

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee;
http://www.sam.ee/bulletin/index.html

Sõltumatu väljaanne
Jaanuar 2001 nr. 29

Selles numbris:

Lokaalselt nahal kasutatavad
glükokortikosteroidhormoonid

191

Järgmises numbris: Hemorroidide puhul kasutatavatest ravimitest

LOKAALSELT NAHAL KASUTATAVAD GLÜKOKORTIKOSTEROIDHORMOONID

1952. aastal avaldati esimesed uuringud hüdrokortisooni efektiivsusest nahahaiguste ravis. Järgnevatel aastatel võeti glükokortikosteroidhormoonid laialdaselt kasutusele ja seda peetakse senini üheks olulisemaks saavutuseks nahahaiguste ravi valdkonnas, mis on võrreldav penitsilliini kasutuselevõtuga nakkushaiguste ravis. (Vt ka RIB nr 4 ja 6).

KEEMILINE STRUKTUUR

Esimeseks kasutusele võetud molekuliks oli hüdrokortisoon. Suur osa tänapäevaseid lokaalseid glükokortikosteroidhormoone ongi kas hüdrokortisooni või prednisolooni derivaadid.

Põletikuvastase ja antiproliferatiivse toime tõhusamiseks ning kõrvaltoimete vähendamiseks on steroidmolekuli väga erinevalt modifitseeritud (halogeniseeritud, metüleeritud, hüdroksüleeritud).

Näiteks: 9 α positsiooni fluoreerimine lisab toimetugevust; 16 positsiooni metüleerimine või hüdroksüleerimine vähendab oluliselt mineralokortikoidset (kõrval)toimet.

Samuti on nende modifikatsioonide tulemuseks parem penetratsioonivõime läbi naha, kuna kasutatava molekuli lipofiilsus tõuseb nt positsioonide C16, C17, C21 esterifitseerimisel.

Kasutatava glükokortikosteroidi toime tugevus ei sõltu mitte ainult kasutatava aine farmakoloogilisest aktiivsusest, vaid ka imendumisest läbi naha, metabolismi kiirusest ja steroidretseptorite tihedusest koes (rakkudel).

GLÜKOKORTIKOSTEROIDHORMOONIDE TOIMED

Põletikuvastane — glükokortikosteroidid inhibeerivad fosfolipaaas A₂ aktiivsuset, põhjustavad vasokonstriksiooni, vähendavad veresoonte läbilaskvust, fagotsüütide migratsiooni koldesse ja aktiivsust, fibroblastide aktiivsust, stabiliseerivad lüsosoomaalseid membraane.

Kliiniliselt väljendub see turse, punetuse ja sügelemise vähenemises.

Antiproliferatiivne ja **antimitootiline** toime avaldub eelkõige naha fibroblastidel. Kliiniliselt on see toime oluline ketendusega kulgevate nahahaiguste ravis (psoriaas).

Immuunsupressiivne — Kahjustub epidermaalsete Langerhansi rakkude funktsioon ja väheneb nende hulk. Kliiniliselt on see oluline põletikulise reaktsiooni vähendamisel, nt atoopilise ja allergilise kontaktdermatiidi ravis.

GLÜKOKORTIKOSTEROIDHORMOONIDE KÕRVALTOIMED

Kõrvaltoimed on otseselt seotud lokaalsete glükokortikosteroidhormoonide toime tugevusega. Pingutused lahutamaks glükokortikosteroidhormooni molekuli ravitoimet kohalikest ja üldistest kõrvalmõjudest ei ole andnud tulemusi, kuna mõlemad — nii soovivad kui ka ebasoovitavad toimed — resulteeruvad sama retseptori kaudu. Erandiks on siin ilmselt vaid süsteemne adrenokortikaalne supressioon, mida tekib vähem kiiresti inaktiveeruvate glükokortikosteroidide kasutamisel, mil kasutatav molekul metaboliseerub kiiresti bioloogiliselt inaktiivseteks metaboliitideks. Sellisteks uuemateks glükokortikosteroidhormoonideks on flutikaasoonpropionaat, metüülprednisoloonatseponaat, mometasoonfuroaat. Nimetatud glükokortikosteroidid kuuluvad tugevatoimeliste rühma. Samas on *in vitro* ja kliinilised

uuritud näidanud, et nende võime inhibeerida fibroblastide proliferatsiooni ja naha kollageeni sünteesi ning põhjustada naha atroofiat on tagasihoidlik. Siiski puuduvad seni tõendid uute glükokortikosteroidide pikaajalise lokaalse kasutamise turvalisusest.

