

# Місце топічних глюкокортикоїдів у лікуванні дерматитів різної етіології

Л.Д. Калюжна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (114) – VII/VIII 2016 on-line. www.umj.com.ua

У статті висвітлюється інформація щодо запальних захворювань шкіри – дерматитів, їхніх видів, симптомів, причин виникнення та лікування.

**Ключові слова:** атопічний дерматит, місцева терапія, комбіновані топічні глюкокортикоїди, Тримістин®-Дарниця.

## Основні характеристики дерматитів

У практиці лікаря-дерматолога запальні захворювання шкіри (дерматити) займають лідируючу позицію. Провідна причина виникнення захворювання найчастіше залишається невстановленою, проте важливу роль у їхньому розвитку відводять вірусним, бактеріальним і грибковим агентам, не забуваючи про можливу алергічну та токсичну природу захворювання. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду до дерматитів зараховують атопічний, себорейний, алергічний контактний, ексфолювативний та інші його види (мал. 1).

Основними факторами патогенного впливу при даному захворюванні є:

- стрес;
- контакт (термічний, хімічний, сонячний, алергічний опік, відмороження);
- проникнення (патоген надходить у кров через травний тракт, дихальну систему, парентерально).

До специфічних симптомів, характерних для більшості дерматитів незалежно від причин їхнього виникнення, належать:

- свербіж (пруриго), інтенсивність якого залежить від сили подразнення нервових закінчень у дермі. Невідповідність інтенсивності прурити і шкірних проявів (сильне свербіння при незначних висипаннях) – ознака алергії при атопічному дерматиті (АД). При контактному дерматиті свербіж у місці приєднання патогену адекватний тяжкості пошкодження;



Мал. 1. Запальні захворювання шкіри

- почервоніння (еритема) – обов'язкова при гострій формі захворювання і необов'язкова – при хронічній;
- висипання (екзема), морфологія та локалізація якого типова для конкретного дерматиту;
- ексудація. При гострих формах можливі ексудативні запалення з рясними виділеннями. При хронічних формах – ліхеніфікація (потовщення ділянок шкіри з грубим малюнком), тріщини на шкірі та екскоріації;
- лущення шкіри (десквамація), зумовлене підвищеною сухістю при дегідратації, недостатності сальних залоз;
- гіпопігментація та утворення везикул.

Додаткові симптоми мають значення при диференціальній діагностиці конкретних дерматитів, їх виявляють під час опитування, огляду, лабораторних досліджень, функціональних проб.

Перебіг дерматиту можливий у гострій та хронічній формах. Деякі автори зазначають підгострий перебіг, проте чітких рамок, в які можна було б вписати цю форму, немає: лікар визначає її, ґрунтуючись на власному клінічному досвіді, а не конкретних діагностичних критеріях.

Початок гострої форми характеризується раптовим виникненням свербіжу, незначним підвищенням температури тіла, можливо ринітом (алергії атопії). У разі розвитку дерматиту, спричиненого вірусними або бактеріальними агентами, відзначають симптоми, характерні для основного захворювання, і висип у вигляді первинних елементів: папули, везикули, рідше – були. Для гострої форми дерматиту характерні загальні симптоми запалення помірної тяжкості (обмежене почервоніння, припухлість, болочість, порушення функції, локальне підвищення температури тіла).

При хронічному перебігу симптоми запалення стерті. На тілі виявляють вторинний висип, за типом якого можна прогнозувати наслідки захворювання:

- виникнення атрофії – несприятливий наслідок;
- струп, тріщини, лусочки, садна, виразки, ерозії – сумнівний результат;
- загоєння без сліду, гіперпігментація, дисхромія, депігментація, ліхеніфікація, рубець – сприятливий результат.

## Атопічний дерматит

Найбільш поширеним дерматитом є АД – спадкове захворювання із хронічним перебігом, провідні симптоми якого – екзематозні висипи та ліхеніфікації, аномалії клітинного імунітету в шкірі з порушеною регуляцією Т-клітинної ланки і гіперчутливості до імунних і неімунних агентів [5, 11, 21]. Поширеність АД серед дітей становить 5–20%, серед осіб дорослого віку – 2–10%. Найчастіше захворювання виявляють у міських жителів індустріально розвинених країн. Згідно з даними Державного комітету статистики України за 2013 р., поширеність АД серед дітей становила 0,88%, що, швидше за все, нижче реальних показників [9]. АД розвивається в осіб із генетичною схильністю до атопії під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів.

