



Линейка современных топических кортикостероидов Локоид®: эффективность и безопасность без компромиссов

После появления в 1950-х гг. топические кортикостероиды (ТКС) заняли важное место в лечении различной патологии кожи. Они признаны основными и практически не имеют альтернативы в терапии стероидчувствительных дерматозов (атопического дерматита, аллергических дерматитов, экземы, себорейного воспаления кожи, псориаза и др.).

Химия и жизнь

Открытие кортизона в 1935 г. относится к наиболее значимым научным достижениям XX века, имеющим отношение к дерматологии. Среди 22 стероидных гормонов, выделенных Е. Kendall из коры надпочечников, большинство оказались биологически неактивными биохимическими предшественниками, и лишь 6 — активными формами; впоследствии они были названы веществами А, В, С, D, Е (кортизон), F (гидрокортизон). История терапии местными кортикостероидами связана с появлением гидрокортизона и его выходом на фармацевтический рынок в 1950-х гг.

В 1950 г. Е. Kendall, Т. Reichstein и Р. Hench была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии за «...открытие в отношении гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов».

Базовая структура гормонов надпочечников — циклопентанпергидрофенантреновое ядро, включающее 3 шестиглеродных кольца и одно пятиглеродное кольцо. Они имеют 21 атом углерода за счет двууглеродной боковой цепи в позиции C₁₇.

Молекула гидрокортизона была модифицирована различными путями, в результате чего синтезирован ряд производных. В основном исследования касались:

- разработки подходящих носителей (основ);
- добавления субстанций, повышающих проникновение через кожу (салициловая кислота, мочевины, пропиленгликоль; мочевина также является увлажнителем, обуславливающим задержку воды в эпидермисе);
- модификации молекулы стероида.

Изменения молекулы кортикостероидов были направлены на улучшение проникновения через кожу, замедление разрушения под действием ферментов, улучшение аффинности к цитозольным рецепторам. Как показали данные аналитических исследований, наиболее важны в отношении повышения активности ТКС:

- двойная связь между C₁ и C₂;
- введение фтора, хлора или метильной группы в позиции C_{6α} и C_{9α} (потенцирует активность, прежде всего за счет защиты стероидного кольца от метаболических преобразований);
- добавление гидроксильной группы в позиции C₁₁;
- этерификация C₁₆, C₁₇ и/или C₂₁ (улучшает проникновение через кожу);
- гидроксифилирование, метилирование или ацетонид-формирование в положении C₁₆.

Структурные модификации молекулы гидрокортизона посредством галогенизации, метилирования, ацетилирования, этерификации и/или двойного замещения привели к появлению препаратов с различным противовоспалительным потенциалом, кортикостероид-/минералокортикоидной активностью, спектром побочных эффектов.

Галогенизирование ТКС: быстрее, выше, сильнее

Одним из величайших прорывов в сфере разработки ТКС стало введение атомов галогенов в специфические позиции стероидного ядра, что повысило противовоспалительную активность и селективность данных средств.

В настоящее время доступны ТКС, содержащие 1, 2 и 3 атома галогенов (в позиции C₆, C₉ или в участке боковой цепи C₂₁). Эти модификации многократно усиливают эффективность кортикостероидов сравнительно с местным противовоспалительным агентом гидрокортизоном: например, активность бетаметазона, основным отличием которого от гидрокортизона является наличие атома фтора в положении C₉ и метильной группы в позиции C₁₆, в 30 раз выше.

Во многих странах мира (Германия, Великобритания, Нидерланды, Новая Зеландия) принята классификация ТКС на основе их активности, согласно которой выделяют 4 класса:

- класс I (слабая активность): гидрокортизон;
- класс II (средняя активность, в 2-25 раз превышающая таковую гидрокортизона): триамцинолона ацетонид, клобетазона бутират;
- класс III (высокая активность, выше таковой гидрокортизона в 50-100 раз): бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, мометазона флуорат, метилпреднизолона ацетонат, галометазон, гидрокортизона 17-бутират, дифлукортолона валерат, галометазон;
- класс IV (очень высокая активность, соотносящаяся с таковой гидрокортизона как 600:1): клобетазола пропионат, бетаметазона дипропионат.

Обратная сторона медали

Увы, следствием галогенизации стероидов является не только увеличение их селективности и эффективности, но и повышение токсичности. В последние десятилетия получены сведения, что на профиль безопасности ТКС влияют наличие, природа и местоположение атомов галогенов.

