

УДК 616.5-002-08:615.357

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ТОПІЧНИХ ФОРМ  
КОРТИКОСТЕРОЇДНИХ ПРЕПАРАТІВ***Мороз В.А.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Препарати місцевих (топічних) форм кортикостероїдів (МКС) традиційно відіграють важливу роль в лікуванні найрізноманітніших шкірних і системних захворювань. Це обумовлене самою природою шкірних покривів, їх функцією і генетичною приналежністю. Основними клінічними ефектами МКС, як відомо, є протизапальний і імуносупресивний, які вони надають безпосередньо на шкіру. Крім цього, вони виражено пригнічують синтез колагену фібробластами, що грає ключову роль в патогенезі цілого ряду хронічних дерматозів. І тут же варто згадати про четвертий істотний лікувальний ефект - протисверб'язний – що є важливим в терапії так званих «сверблячих дерматозів». Ліквідація клінічних проявів у пацієнтів, що страждають від даної патології, докорінно покращує їх якість життя. Крім цього, МКС міцно увійшли в схеми лікування алергічних захворювань, локалізованого вітіліго, псоріазу, бульозного пемфігоїду, себорейного дерматиту та ін. В літературі лікувальна роль МКС в дерматології нерідко оцінюється як провідна [5, 8].

У той же час проникнення кортикостероїдів в системний кровотік в області застосування МКС, як відомо, обумовлює цілий ряд побічних реакцій та ефектів даних препаратів. Серед побічних системних реакцій варто згадати придушення ендогенної продукції власних кортикостероїдів, стимуляція артеріального тиску, потенціювання гіперглікемії та ін. Всі вони, в тій чи іншій мірі, можуть бути досить важливі для здоров'я конкретного пацієнта, обумовлюючи появу або посилення різноманітних ускладнень вже наявних у нього захворювань, а також сприяючи появі нових. Ряд побічних ефектів не мають системного характеру, однак можуть також мати істотний негативний вплив і досить серйозні наслідки. До них відноситься локальна атрофія шкірних покривів, поява шкірних стріїв, телеангектазії, розвиток гіпертрихозу, генералізація грибкової інфекції та ін. Поява МКС в клініці з 50-х років минулого століття (гідрокортизон) революціонізувала підходи до лікування цілого ряду дерматологічних захворювань. Наступні за часом модифікації хімічної структури значно збільшили лікувальну ефективність МКС. Але й одночасно значно збільшили потенціал вельми значущих з медичної точки зору несприятливих ефектів. Деякі з яких були оцінені тільки через певний час. У переважній більшості випадків вони обумовлені саме системною дією препаратів, прямо пов'язаною з їх резорбцією в системний кровотік [2, 3].

В даний час в клінічній фармакології прийнято класифікувати МКС по вираженості їх судинозвужувального ефекту на вушні судини кролика на 4 типи. Прийнятий розподіл значною мірою відповідає їх клінічній ефективності або «силі дії». У той же час ефективність і можливі побічні ефекти залежать ще й від: а) хімічного типу МКС і його лікарської форми, б) частоти, тривалості та способу

використання препарату в кожному конкретному випадку, в) виду патології шкіри, а також площі її ураження, г) інших супутніх чинників - віку пацієнта, його супутніх захворювань, локалізації патології на тілі і деяких інших [4, 6]. Для отримання максимального лікувального ефекту з мінімально можливими побічними проявами необхідно в обов'язковому порядку враховувати всі ці фактори. Що на практиці лікарями робиться далеко не завжди. У зв'язку з цим значну роль щодо забезпечення належного рівня раціональності використання МКС грає фармацевтична опіка пацієнта при відпуску препарату в аптеці. Крім того, стосовно безрецептурних МКС (форми, що містять метилпреднізолон) можуть бути провізором рекомендовані до використання.

