

# Znaczenie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. Część 1.

## *The importance of local glucocorticoids in the modern dermatological treatment. Part 1.*

**Andrzej Kazimierz Jaworek, Anna Wojaś-Pelc**

Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie

### Streszczenie

Glikokortykosteroidy stanowią jedną z najczęściej używanych grup leków stosowanych we współczesnej terapii dermatologicznej. Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) zostały wprowadzone do leczenia dermatologicznego w 1952 roku. Przez wiele lat badacze starali się opracować najskuteczniejsze (szczególnie w zakresie działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego) leki, minimalizując możliwe działania niepożądane występujące w trakcie ich stosowania. W artykule przedstawiono podział sterydów na klasy ze szczególnym uwzględnieniem zmian w zakresie cząsteczki leku, które prowadzą do zredukowania działań niepożądanych i poprawiają indeks terapeutyczny. Przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą mechanizmów działania mGKS. Autorzy zaprezentowali podstawowe informacje na temat mechanizmu przeciwzapalnego, immunosupresyjnego oraz antyproliferacyjnego miejscowych glikokortykosteroidów w odniesieniu do najczęściej występujących dermatoz. Przytoczono także powszechnie stosowane skale uwzględniające siłę działania mGKS. (*Farm Współ 2017; 10: 91-99*)

*Słowa kluczowe: miejscowe glikokortykosteroidy, mechanizm działania, podłoża, siła działania, skala wazokonstrykcji Stoughtona*

### Summary

Glucocorticoids are one of the most commonly used groups of drugs in modern dermatological therapies. Topical glucocorticoids (tGKS) were introduced to dermatological therapy in 1952. Over the years, researchers have focused on strategies to optimize potency and, in particular, the anti-inflammatory and immunosuppressive capacity of these drugs, while minimizing adverse effects. The article describes the division of steroids into classes with particular emphasis on changes in drug molecule which reduce adverse effects and improve therapeutic index. The review describes current advances in the knowledge on the mechanisms of tGKS action. The authors present basic information about anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative mechanism of topical glucocorticoids with respect to the most common skin diseases. Also, the most widely used scales concerning the potency of tGKS were quoted. (*Farm Współ 2017; 10: 91-99*)

*Keywords: topical glucocorticoids, mechanism of action, vehicles, potency, Stoughton vasoconstriction assay*

### Rys historyczny

Odkrycie glikokortykosteroidów było źródłem jednego z największych przełomów w historii medycyny. Trzej badacze: Edward Calvin Kendall (1886-1972; Mayo-Clinic w Rochester), Otto Wintersteiner (1898-1971; Nowy Jork) oraz Tadeusz Reichstein

(1897-1996, Zurych) wyizolowali z nadnerczy kortyzon. Dzięki nawiązanej z firmą Merck współpracy udało się rozpocząć produkcję preparatu na skalę przemysłową. We wrześniu 1948 roku w Klinice Reumatologii Mayo-Clinic kierowanej przez Filipa Showaltera Hencha (1896-1965) po raz pierwszy użyto kortyzonu, jako

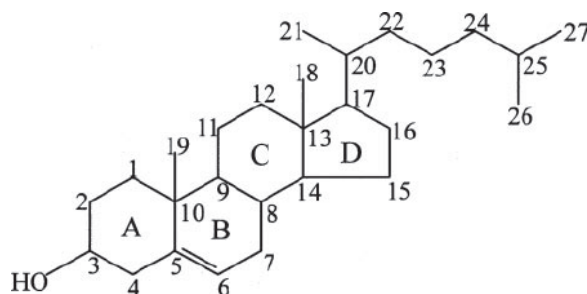
leku w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Spektakularna poprawa zaobserwowana u chorej (tzw. „cud kortyzonowy”) skłoniła badaczy do leczenia kolejnych pacjentów, a efekty tych działań otwały nowy rozdział farmakoterapii. W 1950 roku Kendall, Reichstein i Hench za swoje odkrycie otrzymali Nagrodę Nobla [1,2].

Od początku lat 50. dermatolodzy zaczęli używać kortyzonu – stosowanego systemowo – do leczenia chorób skóry. Kortyzon zawierał grupę ketonową w pozycji 11 łańcucha węglowego, co czyniło ten związek nieefektywnym w terapii miejscowej dermatoz. W 1952 roku ukazał się raport dotyczący zastosowania octanu hydrokortyzonu (substancji F) w terapii miejscowej chorób skóry. Marion Balduur Sulzberger (1895-1983) i Victor H. Witten (1916-2007) w obrębie 34 linijek tekstu, jednej tabeli oraz jednej pozycji piśmiennictwa zamieścili informacje, które na zawsze zrewolucjonizowały dermatologię i wpłynęły na nowe postrzeganie terapii chorób skóry. Autorzy przedstawili efekt leczenia badaną substancją u 19 chorych w wieku 2-56 lat (8 chorowało na atopowe zapalenie skóry) [3]. Bardzo dobry efekt kliniczny zaobserwowany u większości pacjentów ugruntował pozycję mGKS w zastosowaniach dermatologicznych, czego najlepszym odzwierciedleniem jest -dokonany przez Howarda Maibacha – podział farmakologii dermatologicznej na okresy BC (*before cortycosteroids*) oraz AC (*after cortycosteroids*) [4].

