

C. Thornfeldt¹, R.C. Cornell², R.B. Stoughton³

¹Private Practice, Ontario, Oregon

²Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, California

³University Hospital, San Diego, California

Дослідження впливу алклометазону дипропіонату (0,05 % крем) на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему*

У відкритому дослідженні у 10 здорових добровольців протягом 21 дня кожного ранку та ввечері по 30 г алклометазону дипропіонату (0,05 % крем) наносили на 80 % поверхні тіла під оклюзійну пов'язку на 12 год.

Рівень кортизолу плазми, вільний кортизол і 17-гідроксистероїд у сечі в період дослідження залишались у межах норми, тобто не було відмічено пригнічувальної дії алклометазону дипропіонату на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему.

Ефективність застосування топічного глюкокортикостероїду залежить від багатьох факторів, включаючи силу кортикостероїду та рівень penetрації в підшкірний шар.

Як і при будь-якій хіміотерапії, потрібно виважено проаналізувати ефективність і безпечність застосування препарату. Особливо на це звертають увагу при призначенні топічних кортикостероїдів, оскільки їх рівень перкутанної абсорбції та сила кортикостероїду можуть негативно впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему.

Окрім сили кортикостероїду, на ступінь абсорбції також впливають інші фактори, такі як кількість препарату, що використовується, ділянки шкіри, на яку наноситься препарат, підвищена температура або/та застосування оклюзійних пов'язок, ступінь ураження шкіри.

При тяжких дерматозах пацієнту може бути призначена терапія ТККС у великих кількостях. Також пацієнт може самостійно перевищувати дозу, призначену лікарем. Відповідно потенціал системних побічних ефектів буде високим.

Алклометазону дипропіонат — це новий синтетичний, нефторований кортикостероїд у формі крему або мазі. Так алклометазону дипропіонат продемонстрував високу ефективність порівняно з гідрокортизоном у пацієнтів із псоріазом та

атопічним дерматитом [2, 5, 6]. Порівняно з клобетазолу бутиратом та дезонідом ефективність алклометазону дипропіонату була або однаковою [1], або вищою [3]. 12 пацієнтів із псоріазом та атопічним дерматитом пройшли курс терапії алклометазону дипропіонатом під час попереднього дослідження. У дослідженні про вплив алклометазону дипропіонату на рівень кортизолу в плазмі брали участь 12 пацієнтів, хворих на псоріаз та атопічний дерматит. Протягом 7 днів хворим наносили 30 г алклометазону дипропіонату у вигляді мазі. Як зазначає автор, це не вплинуло на збільшення рівня кортизолу плазми крові, що свідчить про відсутність пригнічувальної дії на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему. З метою оцінки профілю безпечності алклометазону дипропіонату у формі крему, а саме системної дії, було проведено дослідження за участю здорових добровольців. Для підвищення ступеня проникнення препарату було запропоновано одягнути спеціальний пластиковий костюм з ефектом оклюзії, що покривав 80 % поверхні тіла.

Матеріали та методи

У відкрите контрольоване дослідження було залучено 10 здорових добровольців віком від 21 до 63 років (середній вік — 30 років). Відповідно

* The effect of alclometasone dipropionate cream 0.05 % on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of normal volunteers // J. Int. Med. Res.— 1985.— Vol. 13 (5).— P. 276—280.

