



Л.Д. Калюжная

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев

Следует ли считаться с системными побочными эффектами топических кортикостероидов?

Ключевые слова

Топические кортикостероиды, заболевания кожи, побочные эффекты, системное действие.

Появление топических кортикостероидов в 1952 году произвело в лечении заболеваний кожи ощутимый переворот. Противовоспалительный эффект этой группы препаратов как при острых, так и при хронических заболеваниях кожи сегодня широко известен клиницистам. Первым стероидом, примененным на коже с терапевтической эффективностью, был гидрокортизон. Следующим шагом стало улучшение терапевтической эффективности путем индукции двойной связи между первой и второй молекулами углерода. В последующем усилила эффект этих препаратов галогенизация фтором или хлором, что позволяет формуле противостоять метаболизации. Стероиды второго поколения стали триамциалона ацетонид, фтораденолон и флуметазон, которые к тому времени уже приобрели достаточную коммерческую популярность. В последующем стероидами третьего поколения стали бетаметазона валерат и флуцинолон. Следует подчеркнуть, что галогенизация препарата влечет за собой системные и местные побочные эффекты, поэтому появление гидрокортизона-17-бутирата и гидрокортизона-17-валерата приводило к гидролизу эфиров на уровне кожи, а затем и в крови. Именно эти нефторированные местные стероиды отнесены к четвертому поколению топических кортикостероидов. Стероиды пятого поколения в виде бетаметазона дипропионата и клобетазола пропионата обладают сильным противовоспалительным действием, но и с возможностью развития местных и системных эффектов. Не содержащий фтор стероид буденозид относится к препаратам шестого поколения. В последние годы разработаны топические стероиды седьмого поколения, к которым от-

носится и мометазона фураат, занявший активную позицию на нашем отечественном рынке. Активное развитие этого направления фармакологии привело к появлению современных стероидных соединений, которые обеспечивают мощное противовоспалительное действие и сводят к минимуму побочные эффекты. Недавно открытые препараты седьмого поколения реализуют это требование к кортикостероидам.

Глюкокортикоиды воздействуют на различные ткани и типы клеток на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровнях. Эффекты всех составных частей механизма действия стероидов проявляются и в коже. В эпидермисе здоровой кожи человека и в фибробластах, расположенных в дерме, имеются специфические для кортикостероидов рецепторы. Особенность взаимодействия кортикостероидов и фибробластов обеспечивают антипролиферативный эффект. Влияние кортикостероида на кератиноциты уменьшает высвобождение интерлейкинов. И наконец, глюкокортикоиды реализуют иммуносупрессивное действие на В- и Т-лимфоциты.

Сила топического стероида классифицируется на вазоконстрикторной реакции, которая определяется по кожной вазоконстрикции (так называемый отбеливающий эффект) у здоровых лиц. Таким образом, были выделены 7 групп топических стероидов, начиная со сверхвысокой (группа 1) до низкой потенции (группа 7). В настоящее время классификация топических кортикостероидов выделяет следующие семь классов топических кортикостероидов: класс I — сверхсильные, класс II — очень сильные, классы III, IV, V, VI — средней силы, класс VII — низкой силы.

Для лечения очаговой алопеции, резистентного атопического дерматита, дискоидной красной волчанки, гиперкератотической экземы, красного плоского лишая, склеротического лишая, простого хронического лишая, нумулярной экземы, тяжелого контактного дерматита, тяжелой экземы кистей рекомендуют топические кортикостероиды высокой силы (группы 1–3). Сильные и сверхсильные стероиды противопоказаны на лице, в паховой и подмышечной областях, под повязку, а применяют их в порядке исключения на непродолжительный период.

Средней силы топические стероиды (группы 4 и 5) применяют при сильном анальном воспалении, сухой экземе, атопическом дерматите, склеротическом лишее вульвы, себорейном дерматите, нумулярной экземе, тяжелом интертриго, тяжелом дерматите.

