

Современные топические глюкокортикостероиды при лечении атопического дерматита

А.В.Сухарев¹, А.В.Патрушев¹, Р.Н.Назаров¹, В.О.Гутка²

¹Кафедра кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург;

²СПб ГБУЗ КВД №10 – Клиника дерматологии и венерологии, Санкт-Петербург

Из всех дерматологических лекарственных средств топические глюкокортикостероиды (ТГКС) являются самыми востребованными. Первым действительно эффективным препаратом из этой группы стал гидрокортизон, который применили M.Sulzberger и V.Witten в 1952 г., и с тех пор ТГКС стали основными лекарственными средствами для лечения воспалительных дерматозов. Терапевтическая эффективность наружных кортикостероидов улучшалась после индукции двойной связи между первой и второй молекулами углерода, а также после образования эфира с жирными кислотами в позиции С-17 или С-21. Галогенизация (фтором или хлором) в позиции С-6 α и С-9 α также усиливает эффект этих препаратов [1, 2]. В результате в настоящее время имеется достаточно большой спектр ТГКС разной степени активности.

Фармакологические особенности

Распределение ТГКС по силе фармакологического действия основано на их способности вызывать сужение сосудов в коже и как следствие – уменьшать выраженность эритемы. Этот эффект связан с подавлением выработки естественных сосудорасширяющих веществ, таких как гистамин, брадикинин и простагландины. Способность конкретного кортикостероида вызывать сужение сосудов обычно коррелирует с его противовоспалительной активностью, поэтому для прогнозирования клинической активности действующего вещества часто используются тесты на вазоконстрикцию [3]. Эти тесты в сочетании с двойными слепыми клиническими исследованиями легли в основу разделения ТГКС на 7 классов в зависимости от их фармакологической активности (см. таблицу) [4–6].

Как видно из таблицы, одно действующее вещество может находиться одновременно в разных классах фармакологической активности в зависимости от используемой наружной лекарственной формы. Так, метазона фураат в форме мази соответствует II классу (высокоактивные), а в форме крема или лосьона – IV классу (средней активности); бетаметазона дипропионат в форме крема или мази является высокоактивным средством – II класс, а в форме лосьона его активность ниже среднего уровня – V класс. Это объясняется тем, что от наружной лекарственной формы зависит глубина воздействия и количество препарата, проникающего в кожу.

Имеются данные о том, что величина концентрации ТГКС позволяет распределять их по разным классам активности (чем выше концентрация действующего вещества, тем сильнее действие препарата). Более того, противовоспалительная эффективность ТГКС может зависеть от биотрансформации активного компонента лекарственного средства в коже и особенностей состава основы препарата [6]. Несомненно, данные факты надо учитывать при назначении лечения.

Основные эффекты

Действие ТГКС направлено на основных участников воспалительной реакции: медиаторы воспаления, сосуды и клеточные элементы. Они обладают следующими основными эффектами: противовоспалительным, антиаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным. Механизм действия ТГКС достаточно сложен и связан как с активацией экспрессии различных генов, отвечающих за синтез противовоспалительных белков (липокортин, нейтральная эндопептидаза, ингибитор секреции лейкоцитов, антагонист рецепторов интерлейкина-1 и др.) [7], так и супрессией транскрипции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1–6, 8, 11, 12, фактора некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), ферментов (циклооксигеназы, фосфолипазы A₂), эндотелина-1, молекул адгезии и других факторов [8].

Таким образом, становится понятным, что применение ТГКС является обоснованным при всех иммуноопосредованных дерматозах и в том числе при атопическом дерматите (АтД).

Атопический дерматит

АтД – хроническое рецидивирующее кожное заболевание, которое чаще встречается в младенческом и детском возрасте. АтД часто связан с генетически детерминированными нарушениями барьерной функции кожи и сенсибилизацией к аллергенам. Заболеваемость среди населения разных стран составляет, как правило, не менее 5–10%, а в индустриально развитых государствах – около 20% [9, 10].

Иммуногенез АтД определяется особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген под воздействием различных провоцирующих факторов. Длительная экспозиция антигена, стимуляция Th2-клеток, продукция аллерген-специфических IgE-антител, дегрануляция тучных клеток, эозинофильная инфильтрация и воспаление, усиливаемые повреждением кератиноцитов вследствие расчесов, приводят к хроническому воспалению в коже, которое играет важнейшую роль в патогенезе кожной гиперреактивности [11–13].

