

© Коллектив авторов, 2006

*Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов*

## ЛОКОИД В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ

Кафедра кожных и венерических болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава России, отделение дерматоаллергологии ГУ РДКБ Росздрава, Москва

За последние годы предложено немало новых средств и методик лечения хронических воспалительных заболеваний кожи. При этом неотъемлемой частью комплексной терапии дерматозов у детей, не редко занимающей в ней ведущее место, является наружная терапия. Повышение эффективности местного лечения требует дифференцированного подхода и рационального использования наружных лекарственных средств и их различных форм с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса.

Особенности анатомо-морфологического и функционального состояния кожи у детей, относительно высокое соотношение площади кожи к массе тела у пациентов раннего возраста всегда требуют от врача тщательного выбора лекарственных форм при назначении наружной терапии.

Лекарственные препараты при наружном применении оказывают не только местное, но и общее воздействие на организм через нервно-рецепторный аппарат посредством кожного всасывания. Исчезновение или уменьшение под влиянием наружной терапии клинических, в том числе субъективных, проявлений кожного заболевания благоприятно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии ребенка. Традиционно для наружной терапии применяют такие лекарственные формы как примочки, взбалтываемые смеси, пасты, кремы, мази, компрессы, учитывая соответствующие стадии атопического дерматита (АД) и переносимость больными. Вышеперечисленные лекарственные формы, оказывая терапевтическое воздействие благодаря своим физическим свойствам, могут содержать еще антисептические, вяжущие (борная кислота, дерматол), кератопластические (осажденная сера, нафталан, метилурацил), редуцирующие (деготь, ихтиол), зудоуспокаивающие средства (ментол, димедрол) и др.

При отсутствии эффекта от применения данных средств, а также при тяжелых формах хронических дерматозов возникает необходимость использования топических глюкокортикостероидов (ТГКС). В настоящее время ТГКС занимают лидирующие позиции, благодаря их наиболее выраженному противовоспалительному, противоаллергическому, противозудному, антипролиферативному и другим положительным

эффектам по сравнению с традиционными средствами наружной терапии.

Отношение к наружному использованию ГКС-препаратов при лечении хронических дерматозов у детей всегда было неоднозначным.

С одной стороны, применение галогенизированных, особенно фторированных ГКС-препаратов, нередко приводит к развитию нежелательных явлений, в частности, атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки, развитию телеангиэктазий, застойной гиперемии, стероидным акне, появлению стрий и гипертрихозу, а нередко проявляется системным действием. Перечисленные осложнения как раз и являются противопоказанием к широкому применению ряда ГКС-мазей в детской практике, и приводят к возникновению «кортикофобии» как со стороны врача, так и со стороны пациентов.

С другой стороны, как показывает практика, применяемые в детской дерматологии ТГКС высокоэффективны и нередко занимают лидирующие позиции в выборе средств наружной терапии большинства дерматозов детского возраста.

В этой связи главной задачей ученых является максимальное снижение риска возникновения побочных эффектов при применении ТГКС и в то же время повышение их терапевтической эффективности.

Суммируя многочисленные данные литературы, можно выделить ведущие механизмы действия ГКС-препаратов при наружном применении [1—5]:

- повышение связывания гистамина и серотонина в очагах воспаления, активизация гистаминазы, что приводит к снижению зуда и процессов экссудации;
- снижение чувствительности нервных окончаний к гистамину;
- ингибирующее влияние на процессы местной иммунной защиты;
- блокада фосфолипазы  $A_2$  и как следствие — снижение синтеза лейкотриенов (противовоспалительный эффект);
- торможение синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК;
- торможение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена (развитие дермальной атрофии);
- задержка эпидермального митоза и лизосомальная стабилизация;

- снижение активности гиалуронидазы, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки, нормализует тонус капилляров и снимает воспалительный отек;

- уменьшение количества растворимого и нерастворимого коллагена и мукополисахаридных фракций с воздействием на кератиноциты и фибробласты;

- выраженный ангиоспазм.

Наряду с разработкой дерматологами способов и режимов использования ТГКС у детей, дающих наименьшие побочные эффекты, фармацевтические компании постоянно разрабатывают синтетические дериваты естественной молекулы гидрокортизона для усиления противовоспалительного действия.

