

ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

Белорусский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования

Высокий уровень заболеваемости аллергодерматозами, широкая распространенность локальных глюкокортикостероидных препаратов обуславливают необходимость информированности практических врачей о механизмах действия, побочных эффектах и современных подходах к местному лечению данной патологии. Представлены две классификации локальных глюкокортикостероидов. Рассмотрены подходы местной терапии типичных неосложненных, осложненных и гиперкератотических аллергодерматозов.

Ключевые слова: аллергодерматозы, локальные глюкокортикостероиды.

High level of allergodermatosis morbidity, wide spread of local glucocorticosteroid preparations make it necessary for practical doctors to know about mechanisms of action, side-effects and modern approaches to local treatment of the condition. Two classifications of local glucocorticosteroids are submitted. The approaches of local therapy for typical non-complicated, complicated and hyperkeratotic allergodermatosis are considered. Key words: allergodermatosis, local glucocorticosteroids.

Прошло более 50 лет с момента присуждения Нобелевской премии Hensch, Kendall и Reichstein за внедрение глюкокортикостероидных гормонов (ГКСГ) в клиническую практику [5]. Высокая эффективность, мощное противовоспалительное действие, выраженная иммуномодулирующая активность сделали эту группу препаратов одними из наиболее часто применяемых лекарственных средств, особенно в критических или проблемных ситуациях человеческой жизни.

Глюкокортикоиды являются стероидными гормонами, которые вырабатываются в коре надпочечников. Контроль за продукцией ГКСГ осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, которая функционирует по механизму отрицательной обратной связи [6].

У взрослого человека в обычных условиях в сутки вырабатывается 10-30 мг гидрокортизона, но при стрессе продукция его может возрасти до 250 мг. У детей суточная выработка гидрокортизона составляет около 12 мг/м² поверхности тела. Выход ГКСГ из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно: максимальная секреция происходит в ранние утренние часы (6-8 часов) с резким ее снижением в вечерние и ночные часы [6].

Механизм противовоспалительного действия ГКСГ на молекулярном уровне все еще недостаточно исследован. Согласно упрощенной теории, свободные КС диффундируют через клеточную мембрану и связываются с цитоплазматическими рецепторами; после этого происходит транслокация связанных рецепторов в ядро. Комплекс «гормон-рецептор» связывается с рецепторным участком одной нити ДНК, относящимся к конкретному гену, и активирует транскрипцию данного гена. Специфическая мРНК доставляется из ядра к рибосомам [3]. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из

важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу А2 и, тем самым, подавляет синтез простагландинов, тромбоцитарного фактора и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции [5, 6]. Вместе с тем новейшие исследования показывают, что механизм действия гораздо более сложен и в нем помимо рецепторов участвуют различные молекулы, передающие сигнал, а также транскрипционные молекулы, например AP-1, NF-κB и 1-κBx [3]. Иммунодепрессивное воздействие ГКСГ объясняют наличием специфических глюкокортикоидных рецепторов на лимфоидных клетках.

Местные кортикостероидные препараты, впервые введенные в клиническую дерматологическую практику Sulsberger и Witten в начале 50-х годов и совершившие поистине революцию в лечении воспалительных заболеваний кожи, и по сей день сохраняют свои лидирующие позиции в терапии наиболее распространенных дерматозов [4].

Метаболические эффекты ГКСГ при их местном использовании объясняются тем, что:

- ГКС снижают продукцию простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, путем блокирования активности фосфолипазы А2;

- ГКС тормозят синтез глюкозаминогликанов, коллагена и эластина, уменьшают освобождение гистамина и других провоспалительных медиаторов, редуцируют тучные клетки, клетки Лангерганса;

- тормозят синтез нуклеиновых кислот (прежде всего ДНК) в иммунокомпетентных клетках, базального слоя эпидермиса и фибробластах.

Локальные ГКСГ уменьшают или даже полностью ликвидируют симптомы воспаления и ослабляют такие сопутствующие симптомы, как боль, зуд и парестезия, оказывают антипролиферативное воздействие и подавляют местный иммунный ответ. В связи с наличием таких необходимых на практике терапевтических эффектов существует широкий спектр показаний для применения местных ГКСГ в лечении заболеваний кожи у детей и взрослых: себорейный дерматит, атопический дерматит, различные формы наследственной и приобретенной эритродермии, экземы, наследственный буллезный эпидермолиз, псориаз, крапивница, контактный и аллергический дерматиты и другие аллергодерматозы.

