

Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii

Adverse effects of topical glucocorticosteroid preparations applied in dermatology

WOJCIECH SILNY, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ

Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny; Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych w Poznaniu, kierownik Ośrodka dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Abstract

Glucocorticosteroids are one of the most important group of medications used in the treatment of allergic, autoimmune and proliferative skin disorders. This paper presents the basic mechanism of action and adverse effects of glucocorticosteroids which may be expected in case of chronic and uncontrolled treatment.

Key words: *glucocorticosteroids, mechanism of action, adverse effects.*

Glikokortykosteroidy (gks) są z pewnością lekami, bez których trudno jest wyobrazić sobie współczesne leczenie dermatologiczne, a właściwie leki te stanowią podstawę terapii praktycznie we wszystkich dziedzinach i specjalnościach medycznych. Nazwa GLIKOKORTYKOSTEROIDY pochodzi z wczesnego okresu badań, kiedy zaobserwowano ich wpływ na gospodarkę węglowodanową. Ważnymi historycznymi momentami w odniesieniu do badań nad gks był rok 1855, kiedy Tomasz Addison opisał objawy kliniczne wywołane niewydolnością kory nadnerczy, lata 1940–1948 – kiedy ustalono ich budowę chemiczną i dokonano syntezy oraz rok 1949, w którym Hench i wsp. zastosowali po raz pierwszy syntetycznie otrzymany kortyzon u chorego z reumatoidalnym zapaleniem stawów [1]. Natomiast prawdziwą rewolucją w leczeniu dermatologicznym było wprowadzenie w 1952 r. przez Sulzbergera i Wittena hydrokortyzonu jako miejscowo działającego preparatu glikokortykosteroidowego [2]. Według Howarda

Streszczenie

Glikokortykosteroidy stanowią jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w terapii dermatologicznej w odniesieniu do chorób alergicznych oraz różnorodnych schorzeń zapalnych, autoimmunologicznych bądź proliferacyjnych. W niniejszym artykule opisany został podstawowy mechanizm działania glikokortykosteroidów oraz objawy niepożądane tej grupy leków, których można się spodziewać w przypadku przewlekłej lub niekontrolowanej terapii.

Słowa kluczowe: *glikokortykosteroidy, mechanizm działania, działania niepożądane.*

(*PDiA 2003; XX, 1: 30–36*)

Maibacha historię farmakologii dermatologicznej można podzielić na 2 okresy, a mianowicie BC (*before corticosteroids*), czyli przed wprowadzeniem gks i AC (*after corticosteroids*), czyli po wprowadzeniu gks do leczenia dermatologicznego.

Gks stosowane są w terapii dermatologicznej zarówno ogólnie, jak i w postaci preparatów do aplikacji miejscowej. Wykorzystywane jest ich działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, immunosupresyjne, antyproliferacyjne, jak również właściwości wazokonstrykcyjne.

Mechanizm działania glikokortykosteroidów

Mechanizm działania gks nie został całkowicie wyjaśniony, jednak większość efektów klinicznych wynikających ze sto-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Wojciech Silny, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

sowania tej grupy leków związanych jest z ich wpływem na swoisty receptor dla gks (gkr). Jest on koniecznym, aktywnym pośrednikiem, przenoszącym sygnał informacyjny zawarty w cząsteczce gks na gen podlegający jego regulacji. Gkr jest zatem swoistą cząsteczką receptorową wykazującą powinowactwo do DNA po połączeniu z gks i w takim ujęciu gks są aktywatorami wewnątrzkomórkowej cząsteczki regulatorowej nazywanej receptorem. Gkr jest receptorem białkowym obecnym w większości komórek organizmu ludzkiego. Stężenie gkr w komórce jest stosunkowo małe i wynosi ok. 0,1% białka komórkowego. W zależności od typu komórki stwierdza się od 6 tys. do 12 tys. gkr w komórce, natomiast w jednym receptore zawsze znajduje się tylko jedno miejsce wiążące gks. Gkr zbudowany jest z łańcucha polipeptydowego złożonego z 777 aminokwasów i w jego obrębie mieszczą się 3 główne domeny – A, B oraz C [3]. Domena A odpowiedzialna jest za wiązanie receptora z cząsteczką gks, natomiast domena B warunkuje wiązanie receptora z DNA komórki. Dla tego obszaru receptora charakterystyczne są tzw. palce cynkowe, będące kompleksami reszt cysteinowych z cynkiem, które ułatwiają połączenie gkr z DNA i warunkują strukturę trzeciorzędową cząsteczki receptorowej. Z kolei domena C, która stanowi ponad połowę wielkości całej cząsteczki receptora jest nośnikiem jego immunogenności oraz niektórych cech biologicznych. Jest to też miejsce wiążące AP1 (*activator protein 1*). Nieaktywny gkr jest połączony w komórce z dwoma monomerami białek szoku termicznego Hsp 70 i 90 (*heat shock protein 70 i 90*) [4].

