

Перспективність створення вітчизняних топічних препаратів для лікування atopічного дерматиту

Я.О.Бутко, С.М.Дроговоз, Л.О.Булига

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

У даній статті розглянуто етіологію, патогенез і сучасні методи лікування atopічного дерматиту. З метою визначення перспективності створення нових вітчизняних препаратів для терапії atopічного дерматиту проведено аналіз топічних форм (глюкокортикостероїдів) на фармацевтичному ринку України. У результаті проведеного аналізу встановлено, що ринок українських препаратів формують переважно імпортовані виробники. Визначено доцільність створення препаратів вітчизняного виробництва з метою підвищення доступності та ефективності терапії atopічного дерматиту.

Ключові слова: дерматит, топічна терапія, глюкокортикостероїди, фармацевтичний ринок.

ВСТУП

За останні роки відмічається поширення росту запальних захворювань шкіри. Так, atopічним дерматитом (АД), контактним дерматитом та екземою в ряді країн страждає біля 25% населення. В Україні за останні роки розповсюдженість АД зросла на 15%, контактного дерматиту – у 4,9 разу. Захворюваність дітей дерматитами в 2 рази перевищує захворюваність дорослих, а по Харківській області – в 2,3 разу [5].

Однією з причин підвищення цих захворювань шкіри є погіршення екологічної ситуації. Це призводить до збільшення частоти патологічних змін імунної системи та генетичних перестроєнь у структурі хромосом. Серед факторів, що збільшують рівень розповсюдження АД: нервово-психічні порушення, неконтрольований прийом ліків, поширення ряду інфекційних захворювань шкіри та ін. [22]. Найбіль-

ше хворіють працівники машинобудівельної (21,4%), хімічної (18,8%), целюлозо-паперової (8,7%) промисловостей та ін. [5].

Дерматити – це загальна назва запальних реакцій шкіри внаслідок дії на неї різних подразників. За етіологією їх можна розділити на контактний, себорейний, atopічний.

Атопічний дерматит (атопічна екзема, нейродерміт) – хронічне рецидивуюче поліетіологічне запальне захворювання шкіри, що виникає у генетично схильних людей унаслідок порушення імунних захисних механізмів в організмі. Захворювання розвивається за типом гіперчутливості негайного типу (IgE-залежна імунна відповідь) [12, 28]. Але однозначної думки щодо патогенезу АД не існує (рис. 1). Одні автори пов'язують розвиток АД з психогенними розладами, що ведуть до порушення нейрогуморальної регуляції [2, 10]. Унаслідок цього виникає дисбаланс медіаторних систем та збільшення кількості чутливих рецепторів на базофілах та тучних клітинах [19, 20, 22]. Інші автори стверджують, що АД – це генетично обумовлений дефект імунної системи, що призводить до утворення великої кількості специфічних імуноглобулінів, ряду інтерлейкінів [15, 21, 24]. Генетична спадковість передається по материнській лінії. З результатів останніх досліджень відомо, що за розвиток алергічного запалення відповідають близько 20 генів, розташованих у декількох хромосомах [16, 17, 28]. Найбільш сучасна теорія стверджує, що в результаті генетичних аномалій підвищується активність фосфодіестерази, як наслідок, знижується рівень внутрішньоклітинного цАМФ та зменшується контроль клітинної активності, що призводить до посилення проліферації лімфоцитів [18].

Шкіра хворих на АД відрізняється підвищеною чутливістю. При загостренні хвороби з'являється висип, свербіж, злущування, припухлість та ін. [10].

