

## Lokalna kortikosteroidna terapija u dermatovenerologiji - kada, zašto i koji oblik?

### *Topical Corticosteroids in Dermatovenerology - When, Why and What?*

**Jasna Lipozenčić, Biljana Gorgievska Sukarovska**

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

**Sažetak** Lokalni kortikosteroidi imaju važno mjesto u dermatološkoj terapiji. Iako je prošlo više od pola stoljeća od njihova otkrića, oni su ostali temelj dermatološke terapije. Djeluju antiinflamatorno, antiproliferativno, imunosupresijski i vazokonstriktorski. Prema jačini djelovanja podijeljeni su u 4 skupine (europska podjela), odnosno u 7 skupina (američka podjela). Nalaze se u različitim farmaceutskim oblicima: masti, kreme, losioni, gelovi, pjene. Nosač može bitno utjecati na jačinu aktivne – kortikosteroidne komponente. Stupanj apsorpcije lokalnog pripravka je različit na različitim regijama, zbog različite debljine kože, različite prokrvljenosti te prisutnosti dlaka. Izbor kortikosteroida u terapiji ovisi o dobi bolesnika, tipu i opsežnosti te lokalizaciji kožne promjene. Niskopotentni kortikosteroidi su rezervirani za lice, ingvinalne i aksilarne regije i svakako u liječenju djece i starijih osoba. U ostalim regijama u odraslih obično se rabe pripravci srednje jakosti, dok se jaki kortikosteroidi rabe za debele kronične lihenificirane promjene, na stopalima i šakama. Pri prolongiranoj i neracionalnoj uporabi kortikosteroida mogu se pojaviti neželjene nuspojave na mjestu aplikacije, ali i sistemske nuspojave. Da bi se one izbjegle, potrebno je pridržavati se preporuka za uporabu lokalnih kortikosteroida. Intermitentna primjena kortikosteroida i kombinirana terapija s ostalim lokalnim pripravcima nužna je kako bi se postigao maksimalni učinak kortikosteroida i spriječila nuspojave.

**Ključne riječi:** lokalni kortikosteroidi, lokalno liječenje, nuspojave

**Summary** Topical corticosteroids play an important role in dermatological therapy. Although they were introduced more than half a century ago, they have remained a mainstay of local dermatological therapy. These agents have anti-inflammatory, antiproliferative, immunosuppressive, and vasoconstrictive action. According to their potency, topical corticosteroids are classified into either 4 groups (Europe) or 7 groups (USA). They are available in a variety of vehicles, including ointments, creams, lotions, gels, and foams. The vehicle used can significantly affect the corticosteroid action and potency. The absorption of corticosteroids is different in different anatomic regions, and it is related to the thickness of the stratum corneum, vascular supply, or hairy areas. Patient age, as well as the type, extension and site of the lesion, should be considered when choosing a topical corticosteroid. Mild corticosteroids are reserved for the face, inguinal and axillary regions, and for use in children and the elderly. For other skin regions in adults, midstrength corticosteroids are usually used, whereas potent agents are used for thick chronic lichenified plaques on the feet and hands. Prolonged and irrational use of corticosteroids can be associated with several side effects, both those on the site of application and systemic side effects. Therefore recommendations on the use of topical corticosteroids should be strictly followed. Intermittent use of corticosteroids and combinational therapy with other topical preparations are recommended to achieve maximal efficacy with minimal adverse effects.

**Key words:** topical corticosteroids, topical therapy, adverse effects

Kortikosteroidni pripravci za lokalnu uporabu u širokoj su primjeni u liječenju velikog broja dermatoloških bolesti. Iako je prošlo više od pola stoljeća od njihova otkrića, oni su ostali temelj dermatološke terapije. Tretman tzv. upalnih dermatoza kao što su atopijski dermatitis, kontaktni alergijski i nealergijski dermatitisi, psorijaza, gotovo se ne može ni zamisliti bez lokalne kortikosteroidne terapije. Jednostavno se primjenjuju, prihvatljivi su za bolesnika, učinkoviti

su, razmjerno jeftini i sigurni ako se primjenjuju pravilno i opravdano.

Hidrokortizon acetat je prvi kortikosteroid za lokalnu primjenu koji su Sulzberger i Witten (1) 1952. godine predstavili, čime je započeta nova era u dermatološkoj terapiji. Samo tri godine kasnije (1955) sintetizirani su fluorohidrokortizon i prednizon, a ubrzo nakon toga i triamcinolon acetamid (1958) te fluorometolon (1959) (2).