### Modyfikacja cząsteczki mGKS

Budowa wszystkich glikokortykosteroidów opiera się na strukturze cholesterolu. Szkielet cząsteczki stanowi 17 atomów węgla, które kształtują 4 pierścienie (3 sześciowęglowe: A-C i 1 pięciowęglowy: D) (rycina 1). Modyfikacje cząsteczki bazowej wprowadzone na przestrzeni lat spowodowały liczne zmiany w sile działania, absorpcji oraz możliwych działaniach niepożądanych poszczególnych mGKS.

Do szczególnie istotnych z farmakologicznego punktu widzenia zmian należało wprowadzenie podwójnego wiązania pomiędzy węglami C1 i C2, redukcja grupy ketonowej przy węglu C11, hydroksylacja lub metylacja węgla C16, wprowadzenie fluoru do węgla C6 (i/lub C9), estryfikacja węgla w pozycji C16, C17 lub C21, hydroksylacja lub metylacja węgla C16 oraz usunięcie grup hydroksylowych przy węglach C17 lub C21 [5,6].



Rycina 1. Struktura cząsteczki cholesterolu. System identyfikacji pierścieni (A-D) i system numeracji węgla

Figure 1. The structure of cholesterol. Ring identification system (A-D) and carbon numbering system

Dla działania w obrębie skóry szczególnie istotne były trzy modyfikacje cząsteczki mGKS. Halogenizacja w pozycji 6 alfa, 9 alfa i 21 zwiększyła siłę działania steroidu oraz zmniejszyła szybkość biotransformacji (uniczynienia) związku w obrębie naskórka. Usunięcie, zastąpienie przez inny podstawnik lub chemiczne „maskowanie” grup hydroksylowych w pozycjach 11 beta, 17 alfa oraz 21, zwiększyło lipofilność, przezskórną absorpcję leku oraz siłę wiązania z receptorem glikokortykosteroidowym. Dzięki dołączeniu do węgla w pozycji 16 alfa lub beta grupy metylowej lub hydroksylowej zmniejszono aktywność mineralokortykosteroidową (i zwiększono bezpieczeństwo leku) [7].

### Generacje mGKS

Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy – w zależności od okresu wprowadzenia na rynek farmaceutyczny – można podzielić na kilka generacji, z której każda następna różniła się od poprzednich zarówno siłą działania, jak i bezpieczeństwem stosowania:

- I generacja: hydrokortyzon
- II generacja: triamcinolon (1960 r.), flumetazon, flurandrenolon
- III generacja: betametazon, walerian betametazonu (1962 r.), fluocinolon
- IV generacja: walerian hydrokortyzonu, maślan hydrokortyzonu
- V generacja: diropionian betametazonu, propionian klobetazolu
- VI generacja: budesonid, furoinian mometazonu, prednikarbat, aceponian metyloprednisolonu, alklometazon, propionian flutikazonu [6].

## Mechanizm działania

Mechanizm działania glikokortykosteroidów związany jest z mechanizmem genomowym oraz pozagenomowym. Receptor dla GKS (GKSR) – obecny we wszystkich komórkach organizmu, za wyjątkiem tych pozbawionych jąder komórkowych – jest białkiem zbudowanym z pojedynczego łańcucha polipeptydowego należącym do grupy białek określanej jako nadrodzina receptorów jądrowych (ang. NRS – *nuclear receptors superfamily*; do tej rodziny należą także m.in. receptory dla witaminy D i receptory dla kwasu retinowego) [7]. W obrębie receptora dla glikokortykosteroidów wyróżnia się szereg wyspecjalizowanych w pełnieniu określonej funkcji obszarów, które tworzą tzw. domeny.

