Введение

Глюкокортикостероиды (ГКС) на протяжении многих десятилетий остаются одними из наиболее широко применяемых лекарственных средств в различных областях медицины. Это обусловлено многообразием механизмов действия и клинических эффектов данной группы препаратов.

Но следует помнить, что кортикостероиды, угнетая выработку антител (на чем основано их антиаллергическое действие), а также снижая фагоцитарную активность лейкоцитов и продукцию глобулинов, понижают сопротивляемость организма по отношению к инфекции и при длительном применении могут вызвать активизацию латентных инфекций или возникновение новых, нередко протекающих с мало выраженной клинической симптоматикой. Особенно настороженным надо быть в этом плане по отношению к туберкулезной инфекции.

Длительное лечение кортикостероидами может привести к угнетению функции коры надпочечников. Это состояние является временным и обратимым, но восстановление функции наступает медленно. Вот почему лечение кортикостероидами не следует прекращать быстро, обрывая его на больших Дозах, а лишь постепенно снижая количество вводимых больному препаратов.

Средняя суточная доза для преднизолона 20-30 мг. Однако при некоторых тяжелых кожных заболеваниях лечение начинают с более высоких ударных доз - 60-80 мг преднизолона. По мере улучшения процесса дозы постепенно снижаются до минимальной поддерживающей, индивидуальной для каждого больного (5-10 мг преднизолона).

При назначении кортикостероидов и вычислении необходимой дозы следует учитывать следующие сравнительные показатели их фармакологической активности - одна таблетка кортизона (25 мг) по активности соответствует одной таблетке преднизолона (5 мг), одной таблетке триамцинолона (4 мг) и одной таблетке дексаметазона (0,75мг).

Противопоказанием к применению кортикостероидов являются: гипертоническая болезнь, диабет, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Иценко - Кушинга, нервно-психические заболевания органического и функционального характера, тромбоэмболическая болезнь.

Помимо общего действия, кортикостероиды оказывают противовоспалительное и противозудное действие и при местном их применении, в связи с чем, они широко используются для наружного лечения ряда воспалительных заболеваний кожи в виде мазей и кремов.

Разработку лекарственных форм глюкокортикостероидов для местного применения, обладающих низкой биодоступностью, избирательностью действия в отношении определенных органов и тканей, а также характеризующихся гораздо меньшим риском развития системных побочных эффектов, можно рассматривать как революцию в ряде областей медицины, в частности дерматологии.

1. Механизм действия кортикостероидов

Начиная с 1950-х гг. топические кортикостероиды (ТКС) заняли важное место в дерматологической практике, превратившись в одну из основных групп препаратов, используемых у больных с кожными заболеваниями. И это не случайно, поскольку топические кортикостероиды обладают целым рядом фармакологических эффектов, полезных для данной категории больных:

противовоспалительным,

антиэкссудативным,

антиаллергическим,

иммуносупрессивным,

сосудосуживающим,

противозудным

и десенсибилизирующим.

Механизм действия этих препаратов весьма сложен. Кортикостероиды, проникая в ядра эпидермальных клеток, усиливают синтез липокортинов, ингибирующих активность фософолипазы А2, что ведет к снижению синтеза медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов) из фосфолипидов (арахиданатов). Одновременно снижается синтез мукополисахаридов (глюкозаминогликанов), коллагена и эластина. Уменьшается количество антигенпрезентирующих и тучных клеток. Снижается активность гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, что ведет к уменьшению проницаемости сосудистой стенки и уменьшению отека. В результате активации гистаминазы понижается уровень гистамина в очаге воспаления. Антигистаминное действие этих препаратов связано и со снижением чувствительности нервных окончаний к гистамину. Кроме того, замедляется миграция нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в зону воспаления. Местные кортикостероиды оказывают и иммуносупрессивный эффект, обусловленный торможением синтеза ДНК в кератиноцитах и фибробластах дермы.

