

# Клиническое значение основы топических глюкокортикостероидов

Л.В.Силина<sup>1</sup>, Н.Е.Шварц<sup>1</sup>, Н.И.Мятенко<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3;<sup>2</sup>ОГБУЗ «Белгородский кожно-венерологический диспансер». 308000, Россия, Белгород, Белгородский пр-т, д. 97

✉si11ar@mail.ru

В практике современного дерматолога топические глюкокортикостероиды занимают особое место. С их помощью удается быстро справиться с симптомами воспаления при многих дерматозах. По мере развития высоких технологий постоянно пополнялся и совершенствовался список компонентов основы для изготовления наружных лекарственных средств. Церамиды (керамиды) – это сложные липиды, состоящие из нескольких блоков – жирного спирта сфингозина или фитосфингозина (образует гидрофильную «голову») и одной жирной кислоты (липофильный «хвост»). Среди керамидов особо выделяются длинноцепочечные керамиды, в состав которых входит линоленовая кислота. Снижение количества керамидов в коже является одним из этиологических факторов atopического дерматита, поэтому включение керамидов в комплексную терапию atopического дерматита у детей способствует облегчению заболевания.

**Ключевые слова:** топические глюкокортикостероиды, основа, керамиды, Комфодерм К.

**Для цитирования:** Силина Л.В., Шварц Н.Е., Мятенко Н.И. Клиническое значение основы топических глюкокортикостероидов. Дерматология [Прил. к журн. Consilium Medicum]. 2018; 3: 31–34.

DOI: 10.26442/2414-3537\_2018.3.31-34

## Clinical role of vehicle in topical steroids

L.V.Silina<sup>1</sup>, N.E.Shvarts<sup>1</sup>, N.I.Myatenko<sup>2</sup><sup>1</sup>Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russian Federation, Kursk, ul. Karla Marksa, d. 3;<sup>2</sup>Belgorod Dermatovenerologic Dispensary. 308000, Russian Federation, Belgorod, Belgorodskii pr-t, d. 97

✉si11ar@mail.ru

In the practice of a modern dermatologist, topical glucocorticosteroids occupy a special place. With their help, you can quickly cope with the symptoms of inflammation in many dermatoses. As the development of high technologies in the manufacture of external medicines constantly updated and improved list of components of the basis. Ceramides (ceramides) are complex lipids consisting of several blocks – fatty alcohol sphingosine or phytosphingosine (forms a hydrophilic "head") and one fatty acid (lipophilic "tail"). Among the ceramides, long-chain ceramides, which include linolenic acid, are particularly prominent. Reducing the amount of ceramides in the skin is one of the etiological factors of atopical dermatitis, so the inclusion of ceramides in the complex therapy of atopical dermatitis in children contributes to the alleviation of the disease.

**Key words:** topical glucocorticosteroids, base, ceramide, Komfoderm K.

**For citation:** Silina L.V., Shvarts N.E., Myatenko N.I. Clinical role of vehicle in topical steroids. Dermatology [Suppl. Consilium Medicum]. 2018; 3: 31–34. DOI: 10.26442/2414-3537\_2018.3.31-34

**В** практике современного дерматолога топические глюкокортикостероиды (ТГКС) занимают особое место. С их помощью удается быстро справиться с симптомами воспаления при многих дерматозах. Большинство врачей не представляют свою ежедневную практику без данных лекарственных средств. «Революция» в дерматологии произошла в 1952 г., когда впервые был применен гидрокортизон для лечения дерматитов, что стало переломным моментом в терапии воспалительных заболеваний кожи.

В 1960-е годы отечественные ученые В.А.Рахманов, Н.С.Смелов, А.А.Студницин отмечали положительный эффект гидрокортизоновой мази при лечении экземы, нейродермита, дерматитов. С тех пор прошло почти 50 лет, и топические стероиды все эти годы сохраняют свои лидирующие позиции в терапии наиболее распространенных дерматозов. Это обусловлено тем, что ТГКС обладают следующими фармакодинамическими эффектами [1, 2]: противовоспалительным, иммуносупрессивным, сосудосуживающим, антипролиферативным, противозудным.