Аллергодерматозы – самая многочисленная по числу больных группа кожных заболеваний, особенно среди детей. Согласно данным мультицентровых исследований в рамках программы ISSAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), в мире наблюдается увеличение показателей заболеваемости по всем нозологическим формам [10]. Так, если в 60-е годы в странах Европы заболеваемость атопическим дерматитом составляла 0,1 - 0,5%, то сейчас этот показатель в среднем соответствует 12% с границами колебаний от 9% до 24% [8]. Ф.А. Зверькова и др. [2], изучив структуру заболеваемости дерматозами при осмотре 10 тыс. детей в возрасте от 6 мес. до 14 лет, отмечают, что аллергические заболевания кожи встречаются наиболее часто – у 34,8% от всех выявленных больных.

С момента открытия первых локальных ГКСГ ведутся постоянные научные разработки, направленные на повышение их эффективности и уменьшение побочного действия: увеличение противовоспалительного действия, обеспечение активного проникновения в кожу и максимально локального действия, снижение местных и системных побочных реакций. Так, к технологиям реконструкции молекулы ГКСГ относятся: синтез структурных аналогов кортизона, гидроксирование,

метилирование, галогенизация, этерификация. Для улучшения проникновения через кожу к КС добавляется липофильный компонент путем связывания с химической группой (например, ацетонидом, валератом или пропионатом) и замещения хлором гидроксильной группы в положении С21.

Арсенал наружных КС, зарегистрированных в Республике Беларусь и России, насчитывает сегодня около 40 наименований. Такое разнообразие сходных по механизму действия лекарственных средств создает для практического врача определенные трудности при выборе конкретного препарата для конкретного больного.

В зависимости от силы воздействия, оцениваемой в основном по выраженности сосудосуживающего эффекта, каждый локальный ГКСГ может быть отнесен к одному из следующих классов: 1) слабый, 2) умеренно сильный, 3) сильный, 4) очень сильный (см. Таблицу 1) [4]. Основным критерий распределения препаратов по данной классификации – их химический состав. Подобные классификации, основанные на делении всех локальных ГКС на четыре класса, приняты в большинстве стран Европы, США [7, 9].



Вис. 1. Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [6].

Терапевтический эффект местного ГКСГ зависит также от правильного выбора лекарственной формы, определяющей глубину проникновения препарата в кожу. Степень этого проникновения максимальна при применении КС в форме мази, меньше – в форме крема и еще меньше – в форме раствора (лосьона). Сухая кожа малодоступна для проникновения наружного ГКСГ, но мацерация и увлажнение рогового слоя эпидермиса мазевой основой увеличивают проницаемость кожи в несколько раз. Поэтому при хронических дерматозах, сопровождающихся сухостью, шелушением, лихенизацией, целесообразнее применять мази. При острых процессах с отеком, везикуляцией, мокнутием предпочтение отдается лосьонам, аэрозолям и кремам. На волосистую часть головы, лицо, складки кожи желательнее наносить лосьоны, аэрозоли, гели и кремы, не содержащие жировой основы. При сильно инфильтрированных процессах увеличение концентрации и глубины проникновения препарата в кожу можно достигнуть путем нанесения ГКСГ в виде компресса (под окклюзионную повязку).

Классификация топических глюкокортикостероидных средств

Международное название	Коммерческое название	Концентрация действующего вещества
Класс I – слабые		
Hydrocortisone	Гидрокортизон, Гидрокорт, Лавикорт	0,5 – 1,0%
Hydrocortisone acetate	Ефкортелан	0,5 – 1,0%
Masipredone hydrochloridi	Деперзонол	0,25%
Класс II – средние		
Aclomethasone dipropionate	Periderm	0,05%
Betamethasone valerate	Betnovate	0,1%
Budesonide	Апулеин	0,025%
Clobetasone butyrate	Eumovate	0,05%
Prednicarbate	Дерматоп	0,25%
Triamcinolone acetonide	Фторкорт, Триакорт, Aristocort A	0,01%, 0,02%
Класс III – сильные		
Betamethasone dipropionate	Белодерм, Diprosone	0,025%, 0,05%
Betamethasone valerate	Целестодерм	0,1%
Diflucortolone valerate	Nerisone	0,1%
Flucinolone acetonide	Флуцинар, Синалар, Синафлан	0,025%
Fluticasone propionate	Кутивейт	0,05%
Halometasone monohydrate	Sicorten	0,05%
Hydrocortisone 17-butyrate	Locoid	0,1%
Methylprednisolone aceponate	Адвантан	0,1%
Mometasone furoate	Элоком	0,1%
Класс IV – очень сильные		
Clobetasol propionate	Dermovate	0,05%
Diflucortolone valerate	Неризон-форте	0,3%
Halcinonid	Halog	0,1%