A. Lokaalsed kõrvaltoimed nahastruktuuridele

I. Epidermis — epidermise õhenemine, melanotsüütide inhibeerumine (vitiliigo taolised muutused).

II. Pärisnahk — väheneb fibroblastide poolt nahapõhjaaine proteiinide (k.a kollageen, elastsed kiud) produktsioon ja sidekoe toetav funktsioon veresoonte. Tingitud glükokortikosteroidide antiproliferatiivsest toimest fibroblastidele.

Kliiniliselt väljendub see enneaegse naha vananemise taoliste muutustena: pärisnahk on õhuke, elastsuseta, kujunevad striiad, tähekujuised armid, teleangiiektaasiid ja purpura.

III. Nahaveresooned — vasodilatatsioon (püsiv erüteem) või "tagasilöögi" efekt. Vasokonstriksioonist kurnatud väikesed veresooned dilateeruvad, mille tulemusel kujuneb turse, põletik, pustulatsioon. (Näiteks naastulise psoriaasi lokaalse glükokortikosteroidraviga pustulaarse psoriaasi tekke provotseerimine)

B. Süsteemsed kõrvaltoimed

IV. Adrenokortikaalne supressioon — hästi dokumenteeritud kõrvaltoime tugevatoimeliste lokaalsete glükokortikosteroidhormoonide kasutamisel. Sagedamini esineb lastel, tänu suurele keha pinna ja massi suhtele.

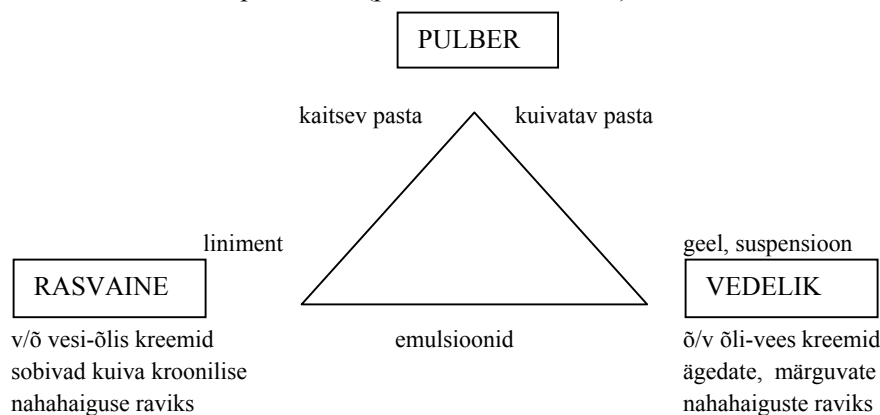
V. Katarakt — glaukoomi tekke soodustamine, kui glükokortikosteroidide on kasutatud näopiirkonnas.

C. Allergiline kontaktdermatiit

Lokaalsete glükokortikosteroidide kasutamisel üha sagedane probleem. Kuni 5% patsientidest, kel erinevatel põhjustel viidi läbi epikutaansed testid kontaktallergeenide määramiseks, on esinenud ülitundlikkus glükokortikosteroidhormoonide suhtes. Võimalike allergeenidena tulevad arvesse hüdrokortison, hüdrokortisonbutüraat, budesoniid. Harva on allergeenideks betametasoonvaleraat, klobetasoolpropionaat.

2. RAVIMVORM

Ravimvorm sõltub aluskomponentide (pulber, rasv, õli, vesi) vahekorrasst.



Sensibiliseerumist tuleb kahtlustada patsientidel, kellel glükokortikosteroidhormoonile alluv nahahaigus ei parane (eeldusel, et diagnoos on korrektne).

D. Iatrogenesed kliinilised sündroomid nagu perioraalne dermatiit, akne, follikuliit, hüpertrihhoos.

E. Nakkuslike nahahaiguste süvenemine, kulu või kliinilise pildi muutumine

Naha seenhaigus, naha bakteriaalne infektsioon, väikelapse mähkme piirkonna kandidoos.

F. Tahhüfülaksia — Resistentus glükokortikosteroidravile (nt. psoriaasi puhul). Protsessi mehhanism ei ole teada, kuid võib olla seotud glükokortikosteroidretseptorite afiinsuse alanemisega.

RAVIMI VALIK

Lokaalselt nahale kasutatava ravimi toime sõltub võrdsest toimeainest ja selle kontsentratsioonist ning ravimvormist.

1. TOIMEAINE

Toime tugevusest jaotatakse lokaalsed glükokortikosteroidid neljaks. Toime tugevuse üle otsustatakse vasokonstriktiivse toime ja kliinilise efektiivsuse alusel.