Введение в дерматогическую практику местных ГКС относится к началу 1950-х годов. Это время можно назвать революцией в лечении воспалительных заболеваний кожи. Первые препараты содержали естественный стероид—гидрокортизон, который широко используется в медицинской практике до настоящего времени. Однако гидрокортизон обладает слишком низкой силой для эффективного лечения тяжелых воспалительных поражений и требует длительного применения. Эти недостатки в некоторой степени компенсируются высокой безопасностью гидрокортизона. Именно поэтому во многих странах препараты, содержащие 1% или менее 1% гидрокортизона, могут быть приобретены без рецепта врача.

Тот факт, что естественный гидрокортизон оказывал благоприятное действие на широкий ряд кожных заболеваний, стимулировал фармацевтические компании к разработке синтетических производных естественной молекулы, которые обладали бы большей эффективностью. Для достижения этой цели молекула гидрокортизона изменялась самыми разнообразными способами. Вскоре было выяснено, что только три модификации молекулы существенно повышали эффективность препаратов: 1) добавление двойной связи между атомами углерода  $C_1$  и  $C_2$ ; 2) эстерификация по  $C_{17}$  и/или по  $C_{21}$ ; 3) галогенизация (особенно посредством добавления атомов хлора или фтора) к  $C_6$  и/или  $C_9$ .

Последний путь приводил к наиболее 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, вызывала больший риск возникновения нежелательных эффектов.

Фармакологические эффекты ГКС в коже обусловлены их взаимодействием с ГКС-рецепторами, находящимися в цитоплазме клеток кожи. Выраженность этих эффектов определяется степенью связывания молекулы стероида к ГКС-рецептору.

Степень связывания к рецептору увеличивается посредством эстерификации по  $C_2$ , что приводит к увеличению растворимости молекулы стероида в жирах, или галогенизацией.

В результате связывания молекулы ГКС к рецептору отмечаются следующие два основных эффекта: 1) противовоспалительный эффект в результате торможения воспалительного каскада, и, как следствие, вазоконстрикция сосудов кожи; 2) антимитотический эффект вследствие торможения синтеза белков, приводящий к уменьшению пролиферации и торможению синтеза коллагена фибробластами. Эти фармакологические эффекты неотделимы друг от друга. ГКС, обладающие наиболее сильным противовоспалительным эффектом, являются также наиболее сильными ингибиторами синтеза белков.

Наружное использование ГКС может вызывать целый ряд местных и общих побочных эффектов:

- атрофия кожи (из-за торможения функции фибробластов);

- стрии;

- образование телеангиэктазий;

- остеопороз;

- синдром Кушинга, сопровождающийся появлением «лунообразного лица» и других симптомов;

- ятрогенный аддисонизм (за счет подавления функции надпочечников).

Таким образом, вопросы безопасности применения препаратов должны всегда стоять на первом месте, особенно если больные требуют продолжительного лечения. У больных, требующих длительной ГКС-терапии, и особенно при нанесении препарата на обширные участки кожи, самым безопасным выбором будет ГКС, который быстро метаболизируется при попадании в системный кровоток. Такими преимуществами обладает Локоид (гидрокортизона 17-бутират).

Во время проникновения через пораженную кожу в кровоток он метаболизируется до гидрокортизона, естественного ГКС, и неактивной масляной кислоты. Большинство молекул галогенизированных ГКС очень стабильные и медленно подвергаются метаболизму. При всасывании через кожу в кровоток проникает сам препарат, а не его метаболит. Для галогенизированных ГКС характерен период полувыведения, в 2—3 раза превышающий таковой у естественного гидрокортизона или гидрокортизона 17-бутират. Многие местные ГКС, относящиеся к сильной и очень сильной группам, достаточно хорошо абсорбируются через кожу. При длительном применении препаратов на обширных поверхностях кожи концентрации галогенизированных ГКС, вследствие их медленного метаболизма, могут достичь уровня, достаточного для угнетения системы гипофиз—гипоталамус—надпочечники. Следует также принимать во внимание, что при трансдермальной абсорбции местных ГКС они не подвергаются так называемому метаболизму «первого прохождения» — т.е. усиленному метаболизму при попадании в печень через портальный, а не системный кровоток. Гидрокортизон 17-бутират (Локоид) отличается от галогенизированных ГКС тем, что при абсорбции, если таковая происходит, он превращается в гидрокортизон