Основні фактори, асоційовані з розвитком АД:

- контактні алергени;
- інгаляційні та харчові алергени;
- мікроорганізми;
- статеві гормони;
- стресові фактори;
- потовиділення та кліматичні особливості [6].

Виокремлюють такі ланки патогенезу АД:

- atopічна аномалія конституції;
- особливості функціонування рецепторного апарату клітини;
- особливості морфофункціонального стану шкіри.

Етіологічну основу для розвитку АД створюють наявність у людини функціональних порушень роботи травного тракту, запальні захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки, інвазія паразитів, респіраторні захворювання та вогнища хронічної інфекції. Результати досліджень також свідчать про наявність взаємозв'язку між порушеннями роботи нервової системи, судинної регуляції і тяжкістю перебігу АД [3].

### Принципи та підходи до лікування при дерматиті

Широкий спектр дерматитів різного етіопатогенезу, їхня значна поширеність дали поштовх для розроблення безлічі схем лікування із залученням препаратів системної та локальної дії. І хоча на сьогодні універсальної терапевтичної схеми лікування дерматиту не існує, важливою метою кожної з них є зменшення вираження запалення – ключового прояву дерматиту. Вибір необхідного лікарського засобу і тривалість терапевтичного курсу визначає лікуючий лікар з урахуванням особливостей перебігу захворювання та індивідуальних якостей самого пацієнта.

Стратегія ведення такого хворого базується на трьох основних принципах:

1. Комплексність діагностичних методів дослідження шкіри пацієнта і його організму з визначенням причин та патогенезу захворювання.
2. Багатофакторність впливу на ланцюги патогенезу, прояви захворювання та фоновий стан організму.
3. Безперервність лікування до повної регенерації шкірних покривів [14].

Ці принципи реалізуються через системний і місцевий терапевтичний вплив на організм пацієнта. Незважаючи на труднощі визначення причини дерматиту, першочерговою рекомендацією щодо його лікування є «ізоляція» потенційного фактора, який спричинив захворювання від пацієнта: при контактному дерматиті – заміна миючого засобу на інший, бажано гіпоалергенний, виключення харчових алергенів із раціону при АД або відміна призначеного лікарського засобу, який є можливою причиною розвитку ексфолювативного дерматиту. Подальші лікувальні заходи спрямовані на патогенез і безпосередньо на симптоматику захворювання, включають застосування антигістамінних і десенсибілізуювальних препаратів, седативних лікарських засобів і корекцію фонового стану пацієнта.

Ведення пацієнтів із АД будь-якої вікової категорії включає підбір ефективної дієтотерапії, розмежування впливу алергену на організм, застосування гіпосенсибілізуювальних, антигістамінних, седативних препаратів, топічних глюкокортикоїдів, фізіотерапевтичні методи лікування, а також корекцію супутніх захворювань і патологічних станів [13–17].

Місцева терапія має забезпечувати зменшення вираженості локального запалення, тим самим нівелюючи основні симптоми гострої та хронічної фаз захворювання, усувати

сухість шкіри за її наявності, відновлювати та покращувати бар'єрну функцію шкіри, а також забезпечувати профілактику вторинної інфекції [4]. Це лікування може включати застосування топічних глюкокортикоїдів, топічних інгібіторів кальциневрину, антисептичних засобів. Згідно з протоколом лікування, форми препаратів для зовнішньої терапії необхідно застосовувати диференційовано, залежно від гостроти і динаміки запалення шкіри.

Препарат оптимального вибору повинен мати високу активність і мінімальні системні й місцеві побічні реакції. Сила дії препарату має відповідати вираженості клінічної картини дерматозу; лікарська форма – бути адекватною стадії запального процесу, його морфологічним особливостям; концентрація глюкокортикоїду і частота застосування не повинні спричинити розвитку побічних ефектів [1].

Принципи топічної терапії АД подібні до таких у лікуванні неалергічних дерматитів: провідною стратегією тут є індивідуальний підхід з урахуванням віку пацієнта, стадії та варіанта захворювання, локалізації та поширеності процесу, наявності інфекції і ефективності попереднього лікування [6]. Як і при дерматиті іншої етіології, важливою частиною лікування при АД є місцева терапія із застосуванням топічних глюкокортикоїдів, ефективність яких при цьому захворюванні доведена у низці клінічних досліджень [18–20, 22–24].