Zasadniczym mechanizmem działania gks jest wpływ na aparat genetyczny komórki, w wyniku czego dochodzi do pobudzenia lub hamowania syntezy swoistych białek, enzymów itd. Po przeniknięciu gks przez błonę komórkową dochodzi do jego połączenia z gkr, co z kolei powoduje odłączenie białek Hsp, zmiany konformacji przestrzennej receptora i przejście w formę aktywną. Kompleks hormon-receptor przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do jego związania ze swoistą sekwencją DNA, zwaną elementem odpowiedzi na gks (GRE – *glucocorticosteroid response element*). Wynikiem takiej interakcji jest zmiana w transkrypcji genetycznej komórki. Może być ona pozytywna (tzw. transaktywacja), jeśli dochodzi do pobudzenia syntezy mRNA dla białek uczestniczących w odpowiedzi na gks, lub negatywna (tzw. transrepresja), jeśli efektem jest hamowanie transkrypcji genów. Przykładem transaktywacji jest indukcja syntezy białek przeciwzapalnych, takich jak lipokortyna-1 i wazokortyna. Lipokortyna-1 należy do rodziny aneksyn i wiążąc się z fosfolipidami błon komórkowych uniemożliwia fosfolipazie A2 odszczepianie z nich kwasu arachidonowego, który jak wiadomo jest substratem dla syntezy prostaglandyn i leukotrienów. W ten sposób przerwany zostaje proces generacji mediatorów zapalenia alergicznego. Wazokortyna jest z kolei innym białkiem przeciwzapalnym, zmniejszającym przesączanie osocza z mikrokrążenia w przebiegu alergicznej reakcji zapalnej.

Przykładami działania transrepresyjnego gks jest hamowanie transkrypcji genów dla IL-1, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, TNF-alfa, GM-CSF, RANTES, MIP-1alfa, eotaksyny i sIL-2R. Dotyczy to również indukowanej syntetazy tlenku azotu, indukowanej postaci COX-2 (cyklooksygenaza-2), endoteliny-1 itd. [5].

Warunkuje to oczywiście bardzo szerokie działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne gks.

Nieco nowsze badania podkreślają znaczenie innego mechanizmu działania gks. Polega on na bezpośrednim działaniu hamującym kompleksu gks/gkr na czynniki transkrypcyjne. Takimi czynnikami są m.in. białko aktywatorowe AP-1 (*activator protein-1*) i czynnik jądrowy kappa B (NF kappa B – *nuclear factor kappa B*), które są znanymi modulatorami aktywności wielu genów warunkujących rozwój reakcji zapalnych. W efekcie oddziaływania kompleksu gks/gkr na ww., jak i inne czynniki transkrypcyjne dochodzi do zmniejszenia ekspresji cząsteczek przylegania, a następnie do ograniczenia migracji leukocytów do obszaru toczącego się procesu zapalnego. Dodatkowo ograniczona zostaje aktywność cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, 2, 6, TNF-alfa oraz liczba ich receptorów [6]. Wiele jednak elementów dotyczących tego mechanizmu działania gks pozostaje nadal niewyjaśnionych.

Opisane powyżej mechanizmy nie mogą jednak tłumaczyć wszystkich zjawisk, jakie obserwuje się po zastosowaniu gks. Niektóre z nich, takie jak stabilizacja błon struktur subkomórkowych, zachodząca już po kilku minutach po podaniu leku, są zależne od mechanizmów receptorowych, ale przebiegających poza jądrem komórkowym.

Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych

Wkrótce po wprowadzeniu gks do leczenia zaczęto zwracać uwagę na poważne działania niepożądane, które mogą pojawiać się w trakcie podawania tych leków doustnie i pozajelitowo. Stanowiło to naturalnie przyczynek do szczegółowej oceny potencjalnych możliwości niepożądanego działania preparatów gks stosowanych miejscowo. W przypadku gks wziewnych, stosowanych przykładowo u chorych z objawami alergii w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych, praktycznie już od początku ich wprowadzenia na rynek farmaceutyczny podkreślano możliwość występowania zakażeń grzybiczych i bakteryjnych jamy ustnej, dysfonii, odruchowego kaszlu i skurczu oskrzeli po inhalacji leku, zmian zanikowych w obrębie błon śluzowych oraz występowania zakażeń dróg oddechowych w przebiegu leczenia [7]. Możliwe są również zakażenia grzybicze zatok i coraz częściej wspomina się o występowaniu alergii kontaktowej na gks. W ostatnich latach podkreśla się też możliwość działania ogólnoustrojowego gks podawanych drogą wziewną i donosową. Leki te mogą wchłaniać się z błony śluzowej nosa, jamy ustnej, gardła, płuc, jak również jelit (w przypadku ich połyknięcia) [8]. Po wchłonięciu, gks pojawiają się w krążeniu i dopiero potem przedostają się do wątroby, gdzie ulegają metabolizmowi. Lek, który w taki sposób dostaje się do organizmu człowieka może być przyczyną objawów niepożądanych porównywalnych z lekiem podanym pozajelitowo [9]. Wiadomo też, że wziewne i donosowe gks mogą być odpowiedzialne za występowanie zaćmy [10, 11], podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskry z szerokim kątem przesączania [12].

W przypadku miejscowych preparatów gks aplikowanych na powierzchnię skóry ich działania niepożądane zależą od takich czynników, jak:

Tab. 1. Siła działania glikokortykosteroidów w podziale na grupy na podstawie klasyfikacji wg Stoughtona

Grupa	Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa
I	Dermovate – maść, krem, płyn 0,05%	propionian clobetazolu
	Diprolene – maść, krem 0,05%	dwupropionian betametasonu
II	Diprosone – maść 0,05%	dwupropionian betametasonu
	Elocom – maść 0,01%	pirosulfazan mometazonu
	Lidex – krem, maść, żel 0,05%	fluocinonid
III	Diprosone – krem 0,05%	dwupropionian betametasonu
	Cutivate – maść 0,005%	propionian flutikazonu
	Valisone – maść 0,1%	walerianian betametazonu
	Kuterid	dwupropionian betametazonu
	Lidex E – krem, lotio 0,1%	fluocinonid
	Cyclocort – krem, lotio 0,1%	dwupropionian betametasonu
IV	Flucinar – maść 0,025%	acetonid fluocinolonu
	Elocom – krem, lotio 0,1%	pirosulfazan mometazonu
	Polcortolon – maść 0,1%	acetonid triamcynolonu
	Kenalog – maść, krem 0,1%	acetonid triamcynolonu
	Westcort – maść 0,2%	walerianian hydrokortyzonu
V	Flucinar – krem 0,025%	acetonid fluocinolonu
	Lorinden – maść 0,02%	pivalat flumetazonu
	Laticort – maść, krem 0,1%	maślan hydrokortyzonu
	Cutivate – krem 0,05%	propionian flutikazonu
	Locoid – krem 0,1%	maślan hydrokortyzonu
	Kenalog – lotio 0,1%, maść 0,025%	acetonid triamcynolonu
	Valisone – krem, lotio 0,1%	walerianian betametazonu
	Westcort – krem	walerianian hydrokortyzonu
VI	Laticort – lotio 0,1%	maślan hydrokortyzonu
	Lorinden – krem 0,02%	pivalat flumetazonu
	Polcortolon – krem 0,1%	acetonid triamcynolonu
	Kenalog – krem, lotio 0,025%	acetonid triamcynolonu
VII	Dexapolcort – aerozol 0,01%	dexametazon
	Mecortolon – krem 0,5%	prednizolon
	Hydrokortyzon – krem 1%	hydrokortyzon

Grupa I – najsilniej działająca
Grupa VII – najslabiej

- ▀ siła działania leku,
- ▀ czynniki warunkujące absorpcję leku z powierzchni skóry, takie jak miejsce aplikacji leku lub wiek pacjenta, podłoże preparatu,
- ▀ okres prowadzonego leczenia,
- ▀ częstość aplikacji itd.