и неактивную масляную кислоту. Гидрокортизон, попадающий впоследствии в системное кровообращение, подвергается гораздо более быстрому метаболизму, чем галогенизированные соединения. Эффект Локоида на систему гипофиз—гипоталамус—надпочечники как у взрослых, так и у детей, был изучен в большом числе клинических исследований.

Уникальные свойства Локоида связаны с особенностями его химической структуры. Сила стероида увеличена за счет эстерификации боковым звеном масляной кислоты по  $C_{17}$ . Эта боковая цепь улучшила всасываемость препарата в кожу и дала возможность быстро метаболизироваться. Эстерификация по  $C_{17}$  делает Локоид столь же сильным, как и сильные галогенизированные соединения, такие как бетаметазона 17-валерат или триамцинолона ацетид, но менее сильным, чем такие сильные ГКС, как клобетазола пропионат.

Но в то же время эта молекула не имеет двойной связи по  $C_1—C_2$ , а также атома галогена по  $C_6$ , или  $C_9$ . Важным является то, что местная и системная безопасность применения Локоида сравнима с гидрокортизоном. Эта комбинация свойств означает, что, применяя простую классификацию местных ГКС по их силе, Локоид можно отнести к «сильными» соединениям [6].

Высокая заболеваемость хроническими воспалительными заболеваниями кожи у детей означает, что у них часто имеется необходимость проведения местного лечения ГКС, иногда в течение продолжительного времени. Более высокое соотношение поверхности к массе тела у детей означает, что проникновение ГКС через кожу может приводить к системным эффектам. Наиболее безопасный препарат из этого спектра—гидрокортизон—не всегда эффективен, и альтернативой в данном случае может рассматриваться Локоид, имеющий оптимальные соотношения эффективности/безопасность.

Все вышеизложенное дало нам основание применить мазь Локоид (Астеллас) для наружного лечения детей в возрасте от 5 до 16 лет с АД при хроническом воспалительном процессе с выраженной папулезной инфильтрацией, лихенизацией (35 детей), лишаем Видаля (7 больных), строфулюсом (5 детей), хронической крапивницей (12 больных) и вульгарным псориазом (25 детей). Препарат наносили 2 раза в сутки, утром и вечером, и в зависимости от степени тяжести заболевания применяли в течение 7—21 дней. Системная и местная терапия другими ГКС не проводилась. Все больные получали седативную микстуру, 10% раствор магния сульфата per os, препараты кальция, антигистаминные средства, витамины, бальнеотерапию. Кроме того, некоторые больные вульгарным псориазом с выраженным шелушением получали кератолитическую терапию 2% салициловой мазью.

В процессе использования мази Локоид у всех пациентов оценивали динамику основных клинических, в т.ч. субъективных, симптомов заболевания — эритема, отек,

папулы/лихенификация, зуд и другие оценочные критерии.

У большинства больных зуд значительно уменьшался к 7-му дню и исчезал к 11—15-му дню лечения при тяжелом течении АД. При легкой и средней степени тяжести течения АД, а также строфулюсе, крапивнице, вульгарном псориазе зуд значительно уменьшался или исчезал к 3—5-му дню терапии. Эритема при легком течении АД, псориазе, крапивнице исчезала или значительно уменьшалась к 3-му дню, при среднетяжелом течении АД — к 5—10-му дню, при тяжелом течении заболевания — к 10—15-му дню терапии. Шелушение исчезало при легком течении АД к 5—7-му дню от начала терапии. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением АД значительное уменьшение шелушения на фоне применения мази Локоид отмечали к 10-му дню, полное исчезновение шелушения происходило к 15—17-му дню от начала терапии. Папулезная инфильтрация разрешалась при легком течении АД, псориаза, строфулюсе к 7-му дню, при среднетяжелом течении АД, лишае Видаля — к 12—14-му дню, при тяжелом течении АД, вульгарном псориазе — к 16—21-му дню терапии.