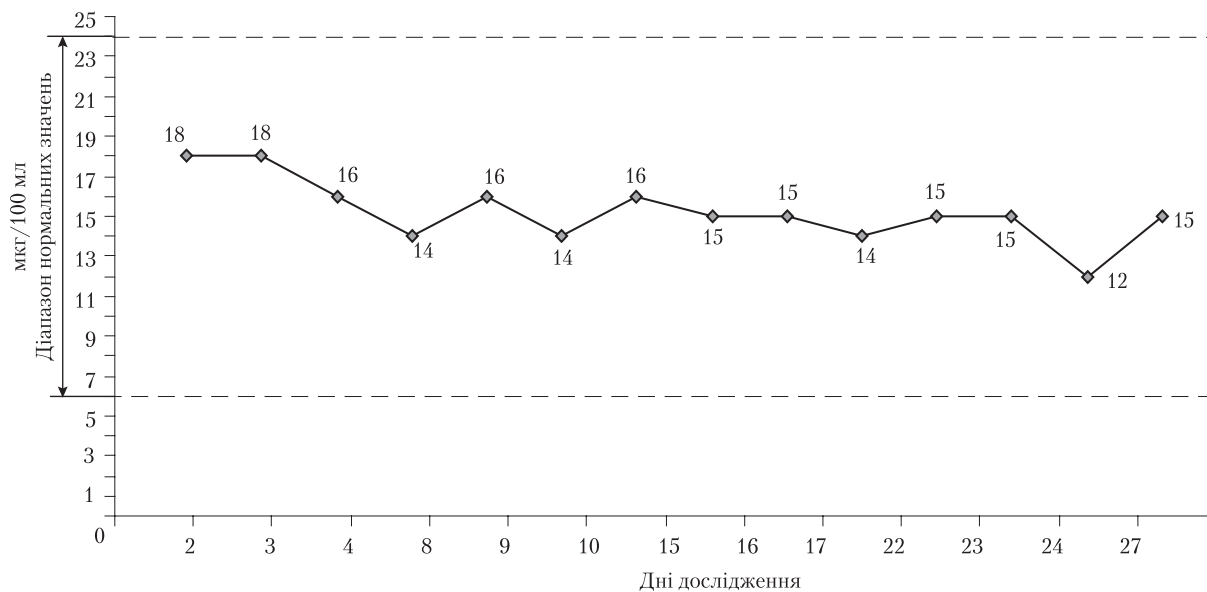


Рис. 1. Середні показники рівня кортизолу в плазмі

до вимог протоколу проведення дослідження вік 2 осіб становив до 35 років, ще 2 осіб — понад 55 років. Усі учасники були здоровими, а також не застосовували ніяких ліків, що могли б вплинути на результати дослідження. Вагітні жінки та жінки дітородного віку, що не застосовували контрацептивних препаратів, були виключені з дослідження. Ніхто з добровольців не використовував топічні кортикостероїди за місяць до проведення дослідження. Також ніхто з учасників дослідження не приймав адренокортикостероїдів протягом останнього року до початку дослідження.

Під час дослідження учасникам експерименту не дозволялося наносити будь-які інші препарати на шкіру або слизові оболонки та приймати ліки, що могли б впливати на роботу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

На 80 % поверхні тіла тонким шаром наносили 30 г алклометазону дипропіонату (0,05 % крем) кожного ранку та ввечері. Голова, долоні та ступні препаратом не оброблялись. Також були виключенням інтритригінозні ділянки та обличчя. Перше нанесення препарату виконувалось під наглядом медсестер. Окремо лікарем проводився моніторинг за дотриманням протоколу дослідження. Після нанесення препарату пацієнти надягали оклюзійний костюм на 12 год. Учасникам дослідження дозволялося прийняти душ після зняття костюма, але до ранкового нанесення крему. Процедуру повторювали 21 день, учасники мали певні обмеження щодо повсякденної діяльності.

Дані про стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи отримували за допомогою ранкових тестів (о 8-00) на рівень вмісту корти-

золу плазми крові та добового аналізу сечі на виявлення вільного кортизолу і 17-гідроксистероїду на 2-й та 3-й день до нанесення препарату та на 4-й день після першого нанесення крему. Ці гормональні тести проводили протягом усього періоду лікування (з 4-го по 24-й день) та після лікування на 25-й і 27-й дні дослідження. Тести проводили за таким графіком: 8-00 — вміст кортизолу плазми крові на 8-, 9-, 10-, 15-, 16-, 17-, 22-, 23-, 24-, 26- та 27-й дні; добовий аналіз сечі на вміст вільного кортизолу і 17-гідроксистероїду — на 10-, 17-, 24- та 27-й дні. Додатково проводили аналіз сечі, загальний та хімічний аналізи крові на 2-й та 27-й дні дослідження. Показники маси тіла та артеріального тиску визначали до початку дослідження, а далі щотижня протягом терапії та після неї.