. Применение кортикостероидов в дерматологии

Все вышеуказанные положительные качества местных кортикостероидов обусловливают их широкое применение в дерматологической практике при самых различных заболеваниях, к числу которых относятся островоспалительные дерматозы, характеризующиеся хроническим воспалением кожи, зудящие и пролиферативные дерматозы.

Эффективность и переносимость местной терапии зависят не только от выбора препарата, но и его лекарственной формы. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько десятков препаратов глюкокортикостероидов для наружного применения, выпускаемых в различных лекарственных формах, что позволяет осуществлять рациональный выбор при разных формах дерматозов с учетом стадии заболевания и индивидуальных особенностей пациента.

В острой стадии, сопровождающейся острым воспалением и мокнутием, применяют лосьоны, аэрозоли и гели. Они уменьшают отечность, экссудацию, мокнутие, снимают чувство жжения кожи. Лосьоны оказывают охлаждающий эффект, их преимущества перед мазями или кремами, в первую очередь, проявляются при лечении поражений на волосистых участках кожи. Гели содержат большое количество воды и особенно показаны для аппликаций на лицо и волосистую часть кожи головы.

В более спокойной стадии воспалительной реакции используются кремы. Они хорошо всасываются с поверхности кожи, имеют косметические преимущества перед мазями, отличаясь от последних меньшей жирностью. Кремы можно наносить на влажные и мокнущие поверхности.

Для лечения хронических очагов, характеризующихся лихенизацией, выраженной инфильтрацией и гиперкератотической реакцией, применяют мази, которые более глубоко проникают в кожу и, следовательно, обладают более выраженным рассасывающим действием. По сравнению с кремами они также создают более выраженный окклюзионный эффект. Средние дозы глюкокортикостероидов, рекомендуемые для аппликаций на различные участки тела в Британском национальном формуляре, представлены в таблице.

Таблица. Средние дозы кортикостероидов

|  |  |
| --- | --- |
| Мази и кремы, г\* | |
| Лицо и шея | 15-30 |
| Обе кисти рук | 15-30 |
| Волосистая часть головы | 15-30 |
| Обе руки | 30-60 |
| Обе ноги | 30-60 |
| Корпус тела | 100 |
| Мошонка и половые органы | 15-30 |

. Классификация топических кортикостероидов

Согласно Европейской классификации, в зависимости от фармакотерапевтической активности все топические кортикостероиды подразделяют на 4 группы:

. Слабые (гидрокортизона ацетат);

. Средней силы (преднизолон, предникарбат, флуокортолон, алклометазона дипропионат);

. Сильные (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, будесонид, мометазона фуорат, гидрокортизона бутират, дексаметазон, триамциналона ацетонид, метилпреднизолона ацетонат, флуметазона пивалат, флуцинолона ацетонид, флутиказона пропионат);

. Очень сильные (клобетазола пропионат, хальцинонид).

К сожалению, самые активные препараты потенциально наиболее опасны с точки зрения развития осложнений. Особенно нежелательно применение галогенизированных топических средств в детской практике.

Галогеносодержащие глюкокортикоиды - алклометазон (содержит хлор), клобетазол (содержит фтор), триамцинолон (содержит фтор), флутиказон (содержит фтор), флуметазон (содержит фтор), флуоцинолона ацетонид (содержит фтор), бетаметазон (содержит фтор), мометазон (содержит хлор) - не должны использоваться длительное время. Их следует назначать для купирования острого воспаления или для лечения «застарелых» инфильтратов, когда терапия менее сильными кортикостероидами не дает эффекта, после уменьшения воспалительной реакции желательно переходить на индифферентные средства. В течение всего курса лечения необходимо применять сильнодействующие негалогенизированные кортикостероиды (например, гидрокортизона бутират) или кортикостероидные мази, не содержащие галогенов, такие как гидрокортизон, метилпреднизолон, предникарбат, мазипредон. Следует избегать аппликаций высокоактивных топических кортикостероидов на лицо.