## Mehanizam djelovanja kortikosteroida

Kortikosteroidi djeluju antiinflamatorno, antiproliferativno, imunosupresijski i vazokonstriksijski. Mehanizam djelovanja kortikosteroida koji je odgovoran za njihovo antiinflamatorno i antiproliferativno djelovanje jest inhibicija ili stimulacija prijepisa bjelančevina u jezgri stanice. Najprije u citoplazmi stanice, kortikosteroid zajedno s kortikosteroidnim receptorom čini tzv. kortikosteroid-receptorni kompleks, koji premještanjem u jezgru stanice djeluje na prijepis bjelančevina.

Kortikosteroidi mogu i indirektno djelovati na prijepis ciljnih gena blokiranjem učinka drugih čimbenika, čime povećavaju razinu jezgrina inhibitornog faktora  $\kappa B\alpha$  ( $I\kappa B\alpha$ ) ekspresijom gena za  $I\kappa B\alpha$ . U jezgri stanice  $I\kappa B\alpha$  se veže na nuklearni faktor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), koji je odgovoran u procesu sinteze bjelančevina. Tako kortikosteroidi blokiraju sintezu bjelančevina alternativnim putem, gdje nije uključen kortikosteroidni receptor (3).

Djelovanjem na sintezu proinflamatornih citokina kao što su interleukin 1 (IL-1), IL-2, IL-6, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) i tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) te stimulacijom stvaranja antiinflamatornih citokina kao što su transformirajući faktor rasta (TGF) i IL-10, djeluju na ravnotežu TH1 i TH2 imunskog odgovora (3, 4).

Protuupalni učinak kortikosteroida uključuje i inhibiciju dilatacije kapilara te sprječavanje stvaranja edema u dermisu. Smanjuju vaskularnu propusnost, a time i prijelaz limfocita na mjestu upale (5).

Zbog vazokonstrikcije kapilara u superficijalnim dijelovima dermisa smanjuje se eritem u upalnim lezijama (1).

## Jačina djelovanja kortikosteroida

Vazokonstriksijsko djelovanje kortikosteroida obično korelira s jačinom njihova djelovanja. Sama podjela lokalnih kortikosteroida prema jačini djelovanja zasniva se na njihovu vazokonstriksijskom djelovanju na koži zdravih dobrovoljaca. Upravo vazokonstriksijski test (blanching effect) prvi je put primijenjen 1962. godine za grubo ocjenjivanje jakosti lokalnih kortikosteroida (6).

On je ujedno najčešće rabljeni test, koji se i danas izvodi (7). Inače, poznati su i drugi testovi kao što su eritemski test, test s ultravioletnim zrakama, Pyrexial eritemski test, kožni atrofijski i drugi testovi (6).

Prema njemačkoj podjeli kortikosteroidi se dijele u 4 skupine (8), i to od skupine 1 – slabi kortikosteroidi, do skupine 4 – vrlo jaki kortikosteroidi. Prema francuskoj klasifikaciji katkada nabranje ide descendentnim redoslijedom počevši od skupine vrlo jakih kortikosteroida (skupina 4) (9). Prema američkoj klasifikaciji (tablica 1.) kortikosteroidi za lokalnu uporabu dijele se čak u 7 skupina, i to od skupine 1 – superpotentni kortikosteroidi do skupine 7 – niskopotentni kortikosteroidi (6).