Переносимость

ТГКС действительно считаются препаратами выбора при наружной терапии АтД, однако необходимо помнить о возможности развития побочных эффектов, особенно при длительном применении. Основными побочными эффектами являются: атрофия кожи за счет уменьшения выработки фибробластами коллагена, гипертрихоз, телеангиэктазии, стероидные акне, застойная гиперемия, замедленное заживление ран, присоединение вторичной инфекции (грибковой, вирусной, бактериальной). Длительное использование этих препаратов, особенно в детском возрасте, может

Основные ТГКС, применяемые на территории Российской Федерации

Класс	Препараты		Лекарственные формы	Относительная активность
	Международное непатентованное название	Торговое название		
I. Сверхактивные	Клобетазола пропионат	Дермовейт	Крем, мазь	Более 1500
II. Высокоактивные	Мометазона фуруат	Элоком, Момат	Мазь	100–500
	Бетаметазона дипропионат 0,05%	Белодерм, Белогент, Акридерм	Крем, мазь	
III. Активные выше среднего уровня	Бетаметазона валерат 0,01%	Целестодерм-В	Мазь	10–100
	Флутиказона пропионат 0,005%	Кутивейт	Мазь	
IV. Активные среднего уровня	Мометазона фуруат	Элоком, Унидерм, Силкарен®, Момат	Лосьон, крем	1–10
	Метилпреднизолона ацепонат 0,1%	Адвантан	Эмульсия, крем, мазь, жирная мазь	
	Флуоцинолона ацетонид 0,025%	Синафлан, Синалар, Флуцинар	Мазь	
	Триамцинолона ацетонид 0,1%	Фторокорт, Триакорт	Мазь	
V. Активные ниже среднего уровня	Бетаметазона дипропионат 0,05% (+ салициловая кислота)	Белосалик, Дипросалик	Лосьон	1–10
	Бетаметазона валерат 0,01%	Целестодерм-В	Крем	
	Гидрокортизона бутират 0,1%	Локоид, Латикорт	Раствор, эмульсия, крем, мазь	
	Флуоцинолона ацетонид 0,025%	Синафлан, Синалар, Флуцинар	Гель, крем, линимент	
	Флутиказона пропионат 0,05%	Кутивейт	Крем	
VI. Умеренно активные	Аклометазона дипропионат 0,05%	Афлодерм	Крем, мазь	1–10
VII. Слабоактивные	Гидрокортизона ацетат 1%	Гидрокортизон	Мазь	1
	Преднизолон 0,5%	Преднизолон	Мазь	

привести и к системным проявлениям: задержке роста, артериальной гипертензии, синдрому Кушинга [14].

Из-за потенциальных побочных эффектов большинство врачей назначают ТГКС только для купирования резкого обострения АтД. Однако результаты современных исследований показывают, что после достижения контроля над АтД с помощью ежедневного применения глюкокортикоида возможно длительное поддержание ремиссии при использовании ТГКС 2 раза в неделю на участки, предрасположенные к развитию высыпаний [4].

Препараты выбора

Согласно последним клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2010 г. в лечении АтД предпочтение отдается ТГКС с высоким профилем безопасности и активности противовоспалительного эффекта [15]. Одним из таких препаратов является мометазона фуруат. Данный препарат отличается от аналогов особенностями молекулярной структуры, основу которой составляет метилпреднизолон. Мометазона фуруат не является фторированным кортикостероидом, но содержит 2 атома хлора в позициях 9, 21.

При проведении клинических исследований эффективность мометазона фуруата оказалась выше, чем у целого ряда фторированных ТГКС, таких как бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, триамцинолона ацетонид, фтороцинолона ацетонид [16, 17]. Интерес представляет, прежде всего, сочетание мощного противовоспалительного действия и хорошей переносимости мометазона фуруата. Последнее качество не свойственно другим препаратам из II–IV групп активности. При изучении переносимости выявлено, что по безопасности мометазона фуруат аналогичен гидрокортизону, относящемуся к группе слабоактивных кортикостероидов [18, 19]. При длительном (более года) применении мометазона фуруата никаких клиниче-

ских или гистологических признаков (даже начальных) развития атрофии кожи выявлено не было [20].

На российском рынке появился новый препарат, содержащий 0,1% мометазона фуруата в форме крема, – Силкарен®, производитель ЗАО «Вертекс» (Россия). Форма выпуска – тубы по 15 г.

