

KORTIKOSTEROIDNA TOPIKALNA TERAPIJSKA PALETA: MESTO FLUOCINOLON-ACETONID GELA

CORTICOSTEROID TOPICAL THERAPY RANGE: FLUOCINOLONE-ACETONIDE GEL

Zorica Gajinov^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Klinika za kožno-venerične bolesti, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Zorica Gajinov

Klinika za kožno-venerične bolesti, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1, Novi Sad, Srbija

zorica.gajinov@mf.uns.ac.rs

Sažetak

Od početka primene, polovinom dvadesetog veka, topikalni kortikosteroidi postali su osnova savremene dermatološke terapije, zbog efikasnog antiinflamatornog dejstva, komforne upotrebe oslobođene neprijatnih svojstava prethodnih generacija dermatoterapeutika, katrana i antralina. Uz obilje dokaza o potencijalu specifičnih molekula kortikosteroidnih lekova za izazivanje neželjenih nuspojava, efikasna i optimalna primena topikalnih kortikosteroidnih preparata je prvenstveno empirijska veština dermatologije, zasnovana na precizno postavljenoj dijagnozi, poznavanju patofizioloških mehanizama dermatoze, karakteristika lekovitog preparata i na dobroj komunikaciji sa pacijentima da bi propisanu terapiju adekvatno sproveli. U lečenju hroničnih dermatoza koriste se brojne strategije za optimizaciju rizika nastanka topikalnim kortikosteroidima uzrokovane atrofije kože i nedovoljne efikasnosti usled suviše restriktivne upotrebe leka. Afiniteti pacijenata sa hroničnim dermatozama su značajan faktor bolje adherencije sa terapijom, i prednost daju formulacijama koje su lakše za nanošenje, manje okluzivne i zahtevaju manje vremena za sprovođenje terapije. Fluocinolon gel je formulacija kortikosteroida za topikalnu upotrebu koja je u većini zdravstvenih sistema prisutna od ranog

perioda kortikosteroidne terapije. Adekvatan je za primenu i na glatkim i na dlakom pokrivenim regijama kože i na oralnoj sluznici. Duga istorija upotrebe, dobro poznavanje efikasnosti i neželjenih dejstava čine fluocinolon gel značajnim delom palete topikalnih kortikosteroida, paralelno sa novijim preparatima.

Ključne reči: kortikosteroidi, topikalna terapija, fluocinolon-acetonid gel

Uvod

U grupi jedinjenja izolovanih iz korteksa nadbubrega tokom tridesetih godina XX veka, supstanca E (kortizon) i supstanca F (hidrokortizon) su ubrzo primenjene u lečenju reumatoidnog artritisa, a potom su modifikovale tok i prognozu širokog spektra imunološki posredovanih bolesti u medicini. Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 1950. godine dodeljena je za razvoj i primenu kortizona kao terapijskog sredstva¹.

U dermatološkoj lokalnoj (topikalnoj) terapiji prvi put su primenjeni 1952. godine, i taj povoljan terapijski efekat 17-hidroksikortikosteron-21-acetata uočen kod atopijskog dermatitisa podstakao je dalje razvijanje brojnih jedinjenja koja su i danas osnovica palete dermatoterapeutika².

Osnovni molekul hidrokortizona produkt je metabolizma holesterola, sastoji se od jezgra ciklopentanoperhidrofenantrena sa 17, 21-dihidroksi i 20-keto bočnim lancem. Farmakološke modifikacije osnovnog steroidnog molekula koje su rezultovale poboljšanjem antiinflamatorne efikasnosti su: halogenovanje na hidroksilnim grupama na pozicijama C-6, C-8 i C-21 (povećanje potencije, afiniteta vezivanja za glikokortikoidni receptor), esterifikacija na C-17 i acilovanje na C-16 i C-17 pozicijama (povećanje lipofilnosti i apsorpcije u kožu)³.