Domeny aktywacyjne zawierają dwie części: N-końcowa – wpływa na aktywację czynności i umożliwia oddziaływanie z innymi czynnikami transkrypcyjnymi oraz C-końcowa – umożliwia wiązanie przez białka koaktywacyjne. Domena wiążąca DNA (ang. DBD – *DNA binding domain*) zawiera tzw. palce cynkowe oraz pętlę dimeryzacyjną -D-loop – sekwencje 5 aminokwasów, która decyduje o możliwości dimeryzacji zaktywizowanego GKSR. Domena wiążąca ligand (ang. LBD – *ligand binding domain*), czyli miejsce wiązania naturalnego hormonu lub leku, które w warunkach braku ww. pokrywają białka szoku cieplnego (ang. *heat shock protein – hsp*).

Domena warunkująca ujawnienie się sygnału translokacji receptora do jądra komórkowego (ang. NLS – *nuclear localization signal*) to miejsce, gdzie dochodzi do zmiany konfiguracji przestrzennej receptora po związaniu się z cząsteczką hormonu lub leku [8].

Wraz z rozwojem technik biologii molekularnej udało się odkryć kilka wariantów receptora dla GKS. GKSR alfa – jedyna aktywna forma receptora, zbudowana jest z 777 aminokwasów i kodowana przez gen zlokalizowany na chromosomie 5 (region 5q31p). GKSR beta, gamma i delta – są efektem tzw. alternatywnego składowania (ang. *alternetive splicing*) i formami nieaktywnymi receptora, które same mogą działać antagonistycznie do GKSR alfa. Co ciekawe, udowodniono, że szczególnie przewlekły proces zapalny zwiększa ilość receptorów GKSR beta, co istotnie wpływa na oporność terapii (GKSR beta ma dwukrotnie dłuższy okres półtrwania niż GKSR alfa) [9]. GKSR umiejscowiony jest zarówno w cytoplazmie (cGKSR; jako monomer, możliwa jest tutaj interakcja typu białko-białko, co pośrednio wpływa na modyfikację transkrypcji genów), jak i w jądrze komórkowym (nGKSR, dimer

oraz w błonie komórkowej (mGKSR, ta lokalizacja – odkryta w 2004 roku – ma szczególne znaczenie dla wyjaśnienia tzw. szybkiego, niegenomowego działania GKS) [8,10]. W formie nieaktywnej GKSR tworzy kompleks z białkami hsp – o masie cząsteczkowej odpowiednio 90, 70, 56, 40 Da, a także inhibitorami białkowymi immunofiliną p59 i fosfoproteiną p23 (co z jednej strony utrzymuje wysokie powinowactwo receptora do GKS, ale także zapewnia jego zatrzymanie w obrębie cytoplazmy i zapobiega połączeniu z DNA). Po przedostaniu się glikokortykosteroidu do wnętrza komórki dochodzi do odłączenia białek szoku cieplnego i przeniesienie kompleksu GKS-GKSR do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do dimeryzacji receptora. Powstały homodimer oddziałuje z tzw. miejscem odpowiedzi na glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoid response element – GRE*) znajdującym się w regionie promotorowym danego genu docelowego. Kompleks GKS-GKSR spełnia zatem funkcję czynnika transkrypcyjnego (ewentualnie oddziałuje z innymi czynnikami transkrypcyjnymi), stymulując (transaktywacja) lub hamując (transrepresja) geny kodujące poszczególne białka kaskady zapalnej. Ten mechanizm działania GKS określany jest jako genomowy klasyczny (bezpośredni) [8,11]. Mechanizm genomowy pośredni związany jest z działaniem kompleksu GKS-GKSR (w postaci monomeru) z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, białkami koaktywatorowymi, białkami szlaków sygnałowych kinaz [11]. Warte podkreślenia jest także epigenetyczne działanie GKS, które poprzez wpływ na acetylację białek histonowych zwiększają lub zmniejszają transkrypcję poszczególnych genów [8]. Mechanizm genomowy (zarówno pośredni, jak i bezpośredni) obserwowany jest po kilkudziesięciu minutach od narażenia komórek na działanie GKS („efekt wolny”). Obserwowany w codziennej praktyce tzw. szybki efekt działania GKS wyklucza produkcję białek *de novo*. Związany jest on z działaniem GKSR zlokalizowanego w błonie komórkowej i w cytoplazmie (rzadziej), ale także odbywa się bez udziału receptora. Główny mechanizm działania GKS w mechanizmie pozagenomowym nie jest jednoznacznie określony i opiera się na działaniu na kanały jonowe (wapniowe, sodowo-potasowe, chlorkowe), przepuszczalność błon komórkowych (zachowanie ciągłości i płynności błony komórkowej), potencjalizacji działania noradrenaliny, aktywizacji szlaków sygnałowych kinaz np. kinazy białkowej A i C, kinaz tyrozynowych, lipidowych (poprzez uruchomienie systemu wtórnych przekaźni-

ków: jonów wapnia, cGMP, cAMP, trójfosforanu inozytolu, diacyloglicerolu). Niegenomowe mechanizmy działania GKS (ujawniające się przy wyższym stężeniu ligandu w komórce i zależne – jak się wydaje – od powinowactwa GKS do swoistego receptora) stanowią pierwszy etap działania leku, który wzmacnia efekty genomowe występujące w dalszej kolejności [8,12]