Для аппликаций на кожу лица и сгибательных поверхностей конечностей рекомендуют глюкокортикоиды со слабой активностью, например гидрокортизона ацетат в концентрации не выше 1% на период не более 4 недель.

В настоящее время на российском и белорусском фармацевтическом рынке, наряду с гидрокортизона ацетатом, имеется препарат гидрокортизона бутирата (латикорт).

Гидрокортизона бутират относится к негалогенизированным топическим кортикостероидам IV поколения, которые наиболее удачно сочетают в себе положительные свойства представителей предыдущих поколений. Эффективность гидрокортизона бутирата близка к таковой фторированных глюкокортикоидов, а с точки зрения благоприятного профиля безопасности он сопоставим с гидрокортизона ацетатом. Сродство к кортикостероидным рецепторам кожи гидрокортизона бутирата значительно превосходит таковое гидрокортизона ацетата. Поэтому по силе действия гидрокортизона бутират относится к сильной группе. В то же время особенности фармакокинетики препарата, а именно - быстрый метаболизм и элиминация из организма, сводят на минимум риск побочных реакций.

Препарат выпускается в трех лекарственных формах: лосьон, крем, мазь, - что позволяет использовать его при различных фазах воспалительного процесса (острая, подострая, хроническая). Латикорт можно применять при различных локализациях воспалительной реакции: лицо, шея, волосистая часть головы, туловище, конечности. Удобным для пациента является и способ применения латикорта, когда после недельного использования в виде аппликаций 2-3 раза в сутки он в последующем, до полного разрешения воспалительной реакции, используется в виде однократных ежедневных аппликаций.

Латикорт тормозит реакции гиперчувствительности, пролиферативные и экссудативные процессы, протекающие в соединительной ткани в очагах воспаления, уменьшает гиперемию, снижает температуру кожи. Он с успехом используется для лечения контактного, аллергического, себорейного, атопического дерматитов, псориаза (в том числе при локализации высыпаний на волосистой части головы), а также других дерматозов.

Высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость латикорта отмечены как у взрослых пациентов, так и у детей. В отличие от галогенизированных препаратов, он обладает относительно низкой системной биодоступностью, поэтому его можно накладывать на обширные участки воспаленной кожи. Вероятность развития системных побочных реакций при его применении очень низка. Однако следует помнить, что площадь нанесения препарата не должна превышать 20% поверхности кожного покрова. Минимален при использовании латикорта и риск местных побочных эффектов, в том числе при его нанесении на чувствительные участки кожного покрова (лицо, шея, грудь).

В исследовании, включавшем 96 больных в возрасте от 14 до 78 лет с различными стероид-чувствительными дерматозами, комплексная терапия с использованием латикорта позволяла достичь клинической ремиссии или значительного улучшения состояния у большей части больных. Побочных реакций не было отмечено ни у одного из наблюдавшихся пациентов, в том числе при применении препарата на кожу лица. Наилучшие результаты были получены у больных с аллергическим дерматитом и экземой.

Результаты проведенных исследований позволяют придти к заключению, что применение у больных с аллергодерматозами и атопическим дерматитом латикорта позволяет получить более выраженный клинический эффект и сократить сроки лечения примерно на 3-5 дней по сравнению с классическими формами местной терапии (примочки, присыпки, взбалтываемые взвеси, пасты и мази). Латикорт по степени выраженности терапевтического воздействия значительно превосходит не только препараты гидрокортизона ацетата и преднизолона для наружного применения, но и флуметазон.

Более того, латикорт имел преимущества и перед высокоактивными фторсодержащими топическими кортикостероидами. В связи с риском возникновения побочных реакций последние обычно наносились на ограниченные участки пораженной кожи, поэтому при их применении стойкое разрешение всех исходно имевшихся патологических элементов нередко происходило в более поздние сроки, чем у больных, получавших местную терапию латикортом. Необходимо также подчеркнуть, что фторсодержащие кортикостероиды не использовались при локализации очагов поражения на «проблемных» участках кожи: лицо, область половых органов и крупные складки. Исследователи пришли к выводу, что латикорт существенно расширяет возможности лечения аллергодерматозов и атопического дерматита и благодаря выгодному соотношению эффективность/безопасность может рассматриваться при этих заболеваниях в качестве препарата выбора.