Novi potentni kortikosteroidni molekuli su tokom šeste i sedme decenije XX veka, kao efikasna i lako primenljiva

lokalna terapija, postali osnov lečenja u brojnim dermatološkim indikacijama, sa postepenim uočavanjem brojnih neželjenih efekata tokom njihove kontinuirane upotrebe. Od poslednje decenije XX veka, informacija o nuspojavama dugotrajne primene kortikosteroidnih preparata široko je poznata i zdravstvenim radnicima i pacijentima, i početak XXI veka karakteriše nastanak veoma nepovoljnog mišljenja o upotrebi topikalne kortikosteroidne terapije u javnosti, i postojanje kortikofobije kod visokog procenta dermatoloških pacijenata. Izazov savremene dermatološke topikalne terapije je kako u takvim uslovima postići optimalnu efikasnost lečenja uz maksimalnu bezbednost.

Molekularni mehanizmi delovanja kortikosteroida

Glikokortikosteroidi imaju uticaja na brojne mehanizme u inflamatornom odgovoru i širok opseg dejstava: antiinflamatorno, imunomodulatorno, antimitotsko, vazokonstriktorno, inhibitorno na aktivnost mastocita.

Glikokortikosteroidi iz plazme, deo slobodne frakcije nevezane za globulinski nosač, po difuziji u ćeliju (u citoplazmi) formiraju kompleks sa glikokortikoid-receptorom. Kompleksi budu translocirani u jedro, gde vezivanjem za DNK, za responsivne lokuse promotera nekog od stotina gena koji su regulisani glikokortikosteroidima, modifikuju sintezu RNK i proteina. Dolazi do inhibicije faktora transkripcije (transpresija) koji kontrolišu sintezu proinflamatornih medijatora (ciklooksigenaze-2 i prostaglandina, sintetaze azotnih oksida, citokina, TNF alfa, proinflamatornih interleukina, fosfolipaze A2 i lipidnih medijatora). Pojačavaju ushodnu regulaciju (transaktivacija) regulatornih antiinflamatornih molekula lipokortina, aneksina, koji redukuju sintezu prostaglandina, leukotriena, smanjuju hemotaksu neutrofila u lokuse inflamacije. Ne-genomski mehanizmi glukokortikosteroida zaslužni su za brze efekte kortikosteroida. Ne-genomski mehanizmi mogu biti posredovani interakcijom sa receptorima ćelijskih membrana (sa izmenom fizičko-hemijskih osobina membranskih lipida, ili putem signalnih kaskada cAMP) ili vezivanjem za mitohondrijalne glukokortikoid receptore utiču na regulaciju energetskog metabolizma brojnih ćelijskih linija⁴⁻⁶.

Topikalna terapija kortikosteroidima u dermatologiji

Topikalna terapija može da ostvari potrebni antiinflamatorni efekat na mestu primene, i u značajnoj meri izbegne nepoželjne sistemske efekte kortikosteroida. Uz obilje dokaza o potencijalu specifičnih molekula kortikosteroidnih lekova za izazivanje neželjenih nuspojava, efikasna i optimalna primena topikalnih kortikosteroidnih preparata je prvenstveno empirijska veština dermatologije, zasnovana na precizno postavljenoj dijagnozi, poznavanju patofizioloških mehanizama dermatoze, karakteristikama lekovitog

preparata, kao i na dobroj komunikaciji sa pacijentima da bi propisanu terapiju adekvatno sprovodili. Uz osnovne karakteristike, kao što je antiinflamatorni potencijal samog molekula, značajan upliv na efikasnost i bezbednost terapije imaju upravo vehikulumi (ekscipijensi), formulisani za efikasnu dostavu leka, penetraciju kroz rožasti sloj i epidermis i apsorbovanje u kožu, kao i stabilnost lekovitog preparata⁶. Pojam bioavabiliteta (biodostupnost, intenzitet i brzina apsorpcije leka iz formulacije i dostupnost na mestu delovanja, tj. glikokortikosteroid receptorima u epidermisu i dermisu) i bioekvivalencije (ista koncentracija, tj. molarna doza istog aktivnog preparata u drugom farmaceutskom ekvivalentu treba da ostvaruje identičan bioavabilitet) jesu značajne karakteristike formulacija lekova za topikalnu primenu u dermatologiji⁶⁻⁸.

