Выбирая топический кортикостероид: фокус на гидрокортизона бутират

В настоящее время лечение многих воспалительных заболеваний кожных покровов невозможно представить без применения наружных лекарственных средств, в состав которых входят кортикостероиды. Появление топических кортикостероидов (ТКС) значительно расширило горизонты терапии различных дерматозов. С одной стороны, аппликация ТКС предоставляет уникальную возможность воздействовать непосредственно на очаг поражения и купировать воспалительный процесс в коже, не прибегая к средствам системного влияния. С другой стороны, назначать ТКС необходимо с определенной долей осторожности, опасаясь появления различных побочных эффектов и развития резистентных форм заболевания.
Поэтому залогом успешного лечения ТКС считаются правильный выбор препарата, обладающего достаточной эффективностью и минимальным спектром негативных действий, а также адекватное использование оптимальной лекарственной формы.

Среди множества представителей ТКС особо выделяется гидрокортизона бутират, обладающий целым рядом фармакологических и терапевтических преимуществ. В данной статье рассматриваются нюансы клинического применения современных ТКС, в частности гидрокортизона бутирата, в лечении различных дерматологических заболеваний.

Показания к применению

Наружное применение ТКС возможно благодаря наличию у этих лекарственных средств противовоспалительного, иммуносупрессивного, противоаллергического и противозудного действия. Данные препараты используются для лечения дерматологической патологии, в возникновении которой большую роль играет неинфекционный воспалительный процесс, сопровождающийся активацией иммунной системы. ТКС, степень активности которых определяется как сильная или очень сильная, успешно применяются для лечения псориаза в качестве монотерапии или в комбинации с другими местными средствами; они также назначаются при витилиго, склерозирующем лишае, буллезном пемфигоиде, эксфолиативной пузырчатке (Ference J., 2009). ТКС средней силы эффективно нивелируют проявления атопического дерматита и экземы у взрослых и детей, а также фимоза и острого радиационного дерматита. Описаны случаи успешного применения этих препаратов у пациентов с меланозом кожи, хронической идиопатической крапивницей, детским акропустулезом, препубертатным сращением малых половых губ, раздражением кожных покровов, вызванным трансдермальной аппликацией тестостерона.

Проанализировав положения опубликованных руководств, существующие мнения экспертов, результаты исследований серии случаев, J. Ference и соавт. в 2009 г. сформулировали следующие практические рекомендации, касающиеся использования ТКС.

Ключевые рекомендации по клиническому применению ТКС (Ference J., 2009)

- ТКС используются для лечения псориаза, витилиго, склерозирующего лишая, атопического дерматита, экземы и острого радиационного дерматита (уровень доказательности С).
- Длительность применения очень сильных ТКС не должна превышать 3 нед (уровень доказательности С).
- Для профилактики возникновения побочных действий слабые, средней активности и сильные ТКС не следует использовать более 3 мес (уровень доказательности С).
- Для уменьшения вероятности развития дерматомикозов следует избегать комбинации ТКС и противогрибковых средств (уровень доказательности С).

Форма выпуска

В последние годы пристальное внимание уделяется форме выпуска ТКС и роли основы, являющейся средством доставки действующего вещества в ткани. Считается, что лекарственная основа должна быть индифферентной, не оказывать влияния и не изменять формулу действующего вещества, позволяя ему проникать вглубь кожи, проходить через роговой слой, сально-волосяные фолликулы и потовые железы и оказывать свое лечебное действие. Известно, что степень проникновения препарата максимальна при использовании ТКС в виде мазей, значительно меньше – в форме крема, совсем незначительна – в форме раствора. Нанесение на кожные покровы мази, содержащей одно или несколько действующих веществ, равномерно смешанных с жировой основой, приводит к прекращению процессов перспирации, вызывает усиление микроциркуляции и способствует рассасыванию инфильтрата, восстановлению тургора и эластичности кожи (Мурзина Э.А., 2012). Применение ТКС в указанной форме выпуска оказывает мощное терапевтическое воздействие, что обусловлено созданием большей концентрации и проникновением действующего вещества в более глубокие слои кожи, чем при использовании крема, лосьона или геля. Мази назначают при хронических дерматозах, сопровождающихся образованием инфильтратов, сухостью кожи, шелушением, лихенификацией. Основным недостатком мазей считается жирность кожных покровов после нанесения, вызывающая определенный дискомфорт у пациентов и являющаяся причиной плохой приверженности к лечению.

