

УДК 615.357:577.175.53]:615.454.1].03:616.5-002.2

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАЗИ ГИДРОКОРТИЗОНА 17-БУТИРАТ («ЛОКОИД») *

С.А. Монахов, О.Л. Иванов

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Ключевые слова: атопический дерматит, хроническая экзема, мазь гидрокортизона 17-бутират

В течение последних 50 лет подходы к местной терапии заболеваний кожи существенно изменились. Вместо традиционно использовавшихся редуцирующих средств в дерматологии широко применяют местные кортикостероиды (КС), обладающие активным противовоспалительным, противозудным и антиаллергическим действием.

Этот переворот в местном лечении дерматозов произошел в 1952 г. благодаря М. В. Sulsberger с соавт., которые обнаружили вышеуказанные свойства у 2,5% гидрокортизоновой мази. Последующие исследования выявили значительное повышение терапевтического эффекта при введении в молекулу стероида галогенов — фтора и хлора, в связи с чем появилась целая гамма галогенизированных КС-мазей, широко применяемых в настоящее время [1, 4]. Эти препараты дают очень быстрый и ощутимый эффект при большинстве воспалительных, аллергических и иных поражениях кожи за исключением бактериальных и вирусных дерматозов. Однако галогенизация приводит не только к повышению противовоспалительной активности, но и к возрастанию риска развития местных и системных нежелательных реакций.

Другим путем повышения эффективности местных КС, реализованным, в частности, в препарате гидрокортизон 17-бутират («Локоид»), является эстерификация масляной кислотой, которая в значительной степени повышает липофильность и степень проникновения КС через роговой слой эпидермиса. При этом «Локоид» достаточно быстро гидролизуется в коже до гидрокортизона и масляной кислоты (рис. 1), поэтому риск системных нежелательных реакций при его применении сходен с таковым у гидрокортизона.

Высокая эффективность КС при воспалительных заболеваниях кожи обусловлена их патогенетическим действием на три звена воспалительной реакции (экссудация, пролиферация и вторичная альтерация). Основной противовоспалительный эффект достигается путем инактивации ферментов фосфолипазы А2 и ЦОГ-2, результатом которой является резкое уменьшение образования медиаторов воспаления (МВ) (простагландины, лейкотриены,

интерлейкины, фактор некроза опухоли). Вследствие этого ингибирования происходят снижение порозности капилляров, вазоконстрикция и в итоге исчезновение экссудации [1, 2, 4, 5].

Стабилизация мембран гранул эозинофилов, базофилов, тучных клеток предотвращает развитие каскада аллергической реакции немедленного типа. Противозудное действие КС объясняется как реакцией нервных окончаний на отсутствие стимуляции МВ, так и повышением порога чувствительности к последним. Иммуносупрессивное действие КС основывается на индукции ими апоптоза лимфоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов [2].

Эффективность местного КС определяется его активностью, индифферентной основой препарата, которая обеспечивает высвобождение и скорость проникновения активного компонента в кожу, и состоянием эпидермиса (в частности, толщины рогового слоя и остроты воспалительной реакции). Проникновение препарата в глубь кожи происходит через роговой слой, сально-волосяные фолликулы и потовые железы. Большое значение

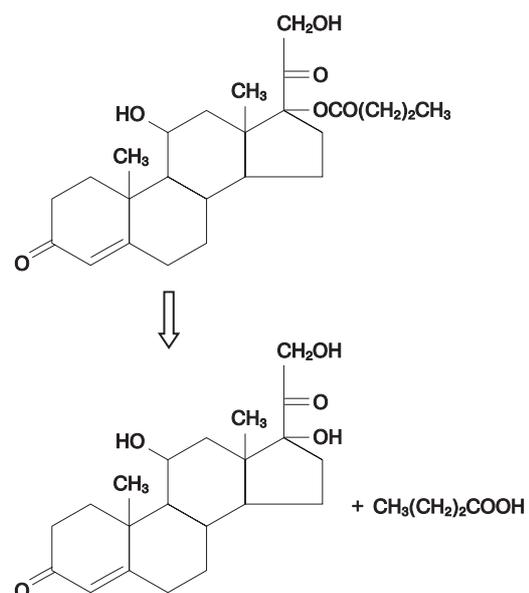


Рис. 1. Схема метаболизма гидрокортизона 17-бутирата до гидрокортизона и масляной кислоты

* Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. — 2007. — № 2.

на скорость и степень проникновения активного вещества оказывает лекарственная форма. Так, она возрастает в следующем ряду: лосьон, гель, крем, мазь, особенно при использовании КС под окклюзионную повязку [3]. Проникновение действующего вещества усиливается с повышением его концентрации. Активность молекулы КС определяется силой ее связывания с ядерным рецептором [2, 4, 5].

