

УДК 616.5:615.357

## СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИБОРУ ТОПІЧНОГО КОРТИКОСТЕРОЇДУ

Ю.В. Анграшко, С.О. Галникіна

Ужгородський національний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**Ключові слова:** топічні глюкокортикостероїди, ефективність, активність, абсорбція, хронічні дерматози, інтермітуюча терапія, «Дермовейт», «Кутівейт».

Перші терапевтичні ефекти, пов'язані з місцевим застосуванням кортикостероїдів описали в 1952 році S. Sulzberger, V. Witten. Вони повідомили про успішний досвід лікування шкірних хвороб гідрокортизону ацетатом. Проте природний гідрокортизон справляв маловиражену місцеву протизапальну дію внаслідок його слабого зв'язування зі стероїдними рецепторами клітин шкіри та повільного проникнення крізь епідерміс. Тому подальший науковий пошук було спрямовано на посилення дії місцевих кортикостероїдів шляхом модифікації молекули гідрокортизону в процесі етерифікації, алкізації, дегідрогенізації і галогенізації (включення в молекулу стероїду фтору і/або хлору) [1, 7].

Незаперечний той факт, що без використання топічних кортикостероїдів сучасна дерматологія неможлива, тому головним завданням науковців та клініцистів є максимальне зниження ризику виникнення побічних ефектів топічних стероїдів за збереження (посилення) їхньої ефективності.

Основні механізми дії топічних стероїдів такі:

- протизапальний;
- судинозвужувальний;
- антипроліферативний.

Протизапальна дія топічних стероїдів у шкірі та інших тканинах зумовлена участю різноманітних механізмів, але найбільше значення має ефект, опосередкований цитозольними рецепторами глюкокортикостероїдів. Гормоно-рецепторний комплекс, проникаючи у ядро клітини-мішені шкіри (кератиноцити, фібробласти, лімфоцити), збільшує експресію генів, які кодують синтез пептидів так званими ліпокортинами, що інгібують активність фосфоліпази-А. Внаслідок цього зменшується утворення медіаторів запалення (простагландинів, лейкотрієнів) із фосфоліпідів.

Глюкокортикостероїди гальмують синтез глюкозаміногліканів, колагену й еластину, спричиняючи руйнування клітин Лангерганса, а в дермі — опастичних клітин. Потрапляючи у кровообіг, вони пригнічують як систему гіпоталамус — гіпофіз — наднирникові залози, так і імунну систему. Таким чином разом зі значною протизапальною дією глюкокортикостероїди справляють і місцевий, і системний побічний вплив. Судинозвужувальний механізм дії топічних стероїдів не до кінця вивчений. Ймовірно, що під їхнім впливом потенціюється здатність катехоламінів спричиняти звуження мезартеріол із зменшенням набряку колагенових волокон і міжклітинного простору.

Антипроліферативна дія топічних стероїдів пов'язана із гальмуванням синтезу нуклеїнових кислот (насамперед ДНК у клітинах базального шару епідермісу і фібробластів дерми).

Найважливішими фармакологічними ефектами ГКС є такі:

- збільшення зв'язування гістаміну й серотоніну в шкірі і зменшення чутливості нервових закінчень до нейропептидів та гістаміну;
- здатність гальмувати синтез інтерлейкінів-1, -2, -5, -6, -8, -1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , а також інших цитокинів і хемокинів;
- зниження експресії молекул клітинної адгезії і чутливості ендотелію до медіаторів алергії;
- гальмування міграції еозинофілів і проліферації Т-лімфоцитів;
- інгібування активності колагенази, синтезу окису азоту, судинної проникності.