Другой распространенной формой выпуска ТКС является крем; он представляет собой эмульсию, в которой частицы воды в эмульгированном состоянии находятся в масле или, наоборот, частицы масла содержатся в водной среде. В отличие от мазей кремы менее жирные, хорошо впитываются, что делает их более привлекательными в косметическом отношении. Несмотря на эту подкупающую особенность, кремы значительно уступают мазям по силе действия и могут содержать различные консерванты, способные вызвать раздражение кожи и аллергические реакции. Использование этой формы выпуска целесообразно при острых процессах, сопровождающихся отеком, везикуляцией, мокнутием.

Наименее жирными лекарственными формами являются лосьоны и гели, предназначенные для применения на участках с волосяным покровом, где использование мазей и кремов неприемлемо с косметической точки зрения.

Степень активности

В настоящее время не существует единого подхода к классификации ТКС в зависимости от силы их действия. Первоначально ранжирование ТКС по степени активности осуществлялось согласно градации, предложенной J.A. Miller и D.D. Munro. Однако в последние годы многие зарубежные клиницисты отказались от использования этой классификации.

В настоящее время предложено несколько вариантов классификаций, в которых учитывается не только активность ТКС, но и принимается во внимание форма основы и приводится оригинальное торговое название; эти градации различаются количеством классов ТКС (от 4 до 7). Ниже приведена американская классификация ТКС, предусматривающая их подразделение на 7 классов в зависимости от степени активности (табл. 1).

Введение в классификацию коммерческих названий лекарственных препаратов связано с проблемой эффективности и безопасности оригинальных препаратов и их генериков. Последние, являясь копиями, содержат такое же количество действующего вещества, как и оригинальные препараты, но могут иметь отличия в составе основы, что заметно сказывается на эффективности и переносимости средства.

Схема применения

Значимые факторы, определяющие успешность терапии ТКС, – адекватная частота и кратность применения, а также правильность нанесения. В большинстве случаев аппликации ТКС выполняют 1-2 р/сут (более частое использование не сопровождается повышением эффективности терапии). Длительность приема сильных ТКС не должна превышать 3 нед. Если предполагается более длительное применение, во избежание синдрома рикошета следует уменьшить дозу ТКС или использовать прерывистые курсы лечения.

Усиления результативности можно достичь посредством использования окклюзионных повязок или нанесения ТКС после приема ванны/душа (Ference J. et al., 2009). По мнению A. Chabassol и соавт. (2012), более действенным способом увеличения эффективности наружной терапии является использование галогенизированных ТКС (кортикостероидов, в молекулу которых введены атомы фтора или хлора). В то же время ученые подчеркивают, что данная мера может привести к повышению частоты развития нежелательных эффектов местного и системного характера.

Терапевтическая эффективность ТКС определяется на основании терапевтического индекса: чем выше этот показатель, тем безопаснее ТКС в применении. На сегодня наиболее высокий терапевтический индекс,

Продолжение на стр. 66.