Tablica 1. Podjela lokalnih kortikosteroidnih pripravaka prema jačini

<b>Skupina 1 (super-potentni)</b>	Betamethason dipropionate mast, krema, 0,05% Clobetasol propionate mast, krema, 0,05% Diflorasone diacetate mast, 0,05% Halobetasol propionate mast, krema, 0,05%
<b>Skupina 2 (potentni)</b>	Amcinonide mast, 0,1% Desoximethasone mast, krema, 0,25%; gel, 0,05% Diflorasone diacetate mast, 0,05% Fluocinonide mast, krema, gel, 0,05% Halcinonide krema, 0,1% Mometasone furoate mast, 0,1% Triamcinolone acetone mast, 0,5%
<b>Skupina 3 (potentni)</b>	Amcinonide krema, losion 0,1% Betamethasone valerate mast, 0,01% Diflorasone diacetate krema, 0,05% Fluticasone propionate mast, 0,005% Fluocortolone krema, 0,25% Fluocinonide krema, 0,05% Halcinonide mast, 0,1% Triamcinolon acetone mast, 0,1% Triamcinolon acetone krema, 0,5%
<b>Skupina 4 (srednje jakosti)</b>	Betamethasone valerate losion, 0,01% Desoximatasone krema, gel, 0,05% Fluocinolone acetone krema, 0,2% Fluocinolone acetone mast, 0,025% Flurandrenolide mast, 0,05% Halcinonide krema, 0,025% Hydrocortisone valerate mast, 0,2% Mometasone fuorate krema, 0,1% Triamcinolone acetone mast 0,1%
<b>Skupina 5 (srednje jakosti)</b>	Betamethasone dipropionate losion, 0,05% Betamethasone valerate krema, 0,01% Fluocinolone acetone ulje, 0,01% Flurandrenolide krema, 0,05% Fluticasone propionate krema, 0,05% Hydrocortisone butyrate krema, 0,1% Hydrocortisone valerate krema, 0,2% Triamcinolone acetone losion, 0,1%
<b>Skupina 6 (blagi)</b>	Alclometasone dipropionate mast, krema, 0,05% Betamethasone valerate losion, 0,05% Desonide krema, 0,05% Fluocinolone acetone krema, otopina 0,01% Prednicarbate krema, 0,1% Triamcinolone acetone krema, 0,1%
<b>Skupina 7 (nisko-potentni)</b>	Dexamethasone krema, 0,1% Hydrocortisone, 0,5%, 1%, 2,5% Methylprednisolone, 1% Lokalni pripravci s flumetazonom, prednizolonom

Prema: Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-25 (6).

Modifikacijom osnovne steroidne molekule zamjenom i davanjem funkcionalnih grupa, sintetizirane su molekule veoma potentnih kortikosteroida (10). Dodavanjem fluoridne grupe na 6. i 9. poziciji dobiveni su fluorirani kortikosteroidi, vrlo jaki po svom djelovanju, uz udruženu povećanu mineralokortikoidnu aktivnost. Zamjenom hidroksilne skupine nekih kortikosteroida, povećana je njihova apsorpcija u kožu, zbog povećanoga lipofilnog djelovanja. Zamjenom hidroksilne skupine betametazona dobiven je za sada najjači kortikosteroid - klobetazol 17-propionat (1).

## *Klinička primjena kortikosteroida*

Nosač ili podloga u kojoj se nalazi aktivna (kortikosteroidna) komponenta u velikoj mjeri može promijeniti kliničku učinkovitost i potentnost ljekovite tvari. Pojedini farmaceutski oblici prikladniji su za primjenu na pojedinim dijelovima kože. Masti se zbog okluzivnog djelovanja i sposobnosti vlaženja primjenjuju na dlanovima, stopalima, na dijelovima koji su suhi i lihenificirani. No zbog sprječavanja isparavanja vlage i sekreta kontraindicirani su kod svih jačih upalnih promjena (11). Tada u obzir dolazi primjena kreme. Pacijentima su kreme prihvatljivije zato što se lakše nanose. No zbog emulgatora i konzervansa koje one sadržavaju, češće su nakon njihove primjene opisane alergijske reakcije. Losioni, gelovi i pjene kozmetički su prikladniji za vlasitište, zbog dodatnih solubilnih komponenti, tako da se aktivna komponenta nanosi ravnomjerno na površinama obraslim dlakama. Pjene se rabe odnedavno, također su se pokazale kozmetički prihvatljivima i učinkovitima (1, 2, 12).

Dob bolesnika, tip i opsežnost promjena te njihova lokalizacija moraju se uzeti u obzir kada se odlučuje o tome koji kortikosteroid primijeniti i u kakvom farmaceutskom obliku. Niskopotentni kortikosteroidi su rezervirani za lice, ingvinalne i aksilarne regije i svakako u djece i starijih osoba. U ostalim regijama u odraslih obično se rabe srednje potentni pripravci, dok se visokopotentni pripravci rabe kod debelih kroničnih lihenificiranih promjena, na stopalima i šakama (2, 6). Studije pokazuju da je kratkotrajna terapija jačim kortikosteroidnim pripravcima jednako učinkovita kao dugotrajnija terapija slabijim pripravcima u liječenju atopijskog dermatitisa u djece s blagom i umjereno teškom kliničkom slikom (13).

Anatomska lokalizacija promjene vrlo je bitna u izboru terapije, zbog različite apsorpcije lokalnog pripravka na različitim regijama. Razlike proizlaze zbog različite debljine kože, različite prokrvljenosti i prisutnosti dlačnih folikula. Tako na primjer apsorpcija u predjelu vlasitišta iznosi 4%, a na skrotumu 35%. Podatak da je penetracija lokalnog pripravka u predjelu vjeđa 300 puta veća nego na stopalima pokazuje zašto su nuspojave nakon primjene kortikosteroida u toj regiji češće (2, 6).