Različiti oblici dermatoterapeutika mogu imati svojstva rashlađivanja, sušenja, emolijentna ili zaštitna svojstva. Tip formulacije ima uticaja na kozmetsku prihvatljivost (previše masno, lepljiv osećaj na dodir i vidljivost na koži), jednostavnost primene (lako razmazivo, vreme potrebno za nanošenje leka i sušenje, bojenje tkanina)⁹⁻¹¹. Osobine poželjne kod nekih dermatoza ili regija kože mogu kod istog pacijenta imati neželjene efekte uzrokovane neadekvatnom primenom (isušivanje, okluzivno delovanje, iritacija, senzibilizacija na sam kortikosteroidni molekul ili pomoćne materije).

Formulacije kortikosteroidnih preparata za topikalnu primenu u dermatologiji

Masti: polučvrste formulacije (vazelin, mineralna ulja, parafini, sintetski ugljovodoni); stvaraju zaštitni film na površini kože, postižu emolijentni efekat povoljan za suhu kožu i lihenifikovane i hiperkeratotične dermatoze; okluzivni efekat, poboljšava apsorpciju leka i povećava efikasnost. Ne sadrže vodu ni konzervanse, manji je rizik senzibilizacije. Masne su, lepljive, zadržavaju znoj, povećavaju rizik nastanka folikulitisa, neprijatne za upotrebu u toploj i vlažnoj sredini. Nepodesne su za akutne eksudativne i vlažeće dermatoze i kosmate regije.

Krem: emulzija, tipa vode u ulju ili ulja u vodi, lako razmazive, ne ostavljaju masne rezidue na koži; emulzije tipa vode u ulju imaju nešto povoljnije emolijentne sposobnosti. Sadrže konzervanse i emulgatore, koji mogu biti uzrok kontaktne preosetljivosti.

Paste: polučvrste suspenzije talka u masnim podlogama, poboljšane poroznosti, koža je ventilisana u odnosu na stanje u kome je pri korišćenju masti. Teže su razmazive, što je prednost u slučajevima kada je potrebno postići precizno doziranje leka uz zaštitu okolne kože.

Losioni: tečni preparati, rastvor ili suspenzija leka u tečnosti, vodi ili hidroalkoholnim sistemima, isparavanjem/sušanjem tečnosti sa površine kože ne zaostaje lepljiv masni osećaj, lako se primenjuju na velike površine kože, kosmate i intertriginozne zone.

Gel: transparentni preparati, sadrže celulozne etre ili karbomer u vodi ili hidro-alkoholnom rastvoru. U kontaktu sa kožom postaju tečniji (tikotropija), brzo se apsorbiraju, i po sušenju zaostaje tanak film aktivne supstance. Podesni su za vlažne, eksudativne dermatoze, intertriginosne zone i kožu poglavine obraslu kosom.

Osim tradicionalnih, razvijene su i nove farmakološke formulacije dermatoterapeutika.

Pene su kompleksni višefazni koloidni preparati, hidrofilna tečna faza sa sredstvom koje stvara penu (kroz koju se distribuira gasovita disperziona faza). Farmaceutski preparati u obliku pene imaju nekoliko agregatnih stanja: tečno – dok su u posudi, aerosol – tokom izlaska iz posude i penu koja se formira na koži pacijenta. Lake su za nanošenje i na velike površine kože, nema potrebe za dodatnim utrljavanjem na obolelu već senzitivnu kožu, ne ostavljaju masne ili uljaste rezidue na koži nakon primene.

Sprej (aerosol) formulacije su dvofazne, lake za nanošenje, ne ostavljaju masne rezidue nakon apsorpcije. Nemaju okluzivni efekat, a emulijentni je mali. Od strane široke grupe korisnika ovo je dobro prihvaćena formulacija za primenu sredstava za zaštitu od sunca.