Таблица 1. **Классификация ТКС по степени активности**

Степень активности (класс)	Препарат	
	Действующее вещество	Форма выпуска
Очень сильная (I)	Бетаметазона дипропионат 0,05%	Гель, мазь
	Клобетазола пропионат 0,05%	Лосьон, шампунь, пена, крем, гель, мазь
	Дифлоразона диацетат 0,05%	Мазь
	Флуоцинонид 0,1%	Крем
	Флурандренолид 4 мкг/м^2	Лента
	Галобетазола пропионат 0,05%	Крем, мазь
Сильная (II)	Амцинонид 0,1%	Мазь
	Бетаметазона дипропионат 0,05%	Лосьон, крем, мазь
	Дезоксиметазон 0,25%	Крем, мазь
	Дезоксиметазон 0,05%	Гель
	Дифлоразона диацетат 0,05%	Крем
	Флуоцинонид 0,05%	Крем, гель, мазь
	Галцинонид 0,1%	Крем, мазь, раствор
Умеренная – высокая (III)	Амцинонид 0,1%	Крем
	Бетаметазона дипропионат 0,05%	Крем
	Флутиказона пропионат 0,005%	Мазь
	Триамцинолона ацетонид 0,5%	Крем, мазь
Умеренная (IV-V)	Бетаметазона валерат 0,1% Бетаметазона валерат 0,12%	Крем, лосьон Пена
	Дезоксиметазон 0,05%	Крем
	Флуоцинолона ацетонид 0,025%	Крем, мазь
	Флутиказона пропионат 0,05%	Крем
	Гидрокортизона бутират 0,1%	Мазь
	Гидрокортизона пробутат 0,1%	Крем
	Гидрокортизона валерат 0,2%	Крем, мазь
	Мометазона фуроат 0,1%	Крем, лосьон, мазь
	Триамцинолона ацетонид 0,025%	Крем, лосьон, мазь
	Триамцинолона ацетонид 0,1%	Крем, лосьон, мазь
Низкая (VI)	Алклометазона дипропионат 0,05%	Крем, мазь
	Дезонид 0,05%	Гель, крем, мазь, лосьон, пена
	Флуоцинолон 0,01%	Крем
	Гидрокортизона бутират 0,1%	Крем
Очень низкая (VII)	Гидрокортизон 1%, 2,5%	Крем, лосьон, мазь

Выбирая топический кортикостероид: фокус на гидрокортизона бутират

Продолжение. Начало на стр. 65.

равный 2, имеют такие ТКС, как мометазона фуроат, метилпреднизолона ацепонат и гидрокортизона 17-бутират.

Не менее важна при назначении ТКС правильность их нанесения согласно правилу «единицы кончика пальца» (ЕКП). Одна ЕКП – это количество стероида, выдавленное из стандартной тубы (с носиком диаметром 5 мм) в полоску длиной от складки дистальной фаланги указательного пальца до его кончика; 1 ЕКП содержит примерно 0,5 г ТКС и может покрыть площадь кожи, эквивалентную поверхности 2 ладоней взрослого человека. Приблизительное количество ТКС, необходимое для нанесения на различные участки тела взрослого человека, указано в таблице 2.

Большинство экспертов по ТКС рекомендуют очень тщательно определять необходимую дозу препарата, ведь при использовании малых доз невозможно достичь контроля над течением заболевания, а при применении чрезмерно больших дозировок стероидов многократно увеличивается вероятность возникновения побочных эффектов.

Побочные действия и безопасность применения

Известно, что длительное применение ТКС может стать причиной развития местных и системных побочных действий (табл. 3), вероятность появления которых возрастает при использовании галогенизированных кортикостероидов (для уменьшения данного риска рекомендуется использовать менее сильные ТКС на протяжении минимального количества времени).

Как правило, наиболее распространенным побочным действием ТКС является атрофия кожных покровов. Ее возникновение может спровоцировать применение любого ТКС, однако риск значительно возрастает при использовании сильных ТКС, особенно при их назначении детям, пожилым больным, а также при аппликации на участки тонкой кожи. В ряде случаев атрофия кожных покровов – обратимое явление, которое разрешается после отмены ТКС.