Siła działania gks zależy przede wszystkim od właściwości fizykochemicznych zastosowanego leku, a głównie od powinowactwa do gkr [13]. Do oceny siły działania miejscowych leków gks stosuje się tzw. test zblednięcia wg McKenzie i Stoughtona [14], oparty na rejestracji wazokonstrykcji występującej po miejscowej aplikacji leku na skórze przedramienia. Na podstawie takiej oceny potencjału działania, miejscowe preparaty gks zostały podzielone na grupy. W tab. 1. przedstawiono przykładową klasyfikację obejmującą 7 grup leków, od najsilniej do najslabiej działających. Na uwagę zasługuje fakt, że klasyfikacja ta dotyczy produktu końcowego (odpowiedniej formy farmakopealnej), a nie wynika tylko

z podstawowych właściwości samej cząsteczki gks. Wiadomo bowiem, że na siłę działania leku wpływa również samo podłoże, w którym cząsteczka gks została umieszczona. Przykładowo siła działania gks w podłożu maściowym jest większa w porównaniu z kremami, a te z kolei działają silniej od aerozoli. Podłoża hydrofilowe sprzyjają szybszej penetracji leku przez warstwę rogową naskórka, a podłoża hydrofobowe zwiększają absorpcję gks w warstwach żywych naskórka. W środowisku hydrofobowym wzrasta również powinowactwo leku do receptora.

Do bardzo ważnych czynników warunkujących absorpcję gks z powierzchni skóry należy miejsce aplikacji leku. Najlepiej gks wchłaniają się z powierzchni błon śluzowych, okolic krocza, fałdów skórnych oraz powiek. Różnice pomiędzy zdolnością do penetracji przez skórę miejscowych leków gks w zależności od okolicy aplikacji są bardzo duże i przykładowo w obrębie podeszew stóp wskaźnik absorpcji wynosi 0,2, natomiast w przypadku okolicy krocza aż 42. Również skóra bogata w gruczoły łojowe, przekrwiona

i zmieniona zapalnie ma bezwzględnie większą zdolność absorpcji leku. Szczególnej ostrożności wymaga stosowanie miejscowych preparatów gks w przypadku małych dzieci. Wyraźne różnice pomiędzy zdolnością wchłaniania leku przez skórę niemowlęcia i osobnika dorosłego wynikają głównie z odmiennej budowy anatomicznej naskórka i skóry właściwej. Naskórek dziecka bowiem jest cienki i delikatny oraz zarówno warstwa rogowa, ziarnista, jak i kolczyta są słabo rozwinięte. Z kolei w obrębie skóry właściwej dzieci stwierdza się wyraźnie mniej włókien kolagenowych i sprężystych. Gruczoły potowe noworodków i niemowląt są słabo rozwinięte, podczas gdy gruczoły łojowe są już dobrze wykształcone w momencie urodzenia dziecka. Naczynia krwionośne w skórze właściwej noworodków i niemowląt są liczne i szerokie, a struktura połączeń pomiędzy naskórkiem i skórą właściwą jest raczej luźna. Wszystkie wymienione powyżej cechy skóry małego dziecka ułatwiają wchłanianie gks, co oczywiście zwiększa możliwość rozwoju niepożądanych efektów ubocznych takiej terapii.

Na absorpcję leku wpływ mają też niektóre warunki środowiskowe, takie jak promieniowanie ultrafioletowe, wilgotność powietrza, jak również pewne cechy osobnicze. Przykładowo skóra blondynów cechuje się zwykle większą zdolnością absorpcji gks w porównaniu ze skórą brunetów.

Ważnym z praktycznego punktu widzenia problemem, o którym należy pamiętać w przypadku przewlekłej terapii gks jest zjawisko tachyfilaksji. Polega ono na zmniejszeniu się wrażliwości na lek w trakcie przewlekłego prowadzonego leczenia, związane jest z wyczerpywaniem się zdolności wiązania gks ze swoistym receptorem i co ważne – ma charakter odwracalny. Obecnie proponuje się stosowanie tzw. terapii przerywanej, czyli naprzemiennego leczenia preparatami gks i samym podłożem leku w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zjawiska tachyfilaksji.

