

Эффективность и косметические свойства лекарственных форм гидрокортизона 17-бутирата у больных аллергическим контактным дерматитом: проспективная наблюдательная программа

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Резюме. Цель — оценить продолжительность терапии, требуемой для полного купирования клинических проявлений аллергического контактного дерматита (АКД), и восприятие косметических свойств лекарственных форм препарата Локоид пациентами, а также выявить этиологические факторы АКД по данным анамнеза.

Материал и методы. Выполнена открытая многоцентровая проспективная наблюдательная программа, в рамках которой проводилось наблюдение пациентов с АКД, получающих лечение препаратом Локоид (в форме Липокрема или Крело). Включены 149 пациентов. Лечение препаратом Локоид согласно рутинной практике проводилось до полного очищения очагов поражения, но не более 30 дней. До начала лечения проводилась оценка этиологического фактора, вызвавшего АКД; по завершении терапии пациентом заполняется опросник для оценки косметических свойств препарата.

Результаты. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность препарата: у 96,64% пациентов достигнуто полное купирование симптомов АКД, при этом медиана продолжительности лечения составила 7 дней. Косметические свойства препарата и общая удовлетворенность лечением были высокими вне зависимости от применяемой лекарственной формы (Липокрем или Крело). Самой частой причиной АКД в наблюдаемой выборке было использование различных косметических средств. Была показана высокая безопасность препарата Локоид: побочные явления наблюдались только у одного пациента.

Заключение. Продолжительность терапии, требуемой для полного купирования проявлений аллергического контактного дерматита, — 7 дней (медиана; квартили 5—9 дней).

Восприятие косметических свойств обеих лекарственных форм препарата Локоид (Липокрем и Крело) пациентами положительное, общая удовлетворенность лечением высокая и не зависит от лекарственной формы.

Ключевые слова: аллергический контактный дерматит, этиология, лечение, топические глюкокортикостероиды, гидрокортизона 17-бутират.

Контактная информация: karamova@snikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): 104—110.

Efficacy and cosmetic properties of drug forms of hydrocortisone 17-butyrate for patients with allergic contact dermatitis: a prospective observational program

A.A. Kubanov, A.E. Karamova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Objective. To assess the duration of the therapy needed for complete eradication of clinical manifestations of allergic contact dermatitis (ACD) and evaluate how patients perceive cosmetic properties of Locoid, and to assess etiological factors of ACD based on the medical history.

Materials and methods. The authors performed an open multicenter prospective observational program of observations of ACD patients receiving treatment with Locoid (in the form of Lipocream or Crelo). As many as 149 patients were involved. The patients received treatment with Locoid according to the routine practice until complete eradication of the lesions but for not more than 30 days. Prior to the onset of treatment, the etiological factor that caused ACD was evaluated. Upon the completion of the therapy, patients completed questionnaire forms to assess the cosmetic properties of the drug.

Results. The authors demonstrated high clinical efficacy of the drug: ACD symptoms were eradicated in 96.64% of the patients; the median treatment duration amounted to 7 days. Cosmetic properties of the drug and general satisfaction with treatment were high regardless of the drug form (Lipocream or Crelo). In the sample under observation, the use of different cosmetic products was the most frequent reason of ACD. High safety of Locoid was demonstrated: adverse events were observed in one patient only.

Conclusion. The duration of the therapy needed for complete eradication of clinical manifestations of allergic contact dermatitis is 7 days (median: quartiles of 5–9 days).

The perception of cosmetic properties of both Locoid drug forms (Lipocream or Crelo) is positive; general satisfaction with treatment is high and does not depend on the drug form.

Key words: allergic contact dermatitis, etiology, treatment, topical glucocorticoids, hydrocortisone 17-butyrate.

Введение

Аллергический контактный дерматит (АКД) — воспалительная реакция кожи гиперчувствительности замедленного типа, возникающая в ответ на прямое воздействие внешнего раздражителя (аллергена) и развивающаяся в сенсibilизированном организме [1—3].

Самые частые причины АКД, по данным метаанализа Krob H.A. et al., — никель (14,3%), парфюмерные средства (14%), неомицин (11,6%), перуанский бальзам (10,4%) и тиомерсал (10,4%) [4]. Согласно наблюдениям Е. В. Степановой, самые частые причины АКД — изделия из нержавеющей металлических сплавов (предметы кухонной утвари, украшения, часы, джинсовые заклепки, застежки-молнии, ключи), а также предметы медицинского назначения (зубные коронки, брекет-системы, устройства для очагового и внеочагового остеосинтеза) [5].

