

К.С. Шмелькова, к.м.н., кафедра дерматовенерології, Харківська медична академія післядипломного образования

Выбор современного топического кортикостероида в лечении пациентов различных возрастных групп

Аллергодерматозы – это большая группа заболеваний кожи, включающая такие заболевания, как атопический дерматит, аллергический дерматит, различные формы экземы, крапивница, аллергические васкулиты, лекарственная аллергия, сыпь и ряд других более редко встречающихся дерматозов, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям. Аллергодерматозы нередко начинаются остро в детском возрасте и, приобретая хроническое течение, присутствуют у взрослых пациентов. Поэтому к лечению заболеваний необходимо приступать при появлении первых признаков, сразу после постановки диагноза, особенно если пациентами являются дети. Современная практическая дерматология значительно пополнилась новыми высокоэффективными лекарственными препаратами, существенно повысив возможности лечения больных хроническими дерматозами. При этом наиболее важным и значимым направлением всего терапевтического комплекса была и остается наружная терапия.

Лекарственные субстанции, используемые в наружной терапии, проникают вглубь кожи через кератиновый слой путем абсорбции. На первом этапе происходит пенетрация лечебной субстанции в поверхностные слои эпидермиса, а затем последовательное проникновение в более глубокие слои кожи. При этом неповрежденный кератиновый слой выступает в роли депо, из которого препарат постепенно проникает во все слои кожи, оказывая лечебный эффект. Количество активного вещества, проникающего в кожу за единицу времени, определяется концентрационным градиентом. Его величина зависит от концентрации препарата в основе, коэффициента его высвобождения из основы и коэффициента диффузии при той или иной толщине рогового слоя. Частично лекарства проникают в кожу через волосяные фолликулы и сальные железы, растворяясь в воде и жирах, подвергаясь при этом сложным физико-химическим изменениям. Абсорбция является первой ступенью сложных фармакокинетических взаимодействий лекарственного вещества в тканях человеческого организма.

Проницаемость различных областей кожного покрова неодинакова. Лекарственные вещества наиболее активно проникают в кожу в области лица, крупных складок, половых органов, где толщина рогового слоя минимальна. Менее доступна для наружного воздействия кожа туловища и конечностей, и, наконец, наименее проницаемой зоной является кожа ладоней и подошв. Состояние рогового слоя может также существенно образом влиять на пенетрацию лекарства. Увлажненный, мацерированный роговой слой способствует активному проникновению препарата в кожу, а сухой, утолщенный эпидермис практически недоступен для него.

Следующими этапами фармакокинетического процесса является распределение лекарства в слоях кожи, взаимодействие его с различными структурами на клеточном и внутриклеточном уровнях, метаболические изменения и экскреция лекарственного вещества. Именно эти сложные процессы в конечном счете определяют получаемый результат терапевтического действия применяемого средства.

Большинство классических прописей, традиционно применяемых в наружной терапии, используют принцип смешивания различных лекарственных средств, вводимых в лекарственные формы (основы). Идеология применения многосоставных лекарственных прописей для терапии дерматозов оправдана тем, что большинство воспалительных заболеваний кожи не имеет единственной причины их возникновения. В их основе, как правило, лежит сложное сочетание различных факторов: инфекционного, токсического, иммунного, метаболического, нейрогенного и т.д. Использование одновременно нескольких лекарственных

препаратов, обладающих различным спектром терапевтического действия, способствует более быстрому и активному устранению воспаления в очагах поражения кожи. Эффективность многокомпонентных прописей во многом определяется не только подбором отдельных наиболее эффективных компонентов, но и их удачным сочетанием, обеспечивающим суммарный синергетический эффект, то есть усиление общего воздействия препарата на патологический процесс. В то же время большое количество ингредиентов, вводимых в состав лекарственного препарата, может вызвать нежелательные взаимодействия между отдельными составляющими или развитие аллергических реакций по типу аллергического контактного дерматита. В последнее время использование в лечении дерматологических больных многокомпонентных составов, приготовленных в рецептурных отделах аптек, значительно уменьшилось. Это стало возможным благодаря появлению большого спектра галеновых (готовых) препаратов, которые по своей эффективности значительно превосходят классические дерматологические прописи, приготовленные в аптечных условиях.

