

*Л. В. Деримедведь, В. П. Верейтинова, О. В. Тарасенко, Национальный фармацевтический университет
А. А. Завгородний, Харьковская академия последипломного образования*

За последние десятилетия во всем мире значительно возросло число аллергических заболеваний — от них страдает от 20 до 30% населения Земли [8].

В последние годы все чаще используется понятие «системная атопия», включающее целый ряд так называемых atopических заболеваний (АЗ), которые являются проявлениями единой патологии. Предрасположенность к atopическим заболеваниям наследуется от родителей и реализуется в определенных условиях окружающей среды. К АЗ относятся: аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), крапивница, atopическая бронхиальная астма, отек Квинке, atopический дерматит и др. [1, 2, 8].

В практике семейного врача АЗ встречаются достаточно часто, что требует решения задач по безопасной и эффективной фармакотерапии.

Одним из путей решения этой задачи является использование топических (местных) глюкокортикостероидов (Т-ГКС). В отличие от системных глюкокортикостероидов (С-ГКС) они вызывают меньше побочных эффектов, способствуют более быстрому исчезновению проявлений заболевания.

Механизм действия ГКС достаточно сложен. В 70-е годы появилась теория двухэтапного действия ГКС. Согласно этой теории ГКС путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и связываются с цитозольными рецепторами, которые имеются практически во всех тканях. Комплекс «гормон—рецептор» перемещается в ядро, где активирует экспрессию генов (геномный эффект), отвечающих за синтез различных белков, обладающих противовоспалительным свойством (липокортин, нейтральная эндопептидаза, ингибитор секреции лейкоцитов, антагонист рецепторов интерлейкина 1 и др.) [5–7].

В последние годы установлено, что гормон-рецепторные комплексы непосредственно связываются с факторами транскрипции активирующихся в результате воздействия медиаторов воспаления продуктов свободно-радикального окисления, токсинов, вирусов (внегеномный эффект). В результате происходит уменьшение продукции в клетке провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 12, фактора некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), ферментов (циклооксигеназы, фосфолипазы А₂), эндотелина-1, молекул адгезии и др.

Недавно проведенные исследования показали, что мономеры глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов могут взаимодействовать между собой, образуя гетеродимеры. Наличие двух различных рецепторов, отвечающих на один и тот же гормональный сигнал, приводит к более гибкому реагированию на изменения концентрации кортикостероидов. Гетеродимеризация глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов обуславливает возможность существования значительных вариаций в выраженности биологических эффектов кортикостероидов в зависимости от соотношения их концентраций в физиологических и патологических условиях [5].

Таким образом, действие глюкокортикоидов заключается в следующем:

- потенцирование эффектов катехоламинов за счет увеличения содержания цАМФ, который, благодаря активации аденилатциклазы, препятствует бронхоспазму;
- торможение холинергических стимулов за счет снижения активности цГМФ;
- снижение синтеза гистамина (зависящего от соотношения цАМФ/цГМФ), серотонина и других медиаторов воспаления;
- уменьшение количества клеток воспаления, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов в очаге воспаления;
- уменьшение клеточной инфильтрации;
- торможение высвобождения медиаторов и хемотаксиса лейкоцитов;
- снижение сосудистой проницаемости;
- глюкокортикоиды препятствуют взаимодействию IgE с Fc-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов (Fc-рецепторы тучных клеток отвечают за формирование аллергических реакций), но не способны вытеснять их после фиксации;

- ГКС тормозят фосфолипазу А2, что в результате предотвращает освобождение арахидоновой кислоты и образование ее метаболитов (лейкотриенов, простагландинов и др.).

Все это приводит к противовоспалительному, антиаллергическому, иммунодепрессивному, противошоковому и др. эффектам.

В то же время ГКС обладают целым рядом побочных эффектов: ulcerогенный эффект (связанный с нарушением синтеза простагландинов), стероидный диабет, остеопороз, присоединение (или обострение) вторичной инфекции, стероидное ожирение, нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и др.

Поэтому в последние годы все чаще используют не С-ГКС, а препараты преимущественно местного действия — Т-ГКС.

Первые сообщения об успешном местном применении кортикостероидов появились в 1952 году, когда М. Sulzberger и V. Witten сообщили об успешном опыте наружного лечения кожных заболеваний гидрокортизона ацетатом.

С тех пор Т-ГКС широко применяются в терапии дерматитов, ринитов, бронхиальной астмы.

