УДК 616.5-002-085.357+615.357 ISSN 1727-5741

В.В. Короленко
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Клобетазолу пропіонат як препарат вибору для лікування стероїд-резистентних дерматозів

Стаття присвячена ролі препаратів глюкокортикостероїдних гормонів у лікуванні запальних дерматозів. Наведено чинні класифікації глюкокортикостероїдних препаратів і методики їх використання залежно від лікарської форми препарату та відповідно до гостроти й динаміки запального процесу шкіри. Докладніше висвітлено фармакологічні властивості клобетазолу пропіонату як представника ультраактивних топічних стероїдів.

Ключові слова

Глюкокортикостероїдні гормони, клобетазолу пропіонат, дерматози, лікарська форма препарату.

Глюкокортикостероїдні гормони (ГКС) належать до найпоширеніших лікарських засобів для лікування низки запальних дерматозів. Місцеве (топічне) застосування глюкокортикостероїдних препаратів, які здатні справляти потужний позитивний вплив на різні ланки патогенезу багатьох дерматозів, дає змогу діяти безпосередньо на вогнища ураженої тканини й у такий спосіб купірувати запальний процес у шкірі, не застосовуючи системного лікування. У 1952 р. вперше був застосований препарат гідрокортизону, і з того часу топічні кортикостероїди стали основними препаратами для лікування запальних дерматозів. Водночас навіть при місцевій гормональній терапії потрібна певна обережність через можливий розвиток побічних ефектів і резистентності до традиційних лікарських засобів [8, 11].

Успіх лікування в разі призначення топічних ГКС багато в чому визначається правильністю вибору препарату й адекватністю використання його лікарських форм у кожному конкретному випадку. Вибір кортикостероїдного засобу на тлі зростання надходження на фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів іноді уявляється для практичного лікаря досить складним завданням, що вимагає постійного поповнення спеціальних знань.

Ось чому сьогодні так важлива проблема дерматології — лікування резистентних до ГКС дерматозів. За чутливістю до стероїдної терапії дерматози можна умовно поділити на три групи: найбільш чутливі, мало чутливі та найменш чутливі (табл. 1) [6].

Лікування останньої групи становить проблему під час застосування найпоширеніших на сьогодні глюкокортикостероїдних препаратів. Ця проблема поглиблюється в разі призначення препаратів ГКС з недостатньою силою дії — як у випадках самолікування, так і в разі неправильного вибору засобу. При цьому іноді препарат застосовується тривалий час, що може призвести до підвищеного ризику появи побічних ефектів, а бажаного позитивного результату так і не досягають. Тому правильний вибір препарату ГКС за силою дії під час складання плану лікування стероїд-резистентного дерматозу набуває вирішального значення.

Існує кілька класифікацій ГКС за силою дії. Відповідно до прийнятої в нас європейської класифікації АТС (Anatomical Therapeutical Chemical Classification) топічні ГКС за силою дії поділяють на 4 класи (табл. 2) [2]. Саме код АТС вказується в інструкції до застосування препарату.

Препарати гідрокортизону ацетату, що належать до першої групи ГКС та володіють найбільш м'якою дією, у наш час у дерматологічній практиці майже не застосовуються. Значно частіше використовують топічні препарати преднізолону, що належать до другої групи й мають середній за ступенем виразності ефект. Третя й

Таблиця 1. **Ступінь ефективності місцевих кортикостероїдів за різних захворювань шкіри**

Найбільш чутливі	**Мало чутливі**	**Найменш чутливі (резистентні)**
Гострі запальні процеси, зокрема:	Обмежений псоріаз	Підошовний псоріаз
Алергійний контактний дерматит	Себорейний дерматит	Дискоїдний червоний вовчак
Атопічна екзема	Червоний плескатий лишай	Гіпертрофічний червоний плескатий лишай
Дископодібна екзема	Хронічний пухирцевий лишай	Кільцеподібна гранульома
Кропив'янка	Підгострий шкірний червоний вовчак	Гіпертрофічні рубці
Пелюшковий дерматит	Кропив'янка (після укусів комах)	Келоїд