Вышеперечисленные факторы учитываются в классификации локальных ГКСТ, согласно которой они распределены на 7 групп с учетом формы выпуска препарата и концентрации активного вещества (см. Таблицу 2) [7]. Данная классификация менее распространена, но в целом точнее отражает состояние вопроса. Согласно этой классификации один и тот же препарат может использоваться в различных ситуациях. Например, Элоком мазь (мометазона фураат 0,1%) относится к группе II (сильные локальные ГКСТ) и не рекомендуется для использования у детей, пожилых пациентов, у больных с патологическим процессом на лице и других чувствительных участках кожи.

В то же время Элоком крем (мометазона фураат 0,1%) классифицирован в группу IV (умеренно-сильные локальные ГКСТ) и может быть использован для лечения данной категории пациентов.

К сожалению, ГКСТ могут вызывать ряд побочных эффектов, особенно при недостаточно осторожном применении. Риск усиливается при использовании ГКСТ в педиатрической или гериатрической практике; в связи с этим врачу должны быть известны неблагоприятные воздействия данных препаратов, которые могут быть как местными, так и общими. Местные побочные эффекты как правило обусловлены химической структурой препарата, системные – помимо этого еще и способностью локального ГКСТ всасываться в системный кровоток после местного нанесения.

К местным побочным эффектам относятся атрофия кожи, стойкая эритема, телеангиэктазии, папулы и пустулы, стероидные угри, атрофические полосы кожи, гипертрихоз, изменения пигментации и, в редких случаях, контактная

сенсibilизация. Кроме того, может наблюдаться замедление заживления эрозий и ран.

К общим побочным эффектам относятся кушингоид, карликовость, стероидный диабет, повышенный катаболизм белков, нарушения электролитного баланса, артериальная гипертензия и остеопороз. Описаны случаи развития общего аддисоновского криза (тошноты, анорексии, ортостатической гипотензии, сосудистого коллапса) при местном применении КС.

Особую осторожность следует проявлять при лечении фторированными ГКСГ больших или эрозированных поверхностей кожи у детей младшего возраста.

Среди факторов, увеличивающих частоту и выраженность побочных эффектов, следует упомянуть площадь обрабатываемой поверхности, наличие повреждений, дефектов, опрелости кожи, использование на «чувствительных» участках (лицо, подмышечные, паховые складки, мошонка) и особенно наложение окклюзионных повязок, а также добавление кератолитиков и качество наполнителя.