Вместе с тем лечение пациентов с тяжелыми, торпидными формами дерматозов трудно представить без применения наружных лекарственных средств, в состав которых входят кортикостероиды (КС). Топические КС применяются в медицинской практике уже около 50 лет, с течением времени фармакологи изменяли их структуру для достижения более высокой эффективности данной группы препаратов. Так, включение в структуру гидрокортизона остатка масляной кислоты приводит к образованию бутирата гидрокортизона с более выраженными противовоспалительными свойствами. Модификация молекулы топических КС путем введения галогенов (хлора, фтора) еще более значимо повысила их эффективность. Противовоспалительный эффект топических КС в коже и других тканях реализуется при участии различных механизмов, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами. Суть его состоит в том, что гормонрецепторный комплекс, проникая в ядро клеток-мишеней в коже (кератиноциты, фибробласты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты), увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез пептидов, которые, в свою очередь, ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы А2 и тем самым уменьшают образование медиаторов воспаления – эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов) из фосфолипидов. Кроме того, действуя на гранулоциты и лимфоциты, КС тормозят их активность. Антипролиферативное действие КС связано с торможением синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК, в клетках базального слоя эпидермиса и фибробластах дермы.

Терапевтический эффект топического КС зависит также от правильного выбора лекарственной формы, определяющей глубину проникновения препарата в кожу. Степень этого проникновения максимальна при применении КС в форме мази, меньше – в форме крема. Сухая кожа малодоступна для проникновения наружного КС, но мацерация и увлажнение рогового слоя эпидермиса мазевой основой увеличивают проницаемость кожи в несколько раз. Поэтому при хронических дерматозах, сопровождающихся сухостью, шелушением, лихенизацией, целесообразнее применять мази. При острых процессах с отеком, везикуляцией, мокнутием предпочтительнее отдаются кремам. На лицо, складки кожи желателно наносить лосьоны, аэрозоли, гели и кремы, не содержащие жировой основы. При сильно инфильтрированных процессах увеличение концентрации и глубины проникновения препарата в кожу можно достигнуть путем нанесения КС в виде компресса под окклюзионную повязку.

В последнее время при применении топических КС акцент делается на использовании препаратов, не содержащих в своей структуре атомов фтора, что делает их в значительной степени свободными от многих из указанных ниже побочных эффектов. Эти препараты удачно сочетают высокую терапевтическую эффективность с сильными КС и имеют невысокий риск возникновения нежелательных действий. Они могут использоваться и в педиатрической практике, применяясь на любом участке кожного покрова, а при хронических процессах – для длительного курсового лечения. Кроме того, некоторые из них, обладая пролонгированным действием, применяются один раз в сутки, что очень удобно в амбулаторной практике.

Основными принципами лечения аллергодерматозов являются комплексность и индивидуальный подход, учитывающий основные патогенетические механизмы и клинические особенности заболевания. Современные подходы к лечению аллергодерматозов основываются на том, что эти состояния, начинаясь остро, нередко приобретают хроническое течение и требуют не только купирования острых проявлений болезни, но и контроля за ее протеканием с целью либо предотвратить рецидивы, либо как



К.С. Шмелькова

минимум смягчить симптомы, либо продлить период клинической ремиссии. Комплексная терапия предусматривает подавление аллергического воспаления и уменьшение воздействия причинных факторов. При этом она включает диетотерапию, мероприятия по контролю окружающей среды, системную фармакотерапию, наружную терапию, физиотерапевтические методы лечения, реабилитацию, устранение или уменьшение симптомов сопутствующей патологии.

Атопический дерматит – одно из наиболее распространенных кожных заболеваний у детей, начинается обычно в течение первых 6 месяцев жизни и нередко продолжается и во взрослом возрасте. Для атопического дерматита характерны наследственная предрасположенность к аллергии, возрастная морфология высыпаний, стадийность развития и склонность к хроническому рецидивирующему течению. Излюбленная локализация – лицо, разгибательные поверхности конечностей – может распространяться на туловище. В младенческой стадии характерно мокнутие, образование корок, гиперемия кожи. В детской и взрослой стадии типичны сухость кожи, лихенификация, шелушение, гиперпигментация. Формируется порочный круг: зуд – расчесы – сыпь – зуд. К обязательным критериям диагноза относятся зуд, хроническое рецидивирующее течение, атопия у больного или его родственников и типичные по виду и локализации высыпания.

В основе аллергического дерматита лежит аллергическая реакция на какое-то вещество, называемое аллергеном. Аллергические дерматиты, как и другие формы аллергии, возникают у лиц, в той или иной мере предрасположенных к ней. Однако в отличие от атопического дерматита сенсibilизация при аллергическом контактном дерматите происходит в отношении одного аллергена и только при контакте с ним.

Аллергический контактный дерматит в отличие от простого развивается не

Контингент больных	Всего больных, n	Сроки достижения клинического эффекта	Терапевтический эффект Мометазона*		
			хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
Атопический дерматит	18	8-14-й день – состояние клинической ремиссии	n=13 (72,2%)	n=5 (27,8%)	n=0 (0%)
Аллергический дерматит	15	6-10-й день – состояние клинического выздоровления	n=12 (80%)	n=3 (20%)	n=0 (0%)
Экзема	14	7-12-й день – состояние клинической ремиссии	n=11 (78,6%)	n=3 (21,4%)	n=0 (0%)

* При оценке терапевтического эффекта Мометазона учитывали сроки полного или частичного разрешения основных симптомов заболевания, площадь поражения кожи, купирование субъективных признаков.