Najistotniejsze działania mGKS na skórę to efekt przeciwwzapalny (szczególnie pożądanym w dermatozach, w których zapalenie jest elementem dominującym np. atopowym zapaleniu skóry) oraz efekt hamujący podziały komórkowe – antyproliferacyjny (wykorzystywany w leczeniu np. łuszczycy pospolitej). W codziennej praktyce dermatologicznej wykorzystuje się także efekt przeciwświądowy, pro- i antyapoptotyczny, oraz wazokonstrykcyjny mGKS. Miejscowe działanie przeciwzapalne związane jest zarówno z mechanizmem pozagenomowym, natychmiastowym (np. stabilizacja błon komórkowych i lizosomalnych, wzmocnienie odpowiedzi naczyniowej na działanie katecholamin, zmniejszenie odpowiedzi mięśniówki gładkiej na histaminę i bradykininę, zmniejszenie wrażliwości mastocytów mediowane przez IgE – I, mechanizm alergiczny, hamowanie degranulacji mastocytów), jak i genomowym, opóźnionym. To właśnie poprzez ten ostatni szlak działania mGKS są niezwykle efektywne w terapii chorób skóry. Indukują one syntezę białek: lipokortyny – poprzez hamowanie fosfolipazy A2, co zapobiega uwalnianiu mediatorów kaskady kwasu arachidonowego i zapobiega powstawaniu PAF -czynnika aktywującego płytki (ang. *Platelet Activating Factor*) oraz wazokortyny i wazoreguliny – zmniejszają przenikalność płynów przez ścianę naczyń krwionośnych. Działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne mGKS związane jest z wpływem na poszczególne komórki nacieku zapalnego: neutrofile (zmniejszenie zdolności przylegania do komórek śródbłonna, migracji przez ścianę naczyniową, liczby komórek w nacieku oraz fagocytozy i zdolności uwalniania hydrolaz), monocytów (m.in. zmniejszenie aktywności żernej oraz chemotaksji), limfocyty (m.in. zmniejszenie zdolności do cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał), redukcja aktywności komórek NK (ang. *Natural Killer*), komórek Langerhansa (szczególnie ciekawa jest zdolność do zmniejszenia ekspresji markerów powierzchniowych komórek Langerhansa przez mGKS o bardzo dużej sile działania, w przeciwieństwie do mGKS o średniej sile działania, które zmniejszają ekspresję wyłącznie receptorów komórkowych). MGKS hamują

syntezę interleukin: 1– 6, 8, 11, 12, 15, 16, czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. TNF alfa, *tumor necrosis factor alfa*) oraz CSF (ang. *Colony-stimulating factors*) [13-15]. Działanie antyproliferacyjne mGKS dotyczy zarówno naskórka (np. zmniejszenie ilości mitoz w warstwie podstawnej, ścięczenie warstwy rogowej i ziarnistej, zmniejszenie produkcji melaniny) jak i skóry właściwej (zmniejszenie zawartości wody, wzrost kruchości naczyń krwionośnych, a zwłaszcza hamujący wpływ na aktywność fibroblastów) [14]. MGKS mają, szczególnie istotne klinicznie, działanie niepożądane związane z wpływem hamującym na proliferację, migrację, chemotaksję oraz syntezę białek przez fibroblasty (dotyczy to zarówno glikozaaminoglikanów [GAG], jak i kolagenu). Wczesne działanie atrofogenne (ang. *early atrophy*) dotyczy obniżenia zawartości GAG w skórze właściwej, natomiast późne (ang. *late atrophy*) związane jest ze zmniejszeniem zawartości kolagenu, a także patologiczną agregacją włókien kolagenowych i elastycznych [16,17].

Siła działania mGKS w skórze zależy od kilku czynników. Do najważniejszych należą: struktura chemiczna glikokortykosteroidu i związany z nią potencjał terapeutyczny, podłoża, w którym umieszczono lek, czynniki zależne od pacjenta (tj. rodzaj schorzenia skóry i jego nasilenie, wiek chorego, lokalizacja anatomiczna zmian), częstotliwość i sposób aplikacji preparatu oraz czas trwania terapii [6,18].