Среди требований, предъявляемых к современному местному КС-препарату, следует отметить следующие:

- высокая эффективность;
- сведенный к минимуму риск местных и системных нежелательных реакций;
- разнообразие лекарственных форм (для использования в зависимости от локализации и остроты процесса);
- возможность применения у детей раннего возраста;
- отсутствие аллергической реакции на месте применения;
- косметологическая привлекательность (не должен оставлять следов на теле и пачкать белье);
- минимальное число аппликаций на кожу в течение суток;
- доступная стоимость.

Применение топических КС стало общепринятой практикой. К наиболее характерным ошибкам, допускаемым в процессе их использования, относятся:

- назначение местных КС в течение длительного времени без необходимых показаний;
- назначение топических КС в чистом виде при экземе, сопровождающейся инфекционным процессом (пиодермия, дерматофития, кандидоз, герпес), что приводит к прогрессированию заболевания;
- неправильный выбор лекарственной формы (например, назначение мази на участок кожи с явлениями экссудации);
- применение сильнодействующих КС на лицо, шею, в области крупных складок, а также у детей;
- резкое прекращение лечения, особенно при продолжительном применении КС, что часто приводит к возникновению рецидива заболевания.

Знание принципов наружной терапии, механизмов действия различных групп препаратов, показаний для использования топических КС, методов их правильного применения в зависимости от характера, локализации, распространенности, воспалительного процесса, возраста больного, возможных нежелательных реакций позволяет выбрать наиболее рациональную терапевтическую тактику и успешно контролировать течение заболевания.

С целью повышения эффективности топических КС и снижения риска нежелательных реакций следует придерживаться следующих правил:

- применять метод нисходящей терапии — начинать лечение сильнодействующими КС с последующим постепенным переходом на препараты с меньшей терапевтической активностью по мере нарастания положительного эффекта либо постепенно уменьшать кратность их применения;

- при длительном курсе терапии использовать метод ступенчатого лечения, поочередно применяя КС на различные участки кожи;

- чередовать применение топических КС сильной активности с нестероидными препаратами и увлажняющими средствами;

- наносить наружные КС на различные участки кожи в разное время.

Выполнение этих правил позволяет избежать развития синдрома привыкания к топическим КС, который часто возникает в течение нескольких недель активного применения высоко- и среднеактивных КС, особенно в области лица, крупных складок и гениталий, а также других местных и системных нежелательных реакций КС-терапии.

При назначении наружных КС детям следует помнить о том, что вследствие анатомо-физиологических особенностей их кожа обладает повышенной резорбционной способностью, при этом соотношение площади поверхности к массе тела больше, чем у взрослых. В силу этих обстоятельств при нерациональном применении фторированных топических КС у детей нередко имеют место подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, задержка роста, развитие синдрома Иценко—Кушинга.

Одним из перспективных препаратов данной группы является негалогенизированный КС — гидрокортизона 17-бутират («Локоид»). 0,1% мазь «Локоид» относится к классу сильных стероидов, как показали результаты клинических исследований, не уступает по эффективности галогенизированным стероидам при таких заболеваниях, как атопический дерматит (АД), себорейный дерматит, псориаз.

Так, результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования эффективности 0,1% гидрокортизона 17-бутирата (крем «Локоид») и 0,1% крема бетаметазона валерата у больных АД показали сравнимую эффективность обоих препаратов, однако крем «Локоид» отличался лучшей косметической приемлемостью для пациентов [6].

По вероятности появления местных и системных нежелательных реакций, периоду полувыведения гидрокортизона 17-бутират сопоставим с естественным гидрокортизоном, что позволяет применять его не только у взрослых, но и у детей, начиная с 6-месячного возраста. Необходимо помнить о том, что «Локоид» (гидрокортизона 17-бутират) имеет наименьший период полувыведения среди всех наружных КС — 90—120 мин (период полувыведения бетаметазона 17-валерата более 300 мин, метилпреднизолона ацепоната — более 200 мин). Результаты открытого перекрестного сравнительного исследования 0,1% жирного крема мометазона фууроата и 0,1% липокрема гидрокортизона 17-бутирата с использованием окклюзии и длительностью нанесения препарата 30 дней свидетельствуют о том, что мометазон фууроат приводит к более выраженному подавлению уровня кортизола плазмы крови, что говорит о большем влиянии мометазона фууроата на корковое вещество надпочечников [8].