Рассмотрим некоторые аспекты их применения.

Топические стероиды в дерматологии

Кортикостероидные мази составляют 15% от всех зарегистрированных в Украине мазей, из них 60% представляют комбинированные составы. Преимущественно это препараты на основе бетаметазона, метилпреднизолон и гидрокортизона.

Дерматологические ГКС по силе действия подразделяются на 4 класса (табл. 1).

Таблица 1. Классификация местных ГКС по биологической активности (Miller, Munro)

Препараты	Форма выпуска
Кортикостероиды с низкой активностью (класс 1)	
Фторцинолона ацетонид 0,0025%	Крем
Гидрокортизон 1%	Крем, мазь
Преднизолон 0,5%	Мазь
Умеренно активные кортикостероиды (класс 2)	
Аклометазона дипропионат 0,05%	Крем, мазь
Бетаметазона валерат 0,025%	Крем, мазь
Клобетазона бутират 0,05%	Крем, мазь
Дезоксиметазон 0,05%	Жирный крем
Триамцинолона ацетонид 0,02%; 0,05%	Крем, мазь
Флуметазона пивалат 0,02%; 2%	Мазь, крем, лосьон
Активные кортикостероиды (класс 3)	
Бетаметазона дипропионат 0,025%, 0,05%	Крем, лосьон, мазь
Бетаметазона валерат 0,1%	Крем, лосьон, мазь
Будезонид 0,025%	Крем, мазь
Фторлоролон ацетонид 0,025%	Крем, мазь
Фторциноид 0,05%	Крем, мазь
Фторцинолона ацетонид 0,025%	Крем, гель, мазь

Гидрокортизона бутират 0,1%	Крем, мазь, лосьон
Метилпреднизолона ацепонат 0,1%	Крем, жирная мазь, мазь, эмульсия
Мометазона фуруат 0,1%	Крем, лосьон, мазь
Триамцинолона ацетонид 0,1%	Крем, мазь
Высокоактивные кортикостероиды (класс 4)	
Клобетазола пропионат 0,05%	Крем, мазь
Дифлукортолона валерат 0,3%	Жирный крем, мазь
Галцинонид 0,1%	Крем

Препараты первого класса (кортикостероиды с низкой активностью) — гидрокортизон, преднизолон и др.— показаны для лечения детей в возрасте до 2 лет, а также при слабовыраженных воспалительных явлениях у взрослых, особенно при локализации очагов на лице, шее и в области складок.

Препараты второго класса (умеренно активные кортикостероиды) — триамцинолон, флуметазон пивалат, флукортолон и др.— могут быть назначены больным при отсутствии эффекта от применения ГКС первого класса, а также при более выраженном воспалении кожи. У больных с хроническим, упорным течением дерматоза и для быстрого купирования островоспалительных явлений показано применение Т-ГКС третьего класса (активные кортикостероиды) — будесонид, флуоцинолон, бетаметазон, мометазон и др. Эти ГКС следует применять ограниченное время, внимательно контролируя ход лечения во избежание развития возможных побочных явлений.

Четвертый класс местных КС (высокоактивные кортикостероиды) — клобетазола пропионат и др. применяется исключительно в случаях неэффективности препаратов предшествующих классов.

В последнее время при применении Т-ГКС акцент делается на использовании местных ГКС, не содержащих в своей структуре атомов фтора («нефторированные»), что делает их в значительной степени свободными от многих из указанных побочных эффектов (например, метилпреднизолона ацепонат, мометазона фуруат). Эти препараты удачно сочетают в себе высокую терапевтическую эффективность сильных ГКС и имеют невысокий риск возникновения нежелательных действий. Они могут использоваться в педиатрической практике, применяться на любом участке кожного покрова, а при хронических процессах — использоваться для длительного курсового лечения. Кроме того, некоторые из них, обладая пролонгированным действием, применяются один раз в сутки, что очень удобно в амбулаторной практике.

Ассортимент монокомпонентных дерматологических ГКС в Украине представлен в основном кортикостероидами с низкой активностью (26 препаратов) и активными кортикостероидами (32 препарата). Умеренно активные кортикостероиды представлены двумя препаратами, а высокоактивные ГКС — четырьмя.

При наличии у больных микст-патологии предпочтение отдают комбинированным ГКС (табл. 2).