### Застосування топічних глюкокортикоїдів у місцевій терапії при дерматиті

Частіше перебіг дерматиту має стертий характер, запалення ускладнене інфікуючим агентом, визначення якого ускладнене. Одними з найбільш застосовуваних у дерматологічній практиці препаратів локальної дії є топічні глюкокортикоїди через їхнє широке охоплення патогенетичних цілей і хорошу вивченість як позитивних, так і негативних векторів дії.

Відповідно до теорії, яка виникла у 70-х роках ХХ ст., проникаючи у клітину, глюкокортикоїди зв'язуються з цитозольними рецепторами, створюючи комплекс, який, переміщуючись у ядро, активує експресію генів, що відповідають за синтез білків із протизапальною дією. Однак пізніше вчені встановили, що гормон-рецепторні комплекси зв'язуються з факторами транскрипції, які активуються у результаті впливу медіаторів запалення продуктів вільнорадикального окиснення, токсинів, вірусів, результатом чого є зменшення продукції в клітині рівня протизапальних цитокінів, ферментів, ендотеліну-1, молекул адгезії тощо.

Нещодавно доведена здатність глюкокортикоїдних і мінералокортикоїдних рецепторів взаємодіяти з утворенням гетеродимерів, що зумовлює можливість існування різних варіацій та біологічних ефектів залежно від співвідношення їхньої концентрації у фізіологічних та патологічних умовах [2, 16].

Препарати зазначеної групи ефективно усувають алергічні та запальні реакції завдяки:

- судинозвужувальному ефекту, гальмівному впливу на міграцію лімфоцитів і макрофагів, а також на вивільнення цитокінів та інших медіаторів запалення;
- властивості сповільнювати метаболізм арахідонової кислоти – вихідного продукту каскаду різних ферментативних окисно-відновних реакцій;
- ефекту пригнічення активності гіалуронідази, стабілізації лізосомальних мембран клітин епідермісу.

Відповідно до класифікації Miller & Mungo, залежно

від активності протизапальної дії препарату, топічні кортикостероїди (глюкокортикоїди + мінералокортикоїди) можна розділити на:

- кортикостероїди з низькою активністю (клас 1 – слабкі): гідрокортизону ацетат, преднізолон, а також комбіновані препарати, які містять гідрокортизон і преднізолон;
- кортикостероїди з помірною активністю (клас 2 – помірно сильні): триамцинолону ацетонід, аклометазону дипропіонат, дезоксиметазон, мазипредон, преднікарбат та ін.;
- активні кортикостероїди (клас 3 – сильні): амцинонід, бетаметазону валерат, бетаметазону дипропіонат та ін.;
- високоактивні кортикостероїди (клас 4 – надсильні): галобетазолу пропіонат, гальцинонід, дифлоразону діацетат та ін.

Ефективність лікування хворого з дерматитом залежить від адекватності підбраної лікарської речовини і форми препарату з урахуванням активності процесу, його глибини та індивідуальних характеристик пацієнта. Так, при ексудативних процесах рекомендують застосовувати топічні глюкокортикоїди 2-го класу, середньої сили дії. Однак терапію дерматиту варто починати з найбільш слабких, переходячи на більш активні стероїдні препарати через 2–3 тиж за відсутності ефекту. У разі вторинного інфікування варто застосовувати комбіновані протимікробні засоби.

Застосування мазі забезпечує глибоке проникнення лікарського засобу, крему і лосьйону – більш поверхневе. При хронічних процесах рекомендоване застосування мазей, при гострих – крему, лосьйону, емульсії. При надмірній кількості та частоті застосування препарату чи неправильному способі накладання можливий розвиток побічних реакцій. Тому важливо детально пояснити пацієнту спосіб нанесення препарату, зорієнтувавши його, як досягнути оптимального дозування.

Для зручності та стандартизації можна використовувати умовну одиницю «кількості засобу на кінчику пальця» (КЗКП), порадивши користуватися схемою, зображеною на мал. 2, яка, проте, є орієнтовною та не може бути універсальною: лікар має коригувати дозу залежно від сили препарату [8, 12].