Ідеальний топічний стероїд повинен справляти сильну протизапальну дію, мати низьку системну біодоступність і характеризуватися швидким початком дії та мінімальними місцевими й системними побічними ефектами, отже, мати полішшений індекс ризику — безпека. Ефективність залежить від швидкості, сили та часу зв'язування топічного стероїду з ГКС-рецепторами, що визначається діючою речовиною препарату та його лікарською формою. Відповідно, що сильнішого класу топічний ГКС, то вища його ефективність. Так, діючі речовини препаратів «Дермовейт<sup>TM</sup>» (клубетазолу пропіонат) і «Кутівейт<sup>TM</sup>» (флютиказону пропіонат) моментально зв'язуються з ГКС-рецепторами, що дає швидкий клінічний ефект. Окрім високої тропності до ГКС-рецепторів, ці препарати утворюють міцні хімічні зв'язки, таким чином забезпечуючи триваліше блокування симптомів, отож є можливість застосування у пацієнтів зі значними й тяжкими ураженнями. Завдяки тривалому часу зв'язування у лікаря є змога контролювати перебіг захворювання, а пацієнтові зручніше вживати препарати 1—2 рази на добу (а за інтермітуючою схемою 2—3 рази на тиждень). Потенційно можливі системні ефекти у разі довгострокового застосування топічного глюкокортикостероїду залежать від ступеня зв'язування молекули препарату при потраплянні його у кров з транспортним білком — транскортином (що міцніший зв'язок, то менше препарату є у вільному стані і менший системний ефект) і швидкості метаболізму цього топічного стероїду (чим вона вища, тим слабшою є системна дія) [1, 2, 9].

Широкий спектр топічних стероїдів, представлений на сучасному фармацевтичному ринку, ставить доволі складне завдання вибору найоптимальнішого. Активні наукові дослідження останнім часом зосереджено на пошуках сильнодіючих стероїдів із поліпшеним коефіцієнтом ефективності — безпека. Ефективність дії місцевих стероїдних препаратів залежить від їхнього проникнення в епідерміс і дерму. Після місцевого застосування кортикостероїду це відбувається трьома головними шляхами: через роговий шар епідермісу, волосяні фолікули і сальні або потові залози. Раціональне зволоження рогового шару епідермісу в кілька разів збільшує проникнення стероїдних препаратів. Швидкість залежить також від лікарської форми (мазь, крем, лосьйон) і від ліпофільності самого засобу: що ліпофільніший стероїд, то в більшій концентрації він накопичується в клітинах шкіри і таким чином повільніше потрапляє в кровообіг.

Ступінь проникнення топічних глюкокортикостероїдів залежить і від таких чинників: властивості активних складових, використаної основи, методу застосування препарату, локалізації ураження, стану патологічного процесу на шкірі, а також віку пацієнта. Велику роль у виборі топічного ГКС відіграє знання фармацевтичної компанії-виробника і те, брендний це препарат чи генеричний, оскільки усі вагомні дослідження з ефективності та безпеки проводять саме на оригінальних препаратах. Отож лікар може очікувати на достовірний результат від їхнього застосування.

Раціональне лікування топічними ГКС супроводжується ускладненнями зрідка. Для зменшення ризику застосовують сучасні технології аплікації:

- рекомендовано методики «step-up» і «step-down», як при бронхіальній астмі;
- тандем-терапію — нанесення перший раз на добу стероїдного препарату, другий — індиферентної мазі (у разі значної площі ураження);
- ступінчасте лікування — нанесення препарату по черзі на різні ділянки (доцільне, якщо застосування тривале чи площа ураження значна);
- штриховий метод — використовують у маленьких дітей у разі великих ділянок ураження.

Особливу увагу слід звернути на диференційований підхід до призначення адекватної лікарської форми глюкокортикостероїдних препаратів (мазь, крем, лосьйон, розчин та ін.).

Лікарська форма	Ступінь проникнення в шкіру	Показання
Емульсія (лосьйон)	+	Мокнення На волосисту частину голови Косметичні причини Непереносність інших форм
Крем	++	Гостра стадія Підгостра стадія Мокнення В складках
Мазь	+++	Підгостра стадія Хронічне запалення
Жирна мазь	++++	Хронічний процес Ліхеніфікація і значний ксероз

Одним із ключових правил застосування топічних глюкокортикостероїдів повинен бути оптимальний вибір препарату для певної групи пацієнтів (зокрема відповідно до віку та у вагітних).

У дітей вірогідність системних побічних ефектів значно підвищена (враховуючи значну васкуляризацію шкіри, стоншені шари епідермісу, значну проникність та інші анатомо-фізіологічні особливості).

На сьогодні немає єдиної думки щодо небезпеки застосування ГКС у вагітних. Вирішуючи це питання, слід зважати на клас кортикостероїду, розмір поверхні, на яку планується наносити препарат, метод нанесення та тривалість лікування.