## Podłoża dla mGKS

Podłoże, w którym umieszczony jest mGKS w znaczący sposób wpływa na potencjał terapeutyczny leku, a jego dobór zależy od doświadczenia lekarza (np. preparaty w formie kremów są lepiej akceptowalne przez chorych z ostrym stanem zapalnym skóry, maści mają działanie okluzyjne i zwiększają przezskórną wchłaniania zawieszonych w podłożu substancji – prawdopodobnie (także) poprzez zwiększenie uwodnienia warstwy rogowej naskórka, emulsje lub piany wskazane są do leczenia skóry głowy owłosionej itd.). Wśród substancji zawartych w obrębie podłoża wyróżnić można: emolienty (np. lanolina, wazelina, oleje mineralne, skwalen), humektany (np. gliceryna, sorbitol), związki emulsyfikacyjne – ułatwiają równomierne rozprowadzenie preparatu na powierzchni skóry (np. trolamina, lauryl sodowy), związki stabilizujące strukturę emulsji (np. alkohol cetostearylowy, alkohol stearylowy), rozpuszczalniki (np. alkohol, glikol propylenowy), związki utwardzające strukturę leku (np. dekstryna, wosk

biały lub żółty). Wskazane wydaje się podkreślenie, że wiele substancji zawartych w gotowych preparatach steroidowych ma działanie konserwujące i stabilizujące ich strukturę (np. parabeny, glikol propylenowy, kwas sorbowy, thiomersal itd.), co może wpływać na ewentualne reakcje nietolerancji tych leków [14].

### Aspekty kliniczne aplikacji mGKS

Penetracja mGKS wzrasta wraz z nasileniem stanu zapalnego skóry, zmniejszeniem grubości warstwy rogowej naskórka, zwiększeniem uwodnienia warstwy rogowej, co znajduje swoje kliniczne odzwierciedlenie w konieczności dostosowania leków glikokortykosteroidowych do szczegółowych warunków anatomiczno-patofizjologicznych obecnych u konkretnego pacjenta [14].

Częstotliwość aplikacji mGKS wynosi zazwyczaj jeden lub dwa razy dziennie. Częstsze aplikacje leku nie przynoszą poprawy, a raczej zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych i wystąpienia zjawiska tachyfilaksji i tolerancji [19]. W 1998 roku ukazała się praca Lagos i Maibacha, której autorzy konkludują, że jednorazowa aplikacja mGKS jest równie efektywna, jak aplikacje dwukrotne [20].

### Ocena siły działania mGKS

Istnieje wiele testów do oceny siły działania mGKS (np. test supresji mitoz wykonywany na myszach, test indukcji wyprysku kontaktowego przy użyciu oleju krotonowego na szczurach, testy indukcji zmian wypryskowych przy użyciu m.in. dimetylosulfotlenku, ultrafioletu i innych czynników na ochotnikach – ludziach) [14]. Najczęściej przytaczany jest opracowany w 1962 roku test wazokonstrykcji (VCA, ang. *vasoconstrictor assay*) opracowany przez McKenziego i Staughtona, który koreluje (choć nie zawsze np. alklometazon w maści wykazuje zdecydowanie większą aktywność w teście niż w warunkach praktyki codziennej) z aktywnością kliniczną mGKS i jest powtarzalny [21]. Zgodnie z protokołem testu konieczne jest przygotowanie roztworu badanego glikokortykosteroidu w 95% alkoholu, a następnie aplikacja na dłoniową powierzchnię przedramienia zdrowego (!) ochotnika przez okres konieczny do odparowania alkoholu. Kolejno wykonuje się okluzję na okres 16 godzin, po której zmywa się badany obszar i po 2 godzinach doświadczony badacz ocenia stopień zblednienia skóry przy użyciu skali (0-3 lub 0-4) [21]. Wydaje się jednak, że współcześnie test VCA jest zdecydowanie niewystar-

czający do klasyfikowania siły działania mGKS. Warta przytoczenia jest propozycja Humberta i Guicharda z 2015 roku, by każdy miejscowy steroid zbadać pod kątem 5 parametrów (A – działanie przeciwzapalne, B – działanie immunosupresyjne, C – działanie antyproliferacyjne, D – działanie hamujące uwalnianie histaminy, E – działanie wzokonstrykcyjne) i w zależności od wyników dokonać reklasyfikacji farmakologicznej tych związków [15]. Funkcjonujący obecnie podział miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów (na 4 klasy [I – najsłabsze mGKS, IV – najsilniejsze mGKS] – wg. klasyfikacji europejskiej uznanej w Niemczech (tabela I) i 7 klas [I – mGKS najsilniejsze, VII – mGKS najsłabsze] wg. klasyfikacji amerykańskiej (tabela II) wydaje się być zdecydowanie przestarzały i niedopasowany do współczesnych standardów medycznych [15,22,23]. W wydanym w 2015 roku prestiżowym *European Handbook of Dermatological Treatment* pod redakcją Katsambasa i wsp. zaprezentowano podział używanych w leczeniu otwartym glikokortykosteroidów pod kątem aż 3 skal (europejskiej – uznawanej w Niemczech, europejskiej – uznawanej we Francji i Wielkiej Brytanii (UK) – tutaj klasa I to najsilniejsze mGKS, natomiast klasa IV to mGKS najsłabsze, oraz amerykańskiej [6] (tabela III).