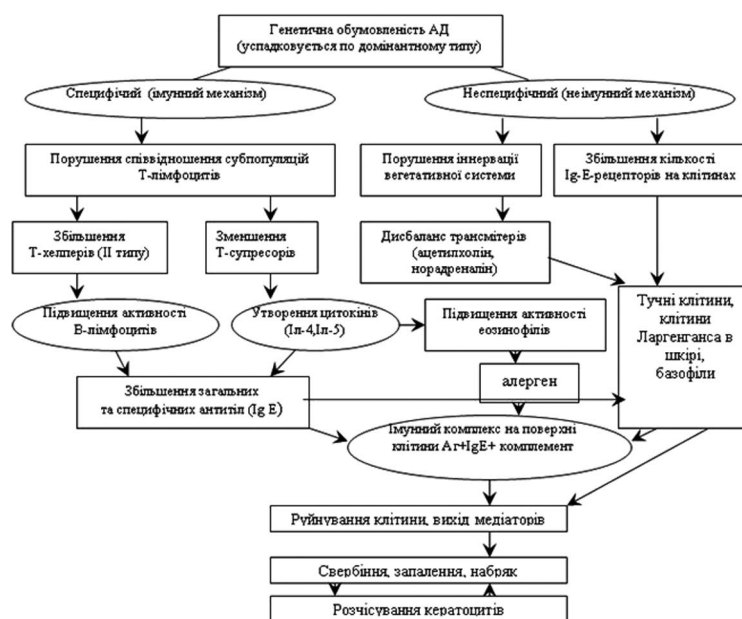


Рис. 1. Мультифакторіальна концепція патогенезу атопічного дерматиту.

Сучасна терапія АД спрямована на контроль за свербінням до повного його зникнення, пригнічення запального процесу та імунної реакції, відновлення структури пошкодженої шкіри. Вона ґрунтується на застосуванні лікарських препаратів, сучасних фізіотерапевтичних методів (ультрафіолетове та кварцове випромінювання, лазеротерапія та ін.) [26, 27].

Важливе місце в лікуванні АД займає топічна терапія, перевагою якої є можливість зменшення ексудації та інфільтрації безпосередньо у вражених ділянках дерми, не вдаючись до системної терапії [1, 8, 14].

Базисними препаратами для місцевого лікування АД є глюкокортикостероїди (ГКС), які впливають на різні ланки патогенезу захворювання та володіють:

- протизапальною дією (внаслідок зменшення активності фосфоліпази A_2);
- імуносупресивною дією — за рахунок пригнічення проліферації лімфоцитів та, як наслідок,

зменшення синтезу імуноглобулінів, інтерлейкінів, інтерферону;

- протисвербіжним ефектом — внаслідок зв'язування гістаміну та серотоніну в шкірі та зменшення чутливості нервових закінчень до нейропептидів;

- пригнічуючи синтез нуклеїнових кислот у базальному шарі й фіброблестах, попереджують лущення епідермісу та утворення ерозій [12, 21, 25].

Нині за величиною протизапальної дії ГКС поділяють на чотири класи: слабкі, середні, сильні та дуже сильні (табл. 1). У практиці лікування АД в основному застосовують стероїди III та IV класу, які є найбільш ефективними [7, 11].

Для визначення перспективи створення нових вітчизняних топічних ГКС нами було проведено аналіз даної групи препаратів для використання в дерматології на сучасному фармацевтичному ринку України за наступни-

ТАБЛИЦЯ 1

Класифікація глюкокортикостероїдів за силою дії [6]

Клас I	Клас II	Клас III	Клас IV
Слабкі	Середні	Сильні	Дуже сильні
Гідрокортизон	Беклометазону валерат	Бетаметазону діпропіонат	Клобетазону пропіонат
Гідрокортизону ацетат	Будезонід	Бетаметазону валерат	Діфлукортололу валерат
Мазіпредону гідрохлорид	Клобетазону бутірат	Гідрокортизону бутірат	
	Триамциналону ацетонід	Флуоцинолону ацетонід	
		Флутиказону пропіонат	
		Мометазону фураат	

ТАБЛИЦЯ 2
Асортимент лікарських засобів ГКС для місцевої терапії АД на ринку України [6]