Механизм действия ТГКС связан с гипосенсибилизацией рецепторов клеток кожи к гистамину и серотонину, блокадой гистаминазы А<sub>2</sub>, повышением активности гиалуронидазы, что вызывает уменьшение проницаемости сосудистой стенки, экссудации, зуда, а также с нормализацией тонуса сосудов, стабилизацией клеточных мембран.

По мере развития высоких технологий в изготовлении наружных лекарственных средств постоянно пополнялся и совершенствовался список компонентов основы [3–5]. Это касается основ современных дерматологических препаратов, в том числе ТГКС.

В настоящее время требования к основе ТГКС постоянно возрастают. Так, основа должна быть фармакологически инертной, химически стабильной и не включать компоненты с потенциально раздражающим и сенсибилизирующим эффектом [5, 6]. Учитывая высокую частоту

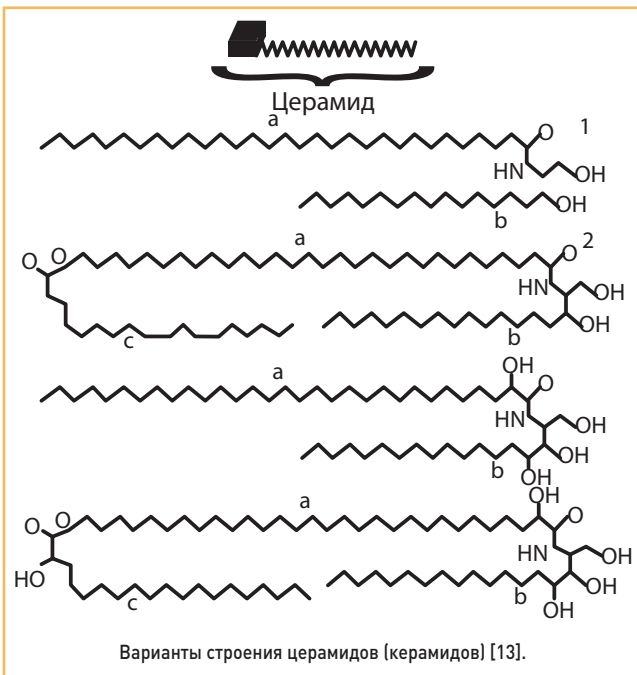
назначения наружных средств, содержащих ТГКС, лицам с поливалентной сенсибилизацией, крайне желательно включение в их состав минимально эффективно-го количества ингредиентов. Основа должна также хорошо впитываться в кожу, не вызывать жирного блеска, быть удобна в применении и соответствовать рН водно-липидной мантии. Наиболее часто используемые компоненты современных основ представлены в таблице [1, 5, 7–9].

Традиционными *жировыми и жироподобными веществами* являются ланолин, вазелин, различные воски, животные жиры (свиное нутряное сало и др.), растительные и минеральные масла, гидрогенизированные масла и др. В последние годы их успешно заменяют синтетические мазевые основы: фосфолипидные, полиэтиленгликолевые, производные целлюлозы и др. Они хорошо переносятся кожей, легко в нее проникают и удаляются с поверхности, не окисляются и не разлагаются. Синтетические основы не ожиривают кожу, слабо препятствуют испарению влаги и хорошо эмульгируются [2, 10, 11]. В настоящее время широко используют минеральные жировые и жироподобные основы твердой и жидкой консистенции. К твердым основам относят вазелин и твердый парафин, а к жидким – вазелиновое масло (жидкий парафин), минеральные масла и пропиленгликоль [10, 11].

Вазелин является смесью твердых и жидких углеводов, получаемой при фракционной дистилляции нефти, и представляет собой белое, вязкое, липкое маслообразное вещество, не имеющее запаха. Это вещество малоаллергенно, хорошо смягчает и увлажняет кожу за счет пленкообразующего эффекта [3, 10]. По выраженности окклюзивного эффекта вазелин считают «золотым стандартом» по отношению к другим веществам. Так, известно, что он уменьшает трансэпидермальную потерю воды в 170 раз больше, чем оливковое масло [2]. В дерматокосметологии более часто применяют белый вазелин, от-

**Наиболее часто используемые компоненты современных основ [8, 9]**

Группа веществ	Основные представители
Жиры и жироподобные вещества	Ланолин, вазелин, жидкий парафин, белый мягкий парафин (petrolatum), цетиловый спирт, стеариновый спирт, изопропила миристанат, изопропила пальмитат, стеариновая кислота, масло клещевины – касторовое масло, масло какао и др.
Эмульгаторы	Ланолин и его производные, полиэтиленгликоли (макроголы), моностеарат глицерина, эфиры фосфорной кислоты, эфиры жирных кислот, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетеариловый спирт, аммонийные соединения, триэтаноламина олеат, сорбитана монолаурат, сорбитана моностеарат, монопальмитат, моноолеат, глицерола моностеарат, триглицерола стеарат и др.
Увлажнители (хумиктанты)	Пропиленгликоль, глицерин и его производные, сорбитол и его производные, мочевины, пирролидонкарболовая кислота и др.
Вещества, усиливающие проникновение	Пропиленгликоль, салициловая кислота, мочевины, диметилсульфоксид и др.
Консерванты	Пропиленгликоль, эдетовая кислота/эдетат натрия, гидроксibenзоаты (парабены), бензиловый спирт, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, фосфорная кислота, хлорокрезол, метабисульфит натрия
Растворители	Вода, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин, этанол, эфир, ацетон, хлороформ, метанол



личающийся высокой степенью очистки по сравнению с желтым [9, 12]. Растительные жиры (масла) состоят в основном из триглицеридов и жирных кислот. Их обычно вводят в небольшом количестве в состав лекарственных и косметических препаратов. Например, масло из семян клещевины – касторовое масло – хорошо переносится, смягчает кожу, предохраняет ее от излишней сухости. Известно, что касторовое масло является хорошим растворителем, действует антисептически, не прогоркает, легко смывается и не загрязняет одежду. Животные жиры в чистом виде в промышленном производстве практически не используются из-за высокой склонности к окислению [5, 6].

Усилить проникновение того или иного средства в глубь кожи, в том числе ТГКС, могут различные вещества-проводники: пропиленгликоль, салициловая кислота, мочевины, диметилсульфоксид и др. (см. таблицу).

Эмульгаторы необходимы для стабилизации смеси двух или нескольких нерастворимых субстанций (см. таблицу). Такую роль могут выполнять жиры или жироподобные компоненты основы (например, ланолин и его производные), пропиленгликоль. Кроме того, к эмульгаторам относят цетиловый и стеариловый спирты (или цетеариловый спирт). Эмульгирующими свойствами обладают также эфиры фосфорной кислоты, моностеарат глицерина и другие вещества. Известно, что для разных типов эмульсий требуются разные типы эмульгаторов. Так, для эмуль-

сий типа «масло в воде» чаще используют пропиленгликоль и цетеариловый спирт, а для эмульсий типа «вода в масле» – различные стеараты [5, 6, 10].

Увлажнители (хумиктанты) позволяют ввести в глубь кожи воду. К современным хумиктантам относят следующие [3, 5]:

1. Натуральные увлажняющие факторы (natural moisturizing factors): пирролидонкарболовая кислота, мочевины (в концентрации до 10%) и молочная кислота (в концентрации 5–10%).
2. Полиолы – низкомолекулярные гигроскопичные соединения, к ним относят глицерин и его производные, пропиленгликоль, сорбитол и его производные.
3. Макромолекулы (гликозаминогликаны, коллаген, эластин, ДНК) и липосомы.