### Комбіновані топічні глюкокортикоїди. Тримістин®-Дарниця

Величезний арсенал засобів, що містять топічний глюкокортикоїд як ізолювано, так і в комбінації з іншими групами лікарських засобів, ставить практикуючого лікаря перед складним вибором оптимального препарату. Правильне рішення в таких випадках є запорукою ефективності місцевої терапії. Мазі та креми із глюкокортикоїдами, які застосовують місцево при дерматиті, мають проти-запальну, протиалергічну і протисвербіжну дію [15]. При цьому частка мазей, які містять глюкокортикоїди, становить приблизно 15% усіх зареєстрованих в Україні, з них 60% – комбіновані препарати [10].

Застосування мазей із топічним глюкокортикоїдом підвищує ризик виникнення поширеного побічного ефекту препаратів цієї групи – приєднання вторинної бактеріальної та грибкової інфекції. При цьому комбінація глюкокортикоїду з антисептиком знижує імовірність розвитку ускладнень. На відміну від комбінації глюкокортикоїду з антибіотиком, поєднання такого препарату з антисептиком має ширший спектр дії.

Відзначено, що застосування традиційних мазей на жировій основі при гострих ексудативних процесах може зу-



Мал. 2. Дозування м'якої лікарської форми для зовнішнього застосування

мовлювати збільшення вираженості запалення. Гідрофільна ж основа з високою осмолярною активністю не чинить шкідливого впливу на тканини, поглинаючи ексудат і забезпечуючи контроль глибини проникнення глюкокортикоїду, обмежуючи його дію у вогнищі ураження [1].

Серед низки топічних глюкокортикоїдів, які пропонує фармацевтична промисловість, вигідно виділяється оригінальний препарат Тримістин®-Дарниця виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», розроблений у ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» під керівництвом професора М.О. Ляпунова. До складу мазі входить 0,25 мг/г фторованого глюкокортикоїду 2-го класу триамцинолону ацетоніду та 5 мг/г антисептичного засобу мірамістину.

Триамцинолону ацетонід зумовлює виражену протизапальну, протиалергічну та протиексудативну дію. Він забезпечує регуляцію експресії кортикоїдозалежних генів та впливає на синтез білка. Зменшує утворення, вивільнення та активність медіаторів запалення, пригнічує міграцію клітин до місця запалення. Пригнічує ексудативний компонент запалення за рахунок зменшення вазодилатації та проникності судин у вогнищі запалення. Стабілізує лізосомальні ферменти мембран лейкоцитів; пригнічує синтез антитіл та порушує розпізнавання антигену.

Включення до складу препарату мірамістину допомагає запобігти вторинному інфікуванню, дає можливість уникнути обов'язкової ідентифікації збудника, а також забезпечує антибактеріальний, протигрибковий ефект і захист від найпростіших.

Гідрофільна основа препарату сприяє активації розсмоктування процесу, вибірково поглинаючи ексудат, перешкоджає системному всмоктуванню триамцинолону ацетоніду, забезпечує активацію неспецифічної захисної реакції в тканинах. Застосування мазі Тримістин®-Дарниця забезпечує збереження оптимальних якостей шкіри, не пересушуючи її.

Препарат можна призначати при запальних захворюваннях шкіри, ускладнених бактеріальною та грибковою інфекцією: екземі, АД, нейродерміті, псоріазі, дискоїдному червоному вовчаку, фотодерматозі, лімфомі шкіри, а також інших захворюваннях, які супроводжуються свербі-

жем, запаленням, почервонінням, знебарвленням шкіри, а також гіперреакцією на укуси комах [7].

Пацієнтам із захворюваннями шкіри, що не супроводжуються ексудацією, препарат призначають місцево 1–2 рази на добу. За наявності інтенсивної ексудації пацієнту рекомендують провести попереднє оброблення ураженого місця на шкірі і лише після цього нанести мазь. Тривалість курсу визначають індивідуально. Дія мазі частково слабшає при її нанесенні на поверхню з високим вмістом гнійно-некротичних мас. Тому мазь краще наносити на

шкіру після її оброблення теплим мильним розчином або, за необхідності, розчинами антисептиків.

