

## КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ДЕРМАТОЛОГИИ

**Сирачев Камиль Ильдарович**

студент ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, РФ, г. Уфа

**Аннотация.** С момента своего появления местные кортикостероиды стали незаменимыми при лечении различных дерматозов. Гидрокортизон был первым соединением. Были обнаружены модификации в основной структуре, вызывающие активность *in vivo*, в дальнейшем, были обнаружены различные активные соединения для местного действия. Для оценки активности местных кортикостероидов используются различные другие методы. Кортикостероиды для местного применения классифицируются на основе активности и действия этих молекул. Обсуждались механизм действия на клеточном уровне и показания к местному применению кортикостероидов. Различные побочные эффекты часто служат для расширения их применения. Тахифилаксия и контактная аллергия - потенциальные проблемы в клинической практике. Доступны более новые соединения с улучшенным соотношением риска и пользы.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидные рецепторы, гидрокортизон, стероидофобия, тахифилаксия, местные кортикостероиды.

**Вступление.** Кортикостероиды для местного применения действуют в первую очередь путем связывания с элементами ответа глюкокортикоидов в ДНК хозяина. Они эффективны при ряде дерматозов. Дерматотерапия всегда была сочетанием искусства и науки. Однако наука была рудиментарной и смешивалась с эмпиризмом и опытом. Многие современные дерматологические методы лечения развивались по счастливой случайности. Современная эра дерматотерапии началась с появления местных кортикостероидов. С тех пор эти агенты стали широко использоваться, как правило, с замечательными, но часто временными результатами.

**История.** Kendall et al. (1948) выделили различные соединения из надпочечников крупного рогатого скота и обозначили их алфавитами от А до F. Среди этих соединений Е (кортизон) и F (гидрокортизон) было обнаружено, что они эффективны для людей. [1] В 1952 году Сульцбергер и Виттен сообщили об эффективности местного применяемого соединения F (гидрокортизона) при некоторых дерматозах, что стало важной вехой в дерматотерапии. [2] Кроме того, было обнаружено, что местное соединение Е (кортизон) не имеет значительной ценности при лечении кожных заболеваний. [1]

**Структура.** Гидрокортизон - это естественный глюкокортикоид, полученный из коры надпочечников. Его основная структура составляет основу большинства актуальных молекул кортикостероидов. Он проявлял гораздо более высокую противовоспалительную активность при местном применении, чем исходное соединение, кортизон. Таким образом была начата разработка различных топических кортикостероидных соединений. [3]

Гидрокортизон состоит из 21 атома углерода, составляющих ядро циклопентано-пергидрофенантрена, и 17,21-дигидрокси (ОН) -20-кето (О) боковой цепи. Эта боковая цепь имеет решающее значение для глюкокортикоидного эффекта. [4] 4 кольца в структуре

обозначены от А до D. Гидроксильная (ОН) группа у С 11, двойная связь у С 4, 5 и кетонный фрагмент в С 3 также важны для активности глюкокортикоидов. Это основная структура, из которой происходят все остальные молекулы кортикостероидов для местного применения. [5]

Фторирование по атомам С6 и С9 этой молекулы увеличивает эффективность, в то время как добавление ацетонидной группы увеличивает проницаемость и чрескожное всасывание. [3] Галогенирование в положениях С9 или С6 увеличивает эффективность стероида, в то время как одновременное галогенирование по обоим атомам углерода показывает наивысшую эффективность. [3], [6] Местные агенты, такие как триамцинолон и бетаметазон, обладают двойной связью в положениях С1 – С2 с повышенной активностью глюкокортикоидов и снижением скорости метаболизма. [3]

Внутренняя сила местных кортикостероидов может быть усилена этерификацией и галогенированием.[6] Кортикостероиды для местного применения можно классифицировать как неэфирные, моноэфиры и диэфиры на основе этерификации, включая галогенированные и негалогенированные соединения в каждом классе.[5] Этерификация проводится по 17- и 21-С положениям. [6] Это увеличивает липофильность, и диэфиры 17–21 достигают лучшей проницаемости через кожу.[6] Этерификация ацетатом дополнительно улучшает это свойство.[3] Галогенирование придает соединению более высокие минералокортикоидные свойства, включая антипролиферативный эффект; это может использоваться в качестве таргетной терапии при таких состояниях, как псориаз и хроническая лихенифицированная экзема. [6]