Галогенизированные ТКС медленно метаболизируются, в результате чего в системный кровоток после нанесения на кожу проникает не метаболит, а сам препарат, что увеличивает период полувыведения в 2-3 раза по сравнению с таковым гидрокортизона и повышает вероятность системного действия.

И хотя утверждение J. Glin о том, что «гормональная терапия заменяет одно патологическое состояние другим, нередко даже более тяжелым», на нынешнем этапе не соответствует действительности, не следует забывать, что галогенизирование кортикостероидов ассоциируется с увеличением вероятности таких побочных эффектов, как атрофия кожи (сопряжен с нарушением обмена коллагена и пролиферации фибробластов; во многом зависит от локализации поражения, способа и длительности применения ТКС, возраста пациента), стрии (линии растяжения кожи), эритема, телеангиэктазии, периоральный и периокулярный дерматит, пурпурозные высыпания, гипертрихоз, угревидная сыпь, опрелости и др., инфекционные осложнения (стрептодермия, кандидоз и проч.). При длительной и/или нерациональной стероидотерапии существует вероятность системных осложнений — подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, преждевременного старения, глаукомы, катаракты, замедления роста, синдрома Кушинга.

Эти негативные явления вызывают беспокойство со стороны клиницистов относительно безопасности класса галогенизированных ТКС в целом. Возникает дилемма: использовать препараты со слабым/умеренным влиянием, снижая шансы на достижение успеха (особенно при тяжелых дерматозах, в частности при псориазе и т. п.), или назначить высокоактивные ТКС, подвергнув пациента дополнительным рискам?

К счастью, на фармацевтическом рынке представлена линейка ТКС Локоид® производства компании Astellas, оптимально сочетающих высокий терапевтический потенциал с хорошей переносимостью. Использование гидрокортизона 17-бутирата — действующего вещества данных препаратов, классифицирующегося европейскими учеными как средство с высокой активностью (класс III), — редко сопровождается нежелательными побочными эффектами.

Гидрокортизона 17-бутират представляет собой активный синтетический негалогенизированный ТКС. Он реализует быстрое противовоспалительное, противовоспиточное, противозудное действие, демонстрируя активность, сопоставимую с таковой галогенизированных ТКС. В случае абсорбции гидрокортизона 17-бутират быстро метаболизируется в гидрокортизон и неактивную масляную кислоту, значительно быстрее подвергается катаболизму, чем галогенизированные модификации.

Кроме того, при применении в допустимых дозах гидрокортизона 17-бутират не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Повышение уровня кортизола в крови может отмечаться при длительном применении гидрокортизона бутирата в высоких дозах в виде окклюзионных повязок, однако это явление носит кратковременный характер и купируется вскоре после отмены терапии.

Секрет преимуществ гидрокортизона 17-бутирата заключается в химических и технологических особенностях, с ювелирной точностью объединивших уникальный состав и эксклюзивность формы:

- повышение активности обеспечивается посредством этерификации, а не галогенизации гидрокортизона;
- использована микронизация активного вещества;
- разработана уникальная лекарственная форма.

Микронизация: «ноу-хау» в миниатюре

На рубеже XX и XXI вв. произошла подлинная революция в разработке и создании новых лекарственных форм на основе нано- и микрочастиц. Среди преимуществ таких форм перед традиционными — высокая терапевтическая эффективность, обусловленная существенным повышением биодоступности и растворения микронизированных субстанций в физиологических средах, а также снижение риска побочных эффектов. Получение субстанций, состоящих из частиц микронных и субмикронных размеров, — один из путей совершенствования лекарственных препаратов, в т. ч. ТКС. Размер частиц определяет площадь поверхности, которая, в свою очередь, контролирует скорость растворения и действие лекарства. Микронизация позволяет существенно повысить скорость растворения гидрофобных фармпрепаратов в водных средах.

Для достижения терапевтического эффекта малорастворимые в водной среде лекарственные препараты должны применяться в высоких дозах, что сопряжено с побочными эффектами и особенно актуально в случае назначения сильнодействующих средств (противоопухолевых, гормональных, противовоспалительных, противогрибковых, антибактериальных). Измельчение до частиц, не превышающих по размеру несколько микрон, позволяет повысить скорость растворения в водных средах, всасывание и биодоступность. Особую актуальность разработка микронизированных форм имеет в области ингаляционной терапии и в дерматологической практике. Оптимальным технологическим процессом для получения микронизированных форм считаются сверхкритические флюидные технологии, посредством которых возможно получение однородных частиц с определенными физическими и химическими свойствами.