В работах последних лет показано, что острота воспалительной реакции при АД ассоциирована с активацией Th₂-лимфоцитов, что увеличивает вероятность присоединения вирусной, бактериальной и грибковой инфекций [7]. Экзотоксины золотистого стафилококка инициируют и поддерживают аллергическое воспаление в коже. Стафилококковые суперантигены проникают через эксфолиированный эпителий, активируют макрофаги и моноциты, секретирующие гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что способствует дальнейшей инфильтрации кожи Th₂-клетками и подавлению функций Th₁-лимфоцитов. При этом значительно усиливается воспаление кожи и ее обсемененность стафилококками, а сформированный ранее иммунный ответ по Th₂-типу подавляет функцию и активацию Th₁-клеток [7]. Поэтому в случае АД дополнительным полезным свойством «Локоида» может оказаться высвобождение масляной кислоты, которая повышает кислотность кожи и способна снижать степень обсемененности золотистым стафилококком (см. рис. 1).

В странах Европы и США в настоящее время широко используются различные лекарственные формы «Локоида»: мазь, крем, лосьон, липокрем и форма крело. Первые три вида лекарственных форм хорошо известны российским врачам и применяются в дерматологии как для местных КС, так и для других препаратов; липокрем и крело являются специфическими для «Локоида».

Эмульсия для кожи крело «Локоид» представляет собой суспензию жиров-в-воде, содержащую 85% воды и 15% жиров. Суспензию жиров-в-воде чаще называют кремом, если она обладает высоким содержанием липидов, и молочком, если она содержит мало липидов. Крело «Локоид» не относится однозначно ни к одной из этих категорий, поэтому для его описания был создан термин «крело», то есть кремовый лосьон. Он предназначен для применения на обширных поверхностях экссудативного поражения кожи, а также на коже с волосяным покровом, где использование кремов является непрактичным.

Липокрем «Локоид» — это еще одна уникальная лекарственная форма крема на основе жиров-в-

воде, содержащая 70% жиров и 30% воды и обладающая свойствами и крема и мази. Высокое содержание жиров придает липокрему свойства, сравнимые с мазью в плане восстановления барьерной функции кожи и уменьшения сухости. Содержание воды, которая является наружной фазой в составе формы, придает липокрему косметические свойства, схожие с кремом, при этом он является практически невидимым на коже, не оставляет пятен после нанесения и легко смывается. Эти косметические свойства делают липокрем более приемлемым для пациентов по сравнению с мазью и повышают комплаентность к лечению.

На кафедре кожных и венерических болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова проведено изучение эффективности и переносимости 0,1% мази гидрокортизона 17-бутирата («Локоид») у больных АД и хронической экземой.

Обследованы 32 пациента (21 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 16—27 лет (средний возраст 22 ± 2,1 года) с диагнозом АД (n = 20) и хронической экземы (n = 12). Давность заболевания варьировала от 6 мес до 4 лет. Учитывая действие мазевой основы, мазь «Локоид» назначали в тех случаях, когда процесс сопровождался выраженной инфильтрацией, лихенизацией кожи.

Мазь наносили на очаги поражения 2 раза в сутки (утром или вечером) тонким слоем с последующим легким втиранием. Оценку тяжести кожных проявлений до начала исследования и в динамике на фоне терапии у больных АД проводили по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Выраженность явлений зуда оценивали по 10-балльной шкале субъективной оценки пациента. У больных, страдающих хронической экземой кистей, выраженность клинических симптомов заболевания оценивали по 3-балльной шкале.

В исследовании применяли также русифицированный вариант дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), позволяющий определить уровень негативного влияния заболевания на основные аспекты жизни пациента (быт, работа, учеба, межличностные отношения). На каждый вопрос больной должен дать один из четырех предложенных вариантов ответа, отражающих

Таблица 1. Динамика клинических симптомов и ДИКЖ в процессе лечения хронической экземы 0,1% мазью «Локоид»

Клинический симптом	Продолжительность терапии, сутки							
	0-е	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е
Застойная гиперемия	2,6	2,2	1,5	0,8	0,4	0,2	0,1	0,1
Инфильтрация	2,8	2,5	2,1	1,8	1	0,4	0,3	0,2
Шелушение	2,5	2,3	2	1,7	1,1	0,5	0,4	0,2
Трещины	2,4	2,4	2,2	1,9	1,6	1,5	1,1	0,7
Зуд	2,8	1,9	1,1	0,7	0,2	0	0	0
ДИКЖ	24,2	—	—	—	5,4	4,1	—	2,3

Примечание. Шкала выраженности симптомов: 3 — выраженный; 2 — умеренный; 1 — незначительный; 0 — отсутствует.