При пеленочном дерматите, дерматите век, лица, интертриго, перианальном воспалении эффективны топические стероиды низкой потенции (группы 6 и 7).

Алгоритм использования в дерматологии топических кортикостероидов разной силы воздействия, предложенный некоторыми авторами, на наш взгляд, спорен при перечислении дерматозов, чувствительных к местным кортикостероидам [3]. Так, в группу дерматозов, для лечения которых требуются очень сильные местные кортикостероиды, введены: ладонно-стопный псориаз, простой хронический лишай, дисгидроз, плоский лишай, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, саркоидоз, келоиды. Представляется необоснованным предложение лечить топическими кортикостероидами такие дерматозы, как кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, саркоидоз. Совершенно очевидно, не решит проблему дисгидроза постоянное смазывание ладоней и стоп кортикостероидами.

В группу дерматозов, для лечения которых требуются сильные местные кортикостероиды, по мнению этих авторов, вошли: атопическая экзема, монетовидная экзема, контактный дерматит, мастоцитоз, красная волчанка, парапсориаз, гнездная алопеция. При мастоцитозе у детей назначение топических кортикостероидов нежелательно в связи с временным эффектом и возможностью системных эффектов.

Обоснованно названы следующие дерматозы, для лечения которых требуются умеренно сильные кортикостероиды: псориаз интертригинозный, атопическая экзема у детей, себорейная экзема, солнечный ожог, анальный зуд, зуд вульвы и мошонки, розовый лишай Жибера.

Как полагают американские авторы, несмотря на частое применение топических стероидов, кли-

нически оправдано назначение их при следующих заболеваниях: псориаз, витилиго, экзема, фимоз, острый радиационный дерматит и склероатрофический лишай [1]. Доказано ограниченное применение стероидов при мелазме, хронической идиопатической крапивнице и очаговой алопеции.

Подобно системным кортикостероидам топические кортикостероиды могут давать побочные эффекты. Все они заключаются в атрофиях, ломкости сосудов, пурпуре, линейных псевдорубцах, телеангиэктазиях, изъязвлениях. Топические кортикостероиды при инфекциях увеличивают риск осложнения кожной инфекции. Кроме того, к побочным эффектам можно отнести гиперпигментацию, гипертрихоз, гипопигментацию, периоральный дерматит, фотосенсибилизацию.

При изучении негативных кожных проявлений наружных средств учитывают отрицательные эффекты и возможную малигнизацию. Осложнения со стороны кожи, связанные с топическими кортикостероидами: атрофия кожи, телеангиэктазии, растяжки, эритема лица, стероидная розацеа, гипопигментация, инфекция, задержка заживления ран.

Кожные осложнения, спровоцированные действием топических кортикостероидов, могут быть ранними или поздними, зависят от силы препарата и продолжительности применения, локализации процесса, а окклюзионная повязка увеличивает риск.

Известны два пути проникновения веществ через эпидермис: через такие придатки кожи, как пилосебоцейное образование и потовые железы, а также трансэпидермально. Путь проникновения может быть один. Вообще вскоре после нанесения топического агента абсорбция происходит в основном через придатки.

При изучении чрезкожной абсорбции следует различать три существенных последовательных образования:

- метаболически инертный роговой слой;
- ниже расположенный активный эпидермис;
- и ниже — дерма.

