikácia LNKS pomáha stabilizácii astmy, v epidemiologických štúdiách sa dokázalo, že prispieva k zníženiu návštev lekárskej pohotovosti, resp. potrebe hospitalizovať pacientov s astmou (15). Vzhľadom na zanedbateľnú systémovú dostupnosť LNKS (pozri ďalej) sa netreba obávať ich súčasnej aplikácie s IKS – ani pri dlhodobejšej súčasnej aplikácii sa nezvyšuje riziko nežiaducich systémových účinkov KS.

„**Kortikofóbia**“ laickej, ale, žiaľ, aj časti odbornej verejnosti je dôvodom, prečo sa LNKS používajú stále málo – spotreba  $H_1$ -antihistaminík aj voľnopredajných dekongestív je mnohonásobne vyššia. Avšak všetky LNKS (počnúc staršími molekulami ako beklometazón, budezonid, či triamcinolón) sú bezpečné a v terapeutickú dávku nespôsobujú systémové nežiaduce účinky. V prípade novších molekúl (flutikazón propionát, flutikazón-furoát, mometazón furoát), ktorých biologická dostupnosť po aplikácii do nosa je aj pri viacnásobne prekročenej dennej dávke menej ako 0,5 %, platí, že obavy absolútne nie sú opodstatnené (2, 5, 8, 17). Dlhodobá aplikácia LNKS je bezpečnejšia ako aplikácia voľnopredajných dekongestív!

Aj pri používaní LNKS je potrebná edukácia pacienta. Treba mu ukázať techniku používania nosového spreja, aby si neaplikoval sprej opakovanne na rovnaké miesto, na nosovú priehradku, aby si sprej neaplikoval iba na steny nosového vchodu, a podobne, ale naopak, aby aplikácia zaručila čo najrovnomernejšiu distribúciu liečiva do nosových priechodov.

## Lokálne očné kortikosteroidy

KS sú aj v prípade očných zápalov najúčinnějšími dostupnými farmakami. Avšak nie iba systémovo použité, ale aj aplikované topicky do očí môžu pri neodbornom používaní spôsobiť rad systémových aj lokálnych NÚ, čo je aj dôvodom reštrikcie pred-

pisu **lokálnych očných kortikosteroidov** (OKS) na oftalmológa. Spektrum ochorení, pri ktorých sa OKS používajú, je pestré. Pri bežných alergických zápaloch spojivky (sezónna a celoročná alergická konjunktivitída) sa OKS používajú iba prechodný čas pri najťažších formách, farmakami prvej voľby sú v tomto prípade celkové a očné antihistaminiká a moderné LNKS – tieto, aplikované pravidelne do nosa, majú potenciál priaznivo ovplyvniť aj očné alergické prejavy. Častejšie sa používajú pri závažnejších formách očnej alergie, ako sú atopická keratokonjunktivitída, atopická blefarokonjunktivitída, vernálna keratokonjunktivitída, obrovskopapilová konjunktivitída a kontaktná alergická blefarokonjunktivitída. Sú farmakami prvej voľby pri očných autoimunitných prejavoch (napr. rôzne formy iridocyklitídy) a tiež pri očných zápaloch nejasnej etiológie – v týchto prípadoch, najmä, ak nie je možné vylúčiť aj infekčnú zložku, väčšinou spolu s lokálnymi antibiotikami.

Najčastejšie používanými OKS sú dexametazón, fluorometolón, loteprednol, medrizón, prednizolón vo forme očných kvapiek, na noc aj v očnej masť. Hydrokortizón alebo metylprednizolón sa opatrne, krátkodobo (!) môžu použiť aj na mihalnice. Penetrácia KS do tkaniva oka závisí od typu molekuly, jej koncentrácie a zloženia vehikula, a preto relatívne malé modifikácie prípravku môžu spôsobiť až 20-násobný rozdiel v očnej koncentrácii steroidu. Na zlepšenie účinnosti a bezpečnosti sa vyvinul rad nových molekúl a vehikul (masť, kvapky), avšak aj pri najnovších prípravkoch je riziko vzniku glaukómu a katarakty veľké. Nevhodné použitie OKS v prípade prítomnosti očnej infekcie môže viesť k poškodeniu oka. Ak sa priebeh napriek liečbe nelepší alebo dokonca zhoršuje, treba myslieť aj na alergiu (väčšinou kontaktnú) na používaný prípravok – či už na pomocné látky, alebo aj účinnú látku.