Аппликация лекарственных средств, содержащих кортикостероиды, также может индуцировать появление телеангиэктазий, стрий, папул, пустул, эритемы и гипопигментации. Наиболее безопасным считается использование слабых ТКС, поэтому допускается их нанесение на большие по площади участки тонкой кожи как у детей, так и пожилых пациентов. Применение сильных ТКС целесообразно при тяжелом течении заболевания и поражении участков тела с толстой кожей (ладони, подошвы). Аппликация сильных и очень сильных ТКС может сопровождаться появлением системных побочных эффектов: подавлением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитием глаукомы, асептического некроза бедренной кости, гипергликемии, гипертензии. Следует подчеркнуть, что применение ТКС у лабораторных животных приводит к возникновению врожденных дефектов у плода, поэтому использование данной группы лекарственных средств у беременных нежелательно.

Некоторые ученые с целью профилактики тяжелой персистирующей или рецидивирующей микотической инфекции рекомендуют избегать применения комбинированных препаратов, в состав которых входят ТКС и противогрибковые средства (Chabassol A. et al., 2012; Ference J. et al., 2009).

Оптимизация терапии ТКС

Проблема безопасного длительного применения ТКС волнует многих ученых. S. Rathi и соавт. (2012) предлагают клиницистам руководствоваться несколькими заповедями, которые позволят обезопасить пациентов от появления значимых побочных действий и контролировать симптомы заболевания:

- назначать ТКС только при заболеваниях с установленной этиологией;
- для достижения контроля над течением патологии использовать ТКС с достаточной активностью;
- после достижения удовлетворительного ответа на проводимую топическую терапию использовать менее мощные ТКС или уменьшить частоту аппликации препарата, использовавшегося первоначально;
- отменить ТКС при достижении полной ремиссии заболевания;
- чрезвычайно осторожно рекомендовать аппликации ТКС на мошонку, лицо, кожные складки;
- очень осторожно назначать ТКС лицам пожилого возраста и детям;
- учитывать вероятность появления побочных действий, при их возникновении действовать безотлагательно;
- во избежание использования самодельных разведений назначать ТКС в комбинации с антимикробными и антибактериальными препаратами;
- противостоять искушению использовать ТКС для лечения недиагностированных высыпаний.

Локоид (гидрокортизона бутират): преимущества

По мнению многих экспертов (Folster-Holst R. et al., 2016; Мурзина Э.А., 2012), среди ТКС наиболее привлекательными для врачей и пациентов являются негалогенизированные кортикостероиды, обладающие наилучшим соотношением эффективности и безопасности, в частности гидрокортизона 17-бутират. Он относится к активным синтетическим негалогенизированным ТКС IV поколения и характеризуется как препарат, обладающий сильной или средней степенью активности (в зависимости от использованной классификации).

Оригинальный препарат, содержащий гидрокортизона бутират, известен на отечественном фармакологическом рынке под торговым названием Локоид (Astellas). Преимущества Локоида по сравнению с другими ТКС обусловлены химическими и технологическими особенностями, которые заключаются в повышении активности препарата посредством этерификации, а не галогенизации гидрокортизона, использовании микронизации активного вещества, наличии стандартных (мазь, крем) и уникальных лекарственных форм (липокрем и крело). Локоид характеризуется сильным топическим противовоспалительным действием и слабым системным влиянием; выраженность его противовоспалительных свойств сравнима с таковой бетаметазона валерата.

Хороший профиль эффективности и безопасности гидрокортизона бутирата в лечении различных мокнущих и лихенифицирующих экзематозных поражений кожи доказан в многочисленных клинических исследованиях. Например, в работе, выполненной под руководством W. Abramovits и соавт. (2010), установлено, что 0,1% крем гидрокортизона бутирата не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и может использоваться для лечения детей старше 3 мес, больных атопическим дерматитом. Терапия Локоидом способствовала быстрому и значимому снижению интенсивности кожного зуда, а также уменьшению площади пораженной поверхности кожных покровов (исходно – 40,5%, через 29 дней – 6,5%; $p<0,05$). Английские ученые считают Локоид эффективным и безопасным средством для лечения атопического дерматита у детей 1-го года жизни.