Таким образом, на динамику основных клинических проявлений хронических воспалительных заболеваний кожи у детей в 1-ю неделю лечения повлияло значительное уменьшение или исчезновение эритемы и зуда. Разрешение папулезной инфильтрации, распространенности кожного процесса наблюдалось с 1-й по 3-ю неделю терапии в зависимости от тяжести течения заболевания.

Эффективность проведенной терапии оценивалась следующим образом:

- клиническая ремиссия — исчезновение всех клинических, в т.ч. субъективных симптомов, по сравнению с исходным состоянием, и даже остаточных проявлений, таких как легкая эритема;
- значительное улучшение — разрешение большей части клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием, с сохранением остаточных проявлений, таких как легкая эритема, субъективных симптомов нет;
- улучшение — уменьшение большей части клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием, сохраняются легкая эритема или единичные папулы, незначительная лихенификация, при этом субъективных симптомов нет;
- без изменений — клинические симптомы не изменились по сравнению с исходным состоянием;
- ухудшение — ухудшение клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием.

Результаты оценки клинической эффективности использования мази Локоид у детей с хроническими воспалительными дерматозами представлены в таблице.

Обобщая результаты применения Локоида в терапии больных с различными хроническими воспалительными заболеваниями кожи, мы констатировали клиническую ремиссию у 19 (22,6%), значительное улучшение — у 48 (57,2%), улучшение — у 17 детей (20,2%). Случаев отсутствия эффекта или

Таблица

## Результаты лечения препаратом Локоид детей с хроническими дерматозами

Результаты лечения	Атопический дерматит (n=35)	Лишай Видаля (n=7)	Строфулюс (n=5)	Хроническая крапивница (n=12)	Вульгарный псориаз (n=25)	Всего
Клиническая ремиссия	7	2	3	1	6	19
Значительное улучшение	18	4	2	9	15	48
Улучшение	10	1		2	4	17
Без эффекта	—	—	—	—	—	—
Ухудшение	—	—	—	—	—	—
Итого	35	7	5	12	25	84

ухудшения со стороны кожного процесса мы не наблюдали.

Таким образом, мазь Локоид отвечает основным требованиям, предъявляемым к современным ТГКС — получение быстрого и выраженного терапевтического эффекта при минимуме побочных реакций, что

позволяет использовать препарат при целом ряде воспалительных заболеваний кожи, а благодаря мазевой основе эффективно применять при хронической папулезной инфильтрации, выраженной лихенификации кожи у больных АД и вульгарным псориазом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lane A.T. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 1997.— Vol. 8.— Suppl. 1.— S24—S27.
2. Hode St. // Schrift und Prax.— 1988.— Vol. 19.— P. 206—208.
3. Trenwalder B. // Schrift und Prax.— 1988.— Vol. 19.— P. 210—212.
4. De Boule K. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 1995.— Vol. 5.— Ch. 1.— S. 56.
5. Korting H.L.C., Kerscher M.J. // J. Am. Acad. Dermatol.— 1992.— Vol. 27.— P. 87—92.
6. Miller J.A., Munro D.D. // Drugs.— 1980.— P. 119—134.

© Силина Л.В., Письменная Е.В., 2005

Л.В. Силина, Е.В. Письменная

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГЛУТОКСИМА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПСОРИАЗОМ

Курский государственный медицинский университет, Курский областной кожно-венерологический диспансер, г. Курск, РФ

Псориаз (П), или чешуйчатый лишай — хроническое рецидивирующее заболевание, поражающее не только кожу и ее придатки, а также опорно-двигательный аппарат и внутренние органы [1]. Повсеместно отмечается рост заболеваемости чешуйчатым лишаем, причем часть больных страдает П в тяжелых формах, которые могут возникать в детском воз-

расте. В настоящее время заболеваемость П среди населения достигает от 2 до 8% [2]. До сегодняшнего дня нет единого научно обоснованного взгляда на этиологию и патогенез чешуйчатого лишая [3]. Это и является основным препятствием для выработки адекватных, эффективных и безопасных методов терапии П. Существующие программы медикаментоз-