Діюча речовина	Торгова назва	Форма випуску	Виробник	Середня ціна, грн
Монокомпонентні препарати				
Гідрокортизону ацетат	Гідрокортизонова мазь	Мазь, 1% Т.-30 г	НіжФарм, Росія	9,84
	Локоїд	Емульсія, 0,1% Фл.-30 г	Астелас Фарма, Італія	47,95
		Ліпокрем 0,1% Т.-30 г		57,53
		Мазь 0,1% Т.-30 г		49,30
		Крем 0,1% Т.-30 г		56,03
Метилпреднізолону фураат	Адвантан	Крем 0,1% Т.-15 г	Шерінг Плау, Бельгія	71,63
		Мазь 0,1% Т.-15 г		71,72
		Мазь 0,1% Т.-15 г		74,68
		Мазь 0,1% Т.-5 г		70,46
		Емульсія 0,1% Т.-20 г		73,45
Преднізолон	Преднізолонова мазь	Мазь 0,025% Т.-10 г	Житомирська ФФ, Україна	5,95
		Мазь Т.-10 г	НіжФарм, Росія	8,55
		Мазь Т.-10 г	Червона зірка, Україна	
	Преднікарб-Д	Мазь Т.-15 г	Дарниця, Україна	12,38
Мометазону фураат	Мометазон	Мазь 0,1% Т.-15 г	Фармак, Україна	43,80
	Елоком	Крем 0,1% Т.-15 г	Шерінг Плау, Бельгія	74,23
		Лосьйон 0,1% Фл.-30 г		107,66
		Мазь 0,1% Т.-15 г		69,78
Флуоцинолону ацетонід	Флуцинар	Гель 0,025% Т.-15 г	Джельфа, Польща	16,88
		Мазь 0,025% Т.-15 г		25,55
	Сінафлан	Мазь 0,025% Т.-15 г	НіжФарм, Росія	9,50
		Мазь 0,025% Т.-15 г	Фітофарм, Україна	5,97
Флутіказону пропіонат	Кутівейт	Мазь 0,05% Т.-15 г	ГлаксоСмітКляйн, Великобританія	32,31
		Крем 0,05% Т.-15 г		30,45
Клобетазону пропіонат	Кловейт	Крем 0,05% Т.-25 г	Джельфа/Польща	42,49
		Мазь 0,05% Т.-25 г		33,75
	Делор	Крем 0,05% Т.-25 г	Фарма Інтернейшенал, Йорданія	20,01
		Мазь 0,05% Т.-25 г		20,04
	Дермовейт	Крем 0,05% Т.-25 г	ГлаксоСмітКляйн, Великобританія	32,90
		Мазь 0,05% Т.-25 г		34,65
Триамцинолону ацетонід	Фторокорт	Мазь 0,1% Т.-15 г	Гедеон Ріхтер, Угорщина	25,89
	Фокорт	Крем 0,1%	Дарниця, Україна	11,90
Комбіновані препарати				
Флуметазону півалат+саліцилова кислота	Лорінден А	Мазь Т.-15 г	Джельфа, Польща	18,25
Флуметазону півалат+кліохінон	Лорінден С	Мазь Т.-15 г		38,55
Мометазону фураат+саліцилова кислота	Елоком С	Мазь Т.-15 г	Шерінг Плау, Бельгія	82,16
Флуоценолону ацетонід + неоміцин	Флуцинар Н	Мазь Т.-15 г	Джельфа, Польща	17,10
Бетаметазону діпропіонат+гентаміцин+клотримазол	Триакутан	Крем Т.-15 г	Київмедпрепарат, Україна	30,95
	Тридерм	Крем Т.-15 г	Шерінг Плау, Бельгія	71,02
		Мазь Т.-15 г		75,25
Флуоцинолід+гентаміцин	Кремген	Мазь Т.-15 г	Сперко, Україна	15,79
		Мазь Т.-30 г		27,32
Гідрокортизон+окситетралінію хлорид	Гіоксизон	Мазь Т.-15 г	Червона Зірка, Україна	9,90
Гідрокортизон+неоміцин+натаміцин	Пімафукорт	Крем Т.-15 г	Яманучі, Нідерланди	58,66
		Мазь Т.-15 г		59,18
Бетаметазону діпропіонат+саліцилова кислота	Діпросалік	Лосьйон Фл.-30 г	Шерінг Плау, Бельгія	75,40
		Мазь Т.-30 г		64,52
	Бетасалік	Мазь Т.-15 г	Київмедпрепарат, Україна	18,30
Бетаметазону валерат+гентаміцин	Целестодерм В	Крем Т.-15 г	Шерінг Плау, Бельгія	32,61
		Мазь Т.-15 г		32,13
		Крем Т.-30 г		56,75
		Мазь Т.-30 г		48,65
Бетаметазону валерат + гентаміцин з гараміцином	Целестодерм В з гараміцином	Крем Т.-30 г		52,16
		Мазь Т.-30 г		64,52
Бетаметазону валерат+гентаміцин	Целедерм	Крем Т.-15 г	Дженом Біотек, Індія	9,71
Беклометазону діпропіонат+клотримазол+гентаміцин	Кандерм	Крем Т.-5 г	Вайшалі Фармас'ютикалз, Індія	16,58
		Крем Т.-10 г		30,13
Триамцинолону ацетонід+мірамістин	Тримістин-Дарниця	Мазь Т.-14 г	Дарниця, Україна	21,52