Pomimo że mGKS są jednymi z najczęściej używanych leków w arsenale terapeutycznym dermatologów wciąż brak wystarczającej liczby kontrolowanych badań naukowych dotyczących efektywności tych leków w poszczególnych dermatozach. Przegląd chorób dermatologicznych leczonych przy użyciu mGKS różnej mocy zamieszczono w tabeli IV [19]. Bardzo użyteczny do celów codziennej praktyki klinicznej wydaje się przegląd dermatoz, które wymagają miejscowej glikokortykosteroidoterapii zamieszczony w *European Handbook of Dermatological Treatment* (tabela V) [6]. Omówienie szczegółów leczenia mGKS nawet podstawowych chorób skóry przekracza możliwości artykułu. Warto podkreślić jest fakt, że w obowiązujących wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) dotyczących leczenia zarówno łuszczycy, jak i atopowego zapalenia skóry (czyli najczęstszych zapalnych chorób skóry) podkreślono, że leki te stanowią wciąż najistotniejszy element terapii miejscowej [24,25]. W 2016 roku ukazał się konsensus PTD dotyczący terapii pemfigoidem, w którym zaznaczono szczególne znaczenie kortykosteroidoterapii miejscowej (przy użyciu kremu zawierającego 0,05% propionian

Tabela I. Klasyfikacja europejska siły działania miejscowych glikokortykosteroidów (zmodyfikowane za 22)  
Table I. European topical corticosteroid classification system (modified according to 22)

Klasa	Przykłady mGKS (stężenie)
KLASA I Bardzo mocne	Dipropionian betametazonu glikol (0,05%) Propionian halobetazolu (0,05%) Propionian klobetazolu (0,05%)
KLASA II Mocne	Amcinonid (0,1%) Halcinonid (0,1%) Furoinian mometazonu (0,1%) Acetonid triamcinolonu (0,5%) Walerian diflukortolonu (0,1%)
KLASA III Słabe	Dezonid (0,05%) Prednikarbat (0,1%) Acetonid triamcinolonu (0,1%)
KLASA IV Bardzo słabe	Hydrokortyzon (1,0% 2,5%) Octan hydrokortyzonu (0,5% 1,0%)

Tabela II. Siła działania miejscowych glikokortykosteroidów – wg klasyfikacji amerykańskiej wg Bolognia [23]  
Table II. The potency of topical corticosteroid – by American classification according to Bolognia [23]

Klasa	Przykłady mGKS
KLASA I Ultra silne	Propionian klobetazolu 0,05% żel, maść, krem, emulsja, spray, szampon Dipropionian betametazonu 0,05% żel, maść Fluocinonid 0,1 % krem Propionian halobetazolu 0,05% krem, maść
KLASA II Bardzo silne	Amcinonid 0,1% maść Dipropionian betametazonu 0,05% krem, żel, maść, emulsja Propionian klobetazolu 0,05% płyn Fluocinonid 0,05% żel, maść, krem, roztwór Furoinian mometazonu 0,1% maść Acetonid triamcinolonu 0,5% maść Halcyonid 0,1% maść, krem, roztwór
KLASA III Bardzo silne	Amcinonid 0,1% krem, emulsja Acetonid triamcinolonu 0,1% maść, 0,5% krem Propionian flutikazonu 0,005% maść Dipropionian betametazonu 0,05% krem, emulsja
KLASA IV Średnio-silne	Furoinian mometazonu 0,1% krem, emulsja Walerian hydrokortyzonu 0,2% maść
KLASA V Średnio-silne	Dipropionian betametazonu 0,05% płyn Piwalan klotrolonu 0,1% krem Propionian flutikazonu 0,05% krem, emulsja Maślan hydrokortyzonu 0,1% maść, krem, emulsja Walerian hydrokortyzonu 0,2% krem Prednikarbat 0,1% maść, krem Acetonid triamcinolonu 0,025 % maść, 0,1% emulsja
KLASA VI Słabe	Dipropionian alklometazonu 0,05% maść, krem Acetonid triamcinolonu 0,1% krem Dezonid 0,05% żel, krem, maść, emulsja
KLASA VII Słabe	Preparaty zawierające hydrokortyzon, deksametazon oraz prednizolon

klobetazolu). Autorzy proponują stosowanie aż 30-40 mg mGKS (w dwóch dawkach podzielonych) na całą skórę pacjenta codziennie przez okres do 15 dni od zakończenia wysiewu nowych zmian skórnych [26]. Ten sposób aplikacji znacznie zwiększa bezpieczeństwo terapii w porównaniu do standardowo stosowanej

systemowej glikokortykosteroidoterapii przy użyciu prenizonu w dawce 1mg/kg wagi ciała [27].