Do podstawowych działań niepożądanych, jakie mogą wystąpić w trakcie leczenia miejscowymi preparatami gks należą:

- ▶ zaniki skórne,
- ▶ rozstępy skórne,
- ▶ teleangiektazje,
- ▶ zmiany wybroczynowe,
- ▶ odbarwienia skóry,
- ▶ przebarwienia skóry,
- ▶ nadmierne owłosienie,
- ▶ trądzik posteroïdowy,
- ▶ zmiany skórne typu *dermatitis perioralis* (zapalenie okołoustne),
- ▶ zmiany skórne typu *tinea incognita*,
- ▶ nadkażenia bakteryjne i grzybicze,
- ▶ alergia kontaktowa,
- ▶ możliwość wystąpienia objawów ogólnych (supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, osteoporoza, zaburzenia elektrolitowe itd.),
- ▶ zespół z odstawienia (*rebound effect*).

Bardzo ważnym efektem ubocznym miejscowej terapii gks jest wywoływanie zaników w obrębie naskórka i skóry

właściwej. U chorych leczonych przewlekłe wspomnianymi lekami obserwować można ścięczenie i zaniki skóry, rozstępy skórne oraz teleangiektazje. Wszystkie te objawy są wynikiem wpływu gks na proliferację keratynocytów i fibroblastów. Wiadomo jest, że leki te hamują syntezę kolagenu, elastyny oraz substancji podstawowej, w tym przede wszystkim glikozaminoglikanów. W obrębie układu naczyniowego skóry dochodzi do rozszerzenia drobnych naczyń skóry i pomimo że działanie gks powoduje wazokonstrykcję, to w przypadku przewlekłej terapii miejscowej dochodzi do wyraźnej wazodylatacji. Obserwuje się również kruchość naczyń i tendencję do rozwoju zmian wybroczynowych. Wiadomo jest również, że wpływ gks na komórki naskórka jest odwracalny, natomiast oddziaływanie na skórę właściwą przynosić może, niestety, efekt trwały. Działanie destrukcyjne w odniesieniu do różnorodnych struktur składowych skóry właściwej, takich jak przykładowo ściany naczyń kapilarnych, osiągać może stadium, w którym powrót do stanu prawidłowego jest już niemożliwy. Niestety, wielu lekarzy, a przede wszystkim pacjentów, nie pamięta o wymienionych powyżej objawach niepożądanych, jakimi obarczone są miejscowe preparaty gks. W związku z powyższym terapia kontynuowana jest zbyt długo, stosowane są zbyt silne leki, a powstałe objawy niepożądane są już nieodwracalne.

Działania uboczne pojawiające się w przebiegu leczenia preparatami gks, takie jak odbarwienia i przebarwienia skóry, nadmierne owłosienie, trądzik posteroïdowy czy zapalenie okołoustne, winny być znane lekarzom dermatologom i w przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia z zachowaniem wszelkich zasad ostrożności nie powinny praktycznie wystąpić. Obecnie są one zwykle wynikiem nieprawidłowego leczenia zalecanego przez lekarzy pierwszego kontaktu, którzy być może nie znają zasad prowadzenia bezpiecznej terapii miejscowymi preparatami gks, zlecają zbyt silne leki, stosują je za długo lub nie zważają na okolice ich aplikacji. Mamy nadzieję, że właściwa edukacja tej grupy lekarzy odnośnie wspomnianego problemu spowoduje wyraźne ograniczenie częstości występowania objawów niepożądanych w przebiegu terapii miejscowymi lekami gks.

Warto natomiast wspomnieć nieco szerzej o problemie alergii kontaktowej na gks stosowane w postaci preparatów miejscowych, gdyż przez długi czas zjawisko to było praktycznie nierozpoznawane i dlatego niedoceniane. Alergia kontaktowa może wystąpić w efekcie miejscowego stosowania preparatów dermatologicznych [15, 16], ale również gks donosowych aplikowanych u chorych z alergicznym nieżytem nosa [17–19] i leków wziewnych podawanych w przypadku astmy oskrzelowej [20].