Наиболее поверхностный роговой слой является основным барьером для диффузии веществ извне и потери воды изнутри. Толщина этого слоя составляет от 10 до 30 микрон в зависимости от анатомического расположения. Клетки и клеточные стенки кератиноцитов состоят в основном из филаментов белков и липидов. Это доказывает, что водорастворимые вещества проникают трансцеллюлярно через удерживающие воду, богатые белками филаменты, тогда как липиды проникают через богатые липидами участки. К факторам, способствующим проникновению чрезкожно токси-

ческих веществ, следует отнести физическое состояние рогового слоя и свойства лекарств [7, 8]. Прежде всего несомненное значение имеет возраст, так, у младенцев и детей возможность чрезкожной абсорбции значительно выше и неспособность к детоксикации как оральных, так и парентеральных препаратов обусловлена ферментной незрелостью. Физиологические параметры индивидуума определяют возможности абсорбции. Так, показана зависимость степени перкутанной абсорбции от степени вазоконстрикции, что определяет и вероятность сосудистого ответа. Влияют на абсорбцию и внешние факторы. Установлено, что терапевтическая эффективность гидрокортизона значительно возросла при нанесении препарата под пленку. Этот феномен объясняется прекращением перспирации и повышением температуры. Подобный эффект развивается под действием ультрафиолетовых лучей предположительно путем разрушения эпидермальных клеток. Отрицательный побочный эффект от нанесения на кожу потенциально токсичных медикаментов зависит от концентрации, количества аппликаций за сутки, продолжительности экспозиции, площади нанесения. Установлено, что мазь с кортикостероидом биологически более активна, чем аналогичный крем или лосьон [10].

Топические кортикостероиды могут индуцировать системные реакции, особенно при нанесении их при эритродермии и распространенном псориазе под окклюзионную повязку.

Кроме кожных осложнений, топические кортикостероиды могут давать системные осложнения в виде гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессии, глаукомы, септического некроза головки бедренной кости, гипергликемии, гипертензии. Даже применение свыше нескольких месяцев мазей с гидрокортизоном индуцирует эффект увеличения глюкозы крови.

Побочные системные эффекты топических кортикостероидов: действие на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (ГГАС); влияние на метаболизм глюкозы; развитие синдрома Кушинга; влияние на рост; влияние на внутричерепное давление.

Были отслежены нежелательные экзогенные эффекты на ГГАС путем исследования функции конечного органа этой системы при применении топических кортикостероидов. С этой целью проводили стимуляцию косинтропином в начале и в конце лечения с определением уровня сывороточного кортизола через 30 и 60 мин после стимуляции.

Из других возможных осложнений топических кортикостероидов следует отметить: присо-

единение инфекций кожи, в том числе грибковых, их обострение; задержка заживления открытых или хирургических ран. Применение топических кортикостероидов в периорбитальной области может обусловить увеличение внутриглазного давления.

Системная абсорбция топических кортикостероидов может привести к обратимой супрессии ГГАС с возможной глюкокортикостероидной недостаточностью после лечения [9]. У некоторых больных в результате системной абсорбции топических кортикостероидов иногда развивается после лечения синдром Кушинга, гипергликемия, глюкозурия.

При нанесении топических кортикостероидов на большие поверхности или при окклюзионной повязке больных следует обследовать для исключения супрессии ГГАС. Такое обследование может заключаться в стимуляции с использованием АКТГ, определением в плазме кортизола или свободного кортизола в моче [4]. Методически изучение супрессии ГГАС под влиянием топических кортикостероидов включало: использование 10 продуктов (8 топических кортикостероидов и 2 топических комбинированных продуктов); проведение 11 исследований; возраст больных от 3 месяцев до взрослого; открытые исследования; использование теста стимуляции косинтропином. Изучено действие средней силы кортикостероидов (предникарбат («Дерматоп»), флутиказон (крем «Кутивейт»), бетаметазона дипропиат (крем и лосьон «Дипрозон»)), сильные кортикостероиды (бетаметазона дипропиат (крем и мазь «Дипролен»)) и сверхсильные кортикостероиды (клоксацилин (лосьон «Клобекс») и клобетазола дипропиат (крем «Темоват»)). Препараты бетаметазона пропионата одобрены в 2001 году и относятся соответственно к разным классам: к классу II стероидов 0,05 % крем и 0,05 % мазь «Дипролен», к классу III — 0,05 % крем «Дипрозон», к классу V — 0,05 % лосьон «Дипрозон», а также изучено действие крема и лосьона «Лотризон». Крем «Лотризон» применяли при микозе стоп и при микозе гладкой кожи. Оказалось, что у 39,5 % больных с микозом стоп и у 47,1 % с микозом гладкой кожи развивалось угнетение функции коры надпочечников. В постмаркетинговом отчете было зарегистрировано 65 осложнений у взрослых больных (у 46 — надпочечниковая недостаточность и у 32 — синдром Кушинга) и 29 осложнений у детей (у 11 — надпочечниковая недостаточность, у 17 — синдром Кушинга, у 13 — отставание в росте).