Transdermalni sistemi: lekom impregnirane trake ili flasteri postižu precizno doziranje visokih koncentracija leka (kortikosteroida na meka tkiva oko noktiju ili na keloide).

Lipozomi: kompleksni multimolekularni nosači leka, oblika mikrovezikula. Lek se nalazi u centralnoj vodenoj fazi, okružen je fosfolipidnim slojem koji ima visok afinitet za lipide rožastog sloja. Oslobođanje leka je dvofazno, tokom prve faze lek je u tečnom stanju sa niskom stopom apsorpcije, dok sušenjem dolazi do inkorporiranja fosfolipida sa lipidima površine kože i postepene difuzije leka u kornealni sloj, gde se stvara lokalni depo leka, sa postepenim oslobođanjem u dublje strukture kože. Lipozomne formulacije poboljšavaju penetraciju leka i kroz epidermis i putem adneksa (lojnih i znojnih žlezda), omogućavaju ređe doziranje leka, ali imaju kratak period stabilnosti i kraći rok upotrebe.

Nanočestice: polimerske mikrostrukture sa česticama leka, olakšavaju postepeno oslobođanje leka i duži efekat, povećavaju stabilnost lekova osetljivih na svetlo, oksidaciju, hidrolizu.

Klasifikacija topikalnih kortikosteroida u odnosu na potenciju

Aktuelno se koristi više sistema klasifikacije topikalnih kortikosteroidnih preparata u odnosu na potenciju⁶. Sistem koji koriste SAD klasifikuje ih u 7 grupa: u prvoj grupi su superpotentni preparati (klobetazol propionat 0,05% u bilo kom vehikulumu, ojačani betametazon dipropionat 0,05% gel ili mast), preko umereno jako potentnih (grupa III, npr. betametazon-dipropionat 0,05% krem), umerenih (grupa IV

i V, npr. fluocinolon-acetonid 0,25% mast, mometazon-furoat 0,1% mast, krem, losion), do slabih (grupa VI, alklometazon-dipropionat 0,05% krem i mast, hidrokortizon-butirat 0,1% krem) i najslabijeg (VII grupa, hidrokortizon 1% i 2,5%).

U Ujedinjenom Kraljevstvu, na Novom Zelandu i u Australiji koristi se sistem klasifikacije u 4 klase, od najpotentnijih u prvoj grupi, do najslabijih u grupi 4. Evropska agencija za lekove (EMA, *European Medicine Agency*) i nacionalni vodiči u Francuskoj, Nemačkoj, Holandiji, topikalne kortikosteroide rangiraju u 4 grupe, od najslabijih u grupi 1, do najpotentnijih u grupi 4.

Razlozi ovako heterogenih klasifikacionih pristupa su brojni. *Skin blanching assay*, kao farmakodinamski instrument procene vazokonstriktorne sposobnosti topikalnog kortikosteroidnog preparata, nastao je tokom šezdesetih godina dvadesetog veka, sa vizuelnom procenom intenziteta promene boje nakon primene kortikosteroidnog preparata na zdravu kožu, i smatrano je dugo da je u dobroj korelaciji sa antiinflamatornim svojstvom leka i bioavabilitetom. Savremenije modifikacije koriste hromametar za automatizovano određivanje promene boje, zbog manje subjektivnosti i bolje reproducibilnosti. Činjenica je i da test vazokonstrikcije (*skin blanching assay*) ne odražava dobro druga klinički značajna svojstva topikalnih kortikosteroida, nezavisna od stepena vazokonstrikcije, kao imunomodulatorno, antiproliferativno, antipruritično, inhibiciju histaminoliberacije (inhibitorno za oslobađanje histamina i medijatora mastocita). S obzirom na to da se kortikosteroidni preparat ispituje kao gotov lek, mesto njegove klasifikacije zavisi od regije gde je proizveden i važećeg sistema te zemlje. U budućnosti se mogu očekivati nova rešenja i klasifikacioni sistemi koji bi bolje standardizovali potencije samog aktivnog molekula glikokortikosteroida^{6, 12, 13}.