В качестве яркого примера достоинств микронизации может служить следующий: измельчение частиц гидрофобного противогрибкового препарата итраконазола до 100-500 нм повышает скорость его растворения в физиологических средах в 610 (!) раз. Кроме того, микронизация увеличивает продолжительность действия клотримазола и экконазола.

Микронизация диосмина является особенностью препарата Детралекс®; это значительно ускоряет его всасывание в желудочно-кишечном тракте и уменьшает риск гастроинтестинальных нарушений. Дополнительные преимущества — улучшение растворимости и, соответственно, усиление терапевтической активности — обеспечиваются за счет микронизации нестероидных противовоспалительных препаратов ибупрофена и мелоксикама.

В настоящее время активно разрабатываются методы использования мелкокристаллических стероидных субстратов. Микронизация субстрата до размеров частиц в несколько микрометров и внесение в ферментационную среду без растворителя позволяют повысить исходную концентрацию стероидного субстрата до 20-50 г/л.

Тщательное диспергирование и микронизация лекарственных веществ необходимы для получения качественных мазей. Установлено, что уменьшение размеров частиц салициловой кислоты, гидрокортизона, преднизолона с 100-125 до 2-10 мкм увеличивает их высвобождение из мазей в 3-4 раза.



№ UA/4471/03/01 от 07.12.2012 до 07.12.2017 Локоид кремо эмульсия
№ UA/4471/01/01 от 28.01.2011 до 28.01.2016 Локоид мазь
№ UA/4471/04/01 от 30.11.2012 до 30.11.2017 Локоид крем
№ UA/4471/02/01 от 21.10.2011 до 21.10.2016 Локоид липокрем



Линейка Локоид®: неФОРМАльный подход

Линейка средств Локоид® на основе гидрокортизона 17-бутирата 1 мг/г (0,1%) включает Локоид Крело (эмульсия для наружного применения), Локоид Липокрем (липокрем), Локоид® (крем, мазь).

Локоид® (мазь) — «дебютант» линейки, основа которого представлена вазелином и полиэтиленом и не содержит воды. За счет наличия полиэтилена отмечается очень высокая окклюзивность (т. н. эффект компресса). В силу отсутствия водной фазы (микробы способны размножаться только в ней) в составе отсутствуют консерванты. Стероидная активность по данным вазоконстрикторной пробы — 2,17.

Сравнительно низкая активность мази связана с тем, что из окклюзивной вазелин-полиэтиленовой основы действующее вещество высвобождается недостаточно хорошо и сравнительно медленно. Этим обусловлено появление среди врачей стереотипа относительно «слабого» действия мази Локоида.

Оптимально применять мазь Локоид® при хронических ограниченных по площади процессах с выраженной сухостью, лихенификацией, инфильтрацией, гиперкератозом (например, при псориазической бляшке возможно сочетание с кератолитиками).

Нельзя использовать в области складок, гениталий, слухового прохода; нежелательно наносить на лицо.

Локоид Липокрем. Эмульсионные основы отличаются от абсорбционных тем, что содержат воду. Могут быть 2 типов: «масло в воде» и «вода в масле». Это дает возможность вводить лекарственные вещества как в водную, так и в масляную фазу. Эмульсионные мазевые основы обладают большим преимуществом перед другими благодаря своей способности значимо усиливать резорбцию лекарственных веществ кожей.

Эмульсия «масло в воде» с содержанием масляной фазы на уровне 70% (Локоид Липокрем) — эксклюзивная разработка компании Astellas. Благодаря характерной для традиционного крема эмульсионной структуре и одновременно исключительно высокому содержанию масляной фазы (технически труднодостижимому) сочетает свойства крема и мази: по смягчающему и увлажняющему действию ТКС близок к мази, по косметическим свойствам (легкость нанесения и распределения по коже, скорость впитывания, простота смывания и т. д.) — к крему. В большинстве случаев является более удобной и эффективной альтернативой традиционной мази.

Стероидная активность по данным вазоконстрикторной пробы — 3,06, что эквивалентно таковой клобетазола пропионата (сверхсильного ТКС) и в 1,4 раза выше, чем у мази. Эмульсионная структура «масло в воде» обеспечивает более быстрое распределение по коже и высвобождение действующего вещества из основы, тогда как высокое содержание масляной фазы — насыщение липидами рогового слоя эпидермиса, благодаря чему липофильный стероид легче проникает в него.

