

Н.Г. Короткий¹, Б.Н. Гамаюнов²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Новые лекарственные формы гидрокортизона 17-бутирата в арсенале средств для наружной терапии atopического дерматита у детей

Контактная информация:

Короткий Николай Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, к. 6, тел.: +7 (495) 936-93-88, e-mail: kng40@mail.ru

Статья поступила: 10.06.2014 г., принята к печати: 26.08.2014 г.

Наружная терапия atopического дерматита у детей остается сложной и многофакторной проблемой. Нерациональный выбор средств лечения может повлечь ухудшение состояния ребенка, вызывать осложнения дерматоза, способствовать развитию atopического марша. «Золотым стандартом» наружной терапии atopического дерматита остаются топические глюкокортикоиды. Их применение не ограничивается традиционными лекарственными формами, такими как крем и мазь. Представлены особенности новых лекарственных форм (эмульсии с разным содержанием липидов), сформулированы рекомендации по их практическому применению, описан клинический опыт их использования при лечении детей с atopическим дерматитом.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, лечение, топические глюкокортикоиды, гидрокортизона 17-бутират. (Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 74–77)

В настоящее время atopический дерматит (АтД) остается актуальной проблемой не только педиатрии и детской дерматологии, но и всей медицинской науки ввиду его высокой распространенности и роста заболеваемости. Это хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее у генетически предрасположенных детей, с нарушением эпидермального барьера и atopией. АтД характеризуется широким спектром клинических проявлений, возрастной эволютивной динамикой, когда эритематозно-сквамозные элементы с везикуляцией и мокнутием на щеках сменяются папулезной инфильтрацией и лихенификацией на коже сгибов верхних и нижних конечностей. При этом неизменными симпто-

мами АтД остаются зуд и экскориации, а также сухость кожи. Клиническая картина заболевания варьирует от легкой до тяжелой степени выраженности. Тяжелые распространенные формы АтД могут осложняться эритродермией, вызывать задержку роста и физического развития ребенка. Лечение АтД у детей обычно включает базисную терапию с применением увлажняющих средств лечебно-профилактического ухода и медикаментозную терапию, в которой особое место занимает наружная терапия [1–6].

У многих пациентов с АтД удается собрать положительный семейный анамнез по наличию у близких родственников таких atopических заболеваний, как

N.G. Korotkii¹, B.N. Gamayunov²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Russian Child Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

New Formulations of Hydrocortisone-17-Butyrate in the Arsenal of Means for Topical Treatment of Atopic Dermatitis in Children

Topical therapy of atopic dermatitis in children is a complex and multifactorial problem. Irrational choice of means of treatment may lead to the deterioration of the child, cause complications of dermatosis, promote the development of «atopic march». Topical treatment's «Gold standard» is topical corticosteroids. The application of these medicines is not limited to conventional dosage forms such as cream and ointment. The features of the new formulations are presented (emulsions with different lipid concentration), the recommendations on their practical use are stated, the clinical experience of their application in the treatment of children with atopic dermatitis is described.

Key words: children, atopic dermatitis, treatment, topical corticosteroids, hydrocortisone-17-butyrate.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 74–77)

АтД, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит. По данным литературы, к самому сильному из известных генетических факторов риска развития АтД относится мутация гена филагрина, вызывающая утрату его функции, что приводит к нарушению кожного барьера и выраженной сухости кожных покровов. В последнее время в различных популяциях описано множество полиморфных маркеров, ассоциированных с АтД. Многие из них расположены в генах, которые кодируют либо белки, участвующие в пролиферации и дифференцировке эпидермиса, либо провоспалительные цитокины [1, 6, 7].

За последние годы достигнуты большие успехи в понимании генетики АтД, однако патогенез заболевания точно не определен. Обсуждают 2 основные гипотезы развития воспаления при АтД. Первая предполагает первичную дисфункцию иммунной системы, приводящую к IgE-сенситизации и вторичному нарушению эпидермального барьера. Вторая гипотеза гласит, что первично именно нарушение эпидермального барьера, которое приводит к вторичной иммунологической дисрегуляции и воспалению [6–8].