Результати

За винятком окремих незначних коливань, основні показники реєструвалися в межах норми в усіх учасників дослідження. Результати гормональних тестів були в нормі: рівень кортизолу плазми крові — 6–24 мкг/100 мл; рівень 17-гідроксистероїду в сечі — 2–9 мг/24 год; рівень вільного кортизолу в сечі — 20–200 мкг/24 год. Рівень кортизолу плазми крові не зменшувався протягом дослідження. Середній рівень кортизолу варіював від 16 до 18 мкг/100 мл протягом базового періоду та від 14 до 16 мкг/100 мл протягом періоду лікування (рис. 1). Індивідуальна динаміка рівня кортизолу плазми крові була в межах норми. В період після лікування рівень кортизолу становив від 12 до 15 мкг/100 мл на 26-й та 27-й дні дослідження відповідно.

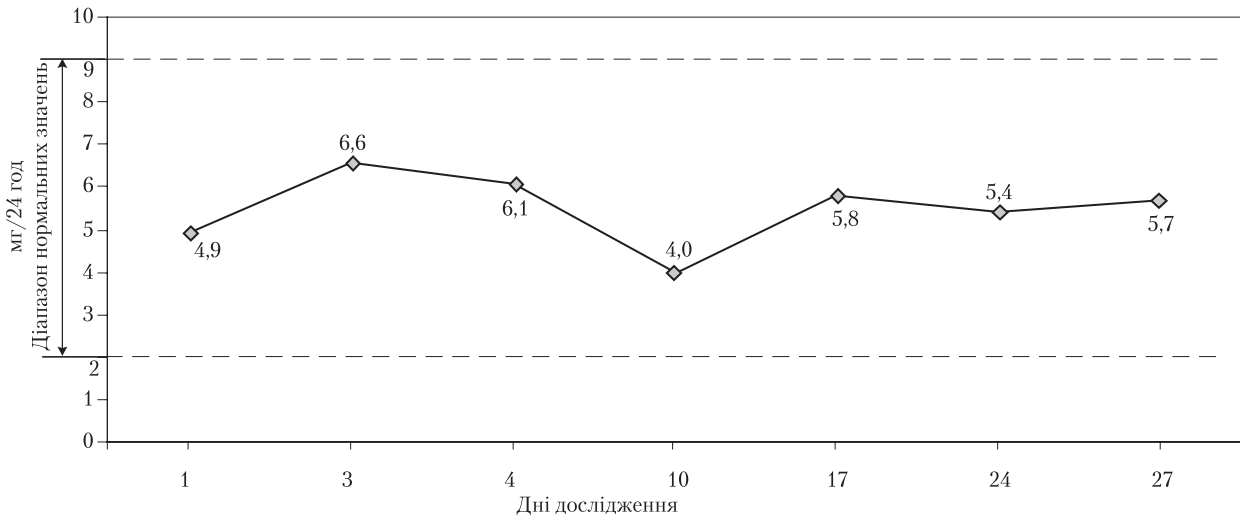


Рис. 2. Добові середні показники рівня 17-гідроксистероїду у сечі

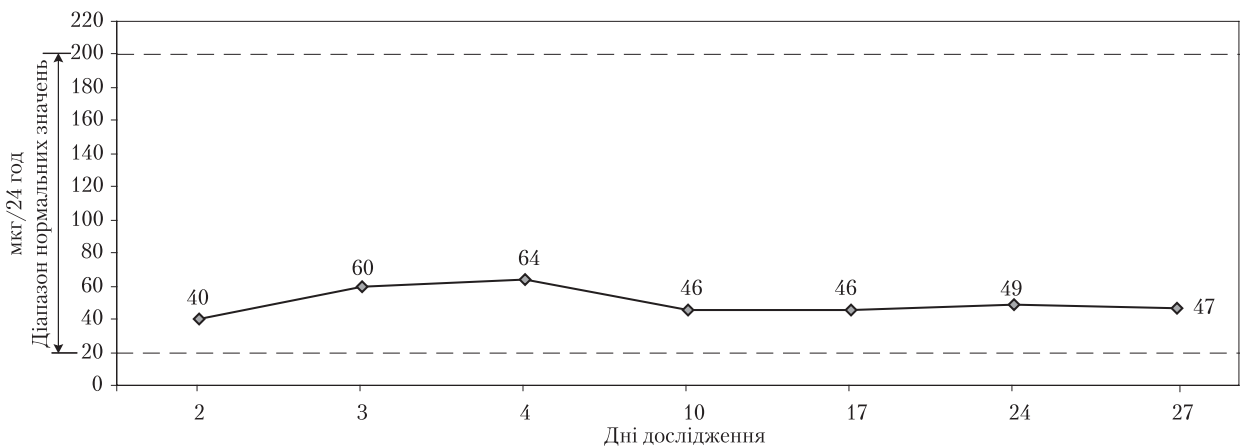


Рис. 3. Добові середні показники рівня вільного кортизолу у сечі

Рівень 17-гідроксистероїду та вільного кортизолу в сечі також був у межах норми протягом дослідження. Середній показник 17-гідроксистероїду коливався від 4–9 до 66 мг/24 год до початку дослідження та від 4,0 до 5–8 мг/24 год протягом дослідження; після лікування було зафіксовано 5–7 мг/24 год (рис. 2). Основні показники вільного кортизолу в сечі реєструвалися від 40 до 64 мкг/24 год до лікування; 46–49 мкг/24 год під час лікування; 47 мкг/24 год після лікування (рис. 3). Значні відмінності вмісту вільного кортизолу в учасників спостерігалися під час лікування та після лікування, але коливання були нечастими.

Під кінець дослідження не було зафіксовано випадків ураження шкіри у вигляді стрій чи атрофії. 13 випадків короткочасних побічних реакцій спостерігалися у 6 учасників. У 7 випадках виявлено місцеві папуло-пустульозні висипання середнього ступеня тяжкості; в 1 добро-

вольця висип був двічі; в 1 учасника рецидивував паховий дерматомікоз; 1 учасник мав екзематозний висип середньої тяжкості; 4 – скаржилися на втому, слабкість, головний біль та нездужання у період після лікування. Ці побічні ефекти були пов'язані з тривалим перебуванням в оклюзійному костюмі протягом 12 год у спекотну погоду, а не під дією препарату.

Результати загального і хімічного аналізів крові та сечі після лікування реєструвалися в межах норми. Незначні коливання були нечастими та не були пов'язані з дією препарату.