четверта групи представлені великою кількістю переважно галогенізованих топічних ГКС, що володіють помірною, сильною або дуже сильною протизапальною дією у зв'язку з поганою черезшкірною адсорбцією. Практичні лікарі досить часто призначають препарати цієї групи, проте іноді забувають або ігнорують деякі особливості механізму дії галогенізованих стероїдів, що найчастіше призводять до небажаних побічних явищ, які у свою чергу можна поділити на місцеві, тобто ті, що виникають у місці аплікації, і системні, унаслідок проникнення препарату в системний кровоплин [1].

Водночас зручнішою є американська класифікація, яка поділяє препарати ГКС на 7 класів: від 1-го (препарати максимальної сили дії) до 7-го (препарати мінімальної сили дії) (табл. 3) [1].

Варто зазначити, що велике значення в оцінці активності топічного препарату відіграє його основа. Ми обговорювали питання про вплив лікарської форми препарату на концентрацію активної речовини в шкірі, яка в цій класифіка-

Таблиця 2. **Європейська класифікація ГКС**

Сила дії	**Міжнародна фармацевтична назва**
Слабкі	Гідрокортизону ацетат 0,1 %, 0,25 %, 1 %, 5 %
Помірні	Преднізолон 0,25 %
	Клобетазону бутират 0,1 %
	Мазипредону гідрохлорид 0,25 %
	Триамцинолону ацетонід 0,1 %
	Флуметазону півалат 0,02 %
	Флуоцинолону ацетонід 0,025 %
	Флуокортолон 0,025 %
Сильні	Бетаметазону дипропіонат 0,1 %
	Бетаметазону валерат 0,1 %
	Гідрокортизону бутират 0,1 %
	Мометазону фуроат 0,1 %
	Метилпреднізолону ацепонат 0,1 %
	Галометазону моногідрат 0,005 %
	Будесонід 0,025 %
	Дексаметазон 0,025 %
Дуже сильні	Клобетазолу пропіонат 0,1 %
	Хальцинонід 0,1 %

Таблиця 3. **Американська класифікація ГКС**

Ступінь активності	**Лікарські засоби**
Клас 1 (дуже сильні, ультраактивні)	Клобетазолу пропіонат 0,05 % мазь, крем; бетаметазону дипропіонат 0,05 % мазь, крем
Клас 2 (сильні)	Мометазону фуроат 0,1 % мазь; дезоксиметазон 0,25 % крем, мазь, гель; триамцинолону ацетонід 0,5 % мазь
Клас 3 (сильні)	Бетаметазону валерат 0,01 % мазь; флутиказону пропіонат 0,005 % мазь; триамцинолону ацетонід 0,1 % мазь; триамцинолону ацетонід 0,5 % крем
Клас 4 (середньої сили)	Флуоцинолону ацетонід 0,025 % мазь; мометазону фуроат 0,1 % крем, лосьйон; триамцинолону ацетонід 0,1 % мазь; метилпреднізолону ацепонат 0,1 % крем, мазь, мазь жирна, емульсія
Клас 5 (середньої сили)	Бетаметазону валерат 0,01 % крем; гідрокортизону бутират 0,1 % крем, мазь; флуоцинолону ацетонід 0,025 % крем, лінімент, гель; флутиказону пропіонат 0,005 % крем
Клас 6 (середньої сили)	Алклометазону дипропіонат 0,05 % мазь, крем
Клас 7 (слабкі)	Гідрокортизон, 0,5 %, 1 %, 2,5 % мазь; преднізолон 0,5 % мазь; флуметазон 0,02 % крем, мазь; метилпреднізолон, 1 %

ції має пряме практичне значення. Так, 0,1 % мазь мометазону фуроату позиціонується як сильний топічний ГКС 2-го класу, тимчасом як мометазону фуроат у формі 0,1 % крему й лосьйону зарахований до препаратів середньої сили 4-го класу.

Також важливо, що лікарські форми для зовнішньої терапії необхідно застосовувати диференційовано — залежно від гостроти та динаміки запалення шкіри (табл. 4).