Комбінація топічного глюкокортикоїду з антисептиком на гідрофільній основі забезпечує потрійний ефект препарату для лікування при запальних захворюваннях шкіри, може бути рекомендована як препарат вибору у пацієнтів із дерматитом середньої тяжкості, із приєднаною вторинною інфекцією та порушеною картиною первинного захворювання за умови неефективності або недостатньої ефективності топічних глюкокортикоїдів 1-го класу активності.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белаш Н.Г. (2007) Топические кортикостероиды в практике семейного врача. Мистецтво лікування, 3: 53–54.
2. Деримедведь Л.В., Верейтинова В.П., Тарасенко О.В., Завгородний А.А. (2004) Топические стероиды в практике семейного врача. Провизор, 12 ([http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N12/art\\_31.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N12/art_31.php)).
3. Зайченко Я.О. (2004) Атопічний дерматит: можливі причини, патогенез, клініка. Укр. мед. часопис, 5(43): 21–23.
4. Зубаренко А.В., Портнова О.А. (2009) Атопический дерматит. Концепция эффективной терапии. Здоровье ребенка, 3(18): 103–108.
5. Калюжная Л.Д. (2003) Актуальная проблема дерматовенерологии – атопический дерматит. Укр. мед. часопис, 2(34): 87–91 (<http://www.umj.com.ua/article/1227>).
6. Калюжная Л.Д. (2014) Принципы топической терапии атопического дерматита. Укр. мед. часопис, 5(103): 59–61 (<http://www.umj.com.ua/article/80448>).
7. Компендиум – лекарственные препараты (2015) Под ред. В.Н. Коваленко. МОРИОН, Киев (<http://compendium.com.ua/info/29594/trimistin-sup-sup-darnitsa>).
8. Кутасевич Я.Ф. (2000) Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов. Журнал дерматологии и венерологии, 1: 95–99.
9. Кутасевич Я.Ф., Уманец Т.Р. (2014) Эффективность и безопасность применения топических ингибиторов кальциневрина в педиатрии. Укр. мед. часопис, 3(101): 46–53 (<http://www.umj.com.ua/article/74684>).
10. Перцев И.М., Деримедведь Л.В., Халеева Е.Л., Чуешов О.В. (2002) Применение кортикостероидных мазей при местном лечении дерматозов. Провизор, 7: 17–20.
11. Суворова К.Н. (1988) Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии. РМЖ (Русский медицинский журнал), 6: 363–395.
12. Шупенько Н.М. (2004) Применение топических глюкокортикостероидных гормонов в дерматологической практике. Мистецтво лікування, 6: 44–48.
13. Allen B.R. (2001) Review of atopic dermatitis literature. Atopy Reports: Atopic Dermatitis and Related Disorders, 1(1): 7–9.
14. Ayzdorov.ru (2014) Причины, симптомы, виды дерматита ([http://www.ayzdorov.ru/lechenie\\_dermamit\\_chno.php](http://www.ayzdorov.ru/lechenie_dermamit_chno.php)).
15. Bailey J.M. (1991) New mechanisms for effects of anti-inflammatory glucocorticoids. Biofactors, 3(2): 97–102.
16. Barnes P.J. (2000) New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. J. Allergy Clin. Immunol., 106: 5–16.
17. Bieber T., Leung D.Y.M. (2009) Atopic dermatitis. Informa Healthcare, New York, 466 p.
18. Broeders J.A., Ahmed Ali U., Fischer G. (2016) Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. J. Am. Acad. Dermatol., May 11 [Epub ahead of print].
19. Brunner P.M., Khattri S., Garcet S. et al. (2016) A mild topical steroid leads to progressive anti-inflammatory effects in the skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol., February 29 [Epub ahead of print].
20. Jensen J.M., Weppner M., Dähnhardt-Pfeiffer S. et al. (2013) Effects of pimecrolimus compared with triamcinolone acetonide cream on skin barrier structure in atopic dermatitis: a randomized, double-blind, right-left arm trial. Acta Derm. Venereol., 93(5): 515–519.
21. Knol E.F., Langeveld E.A., van Reijssen F.C. et al. (1998) Allergic inflammation in atopic dermatitis. Ann. Dermatol. Venerol., 129: 147.
22. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. (2016) Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin. BMC Pediatr., 16(1): 75.
23. Silverberg J.I., Nelson D.B., Yosipovitch G. (2016) Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. J. Dermatolog. Treat., 11: 1–9.
24. Stirling R.G., Chung K.F. (2000) New immunological approaches and cytokine targets in asthma and allergy. Eur. Respir. J., 16(6): 1158–1174.