Таблица 2. Комбинированные дерматологические средства, содержащие ГКС

Комбинация	Препараты	Формы выпуска
Беклометазон + клотримазол + гентамицин	Кандерм БГ	Крем 5 и 10 г
Бетаметазон + гентамицин	Белогент, дипрогент, кутерид Г, целестодерм-В с гарамицином	Крем по 15 и 30 г в тубах, мазь по 15 и 30 г в тубах
Бетаметазон + гентамицин + клотримазол	Тридерм	Крем по 15 г в тубе, мазь по 15 г в тубе
Бетаметазон + клотримазол	Лотридерм	Крем по 15 и 30 г в тубах
Бетаметазон + салициловая кислота	Белосалик, дипросалик, бетасалик-КМП	Мазь по 15 и 30 г в тубах, лосьон 50 мл во флаконе, раствор

		водно-спиртовой по 30 мл во флаконе
Бетаметазон + флуоцинонид + гентамицин + салициловая кислота + пантенол	Випсогал	Мазь по 30 и 100 г в тубах
Гидрокортизон + натамицин + неомицин	Пимафукорт	Крем по 15 г в тубе, мазь по 15 г в тубе, лосьон по 20 мл во флаконе
Гидрокортизон + окситетрациклин	Геокортон, оксикорт, гиоксизон	Мазь по 5, 10 и 20 г в тубах, по 50 г в банке
Гидрокортизон + хлорамфеникол	Кортомицетин	Мазь по 15 г в тубе и по 30 г в банке
Гидрокортизон + хлоргексидин	Сибикорт	Крем по 20, 50 и 100 г в тубах
Гидрокортизон + аминитрозол	Кортонитол-Дарница	Мазь в тубах по 10, 14 и 20 г
Дифлукортолон + изоконазол	Травокорт	Крем по 15 г в тубе
Мазипредон + миконазол	Микозолон	Мазь по 15 г в тубе
Преднизолон + клиохинол	Дермозолон	Мазь по 5 г в тубе
Преднизолон + окситетрациклин	Оксициклозоль	Аэрозоль для наружного применения по 70 мл во флаконе
Преднизолон + лидокаин + пантенол + триклозан	Ауробин	Мазь в тубах по 20 г
Преднизолон + мочевины + трилон Б	Предникарб-Дарница	Мазь в тубах по 10, 15 и 20 г
Триамцинолон + тетрациклин	Полькортолон ТС	Аэрозоль для наружного применения по 40 мл во флаконе
Триамцинолон + мирамистин	Тримистин-Дарница	Мазь в тубах по 10, 14 и 20 г
Флуметазон + клиохинол	Лоринден С	Мазь по 15 г в тубе
Флуметазон + салициловая кислота	Локасален	Мазь по 15 и 60 г в тубах
Флуметазон + салициловая кислота	Лоринден А	Мазь по 15 г в тубе
Флуоцинолона ацетонид + неомицин	Флуцинар N	Мазь по 15 г в тубе
Флуоцинонид + гентамицин	Гремген	Мазь в тубах по 15 и 30 г

Как показали исследования российских ученых, в среднем каждый дерматолог пользуется набором из 10 препаратов. Причем менее чем десятью названиями ограничиваются 57% врачей, ровно половине дерматологов достаточно 8-ми или менее наружных стероидов и более четверти (27%) врачей при лечении своих пациентов пользуются набором из 6-ти и менее «гормональных» препаратов [1].

Дерматологические Т-ГКС с успехом применяются для лечения атопических дерматитов, нейродермитов, экземы, солнечных дерматитов, псориаза, дискоидной формы системной красной волчанки и др. Так, при атопическом дерматите рациональное наружное применение ГКС позволяет достичь клинической ремиссии и значительного улучшения более чем у 90% пациентов [1, 3].

Кортикостероидные препараты тормозят иммунные процессы и задерживают пролиферацию фибробластов, клеток эпидермиса и синтез коллагена. Т-ГКС снижают уровень растворимого и нерастворимого коллагена и гликозаминогликановых фракций, воздействуя на кератиноциты и фибробласты [3].

При наличии аллергического компонента они тормозят развитие воспалительной реакции в ответ на комплекс «антиген—антитело». Благодаря этим свойствам и влиянию на обменные процессы в коже, Т-ГКС оказывают противозудное действие [1, 5, 8].

Ассортимент дерматологических ГКС представлен мазями, кремами, лосьонами, аэрозолями, эмульсиями и растворами для наружного применения. Наличие разных лекарственных форм ГКС делает удобным их

применение как у стационарных, так и у амбулаторных больных различного возраста и способствует более успешному лечению наиболее распространенных форм дерматозов и дерматитов.

