



Применение топических кортикостероидов в комбинации с антибиотиками в практике врача-дерматолога

Согласно Европейским рекомендациям Management of atopic eczema in primary care, SIGN (2011), выбор топического кортикостероида (ТКС) по силе воздействия должен основываться на данных о возрасте пациента, локализации и тяжести патологического процесса. У детей, а также на чувствительных участках кожи преимущественно используют ТКС мягкого и умеренного действия, в большинстве других случаев адекватным является назначение препарата сильной группы, например флуоцинонида.

ТКС обладают очень быстрым и выраженным эффектом при большинстве воспалительных, аллергических и других поражений кожи, а сочетание с различными лекарственными средствами пролиферацию и вторичную альтерацию. Противовоспалительный эффект достигается путем дезактивации ферментов фосфолипазы А2 и циклооксигеназы-2, благодаря которой резко уменьшается образование медиаторов воспаления: эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), провоспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли. Результатом этой инактивации являются снижение проницаемости капиллярной стенки, вазоконстрикция, восстановление сосудистого тонуса, уменьшение воспалительного отека и, как следствие, подавление экссудации. Стабилизация мембран эозинофилов, базофилов, макрофагов предотвращает развитие каскада аллергической реакции немедленного типа. Противозудное действие ТКС объясняется как реакцией нервных окончаний на отсутствие стимуляции медиаторами воспаления, так и повышением порога чувствительности к ним. Иммуносупрессивное действие ТКС обусловлено их способностью активировать процессы апоптоза в лейкоцитах.

Высокая эффективность ТКС обусловлена их воздействием на три основных звена воспалительной реакции: экссудацию, пролиферацию и вторичную альтерацию. Противовоспалительный эффект достигается путем дезактивации ферментов фосфолипазы А2 и циклооксигеназы-2, благодаря которой резко уменьшается образование медиаторов воспаления: эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), провоспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли. Результатом этой инактивации являются снижение проницаемости капиллярной стенки, вазоконстрикция, восстановление сосудистого тонуса, уменьшение воспалительного отека и, как следствие, подавление экссудации. Стабилизация мембран эозинофилов, базофилов, макрофагов предотвращает развитие каскада аллергической реакции немедленного типа. Противозудное действие ТКС объясняется как реакцией нервных окончаний на отсутствие стимуляции медиаторами воспаления, так и повышением порога чувствительности к ним. Иммуносупрессивное действие ТКС обусловлено их способностью активировать процессы апоптоза в лейкоцитах.

ТКС входят во все мировые и европейские рекомендации по лечению дерматозов (NICE, Management of atopic eczema in primary care, разработанные SIGN, и др.), являясь золотым стандартом в дерматологической практике. Согласно современным представлениям, идеальный ТКС должен обладать такими свойствами, как:

- адекватная эффективность;
- минимальный риск возникновения местных и системных побочных реакций;
- сочетаемость с антимикробными, противогрибковыми или кератолитическими компонентами (в зависимости от необходимого результата);
- минимальное количество аппликаций на кожу в течение суток;
- косметологическая привлекательность (отсутствие следов на теле и одежде);
- доступная цена.

Наиболее частыми местными побочными реакциями ТКС являются телеангиэктазии, нарушение трофики кожи, стрии, периоральный дерматит, активация вирусной, грибковой или бактериальной инфекции, задержка регенерации, реактивный дерматит, гипертрихоз, развитие фотосенсибилизации, синдром отмены, акромиа и др. Системные побочные эффекты могут возникнуть только при длительном применении ТКС на больших участках кожи, однако они являются достаточно серьезными по своим последствиям, среди которых остеопороз, синдром Кушинга, ятрогенный аддисонизм и др. С целью минимизации рисков развития побочных реакций при использовании ТКС следует придерживаться следующих правил:

- использовать ТКС в течение ограниченного временного периода;
- назначать ТКС при дерматозе, сопровождающемся инфекционным процессом (пидермия, дерматофития, кандидоз, герпесвирусная инфекция), только в составе комбинаций с соответствующим компонентом;
- с осторожностью рекомендовать детям, а также для применения на чувствительных участках кожи (лицо, шея, область складок и гениталий);
- постепенная отмена препарата с целью предотвращения раннего рецидива заболевания.