Стандартні мазі на жировій основі при гострих ексудативних виявах дерматозів найчастіше призводять до ще більшого загострення запального процесу, а застосування крему або мазі на гідрофільних основах при сухих дерматозах з явищами лущення й ліхенізації не має вираженої дії.

Лікарська основа сама по собі забезпечує лікувальні властивості препарату. Зокрема, гідрофільна основа, володіючи високою гіперосмолярною активністю й не ушкоджуючи здорові тканини, вибірково поглинає ексудат, обмежує всмоктування ГКС, концентруючи їхню дію безпосередньо у вогнищі ураження. Гідрофобні ж основи відомі як гарні провідники ГКС. Таким чином, у гострій фазі запалення варто призначати препарати з гідрофільною основою, у хронічній — з гідрофобною [8].

Лікування може виявитися неефективним через використання занадто малих доз препарату ГКС. У разі надлишкового використання препарату, неправильного його нанесення щодо вогнища ураження можуть розвинутися побічні ефекти [2, 8].

Успіх чи невдача терапії значною мірою залежать від вибору топічного ГКС відповідної сили дії. Найістотніші чинники, які при цьому слід брати до уваги, це діагноз, локалізація, вік і фінансові ресурси пацієнта. Для адекватного контролю за деякими висипаннями, такими як при нумулярній екземі й дискоїдному червоному вовчаку, потрібне застосування кортикостероїдів 1-го або 2-го класу. При себорейному дерматиті ефективні кортикостероїди 5—7-го класів. Дерматит на повіках доцільніше лікувати кортикостероїдами 5—7-го класів. Для долонь і підошов потрібні кортикостероїди 1—3-го класів, оскільки товщина шкіри знижує їх ефективність [8].

Пацієнти, які не реагують на терапію протягом 2 тиж, потребують детального огляду для переоцінки їх стану.

Зазвичай препарат наноситься на чисту шкіру тонким шаром 1—2 рази на день (залежно від властивостей ГКС), не слід масажувати шкіру й сильно втирати препарат.

Для попередження виникнення резистентності до стероїдної терапії доцільно застосовувати метод низхідної терапії: лікування починають із сильних ГКС (7 днів), потім знижують або

Таблиця 4. **Послідовність застосування лікарських форм для зовнішньої терапії залежно від гостроти та динаміки запального процесу шкіри**

Характер запального процесу	**Лікарська форма**
Гостре запалення з мокнуттям	примочки аерозолі волого-висихаючі пов'язки
Гостре запалення без мокнуття	примочки водні бовтанки креми присипки пасти аерозолі
Підгостре запалення	креми пасти присипки мазі
Хронічне неспецифічне запалення	мазі зігрівальні компреси
Виражена інфільтрація та ліхеніфікація вогнища запалення	мазі креми з біологічно активними речовинами та вітамінами

ступінь активності препарату, або концентрацію ГКС (метод розведення). Метод зниження ступеня активності препарату передбачає заміну сильного ГКС після досягнення терапевтичного ефекту на ГКС з меншим ступенем активності, а згодом на індиферентну мазь. Метод розведення полягає в тому, що після досягнення клінічного ефекту від використання сильного ГКС, його розводять індиферентною основою 1 : 1, потім 1 : 2, потім 1 : 3 і т. д. і поступово переходять тільки на індиферентну мазь.

Слід брати до уваги, що концентрація діючої речовини відображає відносну фармакологічну ефективність кожного конкретного ГКС (триамцинолон 0,025; 0,05 і 0,1 %) і не може використовуватися для порівняння різних кортикостероїдів [1]. Наприклад, 0,05 % клобетазолу пропіонат виявляє набагато сильнішу фармакологічну дію, ніж 1 % гідрокортизон. На цьому препараті з класу ультраактивних стероїдів доцільно зупинитися докладніше.