К достоинствам современных топических кортикостероидов относится и их хорошая совместимость с атимикробными, антибактериальными и антимикотическими препаратами. Это расширяет показания к применению топических кортикостероидов в дерматологической практике и позволяет использовать их при различных дерматозах, осложненных пиококковой или микотической инфекцией.

. Побочные эффекты топических кортикостероидов

Арсенал топических кортикостероидов постоянно расширяется. При разработке новых препаратов в течение многих лет основной целью было повышение специфической, прежде всего противовоспалительной, активности и, следовательно, терапевтической эффективности. Появились эстерифицированные и топические кортикостероиды, противовоспалительная активность которых на несколько порядков превышала таковую естественного гидрокортизона. Однако с увеличением активности этих лекарственных средств возрастали частота и степень выраженности их нежелательных побочных эффектов, особенно при длительном использовании, поэтому разработчики наиболее новых препаратов IV поколения ставили перед собой задачу повышения безопасности при сохранении сопоставимой активности с препаратами III поколения - галогенизированными кортикостероидами.

Несмотря на то, что топические кортикостероиды отличаются от системных значительно большей безопасностью, они также способны вызывать многочисленные побочные эффекты. Частота и выраженность этих эффектов сопряжены с силой противовоспалительного действия. Глюкокортикоиды со слабой и умеренной активностью вызывают побочные эффекты значительно реже, чем препараты более мощного действия. Топические кортикостероиды с высокой активностью следует применять под тщательным мониторингом, так как при всасывании с обширных участков кожи они могут вызывать угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и синдром Иценко-Кушинга. Частота развития этих побочных эффектов зависит от локализации поражений и продолжительности лечения. Максимальное всасывание топических кортикостероидов наблюдается на участках с тонкой кожей, влажных и опрелых поверхностях.

К местным побочным эффектам топических кортикостероидов относятся, прежде всего, атрофия эпидермиса и дермы, эритема и телеангиоэктазии, стрии (линии растяжения кожи), пурпурозные высыпания, гипертрихоз, угревидная сыпь. Их развитие обусловлено торможением пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, а также подавлением под влиянием кортикостероидов пролиферативной активности кератиноцитов и фибробластов. Истончение кожи (особенно на лице и сгибательных поверхностях рук) может восстановиться через некоторое время после прекращения лечения, однако структура кожи восстанавливается не всегда. Атрофические стрии и телеангиэктазии носят, как правило, необратимый характер.

Системные осложнения топических кортикостероидов, помимо выше указанных синдрома Кушинга и гипокортицизма, проявляются стероидным диабетом, артериальной гипертензией, катарактой, глаукомой, пиодермией, микотической инфекцией. Развитие системных осложнений связано с попаданием кортикостероидов в кровяное русло, где они связываются с белком - транскортином. Концентрация свободной (активной) фракции у препаратов с высокой степенью связывания с транскортином по сравнению с препаратами с низкой степенью связывания меньше, поэтому их побочные эффекты обычно менее выражены. Кроме того, степень выраженности побочных эффектов зависит от скорости метаболизма препарата. При снижении скорости метаболизма риск развития побочных эффектов возрастает.

. Применение кортикостероидов при атопическом дерматите

Атопический дерматит - заболевание кожи, характеризующееся выраженным зудом, хроническим рецидивирующим течением, преобладанием в клинической картине уртикарных и папулезных элементов в сочетании с признаками атопии. Под атопией понимают наследственную предрасположенность к аллергическим реакциям в ответ на сенсибилизацию определенными антигенами.