**Особливості різних лікарських форм МКС.** Для надання фармакологічного ефекту МКС повинні проникнути в епідерміс і дерму. Швидкість такого проникнення залежить як від лікарської форми (мазь, крем, лосьйон), так і від ліпофільності молекули самого кортикостероїда. Чим більше вона ліпофільна, тим в більшій концентрації препарат накопичується в клітинах шкіри і тим повільніше виходить з них в кров, надаючи небажані ефекти. Серед МКС однієї групи, а в більшості випадків і в порівнянні з іншою лікарською формою того ж стероїду, мазі на його основі мають більший терапевтичний потенціал через місцевий обтураційний ефект. При цьому помітно підвищується проникнення препарату в шкіру. У медичній практиці мазь найчастіше використовується для сухої, зморшкуватої, потрісканої та ліхенізованої шкіри. В першу чергу через зволожувальний ефект даної лікарської форми. На відміну від мазей креми (що є масляними суспензіями та емульсіями у водному середовищі) місцево проявляють відомий всім дерматологам посушувальний ефект. Завдяки місцевій судинозвужувальній дії кортикостероїдів цей ефект посилюється. Така лікарська форма найбільш підходить для лікування вологих від природи ділянок шкірного покриву (наприклад, губи, пахвова западина, промежина і т. ін.), великих шкірних складок (складки під молочною залозою, збільшеним животом), а також колосуставних вигинів (ліктювий вигин, підколінна ямка). У той же час, призначаючи або використовуючи певний МКС, слід враховувати, що креми при своєму виробництві вимагають включення до складу різних допоміжних речовин (емульгаторів, стабілізаторів і т. ін.), переважна більшість яких мають алергізуючий потенціал і досить часто самі здатні викликати відповідні реакції. У зв'язку з цим варто досить критично поставитися до появи / зміни алергічної симптоматики в перші дні після використання крему. І якщо є підозра, а тим більше об'єктивні дані на користь можливої алергічної реакції на препарат, його використання необхідно негайно скасувати. Для волосистої частини голови МКС нерідко використовуються у вигляді лосьйону або гелю. У цих лікарських форм є певний недолік зволожувального ефекту, в чому вони на практиці подібні з кремами і мазями. В окремі лікарські форми вводиться основа пропиленгликолю, що сприяє посиленню проникнення лікарської речовини. Таким чином, зі зміною основи МКС очікувана терапевтична дія препарату може бути істотно збільшена [2, 5, 7]. На практиці, з метою отримання максимального

та швидкого лікувального ефекту при мінімумі ймовірних побічних реакцій, слід всі вищезгадані речі враховувати.

**Особливості застосування різних груп МКС.** Гострі запальні захворювання шкіри (типу атопічного дерматиту та екземи, гострого контактного дерматиту тощо) є показанням до використання МКС низької активності та активних (відповідно, групи I і II). До першої відносяться препарати на основі гідрокортизону і преднізолону, а до другої - гідрокортизона бутирата, флуметазона півалата та тріамцінолона ацетоніду. Хронічні або гіперкератотичні дерматози зазвичай лікуються групами активних та високоактивних препаратів (групи III і IV). До першої відносяться МКС на основі беклометазона дипропіоната, флуоцінолона ацетоніда, метилпреднізолона ацепоната та ін., а до другої – переважно лобетазола пропіоната. Кожна група препаратів має і свої більш уточнені показання до застосування. Так, крем гідрокортизону (1%) показаний для нетривалого лікування новонароджених і дітей, а також дорослих при підгострих і стертих формах запалення шкіри. У той же час при загостренні шкірних захворювань потрібні більш сильнодіючі препарати. В цьому випадку краще себе зарекомендували на практиці нові негалогенізовані МКС. Прикладом може бути метилпреднізолон ацепонат, який при одноразовому щоденному використанні близький по ефективності до галогенізованих препаратів (бетаметазон валерат) при їх двократному щоденному застосуванні. Здатність метилпреднізолон ацепоната не впливати на циркадний ритм рівня ендогенних глюкокортикоїдів є важливою властивістю для педіатричної дерматології, оскільки діти взагалі більш чутливі до побічних ефектів МКС. Крім того, діти раннього віку мають відносно тонку шкіру, що у всіх цих випадках обумовлює збільшення ступеня системного проникнення МКС. Це в повній мірі відноситься і до людей похилого віку [1, 6, 8].

Ефективність або сила дії місцевого КС може бути збільшена їх застосуванням «під пов'язкою». При цьому способі істотно збільшується гідратація шкіри і посилюється проникнення в неї діючої речовини. Однак, що слід завжди пам'ятати, одночасно збільшується і ризик різного роду несприятливих ефектів, особливо якщо використовувати такий спосіб тривалий час. У ролі пов'язок можуть застосовуватися поліетиленові рукавички, пластикові плівки і різні біообтуруючі покриття (наприклад, гідроколоїдне).

**Особливості застосування МКС в різних областях шкірних покривів.** Товщина епідермісу і всієї шкіри, різні місцеві чинники – типу температури і вологості певної ділянки шкіри – є факторами, які можуть суттєво впливати на ступінь проникнення і подальшого ефекту препарату. Як і на ризик можливих несприятливих ефектів лікування. У низхідній послідовності по проникненню – це слизові оболонки, складки під молочними залозами, пахвові і промежинні згини, повіки, обличчя, груди і спина, руки і ноги, гомілки і передпліччя, тильна поверхня рук і стоп, долонна і тильна шкіра кистей і нігті. Як правило, перша група МКС краща при використанні на обличчі і в області природних згинів (ліктьовий і пахвовий, пахова область і т. ін.). Якщо в зв'язку з певним захворюванням потрібне використання більш дієвого МКС, то в цих зонах

рекомендується виключно його короточасне використання (до двох тижнів). З іншого боку, долоні і підшви, що мають досить товсту і міцну структуру шкірних покривів спочатку вимагають використання МКС III або IV групи. Це необхідно ще й тому, що тут часті випадкові видалення вже накладеного шару препарату. В окремих випадках виправдане попереми́нне застосування двох різних препаратів. Різні МКС можуть застосовуватися одночасно, якщо мова йде про застосування їх на різних за структурою регіонах тіла і, відповідно, шкірних покривів [3, 7].

