

ПРОГРЕСС В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Чл.-корр. РАМН Н.Л. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский государственный медицинский университет, Москва,
Российская Федерация*

Рассмотрены механизмы реализации фармакологической активности глюкокортикоидов и роль их фармакокинетики в соотношении терапевтическая эффективность/риск развития побочных эффектов при местном применении в дерматологии. Описана эволюция создания препаратов с высокой терапевтической эффективностью и незначительной токсичностью.

Действие глюкокортикоидов (ГК) многообразно, они являются противовоспалительными, а в более высоких дозах — иммуносупрессивными средствами. Чтобы уменьшить наблюдающиеся в ряде случаев неблагоприятные системные эффекты ГК, были разработаны препараты для местного применения. В частности, в настоящее время топические кортикостероиды стали незаменимым средством для лечения воспалительных и аллергических заболеваний кожи. Первым препаратом этой группы был естественный стероид гидрокортизон (Sulzberger, Witten, 1952), который оказался безопасным, но недостаточно эффективным, особенно при тяжелых и хронических воспалительных процессах. В 70-е годы были созданы более активные галогенизированные стероиды, обладающие сильным и очень сильным противовоспалительным эффектом. Однако параллельно с возрастанием активности увеличилась частота и выраженность местных и системных побочных эффектов галогенизированных стероидов. В эти годы были получены новые данные о механизмах действия и биотранспорта стероидов, которые стали фундаментальной базой поиска новых, более безопасных, но достаточно активных препаратов топических стероидов [1].

Было показано, что для реализации фармакологической активности ГК должен взаимодействовать с мембранными и специфическими цитоплазматическими рецепторами, образуя комплекс, проникающий в ядро клетки и регулирующий 10–20% генома компетентных клеток путем изменения процессов транскрипции. Механизм первичного действия их начинается с прохождения через мембрану клетки, связывания со специфическими цитоплазматическими рецепторами и проникновения образовавшегося комплекса в ядро клетки, где он депрессирует гены, регулирующие все виды обмена, метаболизм биологически активных веществ, в том числе клеток воспаления. Наличие внутриклеточных рецепторов и опосредованность действия ГК через синтез ДНК объясняет значительно большую длительность их биологического действия. Механизм неспецифического противовоспалительного действия ГК заключается в стабилизации лизосомальных и клеточных мембран органелл, предотвращении выделения цитотоксических ферментов, уменьшении экссудации лейкоцитов, тучных клеток, уменьшении концентрации отечной

жидкости и сывороточных белков в воспаленной ткани, торможении перекисного окисления липидов, торможения деления фибробластов.

Топические стероиды взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами клеток кожи. Такие рецепторы имеются на лимфоцитах, тучных клетках, моноцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах и других клетках, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях. ГК стимулируют синтез мРНК, которая индуцирует образование белков (например, липокортина), опосредующих различные, в том числе противовоспалительные, клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А₂, подавляя высвобождение арахидоновой кислоты и синтез эндоперекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления и аллергии. Противоаллергический эффект развивается также в результате торможения высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления развития лимфоидной и соединительной ткани, снижения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма. Кроме того, ГК тормозят высвобождение интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерферона гамма из лимфоцитов и макрофагов, уменьшают уровень гиалуроновой кислоты, стабилизируют клеточные мембраны и мембраны органелл (особенно лизосомальных), уменьшая проницаемость капилляров [2–4].

В отличие от цитостатиков иммунодепрессивные свойства не связаны с цитостатическим действием, а являются суммарным результатом подавления разных этапов иммуногенеза: миграции стволовых клеток (костного мозга), миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Тормозя миграцию клеток в очаг воспаления, блокируя синтез и выделение медиаторов воспаления, тормозя пролиферацию клеток и синтез белков в очаге воспаления, ГК вызывают следующие эффекты:

противовоспалительный — кортикостероиды устраняют экссудацию, отек, зуд, вызывают вазоконстрикцию в месте применения, эффективны при остром, хроническом, а также аллергическом (иммунном) воспалении;

антимитотический — кортикостероиды тормозят пролиферацию кератиноцитов и фибробластов и синтез коллагена.

Приведенные сведения о многофакторности и комплексности противовоспалительных и противоаллергических эффектов ГК свидетельствуют о том, что никакие иные противовоспалительные средства, действующие на отдельные компоненты воспалительной реакции или блокирующие некоторые рецепторы медиаторов воспаления (например, антигистаминные средства или антагонисты лейкотриеновых рецепторов), несопоставимы с ГК по своей эффективности. Применение последних оправдано лишь при развитии резистентности к ГК.