Атопический дерматит - одно из наиболее распространенных детских заболеваний. Однако взрослое население также страдает этой болезнью. По данным разных авторов заболеваемость колеблется от 6 до 15 случаев на 1000 населения. Эта болезнь оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов.

Среди всего многообразия средств для наружной терапии кортикостероидные препараты сегодня являются наиболее востребованными в силу быстроты развития и активности противовоспалительного действия. Им отдают предпочтение и врачи общей практики (терапевты и педиатры) при первичном выявлении патологических высыпаний на коже у своих пациентов, и дерматологи. С уверенностью можно сказать, что топические кортикостероиды являются самыми часто назначаемыми препаратами для пациентов с дерматозами. Включение топических кортикостероидов в терапию у детей при атопическом дерматите должно носить характер «скорой помощи», когда необходим молниеносный эффект. Только они незамедлительно проявляют интенсивное противовоспалительное действие, позволяя быстро справиться с зудом и воспалением. При этом кортикостероидный препарат имеет смысл использовать до полного подавления острой воспалительной реакции, с последующим переходом на негормональные средства. Необходимость в подобного рода терапии возникает при обострении процесса, спровоцированного различными погрешностями в диете или после перенесенного ребенком медикаментозного лечения простудного заболевания.

Способ применения активного ингредиента может оказывать влияние на эффективность активного ингредиента. Мази активнее кремов, но создают ощущение засаленности. При этом мази не стоит наносить на открытые участки тела или участки с обильным потоотделением. Кремы же могут содержать консерванты, которые могут потенцировать контактный дерматит. Поэтому для эффективной терапии очень важно подобрать подходящий местный кортикостероид.

Среди местных кортикостероидов на себя обращают особое внимание кремы и мази на основе мометазона фуроата. Препараты на их основе относятся к негалогенизированным кортикостероидным препаратам пролонгированного действия. Клинически доказано, что благодаря этому свойству их применение безопасно и эффективно для детей младшего возраста. Эти препараты способны эффективно ингибировать все фазы воспалительного процесса. Они понижают чувствительность тканевых рецепторов к медиаторам воспаления, блокируют адгезию и миграцию лейкоцитов, уменьшают расширение капилляров, активацию системы комплемента, свертывания крови. Препараты на основе мометазона фуроата также тормозят альтернативную фазу воспаления, т.к. замедляют высвобождение лизосомальных ферментов с протеолитической активностью вследствие стабилизации мембраны лизосом.

. Противопоказания к терапии кортикостероидными препаратами

Применение наружных кортикостероидных препаратов противопоказано при любых инфекционных заболеваниях (бактериальном, вирусном, микотическом воспалении) за исключением сочетанных процессов, при которых на определенном этапе могут быть применены комбинированные препараты, включающие в свой состав наряду с кортикостероидным противоинфекционный компонент.

Нельзя применять наружные кортикостероидные средства на раны и язвы в связи с их угнетающим воздействием на процессы энителизации и рубцевания и риском присоединения вторичной инфекции.

Не рекомендуется применение кортикостероидных препаратов на кожу лица (за исключением случаев, когда вред, наносимый заболеванием, превышает риск развития указанных осложнений). В случае применения локальных кортикостероидов на кожу лица необходимо ограничиться очень коротким курсом (не более 7-14 дней), наносить препарат поверхностными штриховыми движениями, отдавать предпочтение негалогенизированным средствам. Кортикостероидные препараты абсолютно противопоказаны при угревой болезни, розовых угрях, периоральном дерматите.

Не рекомендуется длительное применение больших количеств наружных кортикостероидных средств на значительные площади, в складки для исключения резорбтивного действия и привыкания. В случае применения в складки значительно увеличивается и риск развития инфекционных осложнений. Существует мнение, что оптимальный срок непрерывного применения наружных кортикостероидных средств составляет 14 дней. Имеются сведения, что, не опасаясь развития общих явлений, ежедневно на пораженную кожу можно наносить не более 25 г 1% гидрокортизоновой мази, 8 г 0,1% триамцинолоновой, 2,5 г 0,05% дексаметазо-новой и 20 г «Ультралана» (Прорвич А.В., 1971). Рекомендуется избегать окклюзионных повязок или применять их только на ограниченные очаги (описаны случаи некроза кожи при нанесении кортикостероидных средств под окклюзионную повязку).