Tabela III. Siła działania miejscowych preparatów steroidowych oraz ich formuacja [6]

Table III. Potency of the topical steroids and their formulation [6]

Siła działania mGKS (wg Klasyfikacji Europejskiej, Niemieckiej i Amerykańskiej)	Przykłady mGKS
Bardzo silne (KLASA I – Klasyfikacja Europejska (UK), KLASA IV – Klasyfikacja Niemiecka, KLASA I USA)	Dipropionian betametazonu 0,05% żel, maść Propionian klobetazonu 0,05% krem, żel, maść, szampon, spray, piana, płyn Walerian diflukortolonu 0,3% krem, maść Propionian halobetazonu 0,05% krem, maść Halcynoid 0,1% krem, maść, płyn
Silne (KLASA II – Klasyfikacja Europejska (UK), KLASA III – Klasyfikacja Niemiecka, KLASA II i III USA)	Aceponian matyloprednizolonu 0,1% krem, maść, emulsja Acetonid triamcinolonu 0,5% i 0,1% maść Amcinonid 0,1% krem, maść Dipropionian betametazonu 0,05% żel, maść, krem, płyn Dezonid 0,05% krem, piana, żel, płyn, maść Furoinian mometazonu 0,1% maść Prednikarbat 0,25% krem, maść, płyn Propionian flutikazonu 0,05% krem, płyn, 0,005% maść
Średnio-silne (KLASA III – Klasyfikacja Europejska (UK), KLASA II – Klasyfikacja Niemiecka, KLASA IV i V USA)	Dipropionian alklometazonu 0,05% krem, maść Aceponian hydrokortyzonu 0,127 % krem, maść Maślan hydrokortyzonu 0,1% krem, maść, płyn Walerian hydrokortyzonu 0,2% krem, maść Prednikarbat 0,1% krem, maść Acetonid triamcinolonu 0,2% spray, 0,1% i 0,04% krem i maść Furoinian mometazonu 0,1% krem, płyn
Słabe (KLASA IV – Klasyfikacja Europejska (UK), KLASA I – Klasyfikacja Niemiecka, KLASA VI i VII USA)	Hydrokortyzon/octan hydrokortyzonu 1% i 0,5% krem Acetonid triamcinolonu 0,025% krem, płyn

Tabela IV. Schorzenia skóry leczone przy użyciu miejscowych glikokortykosteroidów [19]

Table IV. Skin diseases treated with topical steroids [19]

mGKS	Choroba skóry:
Bardzo mocne GKS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Łysienie plackowate</li> <li>•Atopowe zapalenie skóry (oporne na terapię)</li> <li>•Toczeń skórny</li> <li>•Wyprysk hyperkeratotyczny</li> <li>•Liszaj płaski</li> <li>•Liszaj przewlekły prosty</li> <li>•Wyprysk mikrobowy</li> <li>•Nasilone reakcje wyprysku kontaktowego</li> <li>•Łuszczycyca</li> </ul>
Średnio-mocne GKS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Atopowe zapalenie skóry</li> <li>•Liszaj twardzinowy</li> <li>•Zmiany wypryskowe o różnej etiologii</li> </ul>
Słabe GKS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pieluszkowe zapalenie skóry</li> <li>•Zmiany wypryskowe na twarzy</li> <li>•Wyprzenia</li> </ul>

Tabela V. Dermatozy wymagające mGKS [6]