Ранее считали, что противовоспалительный, противоаллергический, десенсибилизирующий, противовосековый, антитоксический и иммунодепрессивный эффекты реализуются через один рецептор и потому неотделимы друг от друга. Однако продолжающееся интенсивное изучение молекулярных механизмов действия ГК позволило обнаружить подтипы рецепторов ГК — изоформы и . Так как для проявления генотропной активности ГК необходима димеризация рецепторов, ясно, что возможно образование трех вариантов димеров и от их соотношения в различных клетках может зависеть степень развития глюкокортикоидного эффекта в той или иной ткани. Установлено, что от характера димеризации, даунрегуляции -изоформы рецептора и репрессии фактора транскрипции NF- κ B зависит как величина терапевтического ответа на ГК, так и развитие резистентности к ним. Было показано, что фторированные стероиды быстрее образуют димеры рецепторов ГК и быстрее вызывают апоптоз некоторых клеток, например клеток гипоталамуса, что приводит к развитию зависимости к ГК, а производные преднизолона стимулируют образование как димеров рецепторов ГК, так и их гетеродимеров с митоген-активирующими рецепторами, способствуя развитию более мягких, физиологических эффектов регуляции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники или пролиферации клеток эпидермиса.

Силу противовоспалительного действия топических кортикостероидов определяют следующие факторы.

Внутренняя активность, т.е. способность молекулы стероида связываться и активировать глюкокортикоидный рецептор. Следующие модификации молекулы гидрокортизона повышают внутреннюю активность:

- введение двойной связи между C1 и C2 стероидного кольца;
- добавление галогена (фтора или хлора) в позиции 6 и/или 9;
- добавление метильной группы CH_3 в положении 6 (как у метилпреднизолона);
- этерификация по C17.

Концентрация стероида в очаге воспаления. Способность топического стероида проникать в кожу зависит от таких факторов:

1. Липофильности молекулы, с ее увеличением повышается проникновение стероидов через фосфолипидные слои эпидермиса в дерму; липофильность

возрастает при этерификации молекулы стероида по C17 и C21.

2. Лекарственной основы.

3. Состояния рогового слоя, который является основным барьером и резервуаром для топических стероидов; поступление стероидов в глубокие слои кожи увеличивается:

при удалении рогового слоя (в клинических условиях такая ситуация наблюдается при повреждении эпидермиса в результате различных заболеваний);

на участках кожи с тонким роговым слоем (лицо, голова, подмышечные и паховые области);

у детей и пожилых людей.

4. Способа нанесения. Окклюзионная повязка и «естественная окклюзия» в складках кожи увеличивают поступление стероида в глубь кожи.

Для топических стероидов важно, чтобы при нанесении на кожу они могли проникнуть через ее роговой слой и затем эффективно взаимодействовать с клеточными рецепторами для ГК, а затем, медленно проникая в кровоток, прочно связываться с транспортными белками крови, которые переносят их в печень для инактивации. При этом низкая свободная концентрация топического стероида в крови предотвратит развитие системного эффекта.

Местные побочные эффекты. Атрофия кожи, стрии и телеангиэктазии являются следствием антимитотического действия стероидов, которое наиболее выражено у галогенизированных препаратов. Риск развития местных побочных эффектов увеличивается при длительном использовании топических кортикостероидов.

Системные побочные эффекты. Кортикостероиды могут всасываться в системный кровоток через кожу, особенно поврежденную вследствие заболевания. В таких случаях возможно возникновение системных побочных эффектов. Обычно в кровь попадают очень незначительные количества стероида, которые не могут вызвать таких побочных эффектов, как остеопороз, кушингоидный синдром, или замедление роста у детей. Однако даже малые количества стероидов при попадании в системный кровоток могут подавлять систему гипоталамус–гипофиз–надпочечники, что проявляется снижением выработки эндогенного кортизола. Это особенно актуально при длительном использовании топических стероидов, а также у детей, поскольку у них кожа более тонкая (что облегчает всасывание стероида) и выше соотношение поверхность/масса тела.

Риск системного действия зависит от количества стероида, всосавшегося из кожи в кровь, и времени, в течение которого активный (свободный от связи с белками плазмы) препарат циркулирует в крови.

