

История создания и совершенствования топических стероидов

И.А.Клеменова, С.А.Есенин

Исполнилось 155 лет с тех пор, как Thomas Addison описал клиническую картину поражения надпочечников, обратив пристальное внимание физиологов на корковый слой этого органа (1855 г.).

Спустя год, в 1856 г. Brown-Sequard установил, что после удаления обоих надпочечников подопытные животные быстро погибают «при явлениях прогрессирующей слабости, затруднения дыхания и общего паралича». Введение вытяжки надпочечных желез вызывало у животных значительное повышение артериального давления, сокращение сосудов и увеличение продолжительности сокращения скелетных мышц. К 1891 г. относятся первые попытки лечения болезни Аддисона вытяжкой из надпочечников животных. Выделение и синтез самих гормонов надпочечников состоялись уже в XX в. Первым в чистом виде в 1901 г. был выделен адреналин, однако сами кортикостероидные гормоны были выделены и синтезированы спустя несколько десятилетий.

В 1929 г. американский ревматолог Ph.Hench наблюдал ремиссию ревматоидного артрита во время желтухи, а в 1930 г. он отметил тот же эффект у женщин с артритом во время беременности. Эти наблюдения позволили Ph.Hench предположить, что во время беременности и при желтухе вырабатывается противовоспалительное вещество, получившее название «субстанция X». В дальнейшем было доказано, что субстанция X накапливается в организме во время желтухи, так как пораженная печень не способна вывести ее из организма. В 1948 г. биохимиком E.Kendall и доктором L.Sarett из желчи был выделен 17-гидрокси-11-дегидрокортикостерон, названный субстанцией E. После введения этой субстанции больной ревматоидным артритом был получен положительный эффект. С этого момента произошел несомненный прорыв в терапии многих заболеваний, в том числе ранее считавшихся неизлечимыми.

Ph.Hench и E.Kendall получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1950 г. «за открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов».

В 1952 г. Sulzberger и Witten впервые применили гидрокортизон для лечения дерматитов, что яви-

лось поистине революционным моментом в терапии воспалительных заболеваний кожи (рис. 1).

В 1960-е годы отечественные ученые В.А.Рахманов, Н.С.Смелов, А.А.Студницин отмечали положительный эффект от использования гидрокортизоновой мази в терапии экземы, нейродермита, дерматитов. С тех пор прошло почти 50 лет, и топические стероиды все эти годы сохраняют свои лидирующие позиции в терапии наиболее распространенных дерматозов. Это обусловлено тем, что топические стероиды обладают следующими фармакодинамическими эффектами:

- противовоспалительным;
- иммуносупрессивным;
- сосудосуживающим;
- антипролиферативным;
- противозудным.

Механизм действия топических стероидов связан с гипосенсибилизацией рецепторов клеток кожи к гистамину и серотонину, блокадой гистаминазы A2, повышением активности гиалуронидазы, что вызывает уменьшение проницаемости сосудистой стенки, экссудации, зуда, а также с нормализацией тонуса сосудов, стабилизацией клеточных мембран. Противовоспалительный эффект топических стероидов обусловлен ингибирующим влиянием на фосфолипазу A2, необходимую для синтеза арахидоновой кислоты. Этот механизм ингибирования приводит к подавлению образования медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов, компонентов комплемента и др.). Происходит снижение выброса лизосомальных ферментов. Топические стероиды вызывают торможение миграции лимфоцитов, макрофагов, задержку пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, уменьшение числа клеток Лангерганса и тучных клеток. Все это обеспечивает клинический эффект топических кортикостероидов.

В первые годы использования топических препаратов гидрокортизона было отмечено, что они хорошо переносились больными, однако их эффективность при псориазе и других дерматозах была невысокой. Следующим шагом было добавление двойной связи в молекулу стероида. Так появился преднизолон, ставший в 4 раза активнее гидрокортизона (рис. 2).

Рис. 1. Схема молекулы гидрокортизона.

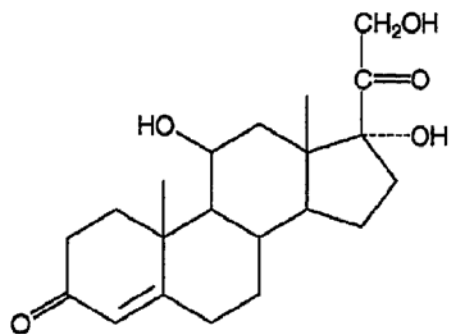
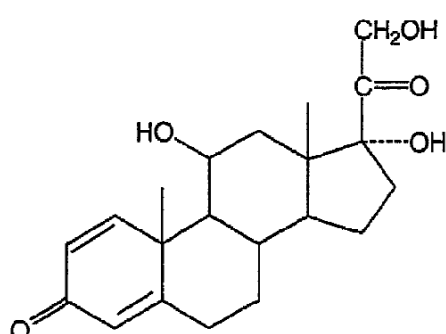


Рис. 2. Схема молекулы преднизолона.