Особенности

Показаниями для назначения препарата Силкарен® является не только АтД, но и другие дерматозы, сопровождающиеся зудом и воспалением кожи (псориаз, красный плоский лишай, себорейный дерматит и др.). Применяют препарат 1 раз в сутки, наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Продолжительность курса лечения составляет от 7 до 28 дней, определяется эффективностью терапии, а также переносимостью препарата пациентом, наличием и выраженностью побочных эффектов. В случае отсутствия эффекта в течение 2 нед следует приостановить лечение препаратом для уточнения диагноза.

При нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, особенно при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия кортикостероида. Учитывая это, необходимо контролировать функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Пропиленгликоль, входящий в состав Силкарена, может вызывать раздражение в месте нанесения. В таких случаях следует прекратить применение препарата и назначить соответствующее лечение.

Отменять препарат следует постепенно, чтобы избежать синдрома рикошета, который проявляется в виде дерматита с интенсивным покраснением кожи и ощущением жжения. Как правило, переходят на интермиттирующую схему лечения, когда препарат назначают через день, а затем 2 раза в неделю до полной отмены.

Безопасность применения мометазона во время беременности и в период лактации не изучена. В педиатрической практике Силкарен® может назначаться с 2-летнего возраста. В связи с тем что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Иценко–Кушинга при применении любых ТТКС. Не рекомендуется длительное (более 3 нед) применение препарата у детей, а также нанесение на кожу лица, интертригинозную поверхность и под окклюзионные повязки.

Фармакоэкономическая составляющая

Анализ стоимости препаратов в Англии показал, что мометазона фуруат примерно в 2,5–3 раза дороже, чем самый часто назначаемый фторированный кортикостероид бетаметазона дипропионат [21]. Однако, учитывая существенно более высокий профиль безопасности мометазона фуруата, сопоставимую эффективность, возможность длительного применения и нанесения на большие площади кожного покрова, данный препарат имеет существенные преимущества. При этом необходимо отметить, что Силкарен® в 2–3 раза дешевле оригинального мометазона фуруата, включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и на 20–30% дешевле имеющихся на российском рынке генериковых аналогов. Данный факт может способствовать повышению доступности оказания современной дерматологической помощи населению.

Заключение

Препарат Силкарен® (мометазона фуруат) может достаточно эффективно и безопасно применяться в составе комплексной терапии АтД легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Форма крема является оптимальной, так как позволяет использовать лекарственное средство с острой стадии АтД, сохранять высокую степень активности и минимизировать развитие побочных эффектов.

Литература

1. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. АД.Кацамбаса, Т.М.Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (1): 47–58.
4. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 т. Пер. с англ.; под общ. ред. АА.Кубановой. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. Т. III; с. 2291–6.
5. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 2007.
6. Бакулев АЛ, Платонова АН. Современные подходы к классификации топических глюкокортикостероидов в России и за рубежом. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2010; 3: 67–9.
7. Свирицевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010; 3: 75–8.
8. Barnes P. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 5–15.
9. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2000; с. 266.
10. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151–60.
11. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2009; 4: 80–5.
12. Sebgal VN, Srivastava G, Dogra S. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. *Skinmed* 2010; 8 (6): 335–44.
13. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К.Скрипкина, Ю.С.Бутова, О.Л.Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
14. Свирицевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010; 3: 75–8.
15. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Под ред. АА.Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010.
16. Medansky RS, Bressinck R, Cole GW et al. Mometasone furoate ointment and cream 0,1 percent in treatment of psoriasis: comparison with ointment and cream formulations of fluocinolone acetonide 0,025 percent and triamcinolone acetonide 0,1 percent. *Cutis* 1988; 42: 480–5.
17. Green C, Colquitt JL, Kirby J et al. Clinical and cost effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assessment* 2004; 8: 47.
18. Hoybye S, Moller SB, De Cumma Bang F et al. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone butyrate. *Curr Ther Res* 1991; 50 (1): 67–72.
19. Vernon HJ, Lane AT, Weston W. Mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 0,1% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 603–7.
20. Brasch J. Das atrophogene potential von Mometason furoat im klinischen Langzeitversuch. *Z Hautkr* 1991; 66 (9): 785–7.
21. Faergemann J, Christensen O, Sjoval P et al. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14 (5): 393–6.