Область применения — лечение хронических заболеваний кожи, сопровождающихся сухостью, шелушением, лихенификацией, в особенности охватывающих значительные площади (на которые нанесение мази некомфортно). В большинстве случаев является более совершенной альтернативой мази (за исключением случаев очень выраженного гиперкератоза и/или инфильтрации). При выраженной сухости возможно применение на лице.

Локоид® (крем). Эмульсия «масло в воде» с содержанием масляной фазы на уровне 30%. Традиционный крем с очень легкой текстурой, демонстрирующий превосходные косметические свойства, смягчающий и охлаждающий эффект.

Стероидная активность по данным вазоконстрикторной пробы — 2,79.

Целевая аудитория — пациенты с острыми и подострыми нарушениями со стороны кожи, выраженной гиперемией, отеками и т. д., без экссудации. Возможно использование данного средства в чувствительных зонах (лицо, складки).

Локоид Крело — эмульсия «масло в воде», содержание масляной фазы в которой составляет 15%. Имеет жидкую консистенцию, выпускается во флаконах с капельной насадкой. Эмульсия (т. н. молочко) — жидкая форма, в отличие от лосьонов не содержащая спирта, благодаря чему не сушит и не раздражает кожу. За счет наличия липидной фазы оказывает смягчающее действие. Другие компоненты — пропиленгликоль (гигроскопический увлажнитель) и масло огуречника, или бурачника (рекордсмен по содержанию γ -линоленовой кислоты), — обеспечивают дополнительный увлажняющий и репаративный эффекты.

Стероидная активность по данным вазоконстрикторной пробы — 2,42.

Показания: острые воспалительные процессы, в т. ч. экссудативные; предпочтителен при поражении участков кожи

с обильным волосным покровом (при себорейном дерматите, псориазе волосистой части головы), наиболее чувствительных зон, в т. ч. у маленьких детей.

Принцип выбора лекарственной формы ТКС представлен в таблице.

Таблица. Точки приложения различных средств линейки Локоид®				
Локоид	Мазь	Липокрем	Крем	Крело
Когда?	Хронический ограниченный по площади процесс с выраженной инфильтрацией и гиперкератозом	Хронический процесс, сопровождающийся сухостью, шелушением, лихенификацией; в особенности занимающий значительные площади. Можно использовать в области лица	Острый и подострый процесс, выраженная гиперемия, отек и т. д., без экссудативных явлений. Разрешено наносить на лицо и складки	Острый процесс, в т. ч. экссудативный

В работе G.E. Pierard (2006) указывается, что Локоид Липокрем и Локоид Крело обладают замечательными терапевтическими свойствами и характеризуются низким риском побочных эффектов. Локоид и Локоид Крело улучшают состояние рогового слоя кожи (Letawe C. et al., 1996; C. Pierard-Franchimont et al., 1995) и не вызывают ятрогенный ксероз (Korting H.C. et al., 1991). В ряде работ продемонстрирована эффективность Локоида Липокрема в терапии atopического дерматита, острой и хронической экземы, псориаза.

Применение гормональной терапии, пожалуй, как никакая другая сфера медицины, окутано множеством полярных стереотипов и мифов — от стероидофобии до восприятия такого лечения как панацеи.

Применение уникальных разработок компании Astellas — современных ТКС Локоид®, Локоид Липокрем и Локоид Крело — позволяет клиницистам избежать трудных решений, а пациентам — достичь желаемого результата без ущерба для здоровья.

Подготовила **Ольга Радучич**



Рациональная топическая терапия дерматозов

По итогам дерматологической видеоконференции

6 октября состоялся международный телемост с участием ведущих дерматологов из 6 городов Республики Беларусь и 3 городов Украины (Киев, Одесса, Днепрпетровск).



Открыл телеконференцию **председатель Белорусской общественной организации дерматовенерологов и косметологов, заведующий кафедрой дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Владимир Петрович Адашкевич.** Докладчик рассказал об особенностях лечения стероидчувствительных дерматозов, акцентировав внимание на возможностях топической терапии.

— К стероидчувствительным дерматозам относятся псориаз, красный плоский лишай, простой хронический лишай, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, саркоидоз, atopический дерматит (АД), дискоидная красная волчанка, контактный дерматит, аллергический дерматит, гнездная алопеция. Топические кортикостероиды (ТКС) при подобных заболеваниях применяются в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами и предназначены для устранения патологических симптомов.