Одним из широко используемых на сегодня ТКС является флуоцинонид, являющийся фторированным стероидом III поколения. Флуоцинонид относится к сильным ТКС, обладает в 10 раз более высокой активностью, чем флуоцинолона ацетонид, 17-валерат бетаметазона и триамцинолона ацетонид (Burdick K.H., 1972). При наружном применении флуоцинонид трансформируется в эфир, способствующий пролонгации

действия ТКС, замедлению деградации его молекулы, постепенному проникновению в дерму и предотвращению высокой биодоступности препарата. В результате процессов этерификации полярность флуоцинонида уменьшается, повышается его растворимость в липидах, он лучше проникает через мембрану клетки. Флуоцинонид относится к числу липофильных кортикостероидов, хорошо накапливается в клетках кожи, стабилизирует лизосомальные мембраны, предотвращает клеточную дезинтеграцию, возникающую при воспалительном процессе в коже.

В работе J.Q. Del Rosso и S. Bhambrī (2009) отмечаются высокая эффективность и абсолютная безопасность флуоцинонида в лечении атопического дерматита. В исследовании E. Ніх и соавт. (2013) рассматривается возможность терапии флуоцинонидом короткими курсами, в результатах отмечаются высокая эффективность даже при 5-дневном назначении препарата, значительное улучшение симптомов атопического дерматита и полная безопасность такого лечения. По данным исследования Clinical guideline psoriasis (2012), флуоцинонид является препаратом выбора для стартовой терапии ТКС.

Как уже отмечалось, применение ТКС может сопровождаться некоторыми побочными эффектами, среди которых одним из наиболее важных является присоединение бактериальной флоры. Кроме того, многие исследователи в своих работах отмечают наличие патогенной флоры в очагах кожного воспаления даже до момента начала терапии ТКС. Так, например, Bat-Chen Friedman (2011) указывает, что Staphylococcus aureus высевается в 80-100% случаев атопического дерматита, причем объяснение этого явления кроется не столько в предварительном применении ТКС, сколько в повышенной адгезии стафилококка к атопической коже. Кроме того, автором отмечается снижение уровня секреторных иммуноглобулинов, что, предположительно, сопряжено с врожденным дефектом местного иммунитета. Уровень бактериальной колонизации связывают с периодами обострения заболевания, а плотность обсеменения коррелирует со степенью тяжести дерматита. Стафилококк, помимо прочего, способен выделять токсины, обладающие свойствами суперантигена, что вызывает массивную Т-клеточную инфильтрацию в очаге поражения, усиливает тем самым проявления экземы и формирует своеобразный патофизиологический порочный круг. Однако не только атопический дерматит опасен присоединением бактериальной флоры. В упомянутых выше рекомендациях (в частности, NICE, Management of atopic eczema in primary care) указывается на фактор бактериальной колонизации при различных дерматозах, а антибактериальной терапии посвящены целые разделы. Рассматриваются варианты назначения антибиотиков перорально, а также в виде комбинаций с ТКС для местного применения.

Учитывая тот факт, что антибиотики в целом трудно назвать абсолютно безопасными препаратами, а также низкую приверженность пациентов к этой группе лекарственных средств, особенно в составе терапии кожных заболеваний, а не состояний, угрожающих жизни, логичным было бы назначать местные формы антибактериальных средств. Причем локальное применение антибиотика позволяет использовать с этой целью наиболее сильные лекарственные средства, не опасаясь возникновения системных побочных эффектов. Примером препарата с интенсивным действием является гентамицин.

Гентамицин – антибиотик аминогликозидного ряда с широким спектром действия. Он проникает через клеточную мембрану бактерий, где необратимо связывается с А-сайтом 30S-субъединицы бактериальных рибосом, тем самым угнетая синтез белка возбудителя. Препарат высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных бактерий и грамположительных кокков, в т. ч. S. aureus и Streptococcus pyogenes (Калюжная Л.Д. и соавт., 1999). При местном применении гентамицин обеспечивает быструю реализацию бактерицидного эффекта, обладает хорошей переносимостью и отличается высокой абсорбцией в пораженных участках кожи (эрозия, воспаление, ожог).