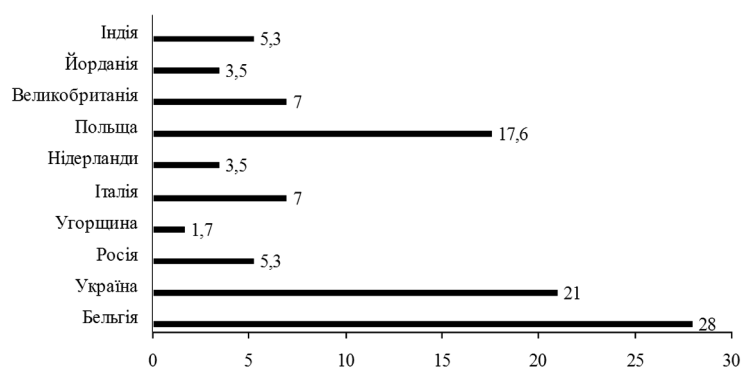


Рис. 1. Питома вага (%) країн-виробників топічних ГКС.

ми показниками: асортимент, виробники, склад препаратів, лікарські форми та цінова характеристика (табл. 2).

Результати аналізу показали, що асортимент топічних лікарських засобів ГКС для лікування АД на фармацевтичному ринку України досить широкий (табл. 2). Проте доля вітчизняних препаратів складає лише 21%, тоді як решту представляють виробники Бельгії (28%), Польщі (17%), Італії (7%), Росії (5,3%), Індії (5,3%) та ін. (рис. 1).

Представлені на ринку препарати за складом діляться на монокомпонентні (56,2%) та комбіновані (43,8%). У більшості цих препаратів до складу входять ГКС, які характеризуються відносно низькою та помірною активністю та високим рівнем виникнення побічних ефектів. До складу комбінованих препаратів, окрім ГКС, входять антибіотики, протигрибкові засоби або саліцилова кислота (яка покращує відлучення пошкодженого епідермісу). Ці препарати використовують для комплексного лікування запального процесу шкіри при приєднанні вторинної піогенної інфекції [4]. Слід зазначити, що на ринку України немає комбінації ГКС з репаративними засобами, що відновлюють структуру шкіри, і це є невирішеною проблемою терапії АД.

Порівняння асортименту лікарських форм показало, що топічні ГКС представлені переважно мазями (57%), в меншій кількості кремами (32%) та лише декілька препаратів у вигляді лосьйонів, емульсій та гелів. Мазі в основному створені на гідрофобних основах, які не рекомендують використовувати при гострих запальних станах шкіри. У зв'язку з цим нині при терапії АД віддають перевагу кремам та лосьйонам, які створені на гідрофільних основах та мають менш виражену системну побічну дію, оскільки проявляють ефектив-

ність у поверхневих шарах дерми. Ці форми добре підходять для лікування гострих запальних процесів з вираженим набряком, везикуляцією, мокнуттям. Крім того, вони краще наносяться та швидко поглинаються волосистою частиною голови, шкірою обличчя та шкірними складками [13].