Применение наружных кортикостероидных средств детям допускается лишь при наличии строгих показаний на ограниченные участки, не более 1-1,5 недели непрерывно. Препарат наносится поверхностными штриховыми движениями. Имеются сведения о подавлении функции коры надпочечников у детей грудного возраста при очень длительном применении локальных кортикостероидных средств, чаще при использовании фторированных препаратов. Однако отмечается, что функция коры надпочечников восстанавливается после прекращения лечения

Необходимо учесть, что широко применяемые памперсы и обычные пеленки могут сыграть роль окклюзионных повязок и способствовать развитию осложнений.

Беременность и лактация являются относительным противопоказанием для применения наружных кортикостероидных средств. В каждом конкретном случае риск развития осложнений не должен превышать последствий отрицательного воздействия болезни. При назначении локальных кортикостероидов беременной необходимо строго учесть все ограничения.

топический кортикостероид дерматит

Выводы

Таким образом, топические кортикостероиды - это мощные средства для лечения самых разных дерматозов. Внедрение в медицинскую практику местных глюкокортикоидов расширило терапевтические возможности и значительно повысило эффективность проводимого лечения. Однако использование топических кортикостероидов должно быть строго индивидуальным. Выбор препаратов и лекарственных форм должен осуществляться с учетом возраста, клинической формы дерматоза, площади и степени воспалительной реакции. При выборе конкретного препарата следует ориентироваться не только на его эффективность, но и на переносимость. Также необходимо подобрать лекарственную форму, адекватную степени воспаления (мокнутие, острое или хроническое воспаление). При влажных мокнущих поражениях обычно применяют кремы на водной основе. В случае сухих, лишаеподобных, шелушащихся поражений или при необходимости окклюзии предпочтение отдают мазям. Правильный выбор и рациональное применение топических кортикостероидов позволяет значительно повысить безопасность терапии, снизить и даже полностью избежать побочных явлений при использовании этих мощных терапевтических средств.

Список использованной литературы

1. Грецкий В.М., Константинов А.В., Малова И.Д. Гормоны в наружной терапии дерматозов.- М.: Медицина, 1981.- 184 с.

. Калюжная Л.Д. Средства наружной терапии атопического дерматита и требования к ним // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.- 2002.- № 1.- С. 30-32.

. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Світовий досвід застосування «Елокому» в дерматологічній практиці // Укр.журн. дерматол., венерол., косметол.- 2006.- № 2.-С. 51-53.

. Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов // Журн. дерматол. и венерол.- 2000.- № 1 (9).- С. 95-99.

. Кутасевич Я.Ф., Маштакова І.О., Савенкова В.В. Сучасні підходи до застосування препаратів зовнішньої дії, що містять глюкокортикоїди: Метод. рекомендації.- Х., 2000.- 14 с.

. Мавров И.И., Рогожин Б.А. Основы наружной терапии в дерматологии: Уч..метод. пособие для врачей курсантов.- Х., 1994.

. Проценко Т.В. Дифференцированный подход к наружной терапии и уходу за кожей больных атопическим дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.-2007.- № 2.- С. 8-11.

. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Под ред. Н.Г. Короткого.- Тверь: Губернская медицина, 2001.- 528 с.

. Шахтмейстер И.Я., Шварц Г.Я. Новые лекарственные препараты в дерматологии.- М., 1995.- 65 с.

. Якимова Т.П., Кутасевич Я.Ф., Савенкова В.В. Морфологическое обоснование подходов к лечению топическими стероидами / Тез. доклад. VIII Всеросс. съезда дерматовенерологов.- М., 2001.- С. 180-181.