сразу после контакта с раздражителем и не при первом контакте. Для того чтобы аллергическая реакция (сенсibilизация) сформировалась, требуется до нескольких недель от первого контакта. Тогда при повторном контакте развивается дерматит. Воспалительная реакция кожи явно не соответствует интенсивности действия раздражителя, который не вызовет никаких изменений у людей без аллергии. Площадь изменений на коже может выходить за рамки контакта. На месте контакта с аллергеном развиваются гиперемия, отечность, папулы и эксфолиация.

Экзема — хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, которое вызывается экзогенными и эндогенными факторами. Как правило, она характеризуется поливалентной сенсibilизацией, протекает остро, подостро или хронически. Экзема истинная (идиопатическая) в острой стадии характеризуется везикулами, активной гиперемией и точечными эрозиями с мокнутием («серозные колодцы»), серозными корками, эксфолиациями, реже — папулами и пустулами. Границы очагов нечеткие. Процесс симметричный, с чередованием участков здоровой и пораженной кожи. Локализуется на любых участках кожи, вплоть до эритродермии. Наблюдается зуд различной интенсивности. В хронической стадии нарастает инфильтрация, гиперемия становится застойной, появляются лихенификация и трещины.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 47 больных с КС-чувствительными дерматозами, из которых 18 страдали атопическим дерматитом, 15 — аллергическим дерматитом, 14 — экземой. Возраст пациентов варьировал от 2 до 67 лет. Всем пациентам в комплекс традиционной терапии был включен Мометазон компании «Фармак», Украина. В зависимости от особенностей клинического течения дерматозов, их степени тяжести назначали Мометазон в виде крема или мази курсом от 10 до 18 дней.

Результаты и обсуждение

Оценивая результаты назначения Мометазона детям и взрослым при атопическом дерматите, аллергическом дерматите, экземе, отмечали ускорение эволюции клинических проявлений и сроков лечения. Случаев отсутствия эффекта и ухудшения течения заболевания на фоне проводимой терапии не зарегистрировали (табл.).

При топическом использовании КС-содержащих препаратов возможно достижение главной терапевтической цели — купирования зуда, уменьшения воспалительных явлений в коже. Улучшение в кожном статусе, несомненно, положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов, восстановлении трудоспособности и повседневной активности, что значительно повышает их качество жизни. Топическим КС отдают предпочтение как врачи общей практики, так и дерматологи, поэтому данные препараты являются часто назначаемыми в дерматологии. Успех терапии во многом определяется правильным выбором КС с учетом его активности и методики применения в зависимости от характера, стадии течения, локализации дерматоза. Большое значение имеет правильный выбор лекарственной формы препарата, определяющей активность всасывания КС и рациональность проводимой наружной терапии.

В то же время не следует забывать о побочных эффектах в виде местных и системных проявлений. К местным побочным эффектам относятся: атрофия кожи, стрии (атрофические рубцы), телеангиэктазии, периоральный дерматит, стероидные угри,

гипертрихоз, активация вирусной, грибковой или бактериальной инфекции, нарушение трофики кожи, задержка регенерации, застойная гиперемия (розацеаподобный дерматит), геморрагическая пурпура, реактивный дерматит (транзитное чувство жжения, зуда или покалывания), синдром отмены (макулопапулезная сыпь в месте аппликации), ахромия, развитие фотосенсибилизации, местная ишемия и др.

Системные побочные эффекты могут возникать лишь при очень длительном и/или нерациональном применении топических КС на больших участках кожного покрова. Системная адсорбция КС может подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Такая супрессия служит причиной уменьшения выработки эндогенных КС, может приводить к нарушению обмена углеводов и нестабильности артериального давления. Следствием длительной супрессии может явиться атрофия коры надпочечников и синдром Кушинга. У детей недостаточность коры надпочечников приводит к замедлению роста. Однако терапевтический эффект топических КС при правильном их выборе и использовании значительно превышает вероятные побочные эффекты.