У зв'язку з економічною ситуацією в Україні однією з вимог до фармакотерапії є доступність. Проведений аналіз цін показав, що імпорتنі препарати в середньому в 2-3 рази дорожчі за вітчизняні (наприклад, крем тридерм (Бельгія) коштує 71,02 грн., тоді як аналог триакутан (Україна) — 30,95 грн.). Слід зазначити, що висока вартість імпортованих препаратів обмежує їх широке використання і споживачі віддають перевагу більш дешевим препаратам, які містять малоефективні ГКС з вираженими побічними ефектами, у зв'язку з чим проблеми доступності ефективної терапії АД та безпеки кортикостероїдної терапії залишається невирішеною.

ВИСНОВОК

В Україні проблема лікування atopічного дерматиту залишається актуальною та перспективним є розширення асортименту вітчизняних препаратів для місцевої терапії atopічного дерматиту. При створенні нових вітчизняних препаратів необхідно враховувати наявність наступних невирішених питань: введення до препаратів найефективніших глюкокортикостероїдів, які б пригнічували усі ланки механізму розвитку запального процесу в шкірі; введення до складу репаративних засобів, які сприяють відновленню типової структури шкіри; створення препаратів у вигляді кремів, гелів та лосьйонів, які більш зручні при нанесенні та мають менш вираже-