АКД — часто встречающееся заболевание и является причиной обращения к дерматологу в 4—7% случаев [2]. Распространенность и частота новых случаев АКД в Европе за последние годы существенно не изменились, несмотря на ограничение применения определенных субстанций при производстве бытовых и косметических средств регулятивными органами ЕС [3].

Основные принципы терапии АКД — устранение действия внешнего раздражителя (аллергена) и применение топических глюкокортикостероидов средней и высокой степени активности [1, 2]. Один из препаратов выбора — гидрокортизона 17-бутират (препарат Локоид), относящийся, в связи с отсутствием общепринятой классификации, либо к классу средней силы, либо к классу сильных топических ГКС [6—7]. Клиническая эффективность препарата Локоид у больных хроническими дерматитами сопоставима с другими топическими ГКС средней степени активности, при лучшей косметической приемлемости [8]. Локоид выпускается в нескольких лекарственных формах, что позволяет оптимизировать терапию в зависимости от стадии патологического процесса [9]. Эффективность инновационных лекарственных форм (Липокрем и Крело) у больных АКД ранее в РФ не изучалась.

Цель программы — оценить продолжительность терапии, требуемой для полного купирования клинических проявлений аллергического контактного дерматита (АКД), и восприятие косметических свойств лекарственных форм препарата Локоид пациентами, а также этиологические факторы АКД по данным анамнеза.

Материал и методы

В программу включены 149 соответствующих критериям включения и исключения пациентов в 4 центрах на территории Российской Федерации:

- ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (ведущее учреждение проекта);

- Кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ;
- Кафедра дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России;
- Кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Критериями включения были: решение врача назначить данному пациенту препарат Локоид (в форме Липокрема или Крело) для лечения АКД, не зависящее от факта проведения наблюдательной программы; подписанная участником программы форма информированного согласия, одобренная Независимым этическим комитетом; подтвержденный врачом-исследователем диагноз аллергического контактного дерматита; возраст старше 18 лет.

Критерием исключения было участие в любых других клинических исследованиях и/или наблюдательных программах.

Выполнено открытое многоцентровое проспективное исследование, в рамках которого проводилось наблюдение пациентов с АКД, получающих лечение препаратом Локоид (в форме Липокрема или Крело). Период проведения программы — с 31 декабря 2012 по 31 марта 2014 года.

Пациенты получали стандартную терапию данного заболевания, предусмотренную рутинной клинической практикой ЛПУ, на базе которого проводилась программа, а также в соответствии с клиническими рекомендациями по терапии АКД РОДВК. Терапия АКД включала запланированное назначение гидрокортизона 17-бутирата (препарат Локоид в форме Липокрема или Крело, на усмотрение врача) согласно инструкции по медицинскому применению (1—3 раза в день на пораженные участки кожи).

Локоид Крело представляет собой неспиртовую эмульсию «масло в воде» с 15% содержания липидной фазы. В состав помимо действующего вещества входят дополнительные компоненты — пропиленгликоль (обладающий гигроскопическими свойствами, за счет чего достигается увлажняющий эффект), и масло бурачника (богатое гамма-линоленовой жирной кислотой, за счет чего достигается репаративный и смягчающий эффект). Данная форма имеет жидкую консистенцию, поставляется во флаконах с капельной насадкой и разрабатывалась для использования при островоспалительных, в том числе экссудативных, процессах, а также в зонах естественной окклюзии (складки), на участках с тонкой и чувствительной кожей или с обильным волосным покровом.

Локоид Липокрем — крем с эмульсионной структурой «масло в воде», имеющий нетипично высокое

содержание липидной фазы — 70%. Благодаря этому смягчающие и окклюзивные свойства данной формы приближаются к таковым у мазей, тогда как его косметические свойства остаются близкими к традиционным кремам «масло в воде» — он легче распределяется по поверхности кожи и быстрее впитывается, чем мазь. Показан при подострых и хронических процессах, сопровождающихся сухостью, лихенификацией.

Лечение препаратом Локоид (в форме Липокрема или Крело) согласно рутинной практике проводилось до полного очищения очагов поражения, но не более 30 дней. Если через 30 дней лечения не наблюдалось адекватного клинического ответа на него, терапию следовало признать неэффективной и прекратить. Выбор лекарственной формы осуществлялся согласно базовым принципам наружной терапии и принятой рутинной клинической практике.