Таблица 2

Классификация топических глюкокортикостероидных средств

Сила действия	Группа	Препарат	Форма выпуска	Коммерческое название	% активного вещества	
Очень сильные	I	Клобетазола пропионат	крем, мазь	Derimovate, Temovate	0,05	
		Бетаметазона дипропионат (оптимизированная основа)	крем, мазь	Diprolene	0,05	
		Дифлоразона диацетат (оптимизированная основа)	мазь	Psorcon	0,05	
Сильные	I	Мометазона фууроат	мазь	Elocom	0,1	
		Бетаметазона дипропионат	мазь	Diprosone	0,05	
		Амтринонид	мазь	Cyclocort	0,1	
		Дифлоразона диацетат	мазь	Flozone, Maxiflor	0,05	
		Галцинонид	крем	Halog	0,1	
		Флуоцинонид	крем, гель, мазь	Lidex	0,05	
	Дезоксиметазон	крем, гель, мазь	Topicort	0,25		
	II	Бетаметазона дипропионат	крем	Diprosone	0,05	
		Амтринонид	крем, лосьон	Cyclocort	0,1	
		Триамцинолона ацетонид	мазь	Aristocort A, Topicort	0,1	
		Дифлоразона диацетат	крем	Flozone	0,05	
		Галцинонид	мазь	Halog	0,1	
		Бетаметазона валерат	мазь	Celestodem, Valisone	0,1	
		Умеренно-сильные	IV	Флурандренолид	мазь	Condran
Мометазона фууроат				крем	Elocom	0,1
Триамцинолона ацетонид	крем			Kenalog	0,1	
Флуоцинолона ацетонид	мазь			Synalar, Flucinar, Sinafilan	0,025	
Гидрокортизона валерат	мазь			Westcort	0,2	
V	Флурандренолид		крем	Condran	0,05	
	Бетаметазона дипропионат		лосьон	Diprosone	0,05	
	Мометазона фууроат		лосьон	Elocom	0,1	
	Бетаметазона валерат		крем	Celestodem, Valisone	0,1	
	Гидрокортизона бутират		крем	Locoid	0,1	
VI	Триамцинолона ацетонид	лосьон	Kenalog	0,1		
	Флуоцинолона ацетонид	крем	Synalar, Flucinar	0,025		
	Гидрокортизона валерат	крем	Westcort	0,2		
	Слабые	VI	Бетаметазона валерат	лосьон	Valisone	0,05
Триамцинолона ацетонид			крем	Aristocort	0,1	
Дезонид			крем	DesOven, Tridesilone	0,05	
Флуоцинолона ацетонид			крем, р-р	Synalar	0,01	
Аклометазона дипропионат			крем, мазь	Aclovate	0,05	
VII	VII	Топические стероиды на основе гидрокортизона, дексаметазона, флуометалона, преднизолона и метилпреднизолона				

В последнее время появилось новое поколение местных ГКСГ (мометазона фуруат, метилпреднизолона ацетат, гидрокортизона бутират и др.), не содержащих в своей структуре атомов фтора («нефторированные»), что делает их в значительной степени свободными от многих из вышеуказанных побочных эффектов. Эти препараты удачно сочетают высокую терапевтическую эффективность сильных фторированных ГКСГ и минимальный риск развития нежелательных реакций. Они могут смело использоваться в детской и гериатрической практике, применяться на любом участке кожи, а при хронических процессах – в качестве длительного курсового лечения. Кроме того, некоторые из них (например, Элоком – мометазона фуруат), обладающие пролонгированным действием, применяются один раз в сутки, что очень удобно при амбулаторном лечении.

Для снижения риска развития возможных побочных действий локальных ГКСГ и достижения наилучшего эффекта можно выделить некоторые принципы их назначения:

- назначать топические ГКСГ только в случае точно установленного диагноза кортикостероид-чувствительного дерматоза, для лечения, а не для профилактики;
- начинать терапию с сильных ГКСГ в течение короткого периода (до 7 дней), затем применять более слабые средства;
- использовать топический стероид, минимально достаточный для купирования остроты процесса, рациональнее с однократной утренней аппликацией;
- предпочитать короткие, интермиттирующие курсы длительным непрерывным, чтобы избежать побочных эффектов;
- избегать использование сильных фторированных локальных ГКСГ у младенцев и маленьких детей, длительное применение сильных стероидов на лице, в складках, аногенитальной области у всех пациентов;
- инфекционные проявления (осложнения) необходимо оперативно санировать дополнительными местными или системными средствами;
- проводить «тандем-терапию» или «ступенчатое» лечение различных зон;
- уменьшать (по возможности) частоту аппликаций;
- увеличивать (по возможности) интервалы между аппликациями.

Исходя из этих принципов, можно сформулировать основные характеристики «идеального» локального ГКСГ:

- высокая клиническая активность;
- минимальные побочные эффекты;
- возможность использования во всех возрастных группах;
- возможность однократного применения в течение суток;
- возможность использования на чувствительных участках кожи (лицо, складки и т.д.).