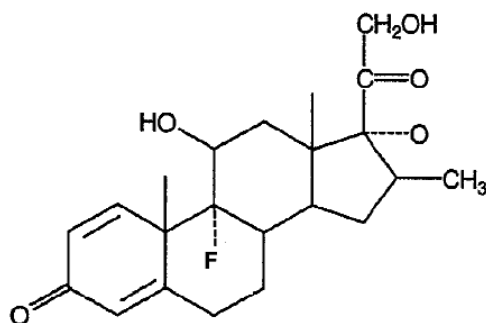
С целью увеличения противовоспалительной активности еще в 1950-е годы было предложено включение в молекулу кортикостероида одного или двух атомов галогенов (фтора или хлора). Наступил новый этап в истории создания стероидов – появление галогенизированных препаратов (рис. 3, 4).

Введение галогена в молекулу кортикостероида увеличило его противовоспалительную активность. При наличии галогена происходило замедление метаболизма стероида, т.е. препарат дольше существовал в активной форме, а также затруднялось связывание препарата с транскортином крови, что приводило к удлинению срока нахождения биологически активной фракции препарата в крови. Следовательно, риск возникновения побочных эффектов, как местных, так и системных, у галогенизированных препаратов был выше. Была установлена корреляция между клинической эффективностью и выраженностью побочных эффектов, особенно при длительном и/или регулярном применении галогенизированных препаратов, в первую очередь, при хронических аллергодерматозах. Возникали многообразные нежелательные реакции: локальная атрофия кожи и подкожной жировой клетчатки, гипертрихоз, гипо- и гиперпигментация кожи, снижение эластичности, телеангиэктазии, стрии, дисхромии, стероидные акне, розацеаподобные высыпания, периоральный дерматит. Все эти явления породили настороженное отношение к топическим кортикостероидам не только у пациентов, но и у многих врачей. Появилась гормонофобия, с которой специалистам приходится бороться до сих пор. Особенно выраженными осложнениями были при использовании препаратов на лице.

Параллельно работам над активностью молекулы шли исследования путей облегчения проникновения препаратов в кожу для более быстрого начала действия. Была доказана взаимосвязь скорости наступления противовоспалительного эффекта с липофильностью стероида. Последняя не повышала безопасность глюкокортикоида, но гарантировала повышенное сродство к коже и обеспечивалась включением в стероидное кольцо углеводородных цепочек – пропионата, валерата, бутирата и т.д.

История создания топических стероидов подошла к естественному этапу – необходимости появления сильных и в то же время безопасных средств, которые были достигнуты замещением атомов галогенов на углеводороды. Таким образом сохранялась высокая противовоспалительная активность кортикостероида при значительном снижении рисков нежелательных явлений.

Рис. 3. Схема молекулы бетаметазона.



В 1990 г. был создан препарат последнего поколения – метилпреднизолона ацепонат (Адвантан), отвечавший всем современным требованиям. Молекула этого средства имеет метильную группу в положении С6, что обуславливает ее высокую активность. Отсутствие фтора и хлора в положениях С6, С9 или С12, типичных для большинства сильных топических стероидов, дает возможность свети к минимуму местные и системные побочные эффекты.

Двойная этерификация (в положениях С17 и С21) обеспечивает оптимальную липофильность молекулы, быстрое проникновение через эпидермис и высокую концентрацию в дерме. Это свойство принципиально отличает высокоактивный метилпреднизолона ацепонат от своего слабоактивного предшественника метилпреднизолона.

Метилпреднизолона ацепонат обладает особой фармакокинетикой: он активен прицельно в очаге поражения и не влияет на здоровую кожу. За счет лизосомальных ферментов воспаления происходит превращение метилпреднизолона ацепоната в метилпреднизолона пропионат, активность которого выше в 2,5 раза. За 20 лет, прошедшие с начала использования данного препарата, накоплен значительный клинический опыт. С момента выпуска на рынок более 50 млн пациентов получили эффект от лечения метилпреднизолона ацепонатом (Адвантан). В различных исследованиях была произведена оценка эффективности и безопасности более чем у 15 тыс. взрослых и детей.

Современные требования к топическим стероидам остаются прежними:

- обладать высокой эффективностью, доказанной в исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины (многоцентровые рандомизированные клинические исследования, соответствующие стандартам GCP – Good Clinical Practice);
- иметь разнообразные лекарственные формы для местного применения, необходимые для достижения эффекта на разных стадиях воспалительного процесса и на любом участке кожи;
- быть безопасным (низкая всасываемость, минимум побочных эффектов, применение в любом возрасте, возможность длительного использования);
- быть удобными в применении (нанесение 1 раз в сутки, отсутствие запаха, жирного блеска, не пачкать одежду).

Всеми перечисленными свойствами обладает метилпреднизолона ацепонат (рис. 5).

Во-первых, при отсутствии хлора и фтора он относится к классу сильных стероидов наравне с

Рис. 4. Схема молекулы мометазона.