Так или иначе, результаты исследований демонстрируют, что в клинически непораженной коже больных АтД по сравнению с кожей здоровых лиц увеличено число Т-хелперных клеток 2-го типа (T_{H2}). В коже из очагов АтД островоспалительного характера наблюдается повышение концентрации интерлейкинов (ИЛ) 4 и 13 (цитокинов T_{H2}), а в коже из очагов АтД хронического характера отмечают повышенную экспрессию ИЛ 5 (цитокина T_{H2}), а также ИЛ 12 и интерферона (ИФН) γ (цитокинов T_{H1}). Кроме того, в коже из очагов хронического воспаления имеет место значительная инфильтрация эозинофилами по сравнению с кожей лиц без АтД. ИЛ 4 вызывает дифференцировку Т-хелперов по T_{H2} -пути, а ИЛ 13 действует как хемоаттрактант для T_{H2} -клеток, позволяя им инфильтрировать кожу в очагах АтД. ИЛ 13, возможно, также непосредственно индуцирует экспрессию ИЛ 5 и эозинофильную инфильтрацию, тем самым способствуя переходу от острого поражения к хроническому. Помимо этого, у пациентов с АтД значительно снижено число молекул, необходимых для нормального функционирования кожного барьера, таких как керамида рогового слоя, которые отвечают за удержание воды и проницаемость барьера [6–8].

Таким образом, в основе патогенеза АтД лежит генетически детерминированная дисфункция эпидермального барьера и иммунное воспаление кожи с вовлечением в иммунный ответ различных иммунокомпетентных клеток, взаимодействующих друг с другом посредством цитокинов и поверхностных рецепторов. В связи с этим возникает необходимость использования в комплексном лечении заболевания средств, действие которых направлено на восстановление барьерной функции эпидермиса, и препаратов наружной терапии, обладающих противовоспалительным эффектом [6–9].

Современные смягчающие и увлажняющие средства, применяемые с целью восстановления эпидермального барьера, должны содержать эссенциальные липиды человеческого эпидермиса: керамида, холестерин и свободные жирные кислоты. Они позволяют более успеш-

но восстанавливать эпидермальный липидный барьер. В качестве примера современного эмолента можно привести крем Локобейз Рипеа (Астеллас, Италия), который содержит все 3 категории эссенциальных липидов в физиологическом соотношении, а также наночастицы твердого парафина, обеспечивающие более глубокий транспорт эссенциальных липидов в эпидермис и придающие крему матирующие свойства. Особенностью данного крема является его действие в течение 24 ч. Способность данного средства эффективно восстанавливать эпидермальный барьер при АтД и других дерматозах, сопровождающихся сухостью, доказана в клинических исследованиях [6–9].

Поскольку в основе патогенеза АтД также лежит хроническое аллергическое воспаление в коже, и задействованы иммунологические механизмы, важную роль в лечении заболевания играет наружная противовоспалительная терапия. Следует подчеркнуть, что в дерматологии именно наружная терапия позволяет непосредственно воздействовать на патологический процесс, динамику которого мы наблюдаем на коже. В подавляющем большинстве случаев только наружной терапией можно добиться клинической ремиссии. Наружная терапия проводится с учетом стадии болезни, степени выраженности воспаления, характера кожных проявлений и их локализации. Именно поэтому она обязательно должна включать в себя назначение различных лекарственных форм в виде эмульсии, крема или мази, содержащих противовоспалительные средства. В настоящее время в качестве противовоспалительных средств чаще всего используют топические глюкокортикоиды (ГК) благодаря их выраженным противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным и другим положительным эффектам [1–3, 9–11].

Наружное использование ГК-препаратов при лечении хронических дерматозов у детей, особенно младшего возраста, требует исключительной осторожности. Нерациональное применение галогенизированных, особенно фторированных, ГК, с одной стороны, нередко приводит к развитию атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки, телеангиэктазиям, периоральному дерматиту, стероидным акне, появлению стрий и гипертрихоза, а с другой — может вызвать системные осложнения, связанные с синдромом Кушинга. Вероятность развития серьезных нежелательных явлений служит причиной возникновения «кортикофобии» как со стороны врача, так и со стороны пациентов [1–3, 9–11].

Как показывает практика, разрешенные к применению в детской дерматологии топические ГК высокоэффективны и нередко лидируют при выборе средства для наружной терапии большинства дерматозов воспалительного характера. В связи с этим главной задачей врача является стремление к максимальному снижению риска возникновения побочных эффектов при применении топических ГК и сохранению их терапевтической эффективности [1–3, 9–11].

ГК-рецепторы имеются практически на всех клетках эпидермиса, дермы, иммунной системы, поэтому ГК оказывают многостороннее воздействие не только на патологический процесс и морфофункциональное состояние

кожи, но и на организм в целом. Противовоспалительное действие ГК обусловлено главным образом снижением интенсивности выработки основных факторов воспаления, например цитокинов, путем ингибирования транскрипционной активности их генов. При этом ГК тормозят иммунные процессы, задерживают пролиферацию фибробластов, клеток эпидермиса и синтез коллагена, что приводит к атрофии кожи [11–14].

Как известно, идеальный топический ГК должен обладать выраженным противовоспалительным действием, низкой системной биодоступностью, быстрым началом действия и минимальными местными побочными эффектами. Этим требованиям в полной мере соответствует хорошо изученный в клинических условиях гидрокортизона 17-бутират [11, 15, 16].