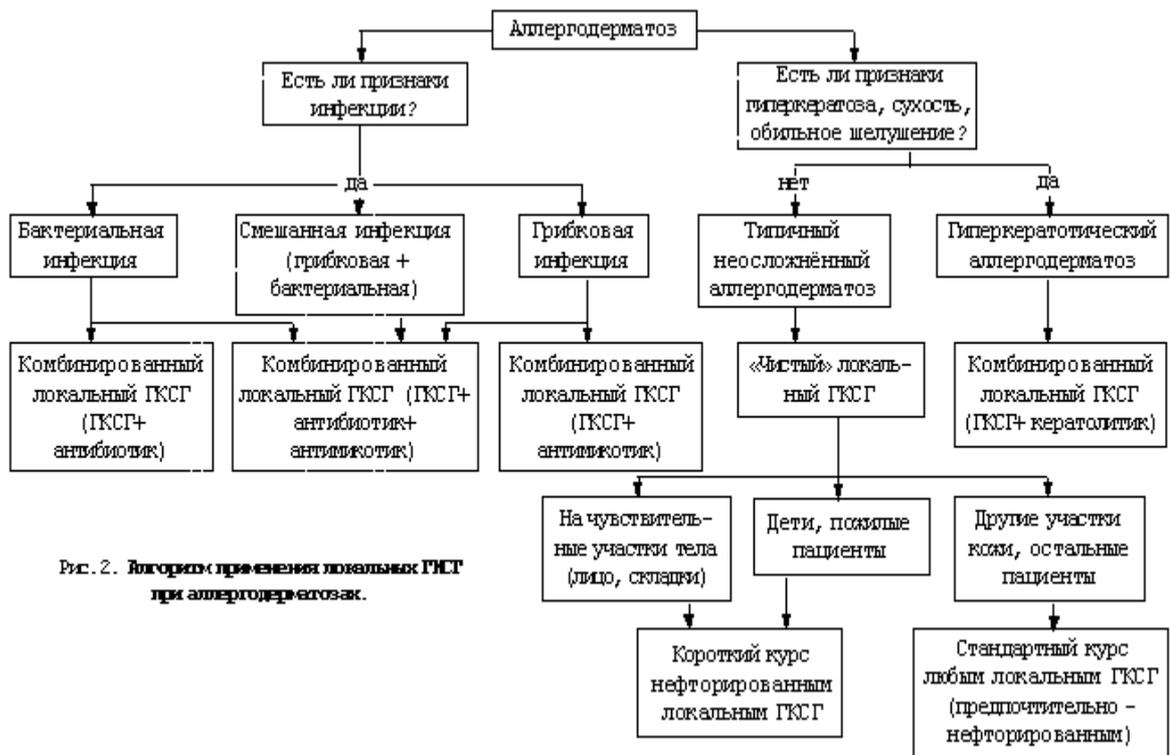


Рис. 2. Алгоритм применения локальных ГКСГ при аллергодерматозах.

Этим требованиям, по нашему мнению, соответствует нефторированный локальный ГКСГ Элоком (мометазона фураат 0,1%), выпускаемый в форме мази, крема и лосьона. Мы имеем более чем 5-летний опыт его применения при лечении дерматологических больных. Были изучены результаты терапии 414 пациентов (202 мужчин и 212 женщин) в возрасте от 1 года 4 месяцев до 78 лет [1]. По нозологическим формам: псориаз - 124 больных, экзема - 88, атопический дерматит и ограниченный нейродермит - 117, красная волчанка - 12, склеродермия - 12, лимфомы кожи - 6, дерматиты: себорейный - 18, периоральный - 10, аллергический - 24 и себорейная пузырьчатка - 3 больных. Элоком применяли 1 раз в сутки. В процессе лечения Элокомом побочных реакций и осложнений не отмечено, переносимость препарата у всех больных (детей и взрослых) – хорошая, даже при длительной терапии, в том числе и таких «деликатных» дерматозов, как периоральный дерматит. В результате его использования у 414 больных клиническое выздоровление наступило у 239 пациентов (57,7%), значительное улучшение – у 153 (37,0%), улучшение – у 22 больных (5,3%).

При развитии аллергодерматоза на фоне пиодермии или осложнении первичного аллергического заболевания кожи вторичным гнойничковым процессом назначение «чистого» локального ГКСГ может ухудшить течение дерматоза. Поэтому в этом случае необходимо комбинировать ГКСГ с антибиотиком широкого спектра действия либо противогрибковым средством в зависимости от этиологической обусловленности процесса. Подобными препаратами являются: Дипрогент, Белогент (бетаметазона дипропионат 0,05% в сочетании с гентамицина сульфатом 0,1%), Лотридерм (бетаметазона дипропионат 0,05% в сочетании с клотримазолом 1%), Дермозолон (преднизолон 0,5% в сочетании с клиохинолом 3%), Синалар К (флуоцинолона ацетонид 0,025% в сочетании с клиохинолом 3%), Синалар Н (флуоцинолона ацетонид 0,025% в сочетании с неомицином 0,5%), Лоринден С (флуметазона пивалат 0,02% в сочетании с клиохинолом 3%), Пимафукорт (гидрокортизон 1% в сочетании с натамицином 1% и неомицином 0,35%) и др.