До начала лечения проводилась оценка этиологического фактора, вызвавшего АКД, пациенту выдавался дневник, по завершении терапии пациентом заполнялся опросник для оценки косметических свойств препарата, оценивалась приверженность пациента лечению на основании записей в его дневнике и числа дней, потребовавшихся для полного купирования кожных проявлений АКД и связанных с данным заболеванием жалоб пациента, а также проводился учет нежелательных явлений.

Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 9.1.3 для Windows 7). Описание количественных признаков, представлено в виде среднего значения \pm стандартное квадратическое отклонение, медианы, 25 и 75% квартилей. Описание качественных признаков представлено в виде долей — %, абсолютного числа — *n*.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В программу были включены 149 пациентов в возрасте от 18 до 83 лет (медиана возраста 33 года), из них 98 женщин (65,77%) и 51 мужчина (34,23%).

Диагноз аллергического контактного дерматита был подтвержден у всех пациентов.

Очаги поражения были представлены эритемой (*n* = 149), папулами (*n* = 68), шелушением (*n* = 41), везикулами (*n* = 33), эксфолиациями (*n* = 11), корочками (*n* = 11), пузырьками (*n* = 10), лихенификацией (*n* = 5).

Преобладала локализация очагов поражения на предплечьях, лице и шее, животе и груди (табл. 1).

Этиологическая структура АКД

Наиболее частой причиной развития контактного аллергического дерматита, указанной пациентами, было использование различных косметических средств в 39 случаях (25,83%), на втором месте металлы и соли — в 26 (17,22%). Менее частыми причинами были средства бытовой химии (*n* = 18, 11,92%), растения (*n* = 16, 10,60%) и лекарственные препараты (*n* = 14, 9,27%).

Этиологические факторы, способствовавшие развитию АКД, представлены на рисунке.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания наблюдались у 38 пациентов (25,5%). Наиболее частым был хронический гастрит (*n* = 6, 15,79% от числа пациентов с сопутствующей патологией).

Эффективность терапии препаратом Локоид

Препарат Локоид назначали в двух лекарственных формах: Крело — 76 пациентам (51,01%) и Липокрем — 72 пациентам (48,32%). Медиана количества дней между визитами составила 6 дней (квартили

Таблица 1 Локализация поражений у больных АКД (*n* = 149)

Зона поражения	Число больных, <i>n</i>	Доля, %
Предплечья	61	33,33
Лицо и шея	36	19,67
Живот и грудь	29	15,85
Голени	19	10,38
Спина и ягодицы	14	7,65
Плечи	10	5,46
Бедра	7	3,83
Паховая область и гениталии	5	2,73
Волосистая часть головы	2	1,09
Всего	183	100

4—8 дней), количества дней между датой назначения Локоида и визитом 2 — также 6 дней (квартили 4—8 дней).

Лечение после полного разрешения клинических поражений прекращено у 146 пациентов (97,99%), досрочно — у 2 пациентов (1,34%). У 144 пациентов достигнуто полное купирование симптомов АКД (96,64%), не достигнуто у 2 пациентов (1,34%).

Медиана продолжительности лечения у пациентов с полным купированием симптомов АКД составила 7 дней (квартили 5—9 дней). Для обработки были доступны данные 145 пациентов. У 2 пациентов симптомы АКД не были купированы: в одном случае сохранялась эритема, в другом — эритема, папулы, единичные пустулы, везикулы, беспокоил зуд. Полное купирование жалоб достигнуто у 139 пациентов (93,29%). У 8 пациентов информация по купированию жалоб отсутствует, для обработки были доступны данные 141 пациента.

Медиана продолжительности лечения до полного купирования жалоб также составила 7 дней (квартили 5—9 дней).

У 2 пациентов сохранялись жалобы: в одном случае на зуд и жжение, в другом на зуд и наличие высыпаний.

Косметические свойства препарата Локоид и общая удовлетворенность лечением

Опросник косметических свойств препарата был заполнен у 132 пациентов (88,59%), не заполнен — у 1 (0,67%). Для обработки были доступны данные 133 пациентов. В табл. 2 суммированы данные по опроснику косметических свойств препарата.

Медиана баллов по опроснику общей удовлетворенности лечением не зависела от формы препарата и составила 5 (квартили 5—5 баллов).

Безопасность терапии препаратом Локоид

Нежелательные явления/реакции при применении препарата Локоид (преходящее чувство жжения в месте аппликации препарата) зарегистрированы у одного пациента (0,67%).