Тот факт, что естественный гидрокортизон оказывает благоприятное воздействие на ряд кожных заболеваний, стимулировал фармацевтические компании к разработке синтетических дериватов естественной молекулы, которые обладали бы большей эффективностью. Для достижения этой цели молекулу гидрокортизона изменяли самыми разнообразными способами. Вскоре было обнаружено, что 3 модификации молекулы существенно повышали эффективность препаратов: добавление двойной связи между атомами углерода C_{17} и C_{21} , а также галогенизация (особенно посредством добавления атомов хлора или фтора) C_6 и/или C_9 . Последний путь приводил к существенному повышению эффективности: некоторые вещества, полученные синтетическим путем, имели на несколько порядков большую силу, чем естественный гидрокортизон. Однако вскоре стало известно, что галогенизация, придавая более выраженный противовоспалительный эффект, имела большой риск развития побочных явлений [11, 15, 16].

Фармакологические эффекты стероидов в коже обусловлены их взаимодействием со стероидными рецепторами, находящимися в цитоплазме клеток кожи. Выраженность этих эффектов определяется степенью связывания молекулы стероида к стероидному рецептору. Обнаружено, что степень аффинности к рецептору увеличивается не только посредством галогенизации, но также эстерификации по C_{21} , что приводит к увеличению растворимости молекулы стероида в жирах. В результате связывания молекулы ГК с рецептором развивается противовоспалительный эффект вследствие торможения воспалительного каскада и антимитотический эффект в результате торможения синтеза белков, приводящий к уменьшению пролиферации и торможению синтеза коллагена фибробластами. Очевидно, что эти фармакологические эффекты неотделимы друг от друга. Стероиды, обладающие наиболее сильным противовоспалительным эффектом, являются также наиболее сильными ингибиторами синтеза коллагена, поэтому наружное использование ГК может вызывать известный ряд местных побочных эффектов — истончение, атрофию кожи, стрии, образование телеангиоэктазий [12–14]. В связи с этим вопросы безопасности применения ГК-препаратов должны всегда стоять на первом месте, особенно если больным требуется продолжительное лечение, применение препаратов на чувствительных участках кожи и др. У больных,

требующих длительной стероидной терапии, и особенно при необходимости нанесения средства на обширные участки кожи, самым безопасным выбором будет стероид, который быстро метаболизируется при попадании в системный кровоток. Такими преимуществами обладает гидрокортизона 17-бутират (Локоид кремо, Астеллас, Италия) [15–17].

После проникновения через пораженную кожу данное средство метаболизируется до гидрокортизона, естественного стероида, и неактивной масляной кислоты. Большинство же молекул галогенизированных стероидов очень стабильны и медленно подвергаются метаболизму. При всасывании через кожу в кровоток проникает сам препарат, а не его метаболит. Для галогенизированных стероидов характерен период полувыведения, в 2–3 раза превышающий таковой у естественного гидрокортизона или гидрокортизона 17-бутирата. Многие местные стероиды, относящиеся к сильной и очень сильной группе, достаточно хорошо абсорбируются через кожу. При длительном применении препаратов на обширных поверхностях кожи концентрации галогенизированных стероидов ввиду их медленного метаболизма могут достичь уровня, достаточного для угнетения гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой системы [12–16].

Уникальные свойства препарата связаны с особенностями химической структуры гидрокортизона 17-бутирата. Эстерификация по C_{17} делает его таким же сильным, как сильные галогеносодержащие соединения [15–17]. В то же время местная и системная безопасность применения гидрокортизона 17-бутирата сравнима с таковой гидрокортизона. Эта комбинация свойств означает, что он находится между умеренно сильными и сильными соединениями [15–17].

Более высокое соотношение поверхности к массе тела у детей означает, что проникновение ГК через кожу ребенка может легче приводить к системным эффектам. В данном случае препараты гидрокортизона 17-бутирата (мазь, крем, кремо и липокрем) имеют оптимальное соотношение эффективность/безопасность. Благодаря наличию различных лекарственных форм препарата возможен оптимальный выбор лекарственной формы для любой стадии воспалительного процесса и для кожи любых областей, в т.ч. на волосистой части головы [15–17].