Для снижения риска развития возможных побочных действий топических КС и достижения наилучшего эффекта можно выделить некоторые принципы их назначения:

- назначать топические КС только после точно установленного диагноза КС-чувствительного дерматоза;
- применять исключительно для лечения, а не для профилактики дерматозов;
- начинать терапию с сильных КС;
- использовать топический КС, минимально достаточный для купирования остроты процесса;
- препарат применять желателно один раз в сутки (утренняя аппликация);
- предпочитать короткие интермиттирующие курсы длительным непрерывным, чтобы избежать возможных побочных эффектов;
- избегать использования сильных фторированных топических КС у младенцев и маленьких детей, а также длительного применения сильных КС на лице, в складках, аногенитальной области у всех пациентов;
- увеличивать (по возможности) интервалы между аппликациями;
- при осложнении дерматоза необходимо оперативно санировать дополнительными местными или системными средствами;
- рационально «уходить» от назначенного топического КС, избегая синдрома отмены.

Общепринятой является классификация топических КС по химическому строению и по активности. По выраженности терапевтического эффекта их оценивают как слабые, умеренные, сильные и очень сильные. Препараты первого класса (КС с низкой активностью) используются нечасто и показаны для лечения детей и взрослых при слабовыраженных воспалительных явлениях, особенно при локализации очагов на лице, шее и в области складок. Препараты второго класса (умеренно активные КС) назначаются больным при отсутствии эффекта от применения КС первого класса, а также при более выраженном воспалении кожи. У больных с хроническим, упорным течением дерматоза и для быстрого купирования островоспалительных явлений показано применение препаратов третьего класса (активные КС). Четвертый класс топических КС (высокоактивные КС) применяется исключительно в случаях неэффективности препаратов предшествующих классов.

В зависимости от химической структуры топические КС подразделяют на фторированные, дважды фторированные и нефторированные. Нефторированные КС по сравнению с фторированными, как правило, менее эффективны, но более безопасны в отношении развития побочных реакций в процессе терапии.

В настоящее время использование препарата, сравнимого по силе действия с фторированными КС, но обладающего менее выраженными побочными действиями, чрезвычайно актуально. Мометазона фураат — топический КС, у которого в химической структуре присутствует атом хлора, позволяющий совмещать высокую активность с низким риском побочных эффектов, свойственных фторсодержащим препаратам. Включение в молекулу КС фураатного кольца придает мометазона фураату ряд положительных качеств, обеспечивая длительное действие после аппликации (в течение 25–30 ч). Это позволяет применять его один раз в сутки. Следует выделить еще одно важное свойство мометазона фураата — благодаря структурной модификации препарат максимально ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6). Таким образом, применение мометазона фураата, в частности препарата Мометазон, следует рассценивать как патогенетически обоснованное, поскольку именно провоспалительные цитокины являются ключевыми медиаторами воспаления в коже. Кроме того, проникновение препарата и его метаболитов из кожи в кровь незначительно, время полужизни мало, а связывание с транскортином велико, что определяет практическое отсутствие системных побочных эффектов (препарат не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

Важным отличительным свойством Мометазона является наличие двух его лекарственных форм (0,1% крем —

используется в острой и подострой стадиях воспаления, при мокнутии, и 0,1% мазь — при подострой и хронической стадиях воспаления, при лихенификации и выраженной сухости кожи), что дает возможность применения на разных стадиях воспалительного процесса с различной локализацией. Обе лекарственные формы имеют хорошую основу, сохраняющую pH кожи. Мазь способствует оптимальному проникновению лекарственного вещества в кожу, не содержит аллергенов. Благодаря своему составу, созданному по типу масла в воде, концентрируясь в верхних слоях эпидермиса, крем позволяет мягко купировать острые воспалительные процессы. Основа крема дает возможность использовать его вместо применявшихся ранее примочек. Противопоказания для назначения Мометазона такие же, как и для большинства топических КС. К ним относятся индивидуальная непереносимость препарата, вирусная и бактериальная инфекция кожи, розацеа. Препарат не рекомендуется при беременности и кормлении грудью.

Выводы

Таким образом, Мометазон, обладающий противовоспалительным, противозудным, сосудосуживающим и антипролиферативным действием, может считаться препаратом выбора в терапии хронически протекающих КС-чувствительных дерматозов: атопического дерматита, аллергического дерматита и экземы. Отсутствие побочных эффектов при правильном применении, безопасность, быстрое наступление положительного клинического эффекта, универсальных лекарственных форм, практически исключение системного действия, возможность назначения детям с двухлетнего возраста позволяет применять Мометазон в качестве современного топического КС.

3

Чиста шкіра – чисті почуття!

Мометазон™
крем, мазь 0,1%

- Топічний НЕфторований глюкокортикостероїд;
- Нанесення один раз на добу;
- Для будь-якої поверхні, включаючи шкіру обличчя;
- Дві форми – при різних стадіях захворювання;
- Широкі терапевтичні можливості в педіатрії та геріатрії.

Виробник: Фармак, м. Київ, вул. Фрунзе, 63
0 (44) 239 19 44

www.farmak.ua

Реєстраційні номери UA/7002/01/01, UA/7002/02/01