Обсуждение

Несмотря на создание новых групп препаратов, основой терапии АКД остаются топические ГКС [1, 2, 10]. Проведенное открытое многоцентровое наблюдательное исследование топического ГКС средней степени активности гидрокортизона 17-бутирата (препарат Локоид) у больных АКД продемонстрировало высокую клиническую эффективность препарата: у 96,64% пациентов достигнуто полное купирование симптомов

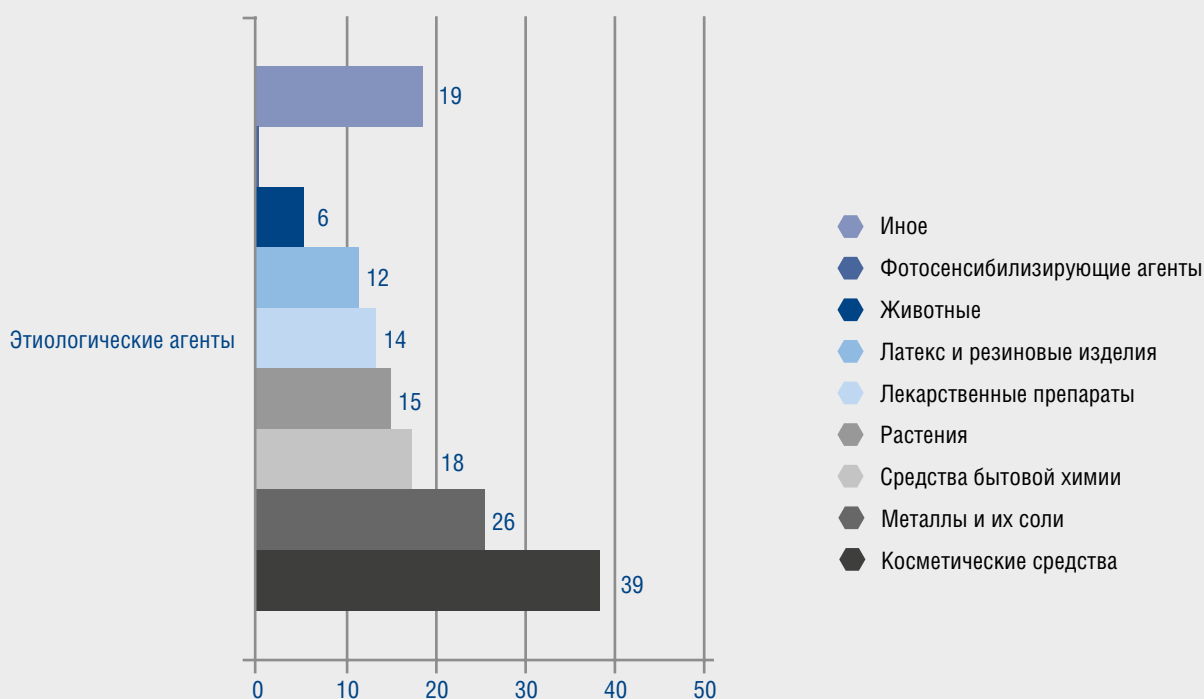


Рисунок. Этиологические агенты АКД (число пациентов)

Таблица 2 Опросник косметических свойств лекарственных форм препарата Локоид

Вопрос	Крело (n = 67)			Липокрем (n = 64)		
	да, n (%)	нет, n (%)	не указано, n (%)	да, n (%)	нет, n (%)	не указано, n (%)
Не окрашивает кожу и ткани	51 (76,12)	4 (5,97)	12 (17,91)	43 (67,19)	15 (23,44)	6 (9,38)
Не оставляет ощущения жирности кожи	53 (79,10)	4 (5,97)	10 (14,93)	55 (85,94)	7 (10,94)	2 (3,13)
Подходит для использования на разных участках тела	24 (35,82)	2 (2,99)	41 (61,19)	40 (62,50)	13 (20,31)	11 (17,19)
Не вызывает сухости кожи	60 (89,55)	4 (5,97)	3 (4,48)	50 (78,13)	14 (21,98)	—
Успокаивает кожу	64 (95,52)	1 (1,49)	2 (2,99)	61 (95,31)	3 (4,69)	—
Не имеет запаха	59 (88,06)	2 (2,99)	6 (8,96)	49 (75,56)	13 (20,31)	2 (3,13)
Может наноситься под макияж	15 (22,39)	5 (7,46)	47 (70,15)	35 (54,69)	10 (15,63)	19 (26,69)
Легко распределяется по коже	61 (100)	—	—	62 (96,88)	1 (1,56)	1 (1,56)
Быстро впитывается	63 (94,03)	3 (4,48)	1 (1,49)	57 (89,06)	6 (9,38)	1 (1,56)
Не остается на поверхности кожи	54 (80,60)	2 (2,99)	11 (16,42)	54 (84,38)	8 (12,50)	2 (3,13)
Увлажняет кожу	56 (83,58)	5 (7,46)	6 (8,96)	53 (82,81)	8 (12,50)	3 (4,69)
Легко наносить на участки кожи с волосатым покровом	13 (19,40)	—	54 (80,60)	35 (54,69)	14 (21,88)	15 (23,44)
Легко наносить/удобно использовать	62 (92,54)	—	5 (7,46)	63 (98,44)	—	1 (1,56)
Легко следовать схеме лечения	65 (97,01)	—	2 (2,99)	63 (98,44)	—	1 (1,56)