Подобные результаты получили российские специалисты Н.Г. Короткий и соавт. (2008), которые назначали мазь Локоид детям в возрасте 5-16 лет при хроническом воспалительном процессе с выраженной папулезной инфильтрацией, лихенификацией, лишаем Видаля, детской крапивницей (строфулюсом), хронической крапивницей и вульгарным псориазом. Препарат рекомендовали наносить 1-2 р/сут на протяжении 7-21 дня. Исследователи доказали, что применение Локоида позволило достичь клинической ремиссии заболевания у 22,6% детей, значительного улучшения состояния – у 57,2% пациентов, улучшения – у 20,2% больных. Основываясь на полученных данных, ученые пришли к выводу, что мазь Локоид является эффективным ТКС, назначение которого обеспечивает быстрый и выраженный терапевтический эффект при минимуме побочных реакций.

Многие отечественные специалисты имеют богатый клинический опыт эффективного применения оригинального гидрокортизона бутирата. И.А. Маштакова и соавт. (2002) рекомендовали мазь Локоид 29 пациентам в возрасте 18-73 лет в составе комплексной терапии атопического дерматита и псориаза. Представляя полученные результаты в медицинской прессе, они не только подчеркнули высокую эффективность Локоида, но и отметили его оптимальный профиль безопасности: все больные хорошо переносили терапию, появление аллергических реакций и раздражения в месте нанесения не зарегистрировано.

С.А. Монахов и соавт. (2008) считают, что применение мази Локоид у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кожи неинфекционного генеза позволяет достичь быстрого регресса воспалительных явлений (гиперемии, отека, зуда) и изменений хронического характера (инфильтрации, лихенификации) при отсутствии местных и системных побочных реакций.

Таким образом, Локоид, оригинальный негалогенизированный ТКС, содержащий гидрокортизона бутират, обладает высокой эффективностью, сопоставимой с таковой сильных фторированных стероидов, и уникальным соотношением польза/риск. Этот препарат характеризуется быстрым началом действия и низким риском развития местных и системных побочных эффектов, может применяться на больших участках кожи, способных к высокой абсорбции, на протяжении длительного времени. Разнообразные лекарственные формы (мазь, крем, липокрем, крело) позволяют использовать Локоид при многих заболеваниях кожи различного характера, разнообразной локализации и активности патологического процесса.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Таблица 2. **Количество мази ТКС, необходимое для нанесения на поверхность кожи**

Участок тела	Количество ЕКП, необходимое для одной аппликации	Количество мази, необходимое для одной аппликации (г)	Количество мази, необходимое для аппликации взрослому мужчине 2 р/сут в течение 1 нед (г)
Лицо и шея	2,5	1,25	17,5
Туловище (спина или грудь)	7	3,5	49
Одна рука	3	1,5	21
Одна кисть	0,5	0,25	3,5
Одна нога	6	3	42
Одна стопа	2	1	14

Таблица 3. **Потенциальные побочные действия ТКС (Ference J., 2009)**

Локальные			
Атрофические изменения кожи	**Инфекции**	**Орган зрения**	**Прочее**
• Склонность к гематомам • Повышенная ломкость • Пурпура • Звездчатые псевдорубцы • Стероидная атрофия • Стрии • Телеангиэктазии • Ульцерация	• Усиление активности инфекционного процесса • Маскированные инфекции • Вторичные инфекции	•Катаракта •Глаукома	• Контактный дерматит • Замедление репарационных процессов • Гипер- и гипопигментация • Гипертрихоз • Периоральный дерматит • Фотосенсибилизация • Реактивация саркомы Капоши • Стероидиндуцированное акне
Системные			
Эндокринная система	**Метаболические**	**Почки/электролиты**	
• Синдром Кушинга • Подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	• Асептический некроз головки бедренной кости • Замедление темпов роста • Гипергликемия	• Гипертензия • Гипокальциемия • Периферические отеки	