Пропиленгликоль – по химической структуре представляет собой двухатомный спирт. Как и все спирты, обладает свойством хорошо удерживать воду, поэтому широко используется производителями наружных лекарственных средств и косметической продукции в качестве гигроскопичного увлажняющего ингредиента. Пропиленгликоль используется как гигроскопическое вещество и как «несущий элемент», или как растворитель в растворах (лосьюнах), кремах и мазях. При применении пропиленгликоля в медицинских целях учитываются его консервирующие, стерилизующие, бактерицидные, стабилизирующие, смазочные свойства, нетоксичность, свойства растворителя [5, 6].

Для практикующих врачей будет интересна новая линия средств Комфодерм® на основе 0,1% метилпреднизолона ацепоната для топической терапии стероидчувствительных дерматозов. Крем Комфодерм® К – новый препарат на российском фармацевтическом рынке с запатентованной основой, в состав которой входят метилпреднизолона ацепонат 0,1% и керамиды. Керамиды впервые были выделены из мозговой ткани. Свое второе название – керамиды – они получили от латинского слова cerebrum (мозг). Позже было обнаружено, что керамиды составляют основу липидной прослойки между роговыми чешуйками кожи. Керамиды относятся к классу сфинголипидов (см. рисунок).

Это сложные липиды, состоящие из нескольких блоков – жирного спирта сфингозина или фитосфингозина (образует гидрофильную «голову») и одной жирной кислоты (липофильный «хвост»). Среди керамидов особо выделяются длинноцепочечные керамиды, в состав которых входит линоленовая кислота. Керамиды «прошивают» соседние липидные слои и связывают их в единую структуру. При недостатке линоленовой кислоты страдает синтез керамидов, соответственно, липидная прослойка рогового слоя теряет целостность и распадается. Следствием этого являются сухость кожи и связанные с этим другие

*Верните нежность прикосновений*

## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЗОВ У ДЕТЕЙ С 4 МЕСЯЦЕВ



### ДЕЛИКАТНОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>1,2</sup> И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОЖНОГО БАРЬЕРА<sup>3</sup>

1. УНИКАЛЬНАЯ ЗАПАТЕНТОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ<sup>4</sup>:  
МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТ<sup>5</sup> + КЕРАМИДЫ<sup>6</sup>.
2. ЦЕНА НИЖЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА (АДВАНТАН)<sup>7</sup>.
3. УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ ОДИН РАЗ В СУТКИ<sup>8</sup>.

1. Клеменова И.А., Есенин С.А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике. Клиническая дерматология и венерология. 2011;5:46-50 2. Zaumseil R.P., Fuhrman H. et al. Methylprednisolone aceponate – an effective topical corticoid therapy with few side effects. Jahrbuch der Dermatologie 1992;3:247—26 3. Chamlin S. L. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 47 (2): 198–208. 4. Патент 2011120522.15. 5. Активный компонент в составе Комфодерм® К – метилпреднизолона ацепонат. 6. Вспомогательный компонент в составе Комфодерм® К – керамиды. 7. IMS Health, розничные цены, июнь 2018 г. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Комфодерм® К.

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ**

симптомы (шелушение, повышенная чувствительность, раздражение и т.д.) [13].

Показано, что взаимодействие некоторых из керамидов с ферментами керамидазы приводит к образованию свободных оснований с длинной цепью (сфингозин, дигидросфингозин, 6-гидрокси-сфингозин), служащих мощными антибактериальными агентами широкого спектра [14]. Первым указал на антибактериальную активность сфингозина R. Dubos (1948 г.) [15]. Целью его исследования стало изыскание способов усилить рост микобактерий туберкулеза в культуре. Оказалось, что сфингомиелин облегчал инициацию роста при малом объеме инокулята и усиливал колонизационную плотность, а свободный сфингозин угнетал рост бактерий.