Toimetugevusest jaotatakse lokaalsed glükokortikosteroidid:

I. Nõrk toime	hydrocortisone 1%
II. Mõõdukas toime	clobetasone butyrate 0,05%
III. Tugev toime	betamethasone valerate 0,1%
	hydrocortisone butyrate 0,1%
IV. Väga tugev toime	clobetasol propionate 0,05%
	halcinonide 0,1%

Lokaalsete glükokortikoidide toime tugevus võrreldes I grupiga:

II grupp, mõõduka toimetugevusega – 2,5 korda tugevam toime

III grupp, tugevatoimelised – 3...10 korda tugevam toime

IV grupp, väga tugevatoimelised – 4...50 korda tugevam toime.

Pindmise toimega on pulbrid, lahused ja suspensioonid. Sügavama toime saavutamiseks kasutatakse kreeme ja salve. Ravis lokaalsete glükokortikosteroidhormoonide preparaatidega kasutatakse ka ravimi manustamist oklusiivse sideme all, mis tagab kestva ja tugeva toime.

Oklusioonid on kasutusel lühiaegselt, teatud raskesti ravile alluvate haiguste puhul, ning nende kasutamisel tuleb arvestada, et glükokortikosteroidi imendumine läbi naha tõuseb 5 korda ja suureneb süsteemsete kõrvaltoimete oht.

Eestis registreeritud preparaadid lokaalseks kasutamiseks, mis sisaldavad glükokortikosteroide

Nõrgad, I grupp

Hydrocortisonum	HYDROCORTISON DAK	Nycomed SEFA	SALV 1%
Prednisolonum	LINOLA-H N	Wolff	KREEM 0,4%
	LINOLA-H-FETT N	Wolff	KREEM 0,4%

Keskmiselt tugevad, II grupp

Hydrocortisoni butyras	LOCOID	Yamanouchi	KREEM 0,1%
	LOCOID	Yamanouchi	RASVANE KREEM 0,1%
	LOCOID CRELO	Yamanouchi	LOPUTUSVEDELIK 1 mg/g
Flumethasonum	LOCACORTEN	Novartis Consumer Health	SALV 0.02%
Triamcinalonum	FTOROCORT 0,1% OINTMENT	Richter	SALV 0,1%

Tugevad, III grupp

Betamethasonum	BETNOVATE CREAM	Glaxo Wellcome	KREEM 0,1%
	BETNOVATE OINTMENT	Glaxo Wellcome	SALV 0,1%
	CELESTODERM-V	Schering-Plough	SALV 1 mg/g
	CELESTODERM-V	Schering-Plough	KREEM 1 mg/g
Fluocinoloni acetonidum	SYNALAR	Bioglan	KREEM 0,025%
Fluocinonidum	METOSYN	Bioglan	KREEM 0,05%
Budesonidum	APULEIN 0,025% CREAM	Richter	KREEM 0,025%
	APULEIN 0,025% OINTMENT	Richter	SALV 0,025%
Mometasonum	ELOCON	Schering-Plough	LOPUTUSVEDELIK 0,1%
	ELOCON	Schering-Plough	SALV 0,1%
	ELOCON	Schering-Plough	KREEM 0,1%
Methylprednisoloni aceponas	ADVANTAN	Schering	SALV 0,1%
Fluticasonum	CUTIVATE CREAM 0,05%	Glaxo Wellcome	KREEM 0,05%
	CUTIVATE OINTMENT 0,005%	Glaxo Wellcome	SALV 0,005%

Väga tugevad, IV grupp

Clobetasolum	DERMOVATE	Glaxo Wellcome	SALV 0,05%
	DERMOVATE	Glaxo Wellcome	KREEM 0,05%
	DERMOVATE	Glaxo Wellcome	LAHUS 0,05%
Halcinonidum	BETACORTON	Spirig	RASVANE KREEM 0,1%
	BETACORTON SOLUTION	Spirig	NAHALAHUS 0,1%

LOKAALSE RAVI NÄIDUSTUSED

A. Dermatoosid, mille raviks kasutatakse nõrgema toimega lokaalseid glükokortikosteroide:

proriaas nahavoltide piirkonnas
atoopiline dermatiit lastel
seborroiline dermatiit
päikesepõletus

B. Dermatoosid, mille raviks kasutatakse tugevatoimelisi lokaalseid glükokortikosteroide:

psoriaas (teised avaldumisvormid)
atoopiline dermatiit
teised ekseemi vormid
kontaktdermatiit
mastotsütoos

erütematoosne luupus

parapsoriaas (*parapsoriasis*)

areaatne alopeetsia (*alopecia areata*)