Strategije optimizacije hronične topikalne kortikosteroidne terapije

Apsorpcija kortikosteroidnih preparata efikasnija je u regijama kože sa tankim epidermisom (lice, kapci, intertriginosne zone) u odnosu na deblju kožu dlanova i tabana. Inflamacija i deskvamacija povećavaju apsorpciju. Nanošenje na poluvlažnu kožu u prvim minutima nakon kupanja, ili primena okluziva (polietilenskom folijom) poboljšavaju penetraciju u kožu i apsorpciju leka. Osim od vrste dermatoze, odabir potencije kortikosteroidnog preparata zavisi i od regije tela na koju se primenjuje. Primena potentnih fluoriranih kortikosteroida ne preporučuje se na licu (naglašen rizik uzrokovanja atrofije kože, perioralnog dermatitisa i rozacee), intertriginoznim zonama, kao ni na velike površine kože (rizik sistemske apsorpcije kortikosteroida)¹⁴. Najnovija generacija topikalnih kortikosteroida – mometazon furoat i prednikarbat imaju poboljšan odnos efikasnosti i rizika za uzrokovanje nuspojava, sa visokim afinitetom vezivanja za epidermis, niskom ratom penetracije do dermalne

circulacije i stopom sistemske apsorpcije, manjom ratom uzrokovanja kortikosteroidne atrofije kože¹⁵.

Količina primenjenog kortikosteroidnog preparata ima značajnu ulogu u efikasnosti lečenja i u nastanku nuspojava. Primenjivanje suviše male količine leka dovodi do neadekvatnog odgovora, a suviše velike – povećava rizik nuspojava. *Fingertip unit* (količina leka koja se iz tube sa otvorom 5 mm istisne na jagodicu distalne falange prsta) teži oko 0,5 grama i kada se tanko razmaže pokriva površinu kože veličine dva dlana sa prstima, koja iznosi 2% površine tela. Pojam *fingertip unit* olakšava pacijentima optimalno doziranje topikalnih kortikosteroida u odnosu na zahvaćenu površinu kože¹⁶.

Hronična upotreba topikalnih kortikosteroida uz atrofiju kože može da uzrokuje tahifilaksiju (gubitak efikasnosti leka), a nagli prekid terapije može uzrokovati *rebound* fenomen. Strategije za smanjenje neželjenih efekata hronične terapije topikalnim kortikosteroidima su brojne; optimalni režim doziranja titrira se tako da se što manjom učestalošću primene leka postiže zadovoljavajući efekat.

Intermitentna upotreba: ne preporučuje se upotreba visoko potentnih kortikosteroida duže od tri nedelje u kontinuitetu, potom treba napraviti pauzu bez terapije od minimum nedelju dana do ponovne upotrebe leka.

Preporučuje se kombinovanje jakog/veoma jakog dejstva u početku lečenja, radi bržeg i efikasnijeg postizanja kontrole, i potom nastavak umereno potentnim kortikosteroidom do remisije.

Proaktivno doziranje: održavanje postignutog efekta i nakon sanacije akutne egzacerbacije hronične dermatoze (najčešće psorijaza ili atopijski dermatitis) primenom kortikosteroidnog preparata 2 puta nedeljno još neki period, do prestanka korišćenja kortikosteroida. Može se kombinovati sa drugim aktivnim medikamentima (kalcineurin inhibitorima ili kalciotropiolom)¹⁷⁻¹⁸.