Клобетазолу пропіонат був уведений у практику в 1970-х роках і до сьогодні посідає чільні позиції в лікуванні низки нозологій. Він надзвичайно активний при алергічних, проліферативних, автоімунних захворюваннях. Завдяки своїм властивостям клобетазолу пропіонат відкриває нові можливості в лікуванні дерматозів, тому важливо розуміти, в яких випадках доцільно надавати йому перевагу [7].

Структура молекули клобетазолу-17-пропіонату визначає його високу активність [3]. Стан-

Таблиця 5. **Порівняльна активність топічних ГКС за ступенем вазоконстрикції**

Лікарський засіб	Лікарська форма	Активність за американською класифікацією	Середній індекс вазоконстрикції (шкала від 1 до 4)
Клобетазолу пропіонат	Мазь	Дуже сильний (1 клас)	3,40
Бетаметазону дипропіонат	Мазь	Дуже сильний (1 клас)	3,12
Флуоцинонід	Мазь	Сильний (2 клас)	2,57
Бетаметазону валерат	Мазь	Сильний (3 клас)	2,52

дартним тестом для визначення сили топічного стероїду є здатність його індукувати вазоконстрикцію. Судинозвужувальний ефект, який корелює з терапевтичною активністю препарату, покладений в основу європейської класифікації топічних кортикостероїдів та класифікації, запропонованої Американською академією дерматології. В обох класифікаціях клобетазолу пропіонат у вигляді мазі і крему зарахований до класу ультраактивних. За здатністю викликати судинозвужувальний ефект клобетазолу пропіонат у 1800 разів перевершує гідрокортизон [14]. Крім того, у 16 здорових добровольців було показано значне переважання середнього індексу вазоконстрикції при нанесенні клобетазолу пропіонату, в порівнянні з бетаметазону дипропіонату, зарахованим до групи ультраактивних ГКС, і флюоцинонідом та бетаметазону валератом, які розглядають як сильні (табл. 5) [18].

Судинозвужувальний ефект клобетазолу пропіонату через 12 год після вільного нанесення був порівнянний з дією «сильного» топічного стероїду триамцинолону ацетоніду, нанесеного під оклюзивну пов'язку. Оклюзійне використання клобетазолу пропіонату індукувало виразнішу вазоконстрикцію порівняно з аналогічним нанесенням триамцинолону ацетоніду. Силу його впливу на дермальну васкуляризацію було підтверджено за допомогою лазерної допплерографії, яка виявила виражене зниження циркуляції при нанесенні 0,05 і 0,5 мг/мл клобетазолу пропіонату порівняно з плацебо. Зміна електричного опору в досліджуваній шкірі також підтвердила значне зменшення кровоплину [18].

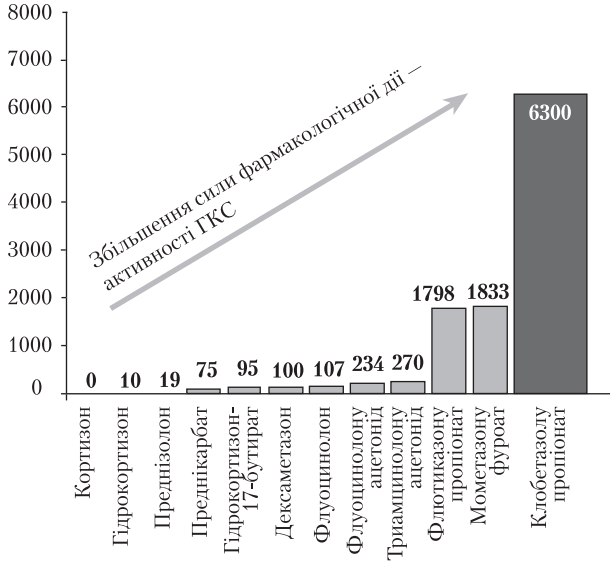

Рисунок. **Показник відносної спорідненості топічних глюкокортикостероїдів до специфічного рецептора (P. Duchwald, 2008)**

Така висока активність клобетазолу пропіонату зумовлена високою відносною спорідненістю його молекули до специфічного рецептора в ядрах клітин (рисунок) [6].