C. Dermatoosid, mille raviks kasutatakse väga tugevatoimelisi lokaalseid glükokortikosteroide:

palmoplantaarne ja naastuline psoriaas

krooniline lihtlihen (*lichen simplex chronicus*)

düshidrootiline ekseem (*pompholyx*)

lame lihen (*lichen planus*)

rõngasgranuloom (*granuloma anulare*)

lipoidne nekrobioos (*necrobiosis lipoidica*)

sarkoidoos

keloidarmid

LOKAALSELT KASUTATAVA RAVIMI KOGUSE arvestamiseks on hea nn **sõrmeotsa ühik (fingertip unit - FTU) - FTU on 0,5 cm läbimõõduga tuubi**

avast välja pressitud 1,5 cm kreemi, mis kaalub 0,49 grammi ja katab 312 cm² meestel ning kaalub 0,43 grammi ja katab 257 cm² naistel.

Kreemi või salvi annustamisel võib arvestada järgmiste kogustega sõrmeotsa ühikutes (FTU=1,5 cm)

Vanus	Nägu ja	Käsi	Labakäsi	Jalg	Labajalg	Kehatüvi	Kehatüvi
	kael	Kokku				Eest	Tagant
3 kuni 6 kuud	1	1		1,5		1	1,5
1 kuni 2 aastat	1,5	1,5		2		2	3
3 kuni 5 aastat	1,5	2		3		3	3,5
6 kuni 10 aastat	2	2,5		4,5		3,5	5
Täiskasvanu	2,5	3	1	6	2	7	7

RAVI PÕHIMÕTTED LOKAALSETE GLÜKOKORTIKOSTEROIDIDEGA

1) Kasutada nõrgima toimega preparaati võimalikult lühikest aega, lühikesed ravikuurid on efektiivsemad kui pikad.

2) Väga tugevatoimelisi glükokortikosteroide ei tohi manustada kauem kui 3 nädalat.

3) Tugevatoimelisi glükokortikosteroide ei tohi kasutada kauem kui 3 kuud.

4) Ravi tuleb lõpetada kohe, kui nahk on paranenud, profülaktilist ennetavat ravi ei tohi teha.

5) Glükokortidhormoonide kombinatsioonide kasutamine:

* koos antibakteriaalsete preparaatidega kasutatakse ekseemide (eelkõige atoopilise ekseem) ravis, mil sekundaarne bakteriaalne infektsioon on sage;

* koos seenevastaste preparaatidega nahavoltide piirkonna ekseemide ravis;

* koos salitsüülhappe, uureaga kasutatakse hüperkeratoosi ja/või ketendusega kulgevate nahahaiguste ravis.

6) Arvestada tuleb haiguse anatoomilise lokaliseerimisega. Näiteks näol, nahavoltides ja genitaalidel tuleb kasutada võimalikult nõrga toimega glükokortikosteroidepreparaate, soovitatavalt 1% hüdrokortisooni.

7) Üksikute eranditega on lokaalsed glükokortikosteroidid vastunäidustatud naha haavandite ravis.

8) Laste ravis tuleb vältida tugevatoimeliste glükokortikosteroide kasutamist.

9) Õige ravimvormi valik on kriitilise tähtsusega.

* kuiv ja ketendav dermatoos — salvi;

* äge, eksudatiivne dermatoos — loputusvedelikud, kreemid;

* karvadega kaetud naha piirkonnad — geelid, loputusvedelikud.

Kasutatud kirjandus:

1. Sulzberger MB, Witten VH. Preliminary and short reports. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1953; 19: 101-2
2. Greaves MW, Gatti S. The use of glucocorticoids in dermatology. *J Dermatol Treatment* 1999; 10: 83-91
3. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *British Journal of Dermatology* 1998; 138: 293-6.3
4. Tauber U. Dermatocorticoids: structure, activity, pharmacokinetics. *Eur J Dermatol* 1994; 4: 419-29
5. Topical corticosteroids. In. McEoy GK, ed. *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 1996; 2587-2602
6. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit — a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 444-47
7. Korting HC, Kerscher MJ, Schafer-Korting M. Topical glucocorticoids with improved benefit-risk ratio: do they exist? *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 87-92
8. Vloten van WA. Therapeutic implications of corticosteroid formulations. *J Dermatol Treatment* 1990; Suppl 1: S11-13
9. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000; 55: 698-704
10. Katsambas AD, Lotti TM, Eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*, 2nd Ed. 2000: 778-786. Springer – Verlag, Berlin.
- Leppard B, Ashton R, Eds. *Treatment in Dermatology*. 1993: 6-9. Radcliffe Medical Press, Oxford
10. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit — a new practical measure. *Clin Exp Derm* 1991; 16: 444-47