Table V. Skin diseases requiring topical steroids [6]

mGKS	Choroba skóry
Bardzo mocne mGKS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Liszaj rumieniowaty skórny</li> <li>•Ziarniniak obrączkowy</li> <li>•Ciężkie przypadki wyprysku kontaktowego dłoni</li> <li>•Wyprysk hyperkeratotyczny</li> <li>•Keloidy</li> <li>•Liszaj płaski</li> <li>•Neurodermitis</li> <li>•Obumieranie tłuszczowate</li> <li>•Łuszczyca zwyczajna dłoni i stóp</li> <li>•Wyprysk dyshydrotyczny</li> <li>•Sarkoidoza</li> </ul>
Mocne mGKS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Łysienie plackowate</li> <li>•Atopowe zapalenie skóry (oporne na terapię)</li> <li>•Liszaj twardzinowy (skóra)</li> <li>•Kontaktowe zapalenie skóry</li> <li>•Mastocytoza</li> <li>•Przyłuszczyca plackowata</li> <li>•Mycosis fungoides</li> <li>•Podostry liszaj rumieniowaty</li> <li>•Wyprysk mikrobowy</li> </ul>
Słabe m GKS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Świąd skóry (odbytu i okolic genitaliów)</li> <li>•Atopowe zapalenie skóry</li> <li>•Łuszczyca umiejscowiona w fałdach</li> <li>•Liszaj twardzinowy (genitalia)</li> <li>•Łojotokowe zapalenie skóry</li> <li>•Oparzenia słoneczne</li> <li>•Łupież rumieniowy Giberta</li> </ul>
Bardzo słabe mGKS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zmiany wypryskowe (twarz – szczególnie powieki, okolica zgięciowa)</li> <li>•Zmiany zapalne okolicy odbytu</li> </ul>

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Andrzej Jaworek

Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie  
ul. Skawińska 8; 31-066 Kraków

☎ (+48 12) 430-52-66

✉ andrzej.jaworek@uj.edu.pl

**Piśmiennictwo**

1. Droszcz W, Grzanka A. Astma u dzieci i młodzieży. Wyd. I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2010. str. 26-28.
2. Sterkowicz S, Tadeusz Reichstein – polskiego pochodzenia laureat Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny. Probl Terapii Monit. 1990;1(1):37-9.
3. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses J Invest Dermatol. 1952;19(2):101-2.
4. Silny W, Czarneck-Operacz M. Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. Postep Derm Alergol. 2003;20(1):30-5.
5. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. Am J Clin Dermatol. 2002;3(1):47-58.



6. Katsambas A, Lotti T, Dessinioti C, et al. (red.). *European Handbook of Dermatological Treatments*. Third Edition, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. str. 1433-1443.
7. Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:247-72.
8. Rusienk B, Obtulowicz K, Czarnobilska E. Receptor glikokortykosteroidowy i molekularny mechanizm działania glikokortykosteroidów w astmie oskrzelowej. *Alergol Immunol*. 2010;7(1-2):39-43.
9. Chikanza IC. Mechanisms of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: a putative role for the corticosteroid receptor beta isoform. *Ann NY Acad Sci*. 2002;966:39-48.
10. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T i wsp. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*. 2010;75(1):1-12.
11. Pisarczyk-Wiza D, Ziemnicka K, Budny B. i wsp. Wpływ glikokortykosteroidów oraz polimorfizmów genu receptora glikokortykosteroidów na zaburzenia metabolizmu glukozy. *Diabetol Klin*. 2014;3(2):69-78.
12. Droszcz W, Grzanka A. *Astma u dzieci i młodzieży*. Wyd. I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2010. str. 236-246.
13. Yohn JJ, Weston WL. Topical glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol*. 1990;2:38-63.
14. Wolverton ES (red.). *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 3rd Edition, Saunders; 2013. str. 487-504.
15. Humbert P, Guichard A. The topical corticosteroid classification called into question: towards a new approach. *Exp Dermatol*. 2015;24(5):393-5.
16. Schoepe S, Schäcke H, May E i wsp. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006;15(6):406-20.
17. Booth BA, Tan EM, Oikarinen A i wsp. Steroid induced dermal atrophy: effects of glucocorticosteroids on collagen metabolism in human skin fibroblast cultures. *Int J Dermatol*. 1982;21(6):333-7
18. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician*. 2009;79(2):135-40.
19. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER i wsp. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(4):615-9.
20. Lagos BR, Maibach AI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):763-6.
21. Stoughton RB. Vasoconstriction activity and percutaneous absorption of glucocorticosteroids. *Arch Dermatol*. 1969;99 (6):753-6.
22. Horn EJ, Domm S, Katz HI i wsp. Topical corticosteroids in psoriasis: strategies for improving safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):119-24.
23. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (red.). *Dermatology*. Third Edition. Saunders Elsevier; 2012. str. 2075-2088.
24. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G i wsp. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przeegl Dermatol*. 2012;99(2):83-96.
25. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A i wsp. Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Postep Dermatol Alergol*. 2015;32(4):239-49.
26. Woźniak K, Dmochowski M, Placek W i wsp. Pemfigoid – diagnostyka i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeegl Dermatol*. 2016;103(1):19-34.
27. Joly P, Roujeau JC, Benichou J i wsp. Bullous Diseases French Study Group. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346(5):321-7.