ну системну побічну дію; мінімізація побічних ефектів глюкокортикостероїдів; зменшення вартості лікування. Отже, збільшення асортименту вітчизняних топічних форм з глюкокортикостероїдами на фармацевтичному ринку України дозволить підвищити ефективність та доступність лікування atopічного дерматиту для населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А. Рациональное применение наружных глюкокортикостероидов в общей клинической практике // РМЖ. — 2006. — №3. — С. 20-29.
2. Гилер У., Нимайер Ф., Купфер Й., Львов А.Н. Атопический дерматит — нейрогенная воспалительная реакция // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — №4. — С. 46-51.
3. Клименко В.А., Адарюкова Л.М. Нерешенные проблемы atopического дерматита у детей (взгляд алерголога) // Новости медицины и фармации. — 2008. — №246. — С. 15-17.
4. Коляденко Б.Г., Чернышов П.В. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении алергодерматозов // Укр. журн. дерм., венер., космет. — 2007. — №1. — С. 31-34.
5. Коляденко В.Г. Проблема выбора антигистаминных средств в практике дерматолога // Украинский журнал дерматологии и венерологии. — 2007. — Т.26. — №3. — С. 40-41.
6. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.И.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2008. — 2270 с.
7. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Аклометазона дипропионат в наружной терапии atopического дерматита у детей // Consilium Medicum. — 2007. — №1. — С. 21-22.
8. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Траксель Л.В. Выбор наружного стероидного средства — где истина? // Журн. клин. дерматол. и венерол. — 2003. — №3. — С. 74-76.
9. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Хосева Е.Н., Гришаева Е.В. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов // Журн. дерматологии и венерологии. — 2007. — Т.4. — №1. — С. 33-37.
10. Миченко А.В. Атопический дерматит: аспекты психосоматических расстройств, их классификация и комплексная терапия: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Москва, 2009. — 23 с.
11. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Мазитова Л.П. Атопический дерматит у детей — проблемы и решения // РМЖ. — 2006. — Т.14. — №19. — С. 44-49.
12. Скрипкин Ю.К., Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкина А.Н. Современный взгляд на патогенетическую терапию atopического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. — 2006. — №4. — С. 36-39.
13. Хаджиева З.Д., Тигиева З.Б. Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения atopического дерматита // Журнал «Фундаментальные исследования». — 2010. — №11. — С. 155-158.
14. Шупелько Н.М. Применение топических глюкокортикостероидных гормонов в дерматологической практике // Мистецтво лікування. — 2004. — Т.6. — №12. — С. 23-24.
15. Bieber T., Novak N. Pathogenesis of atopical dermatitis: new developments // Curr. Allergy Asthma Rep. — 2009. — Vol. 9. — №4. — P. 291-294.
16. Brown S.J., McLean W.H. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals // J. Invest. Dermatol. Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 9. — №5. — P. 437-446.
17. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopical dermatitis // J. Invest. Dermatol. — 2009. — Vol. 129. — №3. — P. 543-552.
18. Elias P.M., Schmutz M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopical dermatitis // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 9. — №5. — P. 437-446.
19. Gieler U., Horing C.M. Atopical dermatitis. Psychosomatic and psychotherapeutic treatment // Hautarzt. — 2008. — Vol. 59. — №4. — P. 308-311.
20. Hon K.L., Lam M.C., Wong K.Y. et al. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopical dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. // Br. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 157. — №5. — P. 922-925.
21. Komine M. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: keratinocytes in atopical dermatitis — their pathogenic involvement // J. Pharmacol. Sci. — 2009. — Vol. 110. — №3. — P. 260-264.
22. Lonne-Rahm S., Berg M., Marin P., Nordlind K. Atopical dermatitis, stinging and effects of chronic stress: a pathocausal study // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004. — Vol. 51. — №6. — P. 899-905.
23. McGrath J.A., Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease // Trends Mol. Med. — 2008. — Vol. 14. — №1. — P. 20-27.
24. Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopical dermatitis // Allergy. — 2009. — Vol. 64. — №2. — P. 265-275.
25. Oyoshi M.K., He R., Kumar L., Yoon J., Geha R.S. Cellular and molecular mechanisms in atopical dermatitis // Adv. Immunol. — 2009. — Vol. 102. — №1. — P. 135-226.
26. Proksch E., Brandner J. M., Jensen J. M. The skin: an indispensable barrier // Exp. Dermatol. — 2008. — Vol. 17. — №12. — P. 1063-1072.
27. Proksch E., Lachapelle J.M. The management of dry skin with topical emollients — recent perspectives // J. Dtsch. Dermatol. Ges. — 2005. — Vol. 3. — №10. — P. 768-774.
28. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopical dermatitis // J. Invest. Dermatol. — 2009. — Vol. 129. — №8. — P. 1878-1891.

Я.А.Бутко, С.М.Дроговоз, Л.А.Булыга. Перспективность создания отечественных топических препаратов для лечения атопического дерматита. Харьков, Украина

Ключевые слова: дерматит, топическая терапия, глюкокортикостероиды, фармацевтический рынок.

В данной статье рассмотрены этиология, патогенез и современные методы лечения атопического дерматита. С целью определения перспективности создания новых отечественных препаратов для терапии атопического дерматита проведен анализ топических форм глюкокортикостероидов на фармацевтическом рынке Украины. В результате проведенного анализа установлено, что рынок украинских препаратов формируют в основном зарубежные производители. Определена целесообразность создания препаратов отечественного производства с целью повышения эффективности и доступности терапии атопического дерматита.

S.M.Drogowoz, Y.A.Butko, L.A.Buliga. Perspectives of creation domestic topical preparations for treatment of atopic dermatitis. Kharkiv, Ukraine.

Key words: atopic dermatitis, topical therapy, glucocorticosteroids, the pharmaceutical market.

In this article are surveyed etiology, pathogenesis and modern methods of treatment of atopic dermatitis. For the purpose of definition perspectives creations of new drugs of the Ukrainian manufacture for therapy of atopic dermatitis the analysis of local forms with corticosteroids in the pharmaceutical market of Ukraine is made. It is established that foreign manufacturers form the market of the Ukrainian preparations. The expediency of creation of topical drugs of domestic production for the purpose of rising of efficiency and availability of therapy of atopic dermatitis is defined.

Надійшла до редакції 24.02.2011 р.