Afiniteti pacijenata prema formulacijama topikalnih kortikosteroidnih lekova

Topikalna terapija kortikosteroidima je u drugoj polovini XX veka brzo i dobro prihvaćena od strane pacijenata jer je bila efikasna, jednostavnija za primenu i kozmetički prihvatljivija od prethodnih modaliteta (katrana, antralina), bez neprijatnog mirisa, oštećenja tkanina (odeće, posteljine), intenziviranja simptoma iritacije kože. Farmaceutska industrija razvila je brojne formulacije za primenu topikalne kortikosteroidne terapije, ali informacije o afinitetu pacijenata prema vrstama vehikuluma, kao i uticaju na adherenciju sa terapijom su oskudne^{19, 20}. Neoptimalna adherencija sa terapijom dovodi do neuspeha lečenja, nepovoljnih kliničkih ishoda, povećanja troškova. Multifaktorijalno je uslovljena, brojnim socioekonomskim faktorima porekla zdravstvenog sistema, poreklom same terapije ili faktorima vezanim za pacijenta. U hroničnim dermatološkim bolestima

na nedovoljnu adherenciju sa topikalnom terapijom utiču i nedostatak informacija o pravilnoj primeni leka, nerealna očekivanja o efikasnosti i neželjenim efektima terapije, trajanje njene primene, složenost terapijskog protokola, vreme potrebno za sprovođenje i uticaj terapije na obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Fizičko-hemijske reološke i mehaničke karakteristike vehikuluma, koje su kozmetički povoljnije, razlog su zbog koga pacijenti bolje prihvataju i sprovode terapiju hidrantnijim sredstvima, kremovima, losionima ili gel formulacijama (brzo se nanose, bolja je razmazivost, nema masnog taktilnog osećaja nakon apsorbovanja leka). U strategijama za poboljšavanje adherencije sa topikalnom terapijom prilagođavanje formulacije vehikuluma individualnim afinitetima pacijenta je faktor koji je lako korigovati²¹⁻²³.

Fluocinolon-acetonid gel: mesto u paleti topikalnih kortikosteroida

Gel formulacije sastoje se od suspenzije čestica leka u rastvoru sa agansom za želiranje koji obezbeđuje viskoznost. Karbomeri su najčešći agensi za želiranje, sintetski polimeri, derivati akrilne kiseline. Molekuli su veliki i imaju sposobnost apsorbovanja i zadržavanja velike količine vode, kada se stvaranjem poprečnih veza kreira mrežasta trodimenzionalna struktura. Sadržaj karbomera u kozmetičkim preparatima i dermatoterapeutičima varira od 1–50%, odgovorni su za želatinoznu konzistenciju i glatku, svilenkastu teksturu. Spadaju u nekomedogene vehikulume, podesne za primenu kod masne i nečiste kože. Kada su izloženi pritisku i delovanju sile postaju manje viskozni, tj. tečniji, što rezultuje efikasnim razmazivanjem po koži na primenu blage sile pritiska ili frikcije; po prestanku delovanja sile ponovo povećavaju viskoznost (svojstvo tiksotropnosti). Balans između viskoznosti i tiksotropnosti obezbeđuje da su gel formulacije istovremeno lako razmazive, bez razlivanja na velike površine kože. Zbog dobre adhezivnosti za kožu, spadaju u pojačivače penetrantnosti leka u dublje slojeve kože. Imaju prijatna kozmetička svojstva, mekšu konzistenciju, dobru adhezivnost na kožu, nemaju neprijatan miris, ne boje niti maste tkanine, lako se uklanjaju sa kože, preparati imaju dobru stabilnost i dug rok upotrebe.

Gel formulacije topikalnih kortikosteroida incijalno su preporučene za terapiju dermatoloških problema lokalizovanih u kosmatim regijama, s obzirom na to da ne maste i ne slepljuju kosu, ne moraju se ispirati i ne nameću posebne zahtevne protokole primene. Za razliku od rastvora, poboljšavaju hidriranost kože vlasišta, čime smanjuju subjektivne tegobe uzrokovane isušivanjem, ekscesivnom upotrebom sredstava za higijenu, boja ili drugih preparata za negu kose. Poboljšanje hidriranosti epidermisa utiče i na poboljšanje kliničkog ispoljavanja eritemoskvamoznih dermatosa na kapilicijumu, psorijaze i seboroičnog dermatitisa.