Frekvencija uporabe kortikosteroida također se mora uzeti u obzir. Preporučuje se primjenjivati ih 1-2 puta na dan. Češća se primjena ne preporučuje, zato što češćom primjenom klinički nije dokazana bolja učinkovitost (14).

Lokalni kortikosteroidi imaju široko indikacijsko područje u dermatovenerologiji. Pri izboru lokalnog kortikosteroidnog pripravka mora se uzeti u obzir da različite dermatoze daju različite odgovore na primijenjenu terapiju. Glede toga postoje tri skupine dermatoze. U prvoj su skupini dermatoze koje u terapijskom smislu vrlo dobro reagiraju na kortikosteroidnu terapiju. U tu skupinu pripadaju: psorijaza intertriginoznih regija, atopijski dermatitis u djece, seborejički dermatitis i intertriginozni dermatitis.

U drugoj su skupini dermatoze koje reagiraju umjereno na primjenu lokalne kortikosteroidne terapije. U njoj su: psorijaza, atopijski dermatitis kod odraslih, numularni eg-

zematozni dermatitis, iritativni dermatitis, parapsorijaza i lichen simplex chronicus.

U trećoj su skupini dermatoze koje na lokalnu kortikosteroidnu terapiju daju vrlo slab odgovor. U toj skupini su: palmoplantarna psorijaza, psorijaza noktiju, spongiotični dermatitis, eritematodni lupus, pemfigus, lichen planus, granuloma anulare, necrobiosis lipoidica, sarcoidosis, akutna faza alergijskog kontaktnog dermatitisa i ubodi insekata. Dermatoze iz prve skupine daju dobar terapijski odgovor nakon primjene slabijih kortikosteroida. Za drugu skupinu najčešće je potrebno primijeniti kortikosteroide srednje jakosti, a za treću skupinu su potrebni vrlo jaki kortikosteroidni pripravci (1).

## *Nuspojave lokalnih kortikosteroida*

Prolongirana i neadekvatna uporaba lokalnih kortikosteroida može dovesti do pojave neželjenih nuspojava, i to na mjestu aplikacije, pa čak može doći i do pojave sistemskih nuspojava (15).

Djeca su posebno sklona pojavi neželjenih promjena zbog velike površine kože u odnosu na njihovu tjelesnu masu.

Prolongiranom uporabom kortikosteroida dolazi do atrofije kože na mjestu aplikacije. Koža postaje sjajna, transparentna, a mogu se pojaviti i strije. Stupanj atrofije izravno ovisi o dobi bolesnika, lokalizaciji kožne promjene, jačini kortikosteroida i primjeni okluzije. Atrofični proces započinje s mikroskopskim degenerativnim promjenama u epidermisu smanjenjem obujma stanica i broja staničnih slojeva. To se može opaziti već nakon 3. i 14. dana terapije.

Histološke promjene se također vide i u dermisu jer kortikosteroidi djeluju antiproliferativno i na fibroblaste. To dovede do znatnog smanjenja stvaranja kolagena i mukopolisaharida. Elastična vlakna postaju tanja, fragmentirana, čime koža postaje osjetljiva pa i na najmanje mehaničke podražaje nastaju strije. U početku atrofične promjene su reverzibilne, no s pojavom strija promjene postaju ireverzibilne (2, 6).

Radiografskom metodom primjenom mekih x-zraka praćena je promjena debljine kože nakon aplikacije 1%-tne hidrokortizon kreme i 0,1%-tnog triamcinolon acetonida na nadlaktici. Klinički, atrofične promjene su bile vidljive samo na mjestu aplikacije 0,1% triamcinolon acetonid kreme. Na tom dijelu koža je bila tanja za 17,1%, za razliku od mjesta primjene 1% hidrokortizon kreme gdje je koža bila tanja za 6%. Samo tjedan dana nakon obustave terapije došlo je do obnavljanja kože, da bi promjene nestale potpuno nakon mjesec dana (16).

Teleangiektazije su abnormalno dilatirane kapilare i arteriole, koje nastaju zbog djelovanja kortikosteroida na mikrovaskularne endotelne stanice. Na tako promijenjenoj koži dolazi do pojave purpura.