Безопасность и эффективность у детей и младенцев не доказана. В связи с более высоким

показателем отношения площади кожи к массе тела у детей больше риск, чем у взрослых супрессии ГГАС при лечении топическими кортикостероидами. У них также выше риск глюкокортикоидной недостаточности после отмены лечения, а также формирования синдрома Кушинга в процессе лечения. У детей может развиваться супрессия ГГАС, синдром Кушинга, задержка линейного роста, замедление прибавки веса, подъем внутричерепного давления. Проявления надпочечниковой супрессии у больных детей заключаются в низком уровне кортизола в крови с отсутствием ответа на стимуляцию АКТГ. Проявления внутричерепной гипертензии включают двухсторонний застойный сосочек, головную боль.

Описан случай, когда у 9-летнего мальчика, которого лечили по поводу экзематизированного дерматита на протяжении 6 лет топическим фторсодержащим кортикостероидом, развилась стойкая, резистентная к гипотензивным препаратам гипертензия, устраненная только после отмены применявшейся наружной терапии [2]. В постмаркетинговых исследованиях зарегистрирован случай малигнизации мастоцитомы у 7-месячного ребенка после длительного применения клобетазола.

Также описаны побочные системные эффекты при длительном лечении топическими кортикостероидами детей с атопическим дерматитом [5].

Среди 547 больных, применявших топические кортикостероиды, были отмечены и системные осложнения, такие как сахарный диабет (2,1 %) и гипертензия (1,6 %) [6]. Это были больные, которым назначали топические кортикостероиды на протяжении 11–13,5 лет.

Если отмечена супрессия надпочечниковой системы, следует отменить медикамент, уменьшить частоту аппликаций или использовать более слабые стероиды. Восстановление функции ГГАС обычно происходит при отмене топических кортикостероидов.

Иногда супрессия ГГАС может развиваться даже при непродолжительном применении топического кортикостероида на протяжении двух недель и при использовании препарата средней силы.

В большинстве случаев супрессия проявляется вновь при возврате исключенного из применения у данного пациента препарата. Длительное применение топического кортикостероида, особенно из сверхсильной группы, ведет к тяжелой заболеваемости и даже к летальному исходу. Между тем надпочечниковая недостаточность не ограничивается только сверхсильными топическими кортикостероидами.

Для успешного лечения топическими кортикостероидами учитывают следующие факторы:

- точный диагноз;
- форма применяемого стероида (мазь, крем, лосьон, гель, шампунь);
- сила препарата;
- абсорбционная характеристика препарата;
- частота нанесений;
- наблюдение за течением заболевания;
- побочные эффекты.