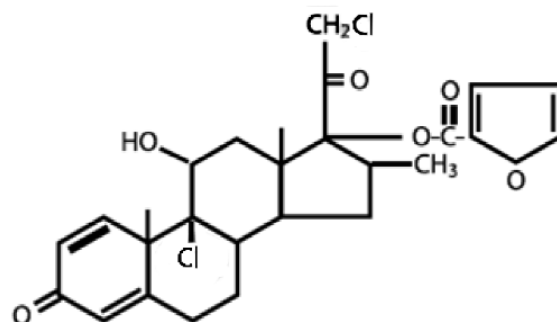
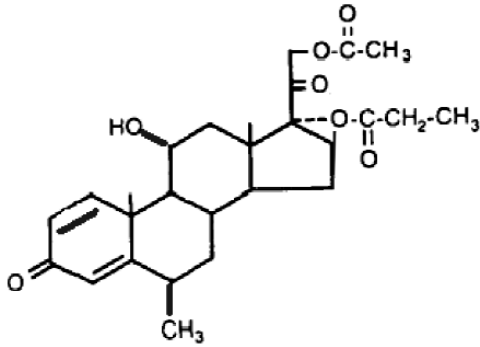


Рис. 5. Схема молекулы метилпреднизолона ацепоната (Адвантан).



большинством галогенизированных препаратов. Эффективность метилпреднизолона ацепоната была подтверждена множественными исследованиями как российских, так и зарубежных авторов. Благодаря четырем лекарственным формам – эмульсия, крем, мазь, жирная мазь, он обеспечивает быстрое устранение воспалительных симптомов различного характера.

Во-вторых, при его наружном применении системное действие выражено минимально. Например, после многократного нанесения на обширные поверхности (до 60% поверхности кожи) не отмечалось нарушений функций надпочечников ни у детей, ни у взрослых: уровень кортизола в плазме крови и его циркадный ритм оставались в пределах нормы. Метилпреднизолона ацепонат показан взрослым и детям в возрасте от 4 мес при атопическом дерматите, нейродермите, экземе, простом и аллергическом дерматите. Важно отметить, что широкие возрастные рамки, равно как и возможная площадь нанесения (до 60% поверхности тела) и длительность непрерывного лечения (до 12 нед у

взрослых, до 4 – у детей, до 2 нед для эмульсии), четко указаны в инструкции по применению и не вызывают вопросов и двойных трактовок.

В-третьих, за счет высокой липофильности метилпреднизолона ацепоната создается депо в эпидермисе, что позволяет использовать препарат всего 1 раз в сутки, тем самым существенно уменьшая затраты на лечение в сравнении с большинством стероидов, показанных 2–3 раза в сутки.

История возникновения и развития кортикостероидной терапии показывает путь, пройденный фармакологией от создания первых топических кортикостероидных лекарственных средств до синтеза топических стероидов с оптимальным сочетанием основных свойств.

Список использованной литературы

1. Белоусова ТА, Лукашова НН. Дифференцированный подход к выбору наружных глюкокортикостероидов в терапии дерматозов. *Клини. дерматол. и венерол.* 2006; 3: 74–8.
2. Albrecht G. Clinical comparison of methylprednisolone aceponate and prednicarbate in chronic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1994; 3 (Suppl. 1): 42–8.
3. Bieber T et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007; 62: 184–9.
4. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat* 1992; 3 (Suppl. 2): 13–5.
5. Luger TA. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer index. *Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2004; 7: 629–34.
6. Mori M, Pimpinelli N, Gianotti B. Topical corticosteroids and unwanted local effects: improving the benefit/risk ratio. *Drug Safety* 1994; 10: 5: 406–12.
7. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (1): 85–92.
8. Zaunseil RP, Fubrman H et al. Methylprednisolone aceponate (Ad-vantan) – an effective topical corticoid therapy with few side effects. *J Dermatol* 1992; 3: 247–63.



Клиническая задача

В.Г.Акимов
ГКБ №14 им. В.Г.Короленко, Москва

Мужчина 67 лет считает себя больным в течение 8 мес, когда после пребывания на улице в солнечный день на коже лица, шеи и кистей появилась стойкая краснота. Массу тела не контролировал, но 1,5–2 мес тому назад обратил внимание на похудание (по поясному ремню и одежде), а также на нарастающую мышечную слабость и более быструю утомляемость. Труднее стало подниматься по лестнице, причесываться, бриться. При просьбе встать произвольно помогает себе руками, опираясь на сиденье стула.

Кожный статус. Кожа открытых участков (лицо, шея, кисти, предплечья) застойно-красного цвета в виде пятен и бляшек без четких границ. Кончик носа, кожа вокруг рта и небольшие участки на лбу обычного цвета. При диаскопии краснота несколько бледнеет, но полностью не исчезает. На коже тыльных поверхностей кистей расположены пятна и бляшки с нечеткими границами такого же застойно-красного

цвета. Над некоторыми межфаланговыми суставами отчетливо видны блюдцеобразные папулы с легким вдавлением в центре, а в перионихии пальцев кистей – точечные телеангиэктазии.

Ваш диагноз? Чем его можно подтвердить? С какими заболеваниями его следует дифференцировать?

Ответ на с. 28.