За кілька десятиліть використання клобетазолу пропіонату при різних запальних і автоімунних захворюваннях, мазь і крем клобетазолу пропіонату виявилися ефективними в лікуванні низки дерматозів, що вважалися традиційно резистентними до стероїдної терапії, — дискоїдного червоного вовчака, парапсоріазу, грибоподібного мікозу, саркоїдозу [9, 15, 17]. Використання крему клобетазолу зумовлювало завершення інфільтрації при ліпоїдному некробіозі, кільцеподібній гранульомі, претибіальній мікседемі [13, 16]. У хворих на пустульозний акродерматит Аллопо, актинічний ретикулоїд, отримано хорошу відповідь на терапію кремом клобетазолу, тоді як попереднє лікування іншими топічними ГКС було неефективним [10, 19]. У мультицентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях було доведено ефективність клобетазолу пропіонату як монотерапії при бульозному пемфігоїді. До того ж це лікування не викликало будь-яких значущих місцевих і загальних побічних явищ. Це дало змогу обґрунтувати нову стратегію лікування бульозного пемфігоїду, згідно з якою клобетазол визнано препаратом першої лінії терапії при легкому та середнього ступеню перебігу патологічного процесу.

Висновки

Клобетазолу пропіонат становить собою ультраактивний топічний кортикостероїд з групи «дуже сильних» ГКС, що характеризується високою про-

тизапальною, антипроліферативною та імуносупресивною активністю. За здатністю провокувати вазоконстрикцію він значно перевершує «сильні» й «дуже сильні» топічні ГКС. Ефективний під час лікування широкого спектра дерматозів — насамперед різних форм псоріазу, поширеної екземи, торпідної екземи кистей, тяжкого атопічного дерматиту [4, 5]. Значних результатів досягають при використанні клобетазолу в терапії дерматозів, резистентних до більшості топічних стероїдів, для лікування яких рекомендують «дуже сильні» ГКС (долонно-підошовний псоріаз, дисгідроз, червоний плескатий лишай, кільцеподібна гранульома, ліпоїдний некробіоз, обмежений нейродерміт, саркоїдоз, келоїди). Регрес клінічних виявів відзначається під час лікування ліпоїдного некробіозу, кільцеподібної гранульоми, саркоїдозу шкіри, ерозивно-виразкової форми червоного плескатого лишаю. Розроблено нову стратегію терапії бульозного пемфігоїду, згідно з якою при легкому й середньотяжкому перебігу рекомендується використання монотерапії клобетазолом, що дає змогу уникнути розвитку побічних ефектів системної кортикостероїдної терапії. При раціональному використанні клобетазол практично не дає побічних ефектів [7].

Серед зовнішніх форм клобетазолу пропіонату в Україні добре відомий препарат «Кловейт®» (Фармзавод Єльфа А.Т., Польща). «Кловейт®» представлений двома лікарськими формами — мазь та крем у тубах 25 мг з концентрацією клобетазолу пропіонату 0,5 мг/г, який навіть у такій малій концентрації має виражену протизапальну, протисвербіжну, протиалергійну та судинозвужувальну дію.

Показаннями до застосування мазі та крему «Кловейт®» є псоріаз, стійкі екземи, червоний плескатий лишай, червоний дискоїдний вовчак та інші захворювання шкіри, що не піддаються лікуванню менш активними кортикостероїдами.

Мазь та крем «Кловейт®» слід наносити тонким шаром, легко втираючи, на уражену поверхню шкіри 1—2 рази на добу протягом 2 тижнів. За необхідності продовжувати лікування кортикостероїдами слід застосовувати кортикостероїди меншої сили дії.

Отже, «Кловейт®» — це ультраактивний ГКС для лікування стійких дерматозів, що не піддаються лікуванню менш активними кортикостероїдами. Європейська якість мазі та крему «Кловейт®» слугує запорукою високої клінічної ефективності та доведеної безпечності.