Дерматолог, назначая топические кортикостероиды, должен помнить не только о кожных побочных эффектах, но и возможных системных. Как показывает практика, чаще всего приходится констатировать необоснованное применение фторированных кортикостероидов, длительное назначение топических стероидов, нанесение на большие площади, часто использование на коже лица, включение в терапию больных детей, причем на продолжительный период. Нельзя не учитывать абсорбционные свойства разных препаратов, это должно заставлять врача отдавать предпочтение топическим кортикостероидам с меньшей проникающей способностью. К таким топическим кортикостероидам относится мометазон фуруат («Элоком»), наиболее активный ингибитор провоспалительных цитокинов. Минимальная системная абсорбция мометазона фуруата составляет 0,4–0,7 % в сравнении с метилпреднизолоном (2,5 %). Серьезные побочные системные эффекты топических кортикостероидов, кроме того, предполагают соответствующий отбор больных при планировании терапии. Несомненно, при лечении дерматологических больных с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, эндокринными нарушениями следует отдавать предпочтение препаратам с меньшей абсорбцией и, следовательно, с меньшей вероятностью усугубления внутренней патологии. Кроме того, при хронических дерматозах нередко бывают существенные патогенетические сдвиги, которые обязательно следует учитывать. Так, при псориазе отмечаются патологические отклонения со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем, при красной волчанке — изменения сосудов. Из представленного материала следует, что стероидная фобия пациентов не всегда абсурдна.

Несомненно, дерматовенеролог должен знать не только показания к применению топических кортикостероидов, но и считаться с возможными осложнениями, прогнозировать их. Описанные системные отрицательные эффекты обязывают врача и оценить состояние больного до лечения, и обоснованно подобрать как топический кортикостероид с минимальным абсорбционным эффектом, так и схему его применения.

Список літератури

1. Barclay L. Use topical corticosteroids for dermatologic conditions reviewed // *Am. Fam. Physician.*— 2009.— Vol. 79.— P. 135–140.
2. Bartorelli A., Rimondini A. Severe hypertension in childhood due to prolonged skin application of a mineralcorticoid ointment // *Hypertension.*— 1984.— Vol. 6, N 4.— P. 586–588.
3. Самараса J.G., Gimenez-Arnau A. Глюкокортикоїди місцеві. В кн.: *Європейське керівництво по ліченню дерматологічних болезней* / Под ред. А.Д. Катамбаса, Т.М. Лотти.— МЕДпресс-информ, 2008.— С. 638–644.
4. Carr R.D., Beicher R.W. Adrenocortical suppression with small doses of topical steroids // *Acta Dermatoven.*— 1969.— Vol. 49.— P. 508 c.
5. Meenan F.O. Adverse effects of topical steroid therapy // *Irish. J. Med. Science.*— 1975.— Vol. 1.— P. 415–421.
6. Nnoruka E., Okoye O. Topical steroid abuse: its use as a depigmentating agent.— 2006.— Vol. 98.— P. 934–939.
7. Pasher F. Systemic reactions to topically applied drugs // *Bull. N. Y. Acad. Med.*— 1973.— Vol. 49.— P. 613–627.
8. Salde L., Lassus A. Systemic side-effects of three topical steroids in diseased skin. // *Cur. Med. Res. Opinion.*— 1983.— Vol. 8.— P. 475–478.
9. Snoughton R.B. Bioassay system for formulations of topically applied glucocorticosteroids // *Arch. Derm.*— 1972.— Vol. 106.— P. 825–827.
10. Wilson L., Williams D.I., Marsh S.D. Plasma corticosteroid levels in outpatients treated with topical steroids // *Br. J. Derm.*— 1973.— Vol. 88.— P. 373.

Л.Д. Калюжна

Чи варто враховувати системні побічні ефекти топічних кортикостероїдів?

Описано системні негативні ефекти топічних кортикостероїдів. Закцентовано увагу на тому, що дерматовенеролог повинен знати не тільки показання до застосування цих препаратів, а і зважати на можливі ускладнення, прогнозувати їх. Лікар зобов'язаний і оцінити стан хворого до лікування, і обґрунтовано підібрати топічний кортикостероїд з мінімальним ефектом абсорбції та схему його застосування.

L.D. Kalyuzhnaya

Is it necessary to take into consideration corticosteroids side effects?

Systemic side effects of corticosteroids are described. Was focused on that fact that dermatovenereologist should know not only indications to this drugs using, but also know possible side effects and predict them. Doctor should estimate state of patient before treatment and reasonable choose topical corticosteroids with a minimal effect of absorbtion and scheme of it's using.