

ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Бутко Я. О., Деримедвідь Л. В., Дроговоз С. М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармакології

yaroslavabutko79@gmail.com

Поширення дерматитів тісно пов'язана зі збільшенням сенсibiliзації населення, що обумовлює їх зростання та є однією з актуальних у сучасній медицині. Незважаючи на деякі відмінності в етіології, патогенезі та клінічних проявах різних дерматитів домінуючою ланкою патогенезу залишається запалення. Тому, сучасна терапія дерматитів спрямована на пригнічення запального процесу та імунної реакції, контроль за свербінням, відновлення структури пошкодженої шкіри [1, 2].

Глюкокортикостероїдна (ГКС) терапія залишається базовою терапією для лікування дерматологічних захворювань. Для цього застосовують як природні, так і синтетичні ГКС (фторовані, хлоровані, ефіри та ін.). Протизапальний ефект місцевих ГКС у шкірі, досягається за участю рецепторних механізмів, у т.ч. цитозольних рецепторів ГКС. Гормон-рецепторний комплекс, проникаючи в ядро клітини-мішені шкіри (кератиноцити, фібробласти, лімфоцити) збільшують експресію генів, що кодують синтез пептидів (у т.ч. ліпокортинів), які пригнічують активність лізосомальної фосфоліпази А, і тим самим зменшують утворення медіаторів запалення – ейкозаноїдів (простогландини, лейкотрієни) з фосфоліпідів. З іншого боку, ГКС гальмують синтез глікозамінгліканов, колагену і еластину, викликають зникнення в епідермісі клітин Лангерганса, а в дермі – тучних клітин, а також пригнічують функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-надпочечники, пригнічують імунні реакції. Таким чином, поряд з вираженою протизапальною дією ГКС вони надають несприятливі побічні реакції як місцево (атрофію шкіри, сухість шкіри, затримку загоєння шкіряних ран, акнеформні висипання, посилення дерматофітної інфекції та ін.), так і системно (зниження функції кори наднирників, затримка росту у дітей, артеріальна гіпертензія, синдром Кушинга та ін.). Ефекти ГКС опосередковані одним і тим же рецепторним механізмом. Тому вважали, що неможливо відокремити побічні і позитивні ефекти ГКС, та розробити ГКС вибіркової дії для місцевого застосування, позбавлений негативних реакцій на організм [1, 2, 3].

Згідно сучасним дослідженням в патогенезі запальних захворювань шкіри принципове значення має порушення шкіряного бар'єру. В запаленій шкірі порушується продукція та секреція ліпідів кератиноцитами, для формування воднево-ліпідної плівки на поверхні шкіри. Зменшення кількості ліпідів (холестеролу, керамідів, вільних жирних кислот та ін.) в роговому шарі призводить до зниження еластичності корнеоцитів та збільшення міжклітинних проміжків, що призводить до розвитку запалення, збільшення трансепідермальної втрати води і до збільшення рН (зміна якого сприяє активній колонізації мікрофлори на поверхні шкіри) [4, 5].

Пошкодження бар'єрної функції рогового шару призводить до зневоднення шкіри та порушення зчеплення між корнеоцитів, швидкого лущення їх з поверхні шкіри, далі порушується нормальна диференціювання кератиноцитів і поряд з триваючим лущенням роговий шар потовщується (гіперкератоз). При пошкодженні епідермального бар'єру кератиноцити починають синтезувати цитокіни, які в нормі забезпечують відновлення бар'єру, але при частому пошкодженні даного бар'єру регуляторні механізми порушуються і тоді, цитокіни, викликають запальні процеси. Порушений бар'єр стає проникним для шкідливих речовин, алергенів, бактерій, які пошкоджують клітини епідермісу та призводять до розвитку запальних

та імунних процесів в шкірі (що супроводжуються появою активних форм кисню і активізацією ПОЛ, в результаті чого відбувається пошкодження клітинних мембран і міжклітинних ліпідних пластів) [4, 5].

Слід зазначити, що особливості будови шкіри сприяють виникненню атрофії при нанесенні ГКС через затримку проліферації фібробластів і синтезу колагену. Небезпека виникнення атрофії шкіри при використанні місцевої ГКС терапії створює складності при виборі оптимального місцевого лікування дерматозів. У зв'язку з цим особливий інтерес представляють нові ГКС з досить вираженою високою протизапальною активністю і низькою атрофічною дією.

Отже, нині можна виділити наступні шляхи корекції дерматологічних побічних реакцій ГКС:

- природні ГКС не задовольняють вимогам дерматологів, у зв'язку з низькою протизапальною активністю і високою атрофічною дією, це може підвищувати ризик дерматологічних побічних реакцій, тому треба обмежувати їх застосування для лікування запальних захворювань шкіри;
- введення галогенів у структуру ГКС (наприклад, дексаметазон) призводить до збільшення зв'язування стероїду з цитозольними рецепторами, уповільнення біологічної інактивації, що підвищило як місцевий протизапальний ефект, так і системну побічну реакцію, це потребує обережного застосування;
- створення препаратів, що містять ефіри ГКС, які мають невисоку спорідненість до рецепторів, але присутність в шкірі естераз, які розщеплюють ефірні зв'язки, призводить до активації стероїду в місці дії (проліків). Вони добре проникають в клітини шкіри та утримуються у дермі, це забезпечує високу місцеву протизапальну активність та знижує ризик виникнення системних побічних реакцій;
- поєднувати ГКС із речовинами, що відновлюють фізіологічну регенерацію шкіри, оскільки на ряду з пригніченням запального процесу буде здійснюватися відновлення пошкоджених тканин та бар'єрних функцій шкіри, це дозволить знизити атрофічну дію ГКС.

Таким чином, шляхом корекції дерматологічних побічних реакцій ГКС є застосування ГКС (у вигляді еферів) сумісно з речовинами, що сприяють нормалізації проліферації епітеліоцитів (їх диференціювання і кератинізацію) та відновлення шкіряного бар'єру (захисної функції, еластичності, вологості).

Література

1. Белоусова Т. А. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина // Вест. дерматол. и венерол. – 2010. – № 6. – С. 93-100.
2. Калюжная Л. Д. Использование топических глюкокортикостероидов с учетом возможных системных побочных эффектов / Л. Д. Калюжная // Клін. імунол. Алергол. Інсектол. Спецвипуск. – 2010. – № 1. – С. 15-19.
3. Свирщевская Е. В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов / Е. В. Свирщевская, Е. В. Матушевская // Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 76-80.
4. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis / M. K. Oyoshi, R. He, L. Kumar, J. Yoon et. al. // Adv. Immunol. – 2009. – Vol. 102, № 1. – P. 135-226.
5. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos et al. // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129, № 3. – P. 543-552.