Лікування вагітних топічними ГКС безпечно та ефективно за таких умов:

- у гострій стадії дерматозів можливе короткочасне використання кортикостероїду III—IV класів, з подальшим переходом на стероїди I—II класів;
- поверхня шкіри, котра підлягає обробці, повинна бути якомога меншої площі (для кортикостероїдів IV класу — менше ніж 10% загального покриву);
- кортикостероїди слід призначати з перервами (наприклад, 3 дні на тиждень 1 раз на день);
- не обов'язково уникати застосування топічних стероїдів у I триместрі вагітності, особливо якщо інші засоби місцевої терапії неефективні. В таких випадках слід співвіднести користь із ризиком, враховуючи, що загалом негалогенізовані препарати безпечні для плоду і проникають через плаценту, котра формується після I триместру.

Для вибору оптимального топічного кортикостероїду нагадаємо класифікацію цих препаратів за ступенем активності.

Європейська класифікація потенційної активності місцевих глюкокортикостероїдів (Miller & Monro) [10]

Група (ступінь активності)	Міжнародна непатентована назва
IV — дуже сильні	Клобетазолу пропіонат Хальцинолід
III — сильні	Флютиказону пропіонат Тріамцинолон Бетаметазон Будезонід Гідрокортизону 17-бутират Флуоцинолону ацетонід Флуметазон Метилпреднізолону ацепонат Мометазон Дексаметазон
II — середньої сили	Мазіпредон
I — слабкі	Гідрокортизон

Дуже сильні препарати (надактивні) мають коефіцієнт протизапальної активності > 1500, сильні (високоактивні) — > 1000, середньої сили (середньоактивні) — > 10—100 і слабкі (низькоактивні) — 1—10.

Проблема лікування хворих на різні дерматози далека від розв'язання. Успіх лікування насамперед визначається комплексним підходом з урахуванням

індивідуальних особливостей організму хворого, клінічних виявів, стадії та характеру перебігу хвороби. Ефективне лікування хвороб шкіри неможливе без раціонального використання зовнішніх лікарських засобів, правильного вибору їх та адекватності схем застосування. Отже, провідна роль у лікуванні дерматозів належить топічним глюкокортикоидним стероїдам. Адекватне використання топічного кортикоидного стероїду істотно впливає на ефективність загальної фармакотерапії та сприяє регресу шкірних проявів. Нині дерматологи мають у своєму арсеналі значну кількість топічних ГКС [4, 5]. Серед них особливої уваги заслуговують препарати компанії «GlaxoSmithKline» дуже сильної та сильної дії, зокрема до них належать «Дермовейт™» (клобетазолу пропіонат) та «Кутівейт™» (флютиказону пропіонат). Флютиказону пропіонат — глюкокортикоидний препарат з високою протизапальною активністю та дуже низьким рівнем пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи в разі місцевого застосування, тому його терапевтичний індекс є одним з найширших з усіх наявних на сьогодні топічних стероїдів. При місцевому застосуванні практично не підлягає системній абсорбції. Головним механізмом метаболізму є гідроліз до карбонової кислоти, яка має дуже низьку глюкокортикоидну та антизапальну активність. Флютиказону пропіонат, потрапляючи в системне русло, дуже швидко елімінується з жовчю або екскретується випорожненнями, і цей процес повністю завершується протягом 48 годин [3, 6].

«Кутівейт» слід застосовувати для лікування екземи, атопічного дерматиту, псоріазу (за винятком поширеного бляшкового псоріазу), простого хронічного лишая, червоного плоского лишая, себорейного дерматиту, контактного дерматиту, дискоїдного червоного вовчака, еритродермії (як додатковий засіб). «Кутівейт» як препарат сильної дії можна використовувати при укусах комах, червоній пітніці, локальній шкірній сверблячці. У разі ефективного лікування атопічного дерматиту кремову форму «Кутівейту» призначають для зменшення ризику виникнення рецидиву.

«Кутівейт» — представник класу сильних топічних кортикоидів. Його протизапальна активність — 945. Це єдиний топічний стероїд з класу сильних ГКС, який можна рекомендувати дітям від 3-місячного віку. Перевагами «Кутівейту» є те, що він не має вираженого впливу на базальний і стимульований рівні кортизолу в крові і добовий вміст кортизолу в сечі в разі щоденного вживання протягом 4 тиж або використання інтермітуючої схеми терміном до 16 тиж.