Как установлено в сравнительно недавних исследованиях, ряд синтетических аналогов дигидросфингозина проявляют активность в отношении различных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в культуре [16], при этом сфингозин-1-фосфат за счет взаимодействия с макрофагами обладает антимикробной активностью в отношении *M. tuberculosis* и *Mycobacterium smegmatis* как *in vitro*, так и *in vivo* [17].

В 1989 г. D. Bibel и соавт. [18] показали, что липиды, экстрагированные из рогового слоя мышиного эпидермиса, обладают антимикробной активностью в отношении ряда бактерий и грибов, колонизирующих кожные покровы. Активность проявляли несколько липидных фракций, но ученым не удалось установить, какие именно. В более поздних исследованиях той же группы авторов акцент был сделан на сфингозине и родственных ему типах молекул. Одна из наиболее активных фракций была предельна гликоцифинголипидами, из которых могут быть получены основания с длинной цепью. Сфингозины и стеариламин проявляли активность в отношении *Staphylococcus aureus*; кроме того, сфингозины (D-изомеры или

смесь D- и L-изомеров) были активны в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus luteus*, *Propionibacterium acnes*, *Brevibacterium epidermidis* и *Candida albicans* [19]. В дальнейшем было высказано предположение, что сфингозин взаимодействует с клеточной мембраной, в результате чего нарушается синтез клеточной стенки. В последующих исследованиях выяснилось, что сфингозин, дигидросфингозин и фитосфингозин обладают также активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *S. aureus*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus bovis*, *Corynebacterium striatum* и *Corynebacterium jeikeium* [19, 20]. Минимальные бактерицидные концентрации колебались в диапазоне 0,3–63 мкг/мл и сильно варьировали в зависимости от вида микроорганизма и используемого липида. *E. coli* и *S. aureus* быстро поглощали большие количества длинноцепочечных оснований из среды, что приводило к морфологическим изменениям их клеточной структуры [20]. Согласно высказанному предположению, именно дефицит антимикробных липидов играет ключевую роль в снижении колонизационной резистентности эпидермиса больных атопическим дерматитом. При этом дерматозе повышен уровень  $\beta$ -дефензина-2 (антимикробного пептида), но значительно снижено содержание сапиеновой кислоты и свободного сфингозина, что может отчасти объяснить подверженность больных атопическим дерматитом колонизации золотистым стафилококком [21].

Таким образом, новый препарат метилпреднизолона ацепоната – Комфодерм® К с запатентованной основой, содержащей керамиды, может существенно расширить возможности лечения стероидчувствительных дерматозов, в том числе в рамках импортозамещающих программ, так как препарат производится в России.