Следует отметить, что украинский фармацевтический рынок не отличается широтой ассортимента лекарственных средств для наружного применения, содержащих комбинацию активного ТКС и мощного антибиотика. Одной из наиболее оптимальных соответствующих комбинаций является Кремген, выпускаемый в форме мази («Сперко Украина»). Препарат содержит 0,5 мг флуоцинонида и 1 мг гентамицина сульфата на каждый грамм мази.

Показаниями к применению Кремгена являются аллергические дерматозы; экзема; псориаз; дерматозы, осложненные вторичной инфекцией; дисгидроз; контактный, эксфолиативный, солнечный, себорейный, интертригиозный дерматит; красный плоский лишай; мультиформная эритема; застойный дерматит; трофические язвы и пролежни; фолликулит; ожоги; укусы насекомых. Противопоказаниями служат повышенная чувствительность к компонентам препарата, вирусные и грибковые поражения кожи, ветряная оспа и кожные формы туберкулеза.

Кремген удобен в применении: мазь наносит тонким слоем на пораженные участки кожи 2-3 раза в сутки, легко втирает. После наступления клинического улучшения применение препарата можно ограничить до 1-2 раз в сутки. Благодаря удачно подобранным компонентам мазевой основы Кремгена увеличивается продолжительность действия активных веществ, улучшается абсорбция, обеспечивается хороший косметический эффект.

Кремген обладает минимальным резорбтивным эффектом и практически не оказывает системного побочного действия. Результаты исследований, проведенных в ряде ведущих клиник Украины (Колыченко В.Г., 1999; Зайкова А.А. и соавт., 1999; Зайков С.В. и соавт., 1999), подтвердили высокую эффективность и безопасность Кремгена при лечении пациентов с аллергическим дерматитом, микробной экземой, псориазом, красным плоским лишаем, трофическими язвами голени и др.

Резюмируя вышесказанное, к преимуществам Кремгена можно отнести:

- комбинацию двух эффективных компонентов с изученным механизмом действия;
- хорошее проникновение во все слои пораженных участков кожи;
- оптимальный профиль безопасности;
- косметологическую привлекательность.

Приятным бонусом при использовании Кремгена – доступная цена, что, несомненно, является важным моментом, определяющим возможность его покупки украинскими пациентами.

При достаточно большом количестве ТКС на фармацевтическом рынке Украины круг комбинированных средств, полностью отвечающих основным требованиям, довольно узок. Благодаря высокой эффективности флуоцинонида в сочетании с достаточной степенью безопасности, широкому спектру антибактериальной активности гентамицина препарат Кремген широко используется при различных острых и хронических дерматозах, а необходимость его наличия в арсенале современного врача-дерматолога на сегодня не вызывает сомнений.

Подготовила **Александра Меркулова**



* Інструкція для медичного застосування препарату Кремген Р.П.МОЗ №УА/2099/01/01 від 07.08.2014
Інформація надана у скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції до медичного застосування.
** «Високий» мається на увазі: флуоцинонід завдяки процесу деетерифікації, вивільняє флуоціноніл, який при місцевому застосуванні практично не потрапляє у системний кровообіг; молекула гентаміцину не потрапляє у системний кровообіг при місцевому застосуванні.

Характеристика: Кремген – комбінований препарат, що містить флуоциноніду 0,5 мг, гентаміцину сульфату 1 мг у перерахуванні на гентаміцин та допоміжні речовини. **Лікарська форма:** мазь. **Побічні реакції:** відчуття печіння, подразнення, еритема, свербіж, сухість шкіри, фолікуліт, гіпертрихоз, стрії, акнеподібні висипання. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** Спільне українсько-іспанське підприємство ТОВ «Сперко Україна», Україна, 21027, Вінниця, вул. 600-річчя, 25, тел./факс: (0432)52-30-36, E-mail: office@sperco.com.ua Офіційний сайт: www.sperco.com.ua. © 2015 СВПТ ТОВ «СПЕРКО УКРАЇНА». Всі права захищені.