Koža vlasišta manje je osetljiva na kortikosteroidima izazvanu atrofiju, otpornija je, tako da se fluorirani kortikosteroidi mogu duže koristiti u odnosu na druge regije tela.

Gel formulacija podesna je za primenu i na kapilicijumu i neobrasloj koži, čime se pojednostavljuje sprovođenje terapije dermatoza sa generalizovanim ili multilokularnim kliničkim ispoljavanjem, kao što je psorijaza²⁴. Osim topikalnih kortikosteroida, u gel formulacijama uspešno se primenjuju i drugi dermatološki lekovi, kalcipotriol, metronidazol, azelaična kiselina, dapson, retinoidi.

Fluocinolon acetonid gel spada u topikalne kortikosteroide umereno jakog delovanja, zbog čega je podesan za monoterapiju pruritusa kože vlasišta, seboroičnog dermatitisa. Nakon primene keratolitika za uklanjanje skvama, manifestacije psorijaze u kapilicijumu (eritem i infiltracija) mogu se zadovoljavajuće kontrolisati fluocinolon gelom²⁵.

U terapiji različitih oblika imunološki posredovanih alopecija (areate ili ožiljnih alopecija), intraleziona primena kortikosteroida je terapija prvog izbora, dok se fluocinolon gel

obično koristi kao nastavak terapije, u kombinaciji sa nekim od preparata minoksidila, inhibitora kalcineurina ili sistemskom terapijom^{26, 27}.

Flocinolon gel se kao netoksična formulacija, bez ukusa i mirisa, uspešno primenjuje i na oralnu sluznicu, za kontrolu brojnih manifestacija, oralnog *lichen planusa*, mukoznog pemfigoida ili drugih autoimunskih buloznih dermatoza. Klinička studija poređenjem između farmaceutske formulacije fluocinolon gela i fluocinolon gela u muko-adhezivnom vehikulumu, ustanovila je identičnu efikasnost oba preparata na kliničke manifestacije *lichen planusa* na oralnoj mukozi, uz nešto bolju adherentnost preparata u orabazi, retenciju preparata i duže održavanje na sluznici²⁸. Druge konvencionalne formulacije (kremovi i masti) nisu podesne za primenu na sluznicama.

Zaključak

Fluocinolon gel je formulacija kortikosteroida za topikalnu upotrebu koja je u većini zdravstvenih sistema prisutna od ranog perioda kortikosteroidne terapije. Duga istorija upotrebe, dobro poznavanje efikasnosti i neželjenih dejstava čine ovaj lek značajnim delom palete topikalnih kortikosteroida, paralelno sa novijim preparatima.

Abstract

Since the early days of use, in the mid of twentieth century, topical corticosteroids became the basis of contemporary dermatological therapy, because of their antiinflammatory efficiency, comfort of application free from unpleasant characteristics of previous generations of dermatotherapeutics, tar or antralin. With numerous evidences about potencies of specific corticosteroid molecules for adverse effects, optimal and efficient use of topical corticosteroid is the empiric art of dermatology, based on precise diagnosis, knowledge about the pathophysiology of dermatosis and characteristics of topical medication, and good communication with patients to promote optimal use of therapy. There are numerous strategies for optimization of skin atrophy risk and suboptimal therapeutic efficacy, caused by too restrictive topical drug use. Preferences of patients with chronic dermatoses are an important factor for good adherence with therapy, generally favoring formulations that are easier for application, less occlusive and less time-consuming. In most medical systems Fluocinolon gel is topical steroid formulation continuously present from the early days of use. It is adequate for use both for glabrous and hair-bearing skin and for oral mucosa also. A long history of use, the knowledge about efficiency and adverse effects make fluocinolone gel the important part of topical corticosteroid palette, parallel with new modern formulations.