Перевагами препарату «Дермовейт» є: швидкий початок дії та ефективність у випадках рефрактер-

них дерматозів. Головним ефектом клобетазолу пропіонату щодо шкіри є неспецифічна протизапальна дія завдяки вазоконстрикції та зменшення синтезу колагену. В пацієнтів з вітіліго після 6 міс інтермітуючої схеми лікування клобетазолу пропіонатом у 90% випадків спостерігалася репігментація. Аплікації клобетазолу пропіонату 0,05% на волосисту частину голови ефективні й безпечні. Також надзвичайно добре препарат зарекомендував себе в лікуванні долонно-підштоввих форм псоріазу. У цьому випадку «Дермовейт» слід застосовувати під оклюзійну пов'язку.

Високоєфективною є так звана степ-терапія з використанням «Кутівейту» та «Дермовейту» при рефрактерних формах дерматозів, зокрема стійкій екземі, псоріазі (окрім поширеного бляшкового), червоному плоскому лишай, дискоїдному червоному вовчаку.

Залежно від тяжкості захворювання рекомендовано: традиційний режим дозування «Дермовейту» чи «Кутівейту»: 2 рази на добу, щоденно, терміном до 4 тиж. Спостерігається швидкий ефект — одужання чи досягнення стійкої ремісії. Для підтримання досягнутого за мінімальної імовірності розвитку побічних ефектів рекомендовано інтермітуючий режим — 1 раз на добу 2—3 рази на тиждень до 16 тиж.

Як традиційний режим, так і інтермітуюча терапія максимально ефективні у разі застосування ступінчастим методом: «Сходінка вниз» — терапію розпочинають із сильнішого препарату («Дермовейт») з поступовим заміщенням його дещо слабшим («Кутівейт»); за потреби, «Сходінка вгору» — терапію розпочинають з «Кутівейту», а потім переходять на «Дермовейт».

Надзвичайно цікавими є повідомлення зарубіжних дослідників про ефективність застосування «надактивних» топічних ГКС, а саме «Дермовейту» для лікування склероатрофічного ліхена при локалізації на статевих органах у пацієнтів різної вікової категорії. Склероатрофічний ліхен трапляється з однаковою частотою як у чоловіків, так і в жінок. Етіологія цього захворювання невідома. Проте результати численних досліджень дають підстави припускати аутоімунні механізми розвитку цієї патології. Отже, місцеве застосування «Дермовейту» (крем клобетазолу пропіонату) поліпшує перебіг захворювання, а саме, призводить до зменшення або повного зникнення свербіжжю, печіння, явищ диспареунії. Клінічні результати повністю корелюють з даними патогістологічних досліджень [8].

Отже, використання брендних препаратів топічних глюкокортикоидів дуже сильної та сильної дії, безумовно, є швидким та надійним контролем дерматозів у практиці лікаря-дерматолога.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
2. Де Робертис Э., Новицкий В., Саз Ф. Биология клетки / Пер. с англ., под ред. С. Я. Залкина. — М.: Мир, 1973. — С. 407.

3. Компендиум 2000/2001 — Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2000. — 1456 с.

4. Савчак В., Галникіна С. Хвороби шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом. — Підручник. — Тернопіль: Укрмедкнига, — 2001. — 508 с.

5. Фицпатрик Дж.Е., Элинг Дж.Л. Секреты дерматологии / Пер. с англ.— М.: Бином, СПб: Невский диалект, 1999.— 512 с.
6. Шахмейстер И.Я. Новые лекарственные препараты в дерматологии.— М., 1995.— С. 5—22.
7. Bailey I.M. New mechanism for effects of anti-inflammatory glucocorticosteroids // *Biofactors*.— 1992.— Vol. 3.— P. 97—102.
8. Dahlman-Ghozlan K., von Hedblad M.A., Krogh G. Penile lichen sclerosus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1999.— Vol. 40.— P. 451—7.
9. Jones T.R., Bell P.A. Glucocorticoid receptor interactions // *Biochem. J.*— 1982.— Vol. 204.— P. 721—729.
10. Miller J.A., Munro D.D. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use // *Drugs*.— 1980.— P. 119—134.

### СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА ТОПИЧЕСКОГО КОРТИКОСТЕРОИДА

Ю.В. Андрашко, С.О. Галныкина

В статье обобщены современные представления о механизме действия топических кортикостероидов и представлены данные о топических кортикостероидах очень сильного («Дермовейт») и сильного действия («Кутивейт»).

### THE UP-TO-DATE CONCEPTION OF THE OPTIMAL TOPICAL STEROID THERAPY

Yu.V. Andrashko, S.O. Halnykina

There are synthesized the nowadays opinion about the mechanism of topical steroid action and there is given information about very potent (Dermovate) and potent (Cutivate) steroids.