Рис. 2. Больной В., 18 лет. АД. До лечения



Рис. 3. Тот же больной спустя 5 дней применения 0,1% мази «Локоид»

степень влияния заболевания на вышеуказанные категории (очень сильно, сильно, не сильно, нет воздействия). Каждый ответ имеет свой индекс (соответственно 3, 2, 1, 0), а сумма из 10 индексов составляет ДИКЖ конкретного больного на данный отрезок времени (от 0 до 30).

Клиническое излечение у 8 (66,7%) больных экземой наступило на 4—5-е сутки терапии, у 3 (25%) — на 5—6-е, у 1 (он нарушил режим лечения) — на 7-е. Динамика клинических симптомов (по 3-балльной шкале) и ДИКЖ приведены в табл. 1 и на рис. 2, 3.

Клиническое излечение у 4 (20%) пациентов с АД наблюдалось на 4-е сутки терапии, у 5 (25%) — на 7-е, у 7 (35%) — на 12-е, у 4 (20%) — на 14-е. Динамика клинических симптомов по шкале SCORAD, выраженность зуда по 10-балльной шкале и ДИКЖ представлены в табл. 2 и на рис. 4, 5.

Переносимость лечения у всех больных была хорошей, нежелательных явлений не отмечено.

Результаты нашего исследования позволяют констатировать, что благодаря применению мази «Локоид» у больных, страдающих хроническими вос-

Таблица 2. Динамика клинических симптомов и ДИКЖ в процессе лечения АД 0,1% мазью «Локоид»

Клинический симптом	Продолжительность терапии, сут				
	0-е	4-е	7-е	12-е	14-е
SCORAD	86,3 ± 7,1	48,5 ± 6,7	21,8 ± 6,6	15,6 ± 4,2	5,8 ± 2,8
Зуд	8,5	3,2	1,4	0,6	0,5
ДИКЖ	25,7	—	—	—	5,2



Рис. 4. Больной У., 21 год. Хроническая экзема. До лечения



Рис. 5. Тот же больной спустя 7 дней применения 0,1% мази «Локоид»

палительними захворюваннями шкіри неінфекційного генеза, вдається добитися швидкого регресу як остероноспалительних явишень (гіперемія,

зуд), так і змєнений хроніческого характера (інфільтрація, ліхєніфікація), при цьому місцеві і системні нежелательні реакції відсутні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабаянц Р.С., Константинов А.В. Противовоспалительные мази в дерматологической практике.— М., 1974.
2. Белоусова Т.А. // *Materia Medica*.— 2002.— № 3-4.— С. 60—73.
3. Иванов О.Л., Белоусова Т.А. Дерматиты / Прил. к журн. «Здоровье» № 4 за 2000 г.— М., 2000.
4. Приступа К. // *Новости фармац. и мед.*— 1995.— Т. 29, № 1.— С. 15—18.
5. Самгин М.А., Севидова Л.Ю. // *Рос. журн. кож. и вен. бол.*— 1998.— № 1.— С. 37—38.
6. Folk E.S., Glanetti A., Ramper F.H.J. et al. // *Dtsch. Dermatol.*— 1994.— Bd. 42, N 7.— S. 744, 747—750.
7. Leung D.Y.M. // *Clin. Exp. Immunol.*— 1997.— Vol. 107, Suppl. 1.— P. 25—30.
8. Visscher H.W. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1995.— Vol. 48, N 2.— P. 123—125.

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ДЕРМАТОЗИ: ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ МАЗІ ГІДРОКОРТИЗОНУ 17-БУТИРАТ («ЛОКОІД»)

С.А. Монахов, О.Л. Иванов

Розглянуто питання сучасної терапії алергодерматозів місцевими кортикостероїдними препаратами, зроблено акцент на особливостях фармакокінетики і фармакодинаміки препарату «Локоїд» (гідрокортизону 17-бутират). Наведено результати клінічного дослідження 0,1% мазі «Локоїд» у 20 пацієнтів з atopічним дерматитом і 12 — із хронічною екземою.

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES: EXPERIENCE OF USING HYDROCORTISONE 17-BUTYRATE OINTMENT (LOKOID)

S.A. Monakhov, O.L. Ivanov

The issues of current therapy for allergic dermatosis with topical corticosteroids are considered, with emphasis on the pharmacokinetic and pharmacodynamic features of Locoid (hydrocortisone-17-butyrate). The results of a clinical study of 0.1% Locoid ointment are presented in 20 patients with atopic dermatitis and in 12 patients with chronic eczema.