Ежегодно в дерматовенерологическое отделение Российской детской клинической больницы поступают более 200 детей с АД. Как правило, это дети с распространенными формами заболевания средней и тяжелой степени тяжести, которым назначают поликомпонентное лечение, в т.ч. с применением топических ГК. За годы работы нами накоплен достаточно большой опыт применения различных препаратов этой группы. При этом, на наш взгляд, наиболее востребованными, эффективными и безопасными наружными ГК у детей являются препараты, содержащие гидрокортизона 17-бутират. Обычно уже после 1 нед применения данных препаратов у пациентов значительно уменьшается кожный зуд, что сопровождается разрешением экскориаций, а также улучшается сон. На волосистой части головы особенно удобен к применению Локоид кремо (в виде 0,1% эмульсии), который

мы также успешно применяли на очаги везикуляции и мокнутия при атопической экземе. Средство занимает промежуточное положение между кремом и лосьоном и сочетает преимущества обеих форм. С одной стороны, это жидкая лекарственная форма, с другой — препарат не оставляет ощущения стянутости кожи, как лосьон, а, напротив, увлажняет ее и способствует лучшей переносимости наружной терапии при остром воспалении. Лекарственная форма крема наиболее полноценно отвечает задаче лечения острых и подострых поражений кожи без признаков экссудации, оказывает смягчающее и охлаждающее действие. Липокрем представляет собой крем с эмульсионной структурой «масло-в-воде» с беспрецедентно высоким содержанием липидной фазы (70%), что позволяет ему занимать среднее положение между кремом и мазью. Это средство оказывает такое же окклюзионное действие, как мазь, но обладает при этом косметическими свойствами крема: легко наносится и быстро впитывается. Мы применяли его в очагах АТД подостровоспалительного характера. На фоне его исполь-

зования у детей быстро купируются основные клинические проявления АТД, такие как эритема, шелушение, экскориации. Мазь гидрокортизона 17-бутирата наиболее подходит при наличии папулезной инфильтрации, лихенификации в очагах хронического воспаления при АТД. Мы также с успехом применяли мазь под окклюзионную повязку. Длительность и частота применения препаратов указанной марки может варьировать в зависимости от варианта течения АТД, но, по нашему мнению, должна быть прерывистой и продолжаться не более 3 нед. Все упомянутые препараты прекрасно сочетаются с необходимыми очищающими, увлажняющими и липидовосполняющими средствами базисной терапии АТД у детей [9, 11, 17].

Таким образом, различные готовые лекарственные формы гидрокортизона 17-бутирата позволяют врачу максимально использовать возможности наружной терапии в лечении детей с АТД. Мы можем рекомендовать к применению улучшенные модификации препаратов, содержащих гидрокортизона 17-бутират.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья написана при финансовой поддержке компании «Астеллас».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Handbook of Atopic Eczema. 2nd edn. Ring J. B. Przybilla, T. Ruzicka (eds.). Heidelberg: Springer. 2006.
2. Ring J. Allergy in Practice. Heidelberg: Springer. 2004. 635 p.
3. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 832–836.
4. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. *Consilium medicum* 2004; 3: 167–173.
5. Carrol C.L., Balkrishnan R., Feldman S.R., Fleisher A.B., Jr, Manuel J.C. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society. *Pediatr. Dermatol.* 2005; 22: 192–199.
6. Turner J.D., Schwartz R.A. Atopic dermatitis. A clinical challenge. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* 2006; 15 (2): 59–68.
7. Ong P.Y., Leung D.Y. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2006; 6 (5): 384–389.
8. Leung D.Y. Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (3): 494–495.
9. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современные топические глюкокортикостероиды в лечении атопического дерматита у детей. *Клин. дерматол. и венерол.* 2013; 4: 51–55.
10. Baumer J.H. Guideline review: atopic eczema in children. *Arch. Dis. Child. Edu. Pract. Ed.* 2008; 93 (3): 93–97.
11. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Андреев О.Н., Гамаюнов Б.Н. Опыт применения мази локоид в терапии детей с хроническими воспалительными заболеваниями кожи. Сб. трудов юбилейной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы и особенности дерматовенерологии в детском возрасте. Проблемы и перспективы». М.: Медицинская книга. 2007. С. 91–94.
12. Schafer-Korting M., Kleuser B., Ahmed M., Holtje H.D., Korting H.C. Glucocorticoids for human skin: new aspects of the mechanism of action. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2005; 18: 103–114.
13. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002; 3 (1): 47–58.
14. Tadicherla S., Ross K, Shenefelt P.D., Fenske N.A. Topical corticosteroids in dermatology. *J. Drugs Dermatol.* 2009; 8 (12): 1093–1105.
15. Pierard GE. Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid). A thirty-year ongoing innovative drug. *Rev. Med. Liege.* 2006; 61 (2): 128–130.
16. Wieriks J., Hesse W., Jaitly K.D., van Kan B.L. Topical and systemic effects of hydrocortisone 17-butyrate. *Dermatologica.* 1976; 152 (Suppl. 1): 181–195.
17. Кочергин Н.Г., Петрунин Д.Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии. *Клин. дерматол. и венерол.* 2011; 6: 84–94.