## Záver

Topické – lokálne aplikované kortikosteroidy sa stali nenahraditeľnými a široko používanými farmakami. V prípade dodržiavania indikačných a aplikačných zásad ide o bezpečné a veľmi účinné farmaká. Najnižší potenciál lokálnych aj systémových nežiaducich účinkov majú nosové kortikosteroidy, nasledované sú inhalačnými, očnými a kožnými. TKS aplikované na sliznicu nosa a priedušiek patria medzi najbezpečnejšie farmaká vôbec. Potenciál nežiaducich účinkov je o niečo vyšší pri aplikácii TKS na kožu alebo do oka (na očné spojivku), avšak aj tomto v prípade pri splnení podmienky, že sa dodržia indikačné a aplikačné pravidlá, ide o účinné a bezpečné farmaká.

## Literatúra

1. Abdullah AK, Khan S. Relative oral corticosteroid-sparing effect of 7 inhaled corticosteroids in chronic asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 74–81.

- Allen A, Down G, Newland A, et al. Absolute bioavailability of intranasal fluticasone furoate in healthy subjects. *Clin Ther* 2007; 29: 1415–20.
- Bateman ED, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive Summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–78.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466–76.
- Daley-Yates PT, Kunka RL, Yin Y, et al. Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal sprays. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(4): 265–8.
- FitzGerald JM, Bateman E, Hurd S, et al. The Global Initiative in Asthma (GINA) asthma challenge: reducing asthma hospitalizations. *ERJ Express* 2011; doi: 10.1183/09031936.00114511
- Habif TP. *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy* (2nd ed.). St. Louis: Mosby; 1990. ISBN 0-8016-2465-7.
- Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: Potential effects on clinical safety and efficacy. *Clinical Therapeutics* 2008; 30(1): 1–13.
- Hrubiško M, Čížnár P. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. Bonus, Bratislava 2010; ISBN 978-80-969733-4-7: 96 s.
- Hrubiško M, Schvalbová M. Alergická rinitída a jej vplyv na astmu: Kam sme sa posunuli v r. 2011? *Otorinolaryngol chir hlavy krku* 2011; 5 (2–3): 79–85.
- Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. II. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 48: 662–666.
- McGhee CNJ, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally Administered Ocular Corticosteroids: Benefits and Risks. *Review Article Drug Safety* 2002; 25 (1): 33–55.
- Mutschler, Ernst; Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Monika Schäfer-Korting (2001) (in German). *Arzneimittelwirkungen* (8 ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. p. 723. ISBN 3-8047-1763-2.
- Rattner H. The Status of Corticosteroid Therapy in Dermatology. *California Medicine, The official journal of the California medical association* 1955; 83 (5): 331–335.
- Schleimer RP, O'Byrne PM, Szefer SJ, Brattsand R, eds. Inhaled steroids in asthma: optimizing effects in the airways. New York: Marcel Dekker; 2002. pp. 713. ISBN 0-8247-0585-8.
- Taramarcz P, Gibson PG. Intra-nasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley & Sons, Ltd. *The Cochrane Library* 2009; 3: 1–36. <http://www.thecochranelibrary.com>.
- Wolters OD. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discovery* 2010; 4(2): 118–23.
- Wolverton, Stephen E. (2001). *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. ISBN 0-7216-7728-2.
- <http://www.merriam-webster.com/dictionary/corticosteroid>
- [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1950/kendall-lecture.pdf](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1950/kendall-lecture.pdf).
- [http://www.redskinsyndrome.com/steroid-addiction-stories/documentation/pictures/cure\\_ezcema\\_by\\_stopping\\_steroids\\_link/Dr.Marvin\\_Rapaport](http://www.redskinsyndrome.com/steroid-addiction-stories/documentation/pictures/cure_ezcema_by_stopping_steroids_link/Dr.Marvin_Rapaport)
- [http://en.wikipedia.org/wiki/Topical\\_steroid](http://en.wikipedia.org/wiki/Topical_steroid)
- Practical Guidelines in Corticotherapy. *Uphjon* 1986; 68 s.

### doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie  
Onkologický ústav sv. Alžbety  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
mahrubis@ousa.sk