Обговорення

Ознаки пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи можуть з'явитися після багаторазового нанесення топічного кортикостероїду. Такі фактори, як кількість кортикостероїду, частота нанесення, тривалість лікування, розмір обробленої ділянки шкіри та використан-

ня оклюзійної пов'язки можуть впливати на рівень пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Саме тому визначення профілю безпеки 0,05 % крему алклометазону дипропіонату було основним завданням дослідження, що проводилося в умовах суворого дотримання протоколу.

Ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи перевіряли, покриваючи 80 % поверхні тіла алклометазону дипропіонатом у вигляді крему, за тривалого перебування в оклюзійному костюмі. Результати тестів на рівень кортизолу плазми крові свідчили, що стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи не змінювався. Середній рівень кортизолу поступово знижувався від 16–18 мкг/100 мл до лікування до 14–16 мкг/100 мл протягом лікування, але не опускався нижче межі норми 6 мкг/100 мл. Індивідуальний рівень кортизолу в 6 учасників повільно знижувався нижче базового показника протягом лікування. В інших 4 учасників рівень кортизолу незначно зростав вище базового показника.

Середній рівень 17-гідроксистероїду та вільного кортизолу в сечі також був у межах норми. Хоча індивідуальні показники рівня вільного кортизолу і 17-гідроксистероїду незначно коливались, вони були короткочасними і не впливали на загальні показники роботи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Загалом дані дослід-

ження засвідчили, що застосування 0,05 % крему алклометазону дипропіонату не впливає на роботу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Також в учасників не було виявлено ознак атрофії шкіри чи стрий. Місцеві побічні реакції включали: папуло-пустульозні та екзематозні висипи. Деякі учасники скаржилися на головний біль, втому та хворобливість, що було пов'язано з використанням оклюзійного костюма та не стосувалося використання препарату. Варто зазначити, що дослідження проводили влітку, погода була спекотною, а вологість підвищеною, тому пластиковий оклюзійний костюм заважав адекватному процесу перспірації.