Максимально безопасным является стероид, который мало всасывается из кожи в кровь; циркулирует в крови преимущественно в неактивной (связанной с транскортином) форме; быстро инактивируется (путем глюкуронидизации в печени) и быстро выводится из организма. Галогенизированные стероиды медленно метаболизируются, плохо связываются с транспортным белком транскортином и медленно выводятся. Период полувыведения галогенизированных

препаратов в 2–3 раза больше, чем у естественного гидрокортизона. Поэтому даже при малом всасывании через кожу галогенизированные стероиды могут оказывать системные эффекты, поскольку в крови может длительно циркулировать активный препарат в свободной (не связанной с транскортином) форме.

На основе этих фундаментальных данных был проведен направленный поиск топических кортикостероидов с улучшенным соотношением польза–риск, которые были бы так же эффективны, как галогенизированные, но при этом более безопасны. В 90-е годы были созданы препараты нового поколения — «диссоциированные» кортикостероиды, для которых характерна высокая местная противовоспалительная активность при малом системном эффекте. Наиболее оптимальным соотношением между терапевтическими и побочными эффектами оказалось у топического стероида метилпреднизолон ацепоната, который применяется в клинической практике с 1994 г. [5].

Метилпреднизолон ацепонат (МПА) обладает уникальными фармакокинетическими свойствами благодаря наличию коротких боковых цепей углеводов в положениях С17 и С21. МПА имеет высокую липофильность и хорошо проникает в кожу к очагу воспаления, где создается высокая его концентрация. Это является необходимым условием высокой эффективности. Показано, что оптимальное проникновение через фосфолипидные слои эпидермиса в дерму обеспечивается при коэффициенте липофильности (коэффициент распределения октанол/вода) 2000–3000. Липофильность МПА значительно выше, чем у гидрокортизона и его производных, и находится в оптимальных пределах (коэффициент распределения октанол/вода — 2500).

В коже МПА гидролизуется эстеразами по положению С21, в результате чего образуется высокоактивный метилпреднизолон-17-пропионат (МПП), который затем частично метаболизируется в 21-МПП и метилпреднизолон. Сродство 17-МПП к внутриклеточным глюкокортикоидным рецепторам больше, чем у МПА и гидрокортизона, соответственно в 2,4 и 6,1 раза. Кроме того, процесс биоактивации в пораженной или воспаленной коже протекает активнее, чем в здоровой, поскольку эстеразная активность в очаге воспаления повышается.

17-МПП абсорбируется в кровь лишь в незначительных количествах и быстро инактивируется путем глюкуронидизации. Отсутствие активного препарата в циркуляторном русле минимизирует риск возникновения нежелательного системного действия. Исследования на животных и здоровых добровольцах показали, что, несмотря на то что МПА не содержит атомов галогенов, он относится к сильным топическим кортикостероидам. В экспериментах на животных (модель отека уха у крыс и оксазолонный тест у мышей) эффект МПА был сравним с эффектом очень сильного галогенизированного кортикостероида клобетазола-17-пропионата и превышал эффект негалогенизированного кортикостероида средней силы гидрокортизона-17-бутирата. С помощью измерения толщины кожи у крыс было показано, что после

ежедневного нанесения 10 мл раствора МПА, гидрокортизона-17-бутирата или клобетазола-17-пропионата на 1 см² кожи в течение 43 дней толщина кожи уменьшалась на 40, 37 и 84% соответственно. Таким образом, атрофогенный потенциал МПА был таким же, как у более слабого по противовоспалительному эффекту гидрокортизона-17-бутирата, и значительно ниже, чем у клобетазола-17-пропионата, который обладает такой же, как МПА, противовоспалительной активностью.

Эффективность и переносимость МПА в формах крема, мази и жирной мази были исследованы более чем у 3000 больных с различными зудящими или экзематозными дерматозами, в число которых, в частности, входили: контактный дерматит, дисгидроическая экзема, иритартная экзема, нумулярная (микробаня) экзема, себорейная экзема, атопический дерматит, экзема у детей

Эти исследования продемонстрировали высокую эффективность МПА при лечении различных форм экзем, в том числе атопического дерматита, у взрослых и детей, сопоставимую с эффектом галогенизированных препаратов. При этом применение данного препарата связано с меньшим риском возникновения атрофии и телеангиэктазий по сравнению с некоторыми другими стероидами той же эффективности (например, мометазана фууроатом). МПА не вызывает клинически значимого снижения уровня кортизола в плазме крови, чем обусловлено отсутствие у него системных побочных эффектов. При длительном его применении (до 4 нед у детей и до 12 нед у взрослых) у пациентов с хроническими формами экзем также выявлена очень хорошая переносимость.