## Метаболизм

Внутриэпидермальная деэтерификация - один из основных механизмов метаболизма местных кортикостероидов. Ранее это считалось объяснением тахифилаксии, наблюдаемой при применении местных стероидов, но впоследствии было опровергнуто [7]. Биотрансформацию местных кортикостероидов в коже можно выгодно модулировать для повышения эффективности. [6] Галогенирование придает устойчивость к деэтерификации, продлевая активное состояние соединения (например, клобетазола). Составы с повышенным сродством к внутриклеточным рецепторам кортикостероидов (например, метилпреднизолона ацепонат) обладают более высокой эффективностью.

## Оценка потенции

Анализ сосудосуживающих средств человека (McKenzie and Stoughton) - один из наиболее часто используемых методов оценки эффективности местных кортикостероидов. [8] Он измеряет степень видимого побледнения, вызванного различными разведениями местных кортикостероидов, нанесенных на кожу человека. Это хорошо коррелирует с клинической эффективностью и исходом и, таким образом, составляет основу существующей системы классификации местных кортикостероидов. Биоанализ на псориаз малых бляшек Дюма и Шольца представляет собой модификацию сосудосуживающего анализа и измеряет противовоспалительную активность местных кортикостероидов. [9] Другими обычно используемыми показателями противовоспалительных свойств являются анализ инволюции тимуса крысы и анализ против гранулемы. Анализ фибробластов - это мера атрофогенности. [10] Биологический анализ гистамина булавкой, впервые разработанный Редди и Сингхом [11], представляет собой простую и надежную процедуру для оценки эффективности кортикостероидов. Несмотря на то, что это неклинический анализ, механизм анализа похож на механизмы, участвующие в различных дерматозах, что улучшает его применимость.

## Транспортные средства доставки

Доступны несколько составов кортикостероидов для местного применения, включая мази, кремы, гели, лосьоны, растворы и новые составы, такие как шампуни и пены. На выбор рецептуры для отдельных пациентов влияет множество факторов. [12], [13] Мази обладают более высокой проницаемостью и полезны для утолщенной кожи ладоней и подошв, а также на коже с лишайниками. Они относительно жирные и грязные в использовании. Кремы менее жирные и больше подходят для влажных и мокнущих участков кожи. Гели нежирные, неплотные и могут вызывать местное покалывание и раздражение. Они полезны для

волосатых участков и лица, так как оставляют меньше следов. Лосьоны легко растекаются и полезны для больших поверхностей, волосатых участков и изгибов кожи. Растворы представляют собой составы на спиртовой основе, которые также полезны для волосатых и опрелостей. Пены - более новые составы. Это жидкости под давлением, заполненные пропеллентом, которые при срабатывании образуют жидкий / полутвердый продукт [13]. Они не беспокоят и полезны в основном для кожи головы. Также доступны шампуни для ухода за кожей головы.

Носители и составы играют очень важную роль в определении эффективности местных кортикостероидов [3]. Флуоцинонид, когда он был впервые разработан, показал превосходную активность в биологических тестах. Однако когда его вводили в состав стандартных кремов и носителей, он не демонстрировал такой же активности. Используемое в настоящее время транспортное средство преодолело эту трудность, достигнув своей категории активности II. [3]

#### Механизм действия

Кортикостероиды для местного применения обладают биологическим действием, связываясь с рецептором глюкокортикоидов. Рецептор является цитоплазматическим в несвязанном состоянии и перемещается в ядро после связывания глюкокортикоидов. [14] Связывание с элементами ответа глюкокортикоидов в ДНК хозяина представляет собой наиболее важный путь для большинства действий глюкокортикоидов.

#### Побочные эффекты

Различные побочные эффекты, возникающие из-за местных кортикостероидов, были широко опубликованы в литературе. Их можно в целом разделить на местные и системные побочные эффекты. Непосредственные эффекты включают жжение и раздражение. Воздействие на эпидермис включает атрофию, гипо / гиперпигментацию, светочувствительность, потерю кожного барьера и преждевременное старение. Местные стероиды также отрицательно влияют на кожные функции, такие как заживление ран и образование коллагена, что приводит к телеангиэктазиям, изъязвлениям, замедленному заживлению ран, растяжкам, пурпуре Бейтмана, легким синякам и звездчатым рубцам. Вызванные стероидами прыщи, розацеа, гипертрихоз и алопеция являются известными побочными эффектами. Стероиды также повышают восприимчивость к инфекциям [13], [5], что приводит к измененным проявлениям, таким как чесотка инкогнито / покрытая коркой чесотка, кандидоз, микоз, инкогнито, герпес инкогнито, импетиго инкогнито и демодидиоз. Стероиды также могут вызывать аллергический контактный дерматит, периоральный дерматит, контактную крапивницу и младенческую гранулему ягодичной кишки. На практике часто наблюдаются розацеа и акне, вызванные местными стероидами.