Оптимальным является сочетание всех компонентов в одном препарате. Наиболее удачная комбинация, по нашему мнению, в препарате Тридерм (крем, мазь), в состав которого входят локальный ГКСГ бетаметазона дипропионат (0,05%), аминогликозид широкого спектра действия гентамицин (гентамицина сульфат, 0,1%) и антимикотик клотримазол (1%).

Другого рода проблемы возникают у дерматологов и пациентов при лечении застарелых хронических дерматозов, когда выраженный гиперкератоз, шелушение и сухость на поверхности патологических очагов препятствуют проникновению локальных ГКСГ к очагам инфильтрации, снижает их эффективность и приводит к перерасходу препарата. Как правило, в таких случаях целесообразно назначение кератолитиков, т.е. веществ растворяющих или разрыхляющих роговые наслоения на поверхности патологических очагов. Чаще для этих целей используется салициловая кислота, наиболее оптимальная концентрация которой в этом случае – 2-3%. В распоряжении дерматологов имеется несколько комбинированных препаратов: Дипросалик, Белосалик (бетаметазона дипропионат 0,05% в сочетании с салициловой кислотой 3% (мазь) или 2% (лосьон)); Лоринден А (флуметазона пивалат 0,02% в сочетании с салициловой кислотой 3%); Випсогал (бетаметазона дипропионат 0,0175% и флуоцинонид 0,0175% в сочетании с салициловой кислотой 5%, гентамицина сульфатом 350 МЕ в 1 г, пантенолом 0,5%) и др. При использовании комбинированных препаратов кератолитик быстро и эффективно растворяет, разрыхляет роговые чешуйки, пластинки на поверхности очагов, уменьшает явления гиперкератоза, что позволяет более эффективно «работать» локальному ГКСГ.

На основании вышеизложенного можно сформулировать алгоритм применения локальных ГКСГ при аллергодерматозах (см. Рис. 2.).

Таким образом, знание механизмов действия локальных ГКСГ, соблюдение принципов из назначения при терапии типичных неосложненных, осложненных и гиперкератотических аллергодерматозов поможет практикующему врачу достигнуть наилучших результатов лечения, избежать возможных осложнений, улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Барабанов Л.Г., Панкратов В.Г., Панкратов О.В. Элоком в лечении острых и хронических дерматозов // VIII Всероссийский съезд дерматовенерологов: Тез. науч. работ – М., 2001. – С. 218-219.
2. Зверькова Ф.А., Качанов В.П., Балясников В.И. Структура заболеваемости дерматозами в Ленинграде // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1984. – №б. – С. 43-46.
3. Конский А., Подрумак Б., Годич А. Местное применение нефторированных кортикостероидных препаратов у детей // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2001. – №4.
4. Кочергин Н. Г., Белоусова Т. А. К вопросу о местной кортикостероидной терапии // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2001. – №2. – С. 28-31.
5. Сорока Н.Ф. Глюкокортикостероидные гормоны в терапевтической практике. – М.: МегаПринт, 2000. – 43 с.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикостероидные препараты. – Смоленск: Смоленская гос. мед. академия, 1997. – 64 с.
7. Habif T.P. Clinical dermatology: A color Guide to diagnosis and Therapy. – Third edition. – Hanover, New Hampshire: Mosby, 1994.

8. Larsen S. The epidemiology of atopic dermatitis // Monogr. Allergy. - 1993. - Vol. 31. - P. 9-28.
9. Rauch H.J. Aktuelle aspekte bei lokaler kortikosteroidtherapie // Der praktische Arzt, 39. – Johrgong, 1985. – S. 510-518.
10. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / H. Williams, C. Robertson, A. Stewart et al. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1999. - Vol. 103, №1.- P. 125-138.