Zjawisko alergii kontaktowej wywołanej miejscowymi preparatami gks opisano po raz pierwszy w 1959 r. [21]. Od tego czasu problem ten poddano szczegółowym badaniom i obserwacjom klinicznym, mającym m.in. na celu bliższe określenie częstości występowania tego typu reakcji w populacji ogólnej, jak również scharakteryzowanie grup podwyższonego ryzyka [22, 23]. Wśród pacjentów europejskich klinik dermatologicznych częstość występowania alergii kontaktowej na miejscowe leki gks wynosi średnio 2,6%. Jednak w zależności od kra-

ju, w którym prowadzone były badania, odsetek ten waha się od 0,4 w Hiszpanii, poprzez 2,3 w Holandii, do 6,4 w Belgii [23]. Rozbieżności te związane są głównie z różną częstością i ilością stosowanych leków, jak również z odmiennym potencjałem preferowanych gks miejscowych. Przykładowo w Belgii ilość gks stosowanych na osobę w ciągu roku 2-krotnie przewyższa ilość zużytą w Holandii. Najczęściej rejestrowane bywają objawy alergii kontaktowej w przypadku stosowania preparatów dermatologicznych zawierających budesonid, piwalan tiksokortolu i dwupropionian beklometazonu [22]. Doniesienia na temat reakcji alergicznych typu opóźnionego po wziewnych lekach gks dotyczą najczęściej wziewnej postaci budesonidu [20, 24] oraz donosowej postaci piwalanu tiksokortolu [25, 26]. W przypadku alergii kontaktowej wywołanej wziewnymi lub donosowymi lekami gks obserwuje się typowe objawy wyprysku w obrębie twarzy, powiek, wokół czerwienu wargowej oraz skrzydełek nosa. Zmiany skórne mogą być jednak uogólnione, rozsiane na skórze całego ciała.

Ciekawe wydają się obserwacje dotyczące możliwości występowania obok typowej reakcji immunologicznej typu IV wg klasyfikacji Gella i Coombsa, również reakcji typu I i III u chorych z nadwrażliwością na gks, u których występują zmiany skórne po wziewnym lub donosowym stosowaniu tych leków [20, 27].

Ważnym elementem, na który warto też zwrócić uwagę jest zjawisko alergii krzyżowej. Występuje ona znacznie częściej w obrębie klas (A, B, C) niż pomiędzy klasami, chociaż możliwe są też reakcje krzyżowe pomiędzy gks zaliczonymi do różnych klas, zwłaszcza pomiędzy klasami A i D, a czasami B i D [28]. Podział gks na cztery klasy wg Coopmana i wsp. [29] przedstawiono w tab. 2.

Z kolei diagnostyka alergii kontaktowej na gks jest trudnym problemem praktycznym. Wykonuje się naskórkowe testy płatkowe, zazwyczaj z budesonidem i piwalanem tiksokortolu, a odczytu wyniku testu dokonuje się później niż zwykle, bo nawet po 7 dobach od aplikacji testu na skórze pleców pacjenta [30]. Wynika to z działania przeciwwzapalnego gks maskującego reakcję kontaktową i będącego odpowiedzialnym za tzw. efekt obrzeża (*edge effect*).

Niestety, gks stosowane miejscowo mogą być też odpowiedzialne za niepożądane działania ogólnoustrojowe. Najbardziej niebezpiecznym działaniem tego typu jest zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Leki te powodują obniżenie produkcji ACTH przez podwzgórze i w efekcie dochodzi do atrofii nadnerczy. Oczywiście, objawy takie obserwuje się bardzo rzadko, jednak należy mieć je zawsze na uwadze, szczególnie jeśli leczeniu poddaje się małe dziecko, o rozległych zmianach skórnych, wyraźnej maceracji naskórka, leczenie jest prowadzone przewlekłe, a stan chorego wymaga zastosowania preparatów o dużej sile działania.

Ponieważ, jak wspomniano w części wstępnej niniejszego artykułu, gks są jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w dermatologii, wszyscy specjaliści w tej dziedzinie zobowiązani są do doskonałej znajomości wszelkich niepożądanych działań tej grupy leków i niebezpieczeństw związanych szczególnie z przewlekłym stosowaniem miejscowych preparatów gks.

Tab. 2. Podział glikokortykosteroidów na klasy wg S. Coopman i wsp.

KLASA A: Typ hydrokortyzonu przykłady: kortyzon, octan kortyzonu, octan hydrokortyzonu, octan metylprednizolonu, octan prednizolonu, piwalan tiksokortolu, maślan hydrokortyzonu.
KLASA B: Typ acetonidu triamcinolonu przykłady: budesonid, desonid, acetonid flucinolonu, flucinonid, acetonid triamcinolonu.
KLASA C: Typ betametazonu przykłady: fluokortol, deksametazon.
KLASA D: Typ maślanu 17-hydrokortyzonu przykłady: maślan klobetazonu, dipropionian betametazonu, piwalan flukortolonu.