Keywords: corticosteroids, topical therapy, fluocinolone-acetonide gel

Literatura

1. Kendall EC. The development of cortisone as therapeutic agent. Nobel Lecture, 11 december 1950. Available at: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/kendall-lecture.pdf>. [Assessed: 10.february 2022]
2. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol*. 1952 Aug;19(2):101-2.
3. Katz M, Gans EH. Topical corticosteroids, structure-activity and the glucocorticoid receptor: discovery and development-a process of "planned serendipity". *J Pharm Sci*. 2008 Aug;97(8):2936-47.
4. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019 Jul 4;10:1545.
5. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:561018.
6. Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008 Mar;68(3):453-66.
7. Piacquadio D, Kligman A. The critical role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Aug;39(2 Pt 3):S67-73.
8. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Jul-Aug;82(4):371-8.
9. Teixeira A, Vasconcelos V, Teixeira M, Almeida V, Azevedo R, Torres T, et al. Mechanical Properties of Topical Anti-Psoriatic Medicines: Implications for Patient Satisfaction with Treatment. *AAPS PharmSciTech*. 2019 Jan 2;20(1):36.
10. Del Rosso JQ. Use of Individual Components and Advances in Topical Formulation Technology: Focus on Corticosteroids. *Cosmetic Dermatol*. 2006;19(11):677-80.
11. Habet KA, Kolli SS, Pona A, Feldman SR. A review of topical corticosteroid sprays for the treatment of inflammatory dermatoses. *Dermatol Online J*. 2019 Aug 15;25(8):13030/qt0855j2zz.
12. Humbert P, Guichard A. The topical corticosteroid classification called into question: towards a new approach. *Exp Dermatol*. 2015 May;24(5):393-5.
13. Zvidzayi M, Rath S, Bon C, Abboo S, Kanfer I. A Novel Approach to Assess the Potency of Topical Corticosteroids. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 13;13(9):1456.
14. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):1-15.
15. Spada F, Barnes TM, Greive KA. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *Australas J Dermatol*. 2018 Aug;59(3):e168-e174.
16. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*. 1991 Nov;16(6):444-7.
17. Lax SJ, Harvey J, Axon E, Howells L, Santer M, Ridd MJ, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 11;3(3):CD013356.
18. Tier HL, Balogh RA, Bashyam AM, Fleischer AB, Spengel JM, Masicampo EJ, et al. Tolerability of and Adherence to Topical Treatments in Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Apr;11(2):415-31.
19. Felix K, Unrue E, Inyang M, Cardwell LA, Oussedik E, Richardson I, et al. Patients preferences for different corticosteroid vehicles are highly variable. *J Dermatolog Treat*. 2020 Mar;31(2):147-51.
20. Kuehl B, Shear NH. The Evolution of Topical Formulations in Psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2018 Jul;23(4):5-9.
21. Teixeira A, Teixeira M, Almeida V, Gaio R, Torres T, Magina S, et al. Does the Vehicle Matter? Real-World Evidence on Adherence to Topical Treatment in Psoriasis. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 23;13(10):1539.
22. Hong CH, Papp KA, Lophaven KW, Skallerup P, Philipp S. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIIb PSO-INSIGHTFUL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Nov;31(11):1876-83.
23. Okwundu N, Cardvell LA, Cline AE, Richardson IM, Feldman SR. Adherence to Topical Treatment Can Improve Treatment-Resistant Moderate Psoriasis. *Cutis*. 2020 Feb;105(2):89-91;E2;E3.
24. Kulawik-Pióro A, Miastkowska M. Polymeric Gels and Their Application in the Treatment of Psoriasis Vulgaris: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021 May 12;22(10):5124.
25. Guenther L. Current management of scalp psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2015 May-Jun;20(3):5-7.
26. Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Sigall DA, et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):123-130.
27. Strazzulla MA, Wang EHC, Avila L, Sicco KL, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):15-24.
28. Buajeeb W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinonone acetamide gel in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Jan;89(1):42-5.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 27. 02. 2022.

Prihvaćeno: 21. 04. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.