Все викладене дозволяє виділити ряд **принципів фармацевтичної опіки**, що дозволяють збільшити раціональність застосування препаратів МКС.

1. Якщо лікарем не призначено інакше, препарат МКС (мазь або крем) наносять на шкіру в невеликій кількості - 1-2 см видавлені з тубика - злегка втираючи на уражену поверхню шкіри 1-2 рази на добу. Безперервний курс лікування в переважній більшості випадків не повинен перевищувати два тижні.

2. Лікування МКС необхідно припинити відразу по зникненню симптомів шкірного захворювання. Ця група препаратів ні в якому разі не використовується для профілактики його виникнення.

3. Якщо це є допустимим і можливим, то переривчасте застосування мазі або крему (наприклад, один раз на добу, два рази на тиждень, без оклюзійної пов'язки) краще безперервного і тривалого використання. Цей спосіб застосування запобігає розвитку тахіфілаксії і значно знижує ризик несприятливих ефектів лікування.

4. Для максимального лікувального ефекту і мінімізації побічних реакцій слід враховувати лікарську форму МКС (мазь, крем, гель або лосьйон). Мазь надає зволожуючий ефект і більш застосовна на сухий та ліхенізованій шкірі, а крем сприяє підсушуванню і більш ефективний для запальних процесів на вологих ділянках шкіри (губи, пахвова западина і т. ін.).

5. Потрібно пам'ятати, що дані лікарські засоби не застосовуються для лікування вугрового висипу і його ускладнень. Також вони не використовуються при шкірних ураженнях з ознаками інфекції.

6. На слизові оболонки, що цілому володіють здатністю підвищеного всмоктування препарату в системний кровотік, необхідно використовувати тільки спеціальні форми МКС, що застосовуються виключно в офтальмології, стоматології тощо.

7. Тривалого використання МКС особливо бажано уникати в анатомічно чутливих ділянках шкірних покривів. До останніх відносяться складки під молочними залозами, пахвові та промежинні згини, повіки і обличчя.

8. Слід мати на увазі, що деякі пацієнти і певні форми перебігу шкірних захворювань краще реагують на використання МКС більш сильнодіючої групи на початку лікування. При цьому, згідно призначеннями лікаря, вони потім замінюються на менш сильні, відповідні звичайним умовам застосування.

9. При появі або зміни алергічної симптоматики в перші дні після початку використання МКС лікування ним потрібно негайно скасувати і звернутися до лікаря.

### Список літератури

1. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике // *Практ. медицина.*- 2014.- №9.- С.94-102.
2. Мороз В. А. Местные кортикостероиды: выбор максимального блага // *Провизор.*- 2007.- №9.- С.17-20.
3. Проценко Т.В. Оптимизация наружной терапии хронических дерматозов топическими кортикостероидами / Т.В. Проценко, О.А. Проценко // *Укр. журнал дерматології, венерології, косметології.*- 2014.- № 3.- С.114-118.
4. Anti-inflammatory potency testing of topical corticosteroids and calcineurin inhibitors in human volunteers sensitized to diphenylcyclopropenone / K.F. Mose, F. Andersen, M.A. Røpke et al. // *Br J Clin Pharmacol.*- 2018.- V.84, № 8.- P.1719-1728.
5. Das A. Use of topical corticosteroids in dermatology: An evidence-based approach / A. Das, S. Panda // *Indian J Dermatol.*- 2017.- V.62, №3.- P.237-250.
6. Gual A. Topical Corticosteroids in Dermatology: From Chemical Development to Galenic Innovation and Therapeutic Trends / A. Gual, I. Pau-Charles, D. Abeck // *J Clin Exp Dermatol Res.*- 2015.- V.6, №2.- 269-273.
7. Humbert P. The topical corticosteroid classification called into question: towards a new approach / P. Humbert, A. Guichard // *Exp Dermatol.*- 2015.- V.24, №5.- P.393-395.
8. Topical corticosteroids in dermatology / A.B. Mehta, N.J. Nadkarni, S.P. Patil et al. // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*- 2016.- V.82, № 4.- P.371-378.