ТКС реализуют 3 основных эффекта:

- противовоспалительный (за счет уменьшения синтеза медиаторов воспаления, подавления миграции нейтрофилов и эозинофилов, уменьшения количества антигенпрезентирующих и тучных клеток, активации гистаминазы, снижения активности гиалуронидазы);
- сосудосуживающий (посредством угнетения влияния естественных вазодилататоров — гистамина, брадикинина, простагландинов, оксида азота);
- антипролиферативный (путем торможения синтеза ДНК в клетках базального слоя эпидермиса и фибробластах дермы).

Проникновение ТКС через кожу зависит от ряда факторов: места нанесения препарата, возраста пациента, свойств активных компонентов и основы препарата, способа его использования, стадии заболевания.

Согласно Европейской классификации активности ТКС препараты этой группы подразделяют на 4 класса: I — слабые

(применяются для лечения детей, а также при локализации высыпаний на лице, шее, в интертригинозных зонах у взрослых); II — умеренные (используются при отсутствии эффекта от применения ТКС предыдущего класса, а также при выраженном воспалении кожи); III — сильные (назначаются при хроническом течении дерматоза, для устранения острых воспалительных явлений); IV — очень сильные (показаны при неэффективности КС предшествующих классов).

ТКС — это группа препаратов, эффективность которых зависит не только от состава действующих веществ, но и от формы выпуска средства. Так, эмульсии и лосьоны, имеющие наименьшую степень проникновения в кожу, используются при мокнутии, а также на волосистой части головы. Кремы традиционно применяют в острой/подострой стадии заболевания, на участках кожных складок. Мази наиболее эффективны в подострой и хронической фазах воспалительного процесса; показаны при повышенной сухости и лихенификации. ТКС относятся к лекарственным средствам, требующим повышенного внимания со стороны врача и пациента ввиду риска развития побочных эффектов как местного, так и системного характера. Важно, чтобы назначаемый препарат соответствовал определенным критериям, таким как:

- высокая терапевтическая эффективность;
- разнообразие лекарственных форм в зависимости от локализации поражения и остроты процесса;
- косметологические достоинства препарата;
- минимальный риск местных и системных побочных эффектов;
- возможность сочетать ТКС с противомикробными или кератолитическими компонентами;
- отсутствие местных аллергических реакций;
- доступность препарата.

Также при выборе средств для наружной терапии необходимо учитывать такие особенности: локализацию очагов поражения (туловище, конечности, волосистая часть головы, лицо, складки); распространенность, стадию патологического процесса; клиническую форму заболевания и особенности

симптоматики дерматоза; состояние сало- и потоотделения; склонность к аллергическим реакциям, а также возраст больного. В дерматологии существует негласное правило: чем острее процесс, тем более щадящей («нежной») должна быть терапия, причем это касается не только активности ТКС, но и формы выпуска препарата.

С целью повышения эффективности местной терапии широко применяются 2 основных способа модификации молекулы ТКС: галогенизирование и этерификация. Первый метод является более «классическим», однако у галогенизированных ТКС есть существенный недостаток — высокая стабильность в средах организма, а значит, потенциальный риск развития побочных эффектов, в т. ч. системных. В отличие от галогенизированных ТКС этерифицированные препараты, в частности гидрокортизона 17-бутират, быстро метаболизируются в гидрокортизон и неактивную масляную кислоту. В свою очередь, неизменный гидрокортизон быстро подвергается катаболизму. Таким образом, методика этерификации позволяет сильному ТКС гидрокортизона 17-бутирату конкурировать по силе воздействия с такими сильными ТКС, как бетаметазон или триамцинолон, но при этом оставаться столь же безопасным, как препараты I-II классов. Гидрокортизона 17-бутират (Локоид®) демонстрирует ряд преимуществ в терапии стероидчувствительных дерматозов:

- относится к сильным стероидам (III класс по Европейской классификации), имеет клиническую эффективность, сопоставимую с галогенизированными стероидами;
- имеет высокий профиль безопасности;
- может применяться на участках, отличающихся высокой абсорбцией (лицо, складки), а также на обширных областях кожи;
- подходит для длительного использования (~ до 1 мес ежедневно);
- разрешен для применения у детей с 3 мес (Локоид Крело, Локоид Липокрем и Локоид® мазь) и с 6 мес (Локоид® крем).

Во второй части выступления докладчик уделил внимание особенностям использования ингибиторов кальциневрина

Продолжение на стр. 52.