Весьма перспективным оказалось применение МПА у детей, у которых около 50–75% аллергических заболеваний составляет атопический дерматит. Для этого заболевания характерно раннее начало и быстрое развитие хронических форм. Дети особенно нуждаются в быстром устранении болезненных симптомов, в первую очередь зуда, поскольку расчесывание вызывает усиление и хронизацию воспалительного процесса. С другой стороны, вопросы безопасности кортикостероидной терапии, особенно системной, требуют при лечении детей еще большего внимания, чем при лечении взрослых. У детей существует больший риск угнетения системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники из-за тонкой кожи и небольшой массы тела. Многие сильные галогенизированные стероиды достаточно хорошо абсорбируются через кожу, и из-за медленного метаболизма их концентрации в крови могут оказаться достаточными для подавления функции надпочечников.

При изучении эффективности крема, мази и жирной мази МПА в сравнительных мультицентровых исследованиях у 558 детей в возрасте от 4 мес до 14 лет, страдающих средней тяжести или тяжелым атопическим дерматитом, было показано, что полное выздоровление или значительное улучшение наступило у 95% детей, получавших лечение данным препаратом. Переносимость МПА была отличной у 98% детей [5]. К тому же при применении 1 раз в день он был так же эффективен, как сильные фторированные кортико-

стероиды бетаметазона-17-валерат или предникарбат при применении 2 раза в день [6].

Эффективность эмульсии МПА была изучена в сравнительном исследовании с лосьоном гидрокортизона-17-бутирата у 145 детей в возрасте от 4 мес до 14 лет с различными формами острых экзем, включая атопический дерматит (длительность терапии до 2 нед). Полное выздоровление или значительное улучшение было достигнуто у 88,9% больных при применении МПА 1 раз в день и у 93,2% при применении гидрокортизона-17-бутирата 2 раза в день (различия статистически недостоверны). Врачи, проводившие исследования, подчеркивали, что при лечении детей с атопическим дерматитом предпочтение

следует отдавать таким лекарственным формам, как крем и эмульсия, поскольку из-за теплового окклюзионного эффекта жирной мази может усиливаться зуд, что крайне нежелательно. Кроме того, использование крема и эмульсии сопряжено с меньшим риском возникновения нежелательного системного действия, что очень важно для детей [7].

Таким образом, развитие химии эфиров производных метилпреднизолона позволило создать топический препарат в различных лекарственных формах (адвантан, крем, мазь, жирная мазь, эмульсия), которые можно с успехом применять для лечения различных типов воспалительных заболеваний кожи у взрослых и детей.

Литература

1. Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis / T.C. Roos, S. Geuer, S. Roos, H. Brost // *Drugs*.— 2004; 64/23: 2639–2666.
2. Ott H., Hoeger P. Treatment of atopical eczema in childhood // *Pediatr. Prax.*— 2004; 65/3: 445–458.
3. Isaksson M. Corticosteroids // *Dermatol. Therapy*.— 2004; 17/4: 314–320.
4. Gutermuth J., Engst R., Ring J. Glucocorticoids: New evaluation of a standard // *Akt. Dermatol.*— 2003; 29/8–9: 317–326.
5. Cahill J., Nixon R. Allergic contact dermatitis to methylprednisolone aceponate in a topical corticosteroid // *Austr. J. of Dermatol.*— 2004; 45 (3): 192–193.
6. Topical dermatological therapy with glucocorticoids — Therapeutic index / T.A. Luger, K.D. Loske, P. Elsner et al. // *J. of the German Soc. of Dermatol.*—2004; 2, 7: 629–634.
7. Niedner R., Zaumseil R.P. Advantan milk/cream/ointment in children with atopic eczema and other dermatoses — An observational study in 558 children // *Akt. Dermatol.*— 2004; 30/6: 200–203.

Поступила 06.05.2005

PROGRESS IN CREATING TONIC GLUCOCORTICOID FOR DERMATOLOGY USE

N.L. Shimanovsky

Summary

The mechanism of implementation of pharmacological activity of glucocorticoids and the role of their pharmacokinetics in therapeutic efficacy/side-effect risk ratio at local administration in dermatology are featured. Evolution of the drugs with a high therapeutic effect and insignificant toxicity is described.