Деякі тести демонстрували незначні відхилення від норми, але вони не свідчили про порушення діяльності органів та не пов'язувалися із застосуванням препарату.

Висновки

Навіть за надзвичайно розширених умов дослідження 0,05 % крем алклометазону дипропіонату має незначний ефект на коливання рівня кортизолу плазми крові або рівня 17-гідроксистероїду в сечі та не впливає на діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Дані дослідження свідчать, що алклометазону дипропіонат має високу системну та місцеву безпечність і може з успіхом застосовуватись навіть в умовах оклюзії протягом тривалого часу. □

Стаття підготовлена до друку представництвом «Белупо, ліки та косметика д.д.» в Україні

Список літератури

1. Aggerwal A., Maddin S. Alclometasone dipropionate in psoriasis: A clinical study // J. Int. Med. Res.— 1982.— Vol. 10.— P. 414–418.
2. Bagatell F.K., Barkoff J.R., Coben H.J. et al. A multicenter comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05 % and hydrocortisone cream 1.0 % in the treatment of atopic dermatitis // Current Therapeutic Research.— 1983.— Vol. 33.— P. 46–52.
3. Duke E.E., Maddin S., Anerwal A. Alclometasone dipropionate in atopic dermatitis: A clinical study // Current Therapeutic Research.— 1983.— Vol. 33.— P. 769–774.
4. Frost P. Clinical comparison of alclometasone and desonide ointments (0.05 %) in the management of psoriasis // J. Int. Med. Res.— 1982.— Vol. 10.— P. 375–378.
5. Kalivas J., Kaftof N.B., Miller O.F. et al. A controlled clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05 % and hydrocortisone cream 1.0 % in patients with psoriasis // Current Therapeutic Research.— 1983.— Vol. 33.— P. 408–414.
6. Lassus A. Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05 % with hydrocortisone butyrate cream 0.1 % in the treatment of atopic dermatitis in children // J. Int. Med. Res.— 1983.— Vol. 11 (5).— P. 315–319.

C. Thornfeldt¹, R.C. Cornell², R.B. Stoughton³

¹*Private Practice, Ontario, Oregon*

²*Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, California*

³*University Hospital, San Diego, California*

Исследование влияния алклометазона дипропионата (0,05 % крем) на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему

В открытом исследовании у 10 здоровых добровольцев на протяжении 21 дня каждое утро и вечером по 30 г алклометазона дипропионата (0,05 % крема) наносили на 80 % поверхности тела под окклюзионную повязку на 12 ч. Уровень кортизола плазмы, свободный кортизол и 17-гидроксистероид в моче в период исследования были в пределах нормы, не было отмечено угнетение действия алклометазона дипропионата на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

C. Thornfeldt¹, R.C. Cornell², R.B. Stoughton³

¹*Private Practice, Ontario, Oregon*

²*Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, California*

³*University Hospital, San Diego, California*

The effect of alclometasone dipropionate cream 0.05 % on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of normal volunteers

In an open study of ten evaluable normal volunteers, 30 g of alclometasone dipropionate (0.05 % cream) was applied to 80 % of body surface each morning and evening for 21 days. A plastic body suit effectively occluded the treated area for 12 hours/day. As the survey of levels of plasma cortisol after 8 hours and 17-hydroxy steroids and free cortisol in the urine after 24 hours revealed, inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis was not observed. Local adverse reactions were mild and transient.

Дані про авторів:

Carl Thornfeldt, MD, Private Practice, 1021 Southwest Fifth Avenue, Ontario, Oregon 97914, U.S.A.

Roger C. Cornell, MD, Scripps Clinic and Research Foundation, 10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037, U.S.A.

Richard B. Stoughton, MD, University Hospital, 225 West Dickinson Street, San Diego, California 92103, U.S.A.