Однако, применяя Т-ГКС, следует помнить, что помимо активного вещества эффективность местной терапии зависит от правильно подобранной лекарственной формы препарата. Так, глубина проникновения Т-ГКС максимальна при применении препарата в виде мази, значительно меньше в форме крема и совсем незначительна в форме раствора (лосьюна). Поэтому при хронических дерматозах, сопровождающихся сухостью и шелушением, предпочтительнее использовать мази. При острых процессах с отеком, везикуляцией, мокнутием целесообразнее использовать лосьюны, аэрозоли и кремы. На волосистую часть головы, лицо, складки лучше наносить лосьюны, аэрозоли, гели и кремы, не содержащие жировой основы [1, 3, 4].

Т-ГКС предпочтительнее применять в утренние часы (что соответствует естественному биоритму ГКС и предупреждает нежелательные реакции со стороны надпочечников), короткими курсами не более 10–14 дней на поверхности кожи, не превышающей 20% общей площади, при этом желательно не использовать окклюзионные повязки, особенно у маленьких детей.

С осторожностью надо использовать кортикостероиды на область лица, гениталий. Не рекомендуется использование кортикостероидов при инфекционном поражении кожи, в том числе вирусного происхождения. Исключение при бактериальных и грибковых инфекциях представляют комбинированные средства, содержащие ГКС + антибиотик (левомецетин, гентамицин, окситетрациклин и др.) или антисептик (нитазол, мирамистин) или противогрибковый компонент (нистатин).

Однако, несмотря на высокую эффективность и безопасность (по сравнению с С-ГКС), особенно фторированных препаратов (флуцинар, фторокорт, целестодерм и др.), Т-ГКС приводят к развитию ряда побочных эффектов, в частности появлению стрий и гипертрихоза, атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки, развитию телеангиоэктазий, стероидным акне, застойной гиперемии, замедленному заживлению ран, присоединению вторичной инфекции (чаще грибковой) и др. Длительное использование этих препаратов, особенно в детском возрасте, может привести и к системным проявлениям: задержке роста, артериальной гипертензии, синдрому Кушинга [3].

Ингаляционные формы ГКС, оказывающие местное воздействие

Ингаляционные ГКС благодаря выраженному местному противовоспалительному и противоаллергическому действию устраняют или значительно снижают такие симптомы аллергического воспаления, как заложенность носа, зуд, чихание, ринорея, препятствуют бронхоспастическим реакциям [2, 6].

В форме интраназальных аэрозолей Т-ГКС представлены препараты беклометазона дипропионата, флутиказона пропионата, мометазона фууроата. Их применяют при атопическом рините, в комплексной терапии вазомоторного ринита.

Топические стероиды в офтальмологии

Глазные формы глюкокортикоидов применяются при аллергическом конъюнктивите, эписклерите, рецидивирующем ирите, послеоперационных и посттравматических воспалительных реакциях, термических и химических поражениях роговицы. В связи с возможным развитием нежелательных эффектов (присоединение бактериальной или грибковой инфекции, повышение внутриглазного давления) в качестве монотерапии применяются редко. Преимущественно используются не «чистые» ГКС, а комбинированные средства (например, софрадекс, гаразон).

Таким образом, Т-ГКС во многих случаях являются альтернативой С-ГКС, гораздо меньше вызывают серьезных побочных эффектов и должны шире применяться в практике семейного врача.

Литература

1. Гребенюк В. Н.. Наружные кортикостероиды в лечении атопического дерматита // *Consilium medicum* — 2003.— Том 5.— № 3.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.— М., 2002 — 160 с.
3. Кочергин Н. Г., Наружные кортикостероиды в практике провизора // *Consilium medicum*, 2002.— Т. 2.— № 4.
4. Суворова К. Лечение псориаза // *Российский медицинский журнал*.— 1996.— Том 4.— № 1.
5. Barnes P. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies // *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 5–15, 2000.
6. Stirling R., Chung K. New immunological approaches and cytokine targets in asthma and allergy // *Eur. Respir. J.* 16: 1158–1174, 2000.

7. Robinson D., Hamid G., Ying S. et al. *Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma.* // *N.Eng.J. Med.* 326:298–304, 1992.
8. Jahnsen S. G. O. et al. *A revised nomenclature for allergy* // *Allergy.* 56: 813–824, 2001.