## Литература/References

1. Шахтмейстер И.Я., Шварц Г.Я. Новые лекарственные препараты в дерматологии. М. 1995. / Shakhmeister I.Ya., Shvarts G.Ya. Novye lekarstvennyye preparaty v dermatologii. M. 1995. [in Russian]
2. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.А. Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы. Вестн. дерматологии. 1998; 2: 27–30. / Shakhmeister I.Ya., Shimanovskii N.A. Problemy sovershenstvovaniya farmakoterapii vospalitel'nykh i allergicheskikh dermatozov s pomoshch'yu naruzhnykh lekarstvennykh sredstv glyukokortikoidnoi prirody. Vestn. dermatologii. 1998; 2: 27–30. [in Russian]
3. Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.П.Аравийской и Е.В.Соколовского. СПб.: Фолиант, 2008. / Rukovodstvo po dermatokosmetologii. Pod red. E.P.Araviskoi i E.V.Sokolovskogo. SPb.: Foliant, 2008. [in Russian]
4. Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. М.: Клавель, 2005. / Ernandes E., Margolina A., Petrukhina A. Lipidnyi bar'er kozhi i kosmeticheskie sredstva. M.: Klavel', 2005. [in Russian]
5. Baran R, Maibach HI. Textbook of cosmetic Dermatology. Martin Dunitz Ltd, 1998; p. 99–167.
6. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Dermatology. Thieme Clinical Companions. Ed. 6-th. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2006; p. 583–609.
7. Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. J Invest Dermatol 1967; 48: 181–3.
8. Аравийская Е.П., Соколовский Е.В., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикоидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия. Вестн. дерматологии и венерологии. 2010; 2: 64–8. / Araviskaya E.P., Sokolovskii E.V., Bakhtina S.M., Pchelintsev M.V. Rol' osnovy v glyukokortikosteroidnykh preparatakh: optimal'nyi sostav i mekhanizm deistviya. Vestn. dermatologii i venerologii. 2010; 2: 64–8. [in Russian]
9. Breit R, Bandmann HJ. Contact Dermatitis. XXII. Dermatitis from lanolin. Brit J Dermatol 1973; 88: 414–5.
10. Красносельских Т.В., Михеев Г.Н. Васкулиты кожи. В кн. Основы наружной терапии болезней кожи. Под ред. Е.В.Соколовского. СПб.: Сотис, 1999. / Krasnosel'skikh T.V., Mikheev G.N. Vaskulity kozhi. V kn. Osnovy naruzhnoi terapii boleznei kozhi. Pod red. E.V.Sokolovskogo. SPb.: Sotis, 1999. [in Russian]
11. Папий Н.А. Медицинская косметика. Практическое пособие для врачей. Минск: Беларусь, 1998. / Papii N.A. Meditsinskaya kosmetika. Prakt. posobie dlya vrachei. Minsk: Belarus', 1998. [in Russian]
12. Растительная косметика и уход за кожей. Авт.-сост. И.Путырский, В. Прохоров. М.: Махаон; Минск: Книжный дом, 2000. / Rastitel'naya kosmetika i ukhod za kozhei. Avt.-sost. I.Putyrskiy, V. Prokhorov. M.: Makhaon; Minsk: Knizhnyi dom, 2000. [in Russian]
13. Эрнандес Е.И. Новая косметология. М.: Косметика и медицина, 2012. / Ernandes E.I. Novaya kosmetologiya. M.: Kosmetika i meditsina, 2012. [in Russian]
14. Fischer CL, Blanchette DR, Brogden KA et al. The role of cutaneous lipids in host defense. Biochim Biophys Acta 2014; 1841 (3): 319–22.
15. Dubos RJ. The effect of sphingomyelin on the growth of tubercle bacilli. J Exp Med 1948; 88 (1): 73–9.
16. Del Olmo E, Molina-Salinas GM, Escarcena R et al. Simple dihydrosphingosine analogues with potent activity against MDR-Mycobacterium tuberculosis. Bioorg Med Chem Lett 2009; 19 (19): 5764–8.
17. Garg SK, Volpe E, Palmieri G et al. Sphingosine 1-phosphate induces antimicrobial activity both *in vitro* and *in vivo*. J Infect Dis 2004; 189 (11): 2129–38.
18. Bibel DJ, Miller SJ, Brown BE et al. Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice. J Invest Dermatol 1989; 92 (4): 632–8.
19. Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. J Invest Dermatol 1992; 98 (3): 269–73.
20. Fischer CL, Walters KS, Drake DR et al. Sphingoid bases are taken up by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and induce ultrastructural damage. Skin Pharmacol Physiol 2013; 26 (1): 36–44.
21. Takigawa H, Nakagawa H, Kuzukawa M et al. Deficient production of hexadecenoic acid in the skin is associated in part with the vulnerability of atopic dermatitis patients to colonization by *Staphylococcus aureus*. Dermatology 2005; 211 (3): 240–8.

## Сведения об авторах

**Силина Лариса Вячеславовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: si11ar@mail.ru

**Шварц Наталья Евгеньевна** – канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии, ФГБОУ ВО КГМУ

**Мятенко Наталья Ивановна** – канд. мед. наук, зав. поликлиническим отделением ОГБУЗ «Белгородский КВД»