Primjena jakih kortikosteroida na licu gotovo uvijek dovodi do pogoršanja već prisutnih ili do pojave novih promjena na koži kao što su rozacea, kontaktni dermatitis, perioralni dermatitis i dermatomikoze. Egzacerbacija pustulozne psorijaze

rijaze također je moguća, nakon nagle obustave kortikosteroida posebice ako su bili rabljeni dugotrajno i na velikim površinama (2, 6, 17, 18).

Dermatomikoze se mogu pridružiti uz perzistentne psorijatične promjene, koje su dugotrajno tretirane lokalnim kortikosteroidima. "Tinea incognita" su kliničke manifestacije mikotičnih infekcija nakon nepotrebne primjene kortikosteroida (19).

Iako rjeđe nakon primjene lokalnih kortikosteroida, također se može pojaviti hipertrichoza različitog stupnja. Ova dermatoza ipak je učestalija nakon primjene sistemskih kortikosteroida (6).

Kontaktna preosjetljivost na lokalne kortikosteroidne pripravke pojavljuje se u 0,2-6% slučajeva (6), najčešće u obliku kroničnog dermatitisa koji ne odgovara na terapiju, a može biti u obliku akutne egzematoidne reakcije, kontaktne urtikarije, lokalnog edema ili kao "id like" reakcija (17). Uvijek se mora uzeti u obzir da preosjetljivost može nastati na aktivnu (kortikosteroidnu) komponentu, no i na ostale komponente u lokalnom pripravku, što je potrebno razlikovati. Opažena je i križna preosjetljivost između lokalnih kortikosteroida.

Prilikom provođenja epikutanog testiranja postoji mogućnost lažno negativnih nalaza, i to ako se primjenjuju veće koncentracije alergena, zbog antiinflamatornog djelovanja samog kortikosteroida. Preporučljivo je praćenje reakcije i do 7 dana nakon aplikacije, umjesto uobičajena 3-4 dana (20).

Tahifilaksija je česta, a opisana je kao potreba da se blaža terapija zamijeni jačom, da bi se postigao željeni terapijski učinak (2, 15).

Osim lokalnih nuspojava, primjenom lokalnih kortikosteroida moguće su i sistemske nuspojave. Sistemske nuspojave po pravilu nastaju nakon prolongirane uporabe vrlo jakih kortikosteroida, na većim površinama. Ipak opisane su sistemske nuspojave i primjenom srednje potentnih kortikosteroida (6). Može se javiti Cushingova bolest, strije, intolerancija glukoze, osteopatija, adrenokortikalna supresija, smanjenje rasta, edem, hipokalcemija, hipertenzija, katarakta i glaukom (6, 15). U djece svi kortikosteroidi, bez obzira na jačinu, mogu izazvati sistemske nuspojave zbog većeg odnosa površine kože i tjelesne mase. Dokazano je

da srednje potentni kortikosteroidi nakon primjene tijekom 3-4 tjedna mogu izazvati supresiju osi hipotalamus-hipofiza (smanjenje rasta) u djece. Kod kroničnih dermatozu u djece, kao što je na primjer atopijski dermatitis, gdje su kortikosteroidi standardna terapija, vrlo je važno strogo se pridržavati preporuka o liječenju, kako bi se izbjegle nuspojave (21).

Perkutana apsorpcija lokalnih kortikosteroida povećava glikemiju u bolesnika s dijabetesom. Potreban je oprez kada se kortikosteroidni pripravci primjenjuju u bolesnika s dijabetesom, hipertenzijom, poremećenom jetrenom funkcijom, glaukomom i pozitivnim tuberkulinskim testom (2).

U zadnje vrijeme strah od primjene kortikosteroida (kortikosteroidna fobija) sve je rašireniji (22). Prema britanskoj studiji od 2000. godine čak 72,5% ispitanika strahuje od primjene kortikosteroida osobno ili za člana obitelji (23).

Da bi se reducirale nuspojave lokalnih kortikosteroida, sve se više primjenjuju terapijske sheme kombiniranja kortikosteroida s drugim lokalnim pripravcima. Kod liječenja psorijaze rotacijskom ili sekvencijskom terapijom kombiniraju se analozi vitamina D3, retinoidi, antralin, katrani, salicilati, lokalni imunomodulatori te fototerapija (24, 25).

Primjena lokalnih imunomodulatora sve je češća, (26, 27) osobito na osjetljivim regijama kao što su lice, intertriginozne regije, i to prema nekim studijama s jednako dobrim učinkom kakav imaju kortikosteroidi (28).