Список літератури

1. Бакулев А.Л., Платонова А.Н. Современные подходы к классификации топических глюкокортикостероидов в России и за рубежом // Вестник дерматологии и венерологии.— 2010.— № 3.— С. 67—69.
2. Дерматологія, венерологія / За ред. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
3. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Молекулярные механизмы действия топических глюкокортикоидов: значение внегеномного эффекта // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.—№ 2.—С. 38—40.
4. Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. Атопический дерматит, осложненный вторичной инфекцией: клинический разбор // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.—С. 89—92.
5. Смирнова Г.И. Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм атопического дерматита у детей // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 101—108.
6. Степаненко В.І., Туркевич О.Ю., Сизон О.О., Горбенко О.В. Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3.— С. 53—63.
7. Хлебникова А.Н. Клобетазола пропионат (дермовейт) — новые возможности в терапии дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии.— 2010.— № 5.— С. 124—134.
8. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Пер. с англ.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 672 с.
9. Doherty C.B., Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis // Drugs.— 2008.— Vol. 68.— P. 1361—1383.
10. Ellis J.P. Actinic reticuloid-squamous cell carcinoma of lung // Br. J. Dermatol.— 1980.— Vol. 103 (suppl. 18).— P. 73—74.
11. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 54.— P. 723 —727.
12. Joly P., Fontaine J., Roujeau J.C. The role of topical corticosteroids in bullous pemphigoid in the elderly // Drugs Aging.— 2005.— Vol. 22.— P. 571—576.
13. Goette D.K. Resolution of necrobiosis lipoidica with exclusive clobetasol propionate treatment // J. Am. Acad. Dermatol.— 1990.— Vol. 22.— P. 855—856.
14. Hehir M., duVivier A., Eilon L. Investigation of the pharmacokinetics of clobetasol propionate and clobetasone butyrate after a single application of ointment // Clin. Exp. Dermatol.— 1983.— Vol. 8.— C. 143—151.
15. Kieu V., O'Brien T., Yap L.M., Baker C., Foley P., Mason G., Prince H.M., McCormack C. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab // Australas. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 50.— P. 202—206.
16. Kruyswijk M.R.J. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica // Ned. Tijdschr. Geneeskd.— 1979.— Vol. 123.— P. 2163—2168.
17. Madan V., August P.J., Chalmers R.J. Efficacy of topical tacrolimus 0.3 % in clobetasol propionate 0.05 % ointment in therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus: a cohort study // Clin. Exp. Dermatol.— 2010, Jan.— Vol. 35 (1).— P. 27—30.
18. Olsen E.A., Cornell R.C. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety // J. Am. Acad. Dermatol.— 1986.— Vol. 15.— C. 246—255.
19. White M.I, Main R.A. The treatment of Hallopeau's acrodermatitis // Arch. Dermatol.—1979.— Vol. 115.— P. 235—236.

В.В. Короленко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Клобетазола пропионат как препарат выбора для лечения стероид-резистентных дерматозов

Статья посвящена роли препаратов глюкокортикостероидных гормонов в лечении воспалительных дерматозов. Приведены действующие классификации глюкокортикостероидных препаратов и методики их использования в зависимости от лекарственной формы препарата, а также согласно остроте и динамике воспалительного процесса кожи. Подробнее освещены фармакологические свойства клобетазола пропионата как представителя ультраактивних топических стероидов.

Ключевые слова: глюкокортикостероидные гормоны, клобетазола пропионат, дерматозы, лекарственная форма препарата.

V.V. Korolenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clobetasol propionate as drug of choice for treatment of steroid-resistant dermatoses

The article is devoted to the role of glucocorticosteroid hormones in the treatment of inflammatory dermatoses. The existing classifications of glucocorticosteroid drugs and methods of their use depending on the dosage form of the drug, as well as the urgency and the dynamics of the inflammatory process of the skin are presented. The pharmacological properties of clobetasol propionate as a representative of ultra-active topical steroids are covered in detail.

Key words: glucocorticosteroid hormones, clobetasol propionate, dermatoses, dosage form of the drug.

Дані про автора:

Короленко Володимир Васильович, к. мед. н.
04053, м. Київ, вул. Артема, 45. E-mail: info@estetmed.org