Piśmiennictwo

- Langner A, Stąpór W: Hormony glikokortykosteroidowe w leczeniu dermatologicznym. W: Współczesne leczenie wybranych chorób skóry, red. A. Langner, W. Stąpór, Ośrodek Informacji naukowej Polfa, Warszawa 1998, 22-34.
- Sulzberger MB, Witten VH: The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952, 19: 101-102.
- Grzanka A i wsp.: Molekularny mechanizm działania glikokortykosteroidów. *Pol Arch Med Wewn*, 1996, 95: 375-382.
- Piotrkowska B, Droszcz W: Glikokortykosteroidy. W: Farmakoterapia chorób alergicznych. red. S. Chyrek-Borowska, K. Wiśniewski, PZWL, Warszawa 1993, 71-83.
- Ahluwalia A: Topical glucocorticosteroids and the skin-mechanisms of action: an update. *Med Inflamm*, 1998, 7: 183-193.
- Appelton I, et al.: Induction of cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. *Adv Pharmacol*, 1996, 35: 27-79.
- Barnes P: Drug therapy: inhaled glucocorticosteroids for asthma. *N Engl J Med* 1995, 332: 868-985.
- Tarchalska-Kryńska B, Hamera M: Czy glikokortykosteroidy miejscowe zawsze bezpieczne? Działania niepożądane donosowych i wziewnych glikokortykosteroidów. *Nowa Med*, 2000, 98: 19-23.
- Garbe E, et al.: Inhaled and nasal glucocorticosteroids and the risk of ocular hypertension or open angle glaucoma. *JAMA*, 1997, 277: 722-5.
- Cumming RG, et al.: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997, 337: 8-12.
- Chylak L: Cataracts and inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 1997, 337: 46-9.
- Hanania N, et al.: Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995, 98: 196-208.
- Juszkiewicz-Borowiec M: Miejscowa sterydoterapia w chorobach skóry. *Nowa Med*, 2000, 11: 40-2.
- Mc Kenzie A, Stoughton R: Method for comparing precutaneous absorption of steroids. *Arch Derm*, 1962, 86: 608-10.
- Hisa T, et al.: Contact allergies to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis*, 1993, 28: 254-7.
- Rivara G, et al.: Allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Contact Dermatitis*, 1989, 21: 83-5.
- Gamboa P, et al.: Contact dermatitis from budesonide in a nasal spray without cross reactivity to amcinoide. *Contact Dermatitis*, 1991, 24: 227-9.
- Jorro G, et al.: Contact allergy to budesonide in nasal spray. *Contact Dermatitis*, 1993, 28: 254-6.

19. Meding B, Dahlberg E: Contact allergy to budesonide in nasal spray. *Contact Dermatitis*, 1986, 14: 253-5.
20. Lauerma A, et al.: Allergic skin reactions after inhalation of budesonide. *Clin Exp Allergy*, 1993, 23: 232-4.
21. Burckhardt W: Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Hautarzt*, 1959, 10: 42-4.
22. Dooms-Gossens A, et al.: Contact allergy to corticosteroids: the results of a two center study. *Br J Dermatol* 1994, 130: 42-5.
23. Dooms-Gossens A, et al.: Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicenter study. *Contact Dermatitis*, 1996, 35: 40-3.
24. Gonzalo Garijo M, Bobadilla Gonzales P: Cutaneous – mucosal allergic contact reaction due to topical corticosteroids. *Allergy*, 1995, 50: 833-5.
25. Bircher A: Short induction phase of contact allergy to tixocortol pivalate in nasal spray. *Contact Dermatitis*, 1990, 22: 237-9.
26. Camarasa I: Contact allergy to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis*, 1988, 19: 147-9.
27. Lauerma A: Contact hypersensitivity to hydrocortisone-free alcoholin patients with allergic patch reaction to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis*, 1993, 28: 10-3.
28. Sasaki E: Corticosteroid sensitivity and cross-sensitivity. A review of 18 cases 1967-1988. *Contact Dermatitis*, 1990, 23: 306-9.
29. Coopman S, et al.: Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*, 1989, 121: 27-9.
30. Isaksson M, et al.: Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis*, 1999, 40: 24-31.