Отмена стероидов часто приводит к повторным обострениям псориаза, пустулезного псориаза, реактивации саркомы Капоши и вторичной эритемы лица. Поврежденная местными стероидами кожа лица - это недавно описанная сущность, связанная со злоупотреблением местными кортикостероидами. [13] В литературе сообщалось о стероидной зависимости, синдроме красного жжения кожи и косметическом статусе. Системные побочные эффекты местных стероидов включают подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, впервые возникший сахарный диабет / гипергликемию, ятрогенный синдром Кушинга, минералокортикоидные эффекты (отек, гипокальциемия, гипокалиемия, гипертензия) и подавление надпочечников [6], [7]. Стероиды также могут вызывать задержку роста у детей, остеропороз и аваскулярный некроз костей у взрослых. Побочные эффекты со стороны глаз включают заднюю субкапсулярную катаракту и глаукому. [13]

Правильный отбор пациентов, тщательное и правильное назначение, правильное использование препарата и адекватное консультирование остаются основой предотвращения побочных эффектов местных стероидов. Некоторыми конкретными способами снижения частоты побочных эффектов являются использование стероидов с более низкой эффективностью в восприимчивых возрастных группах, снижение доз и частота применения после достижения первоначального терапевтического ответа, поддерживающая терапия в выходные дни, применение один раз в день и предотвращение окклюзии. [12], [13] Вывод.

Даже через несколько десятилетий после их появления местные кортикостероиды являются терапией первой линии при различных дерматологических состояниях. Хотя местные ингибиторы кальциневрина стали доступны, ценность местных кортикостероидов не уменьшилась. Однако трудно поддерживать баланс между разумным использованием и частым злоупотреблением этими соединениями. До тех пор, пока не появятся более новые и безопасные кортикостероиды для местного применения, бдительность врачей и обучение пациентов остаются основой решения этой растущей проблемы.

### **Список литературы:**

1. Cooney WP 3rd. Compound F: The history of hydrocortisone and hand surgery. *J Hand Surg Am* 2013;38:774-8.
2. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952;19:101-2.
3. Katz M, Gans EH. Topical corticosteroids, structure-activity and the glucocorticoid receptor: Discovery and development – A process of “planned serendipity” . *J Pharm Sci* 2008;97:2936-47.
4. Rousseau GG, Schmit JP. Structure-activity relationships for glucocorticoids-I. Determination of receptor binding and biological activity. *J Steroid Biochem* 1977;8:911-9.
5. Burkholder B. Topical corticosteroids: An update. *Curr Probl Dermatol* 2000;12:222-5.
6. Mori M, Pimpinelli N, Giannotti B. Topical corticosteroids and unwanted local effects. Improving the benefit/risk ratio. *Drug Saf* 1994;10:406-12.
7. Silva CM, Powell-Oliver FE, Jewell CM, Sar M, Allgood VE, Cidlowski JA. Regulation of the human glucocorticoid receptor by long-term and chronic treatment with glucocorticoid. *Steroids* 1994;59:436-42.
8. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962;86:608-10.
9. Dumas KJ, Scholtz JR. The psoriasis bio-assay for topical corticosteroid activity. *Acta Derm Venereol* 1972;52:43-8.
10. Yohn JJ, Weston WL. Topical glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol* 1990;2:38-63.
11. Reddy BS, Singh G. A new model for human bioassay of topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1976;94:191-3.
12. Kurian A, Barankin B. Delivery vehicle advances in dermatology. *Fam Pract Ed* 2011;7:4-5.
13. Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Principles and approaches for optimizing therapy with unique topical vehicles. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1431-5.
14. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin – Mechanisms of action: An update. *Mediators Inflamm* 1998;7:183-93.