Lokalni kortikosteroidni pripravci još su temelj dermatološke lokalne terapije. Samo njihovom racionalnom i ispravnom uporabom može se postići maksimalni učinak uz minimalne nuspojave, što je cilj svakoga terapeuta.

## Zaključak

Lokalni kortikosteroidi imaju široko indikacijsko područje u dermatološkoj terapiji. Kod većine dermatozu oni su i temelj lokalnog liječenja. Učinkoviti su, prihvatljivi za pacijente, relativno su jeftini, no i sigurni ako se rabe opravdano i ispravno. Maksimalni terapijski učinak postiže se njihovom intermitentnom primjenom u kombinaciji s ostalim lokalnim pripravcima, kako bi se mogućnost nuspojava svela na minimalnu razinu.

## Literatura

1. FREEDBERG IM, EISEN AZ, WOLFF K i sur. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York, McGraw-Hill 2003: 2324-7.
2. DEL ROSSO J, FRIEDLANDER SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S50-8.
3. NORRIS DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S17-25.
4. ELENKOV IJ, CHROUSOS GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:290-3.
5. HUGHES J, RUSTIN M. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1997;15:712-21.
6. HENGGE UR, RUZICKA T, SCHWARTZ RA, CORK MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-25.
7. GORNE RC, GREIF C, METZNER U, WIGGER-ALBERTI W, ELSNER P. Assessment of topical corticosteroid activity using the vasoconstriction assay in healthy volunteers. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20:133-40.
8. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH, BURGDORF WHC. *Dermatology*. Berlin, Springer-Verlag, 1996;1740-5.
9. CONSENSUS CONFERENCE Management of atopic dermatitis in children. Recommendations (Short version). *Eur J Dermatol* 2005;15 (4):215-23.
10. 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.
11. ČAJKOVAC V, MILAVEC-PURETIĆ V. *Dermatološka lokalna i opća terapija*. U: Lipozenčić J ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, 22-30.
12. MINUTES OF THE DOD PHARMACY THERAPEUTICS EXECUTIVE COUNCIL MEETING, 6 June 2001; Appendix D: Brief Summary: Topical Corticosteroids, 1-22.
13. THOMAS KS, ARMSTRONG S, AVERY A i sur. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:764-71.
14. GREEN C, COLQUITT JL, KIRBY J, DAVIDSON P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005; 152 (1):130-41.
15. FISHER DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med* 1995; 162:123-6.
16. SNYDER DS, GREENBERG RA. Radiographic measurement of topical corticosteroid-induced atrophy. *J Invest Dermatol* 1977; 69:279-81.
17. MATURA M, GOOSSENS A. A contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000; 55:698-704.
18. FORSTROM L, LASSUS A, SALDE L i sur. Allergic contact eczema from topical corticosteroids. *Contact dermatitis* 1982; 8:128-33.
19. CELIĆ D, RADOŠ J, SKERLEV M, DOBRIĆ I. What do we really know about "tinea incognita"? *Acta Dermatovenerol Croat* 2005;13:17-21.
20. ISAKSSON M. Corticosteroids. *Dermatologic therapy* 2004; 17:314-20.
21. INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON ATOPIC DERMATITIS II: clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003; 148 (Suppl 63) : 3-10.
22. FUKAYA M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? *Dermatology* 2000; 201:242-5.
23. CHARMAN CR, MORRIS AD, WILLIAMS HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142:931-6.
24. LEBWOHL M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S85-91.
25. VAN DE KERKHOF PCM. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
26. LIPOZENČIĆ J. Pimecrolimus-safe and effective local immunomodulator in the treatment of inflammatory skin diseases. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005;13: 63-9.
27. ORMEROD AD, SHOH SAA, COPELAND P i sur. Treatment of psoriasis with topical sirolimus preclinical development and randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2005;152:758-64.
28. ASHCROFT DM, DIMMOCK P, GARSIDE R i sur. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2005; 330:515-24.

### Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.  
 Klinika za kožne i spolne bolesti  
 Kliničkog bolničkog centra Zagreb i  
 Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
 10000 Zagreb, Šalata 4  
 E-mail: jasna.lipozencic@zg.htnet.hr

### Primljeno / Received

30. 12. 2007.  
 December 30, 2007

### Prihvaćeno / Accepted

29. 1. 2008.  
 January 29, 2008



# **Velafax**<sup>®</sup>

venlafaksin



*Prva linija  
liječenja depresije!*

- dualni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
- veća učinkovitost
- brži početak djelovanja

04-08-VEL-01-NO/025-08/04-09