АКД, при этом медиана продолжительности лечения составила 7 дней.

Благоприятные косметические свойства препарата Локоид, показанные Fowler J.F. Jr. et al. [8], подтверждены в данном исследовании. Наиболее высоко оценены пациентами такие косметические свойства препарата, как «легко распределяется по коже», «успокаивает кожу» и «быстро впитывается». Косметические свойства препарата, напрямую связанные с приверженностью лечения — «легко наносить/удобно использовать» и «легко следовать схеме лечения» — также высоко оценены пациентами.

Важно отметить, что косметические свойства препарата и общая удовлетворенность лечением были высокими вне зависимости от применяемой лекарственной формы (Липокрем или Крело). Интересно отметить, что самой частой причиной АКД в наблюдаемой выборке было использование различных косметических средств, что отличается от имеющихся в литературе данных [4, 5] и, возможно, связано с различными популяциями пациентов.

Была показана высокая безопасность препарата Локоид: побочные явления (легкой степени выраженности) наблюдались только у одного пациента.

Хорошие показатели эффективности и безопасности препарата Локоид, его высокая косметическая приемлемость, наличие лекарственных форм Липокрем и Крело позволяют рекомендовать его широкое применение у больных АКД в практике врача-дерматолога.

Выводы

1. Продолжительность терапии, требуемой для полного купирования проявлений аллергического контактного дерматита, — 7 дней (медиана; квартили 5—9 дней).
2. Восприятие косметических свойств обеих лекарственных форм препарата Локоид (Липокрем и Крело) пациентами, согласно данным вопросника, положительное, общая удовлетворенность лечением высокая и не зависит от лекарственной формы.
3. Самыми частыми этиологическими факторами у обследованных больных АКД были косметические средства (25,83%), металлы и их соли (17,22%), менее частыми — средства бытовой химии (11,92%), растения (10,60) и лекарственные препараты (9,27%). ■

Литература

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных контактным дерматитом. М, 2013. Доступно по адресу: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/kontakt-nyy_dermatit.doc
2. Bourke J., Coulson I., English J. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol* 2009; 160 (5): 946—54.
3. Becker D. Allergic contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (7): 607—19.
4. Krob H.A., Fleischer A.B. Jr, D'Agostino R. Jr, Haverstock C.L., Feldman S. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of 15 years of published T.R.U.E. test data. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (3): 349—353.
5. Stepanova E.V. Allergicheskij kontaktnyj dermatit: osnovnye podhody k diagnostike, lecheniju i profilaktike. *Lechashhij vrach* 2009; 10: 15—19. [Степанова Е.В. Аллергический контактный дерматит: основные подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Лечащий врач* 2009; (10): 15—19.]
6. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (4): 723—7.
7. Miller J.A., Munro D.D. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 19: 119—134.
8. Fowler J.F. Jr, Fransway A.F., Jackson J.M., Rohowsky N. Hydrocortisone butyrate 0.1% cream in the treatment of chronic dermatitis. *Cutis*. 2005; 75 (2): 125—31.
9. Barbinov V.V., Belousova I.Je., Sokolova M.V., Hajrutdinov V.R. Racional'noe ispol'zovanie sovremennyh topikeshkih glukokortikosteroidnyh preparatov v praktike dermatovenerologa. *Jeffektivnaja farmakoterapija. Dermatovenerologija i dermatokosmetologija* 2014; 2: 38—40. [Барбинов В.В., Белоусова И.Э., Соколова М.В., Хайрутдинов В.Р. Рациональное использование современных топических глюкокортикостероидных препаратов в практике дерматовенеролога. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология* 2014; (2): 38—40].
10. Aslam I., Sandoval L.F., Feldman S.R. What's new in the topical treatment of allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014 Oct; 14 (5): 436—50.

об авторах:

А. А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А. Э. Карамова — к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье