Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии

Н.Г. КОЧЕРГИН[1], Д.Д. ПЕТРУНИН

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

The current view on the problem of the choice of medications for external therapy

N.G. KOCHERGIN, D.D. PETRUNIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ключевые слова: наружная терапия, основы лекарственных средств, топические глюкокортикостероиды, Липокрем, Крело.

Key words: external therapy, vehicles, topical glucocorticosteroids, Lipocream, Crelo.

До середины XX века препараты для наружной терапии были экстемпоральными (от латинского *ex tempore* — по требованию), т.е. изготавливаемыми в аптеке по рецепту врача для конкретного пациента, или официнальными (от латинского *officina* – аптека), т.е. изготавливаемыми в аптеке по унифицированной прописи небольшой партией для отпуска индивидуальным потребителям. У подобных препаратов было много недостатков, в числе которых можно отметить низкую косметическую приемлемость (пачкали одежду, имели резкий запах и др.).

Затем появились готовые лекарственные формы для местного применения промышленного производства, что позволило обеспечить их стандартизацию, контроль качества, более сложные составы ввиду возможности использования промышленных технологий, не применимых в условиях аптеки, а также большую их косметическую приемлемость.

Однако наряду с этим происходил и постепенный уход в прошлое «старой» дерматологической школы, навыков работы с дерматологической рецептурой. В подавляющем большинстве публикаций и справочной литературе, издаваемых в последние годы для практикующих врачей, основное внимание уделяется активным компонентам, тогда как особенности лекарственной формы остаются за кадром. Как исключение из этого правила, можно отметить издания «Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии)» под редакцией Н.Г. Короткого [1] и «Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи» под редакцией Е.В. Соколовского [2].

В силу того, что топические глюкокортикостероиды (ТГКС), прочно вошедшие в дерматологическую практику более полувека назад, являются «золотым стандартом» лечения широкого спектра воспалительных дерматозов [3—6], в рамках данного обзора основное внимание хотелось бы уделить именно основам, используемым при их производстве.

Классификация лекарственных форм средств наружной терапии

Попыток систематизировать и классифицировать лекарственные формы наружных средств предпринималось множество [8—12]. Лекарственные формы могут быть классифицированы на основании фармакопейной номенклатуры (например, крем, мазь, гель, паста и др.), исходя из особенностей структуры (эмульсия, гель, суспензия, пластырь и др.) или визуальных характеристик (краситель, молочко, пена, болтушка и т.п.) [13]. Однако на сегодня не существует единой классификации, которая охватывала бы все многообразие лекарственных форм наружных средств; при этом в силу объективных сложностей ждать появления подобной классификации в обозримом будущем не приходится.

Для того чтобы читателю было проще ориентироваться в многообразии существующих форм, при-

Klin Dermatol Venerol 2011;6:84

[1]Тел.: +7 (499) 248-5038

Таблица 1*. Упрощенная классификация основ наружных средств

Основа	Структура		
	однофазная	двухфазная	трех(мульти-) фазная
Жидкая	Неполярный раствор (масло), полярный раствор (краситель, лосьон и др.)	Эмульсия м/в и в/м (молочко, лосьон, болтушка и т.д.), суспензия (краситель, болтушка и др.)	Эмульсия в/м/в и м/в/м (молочко, лосьон, болтушка и др.), суспензия (краситель, болтушка и др.)
Полутвердая	Безводная полярная или неполярная мазь, содержащий воду полярный или неполярный гель	Эмульсия м/в и в/м (смываемый — м/в, несмываемый — в/м, или амбифильный крем), суспензия (паста)	Эмульсия м/в и в/м с порошком (крем-паста)
Твердая	Порошок	Пластырь	Пластырь

Примечание. *Адаптировано на основании C. Surber, E. Smith (Dermatol 2005; 210: 157—168)[13]. М/в — «масло-в-воде», в/м — «вода-в-масле».

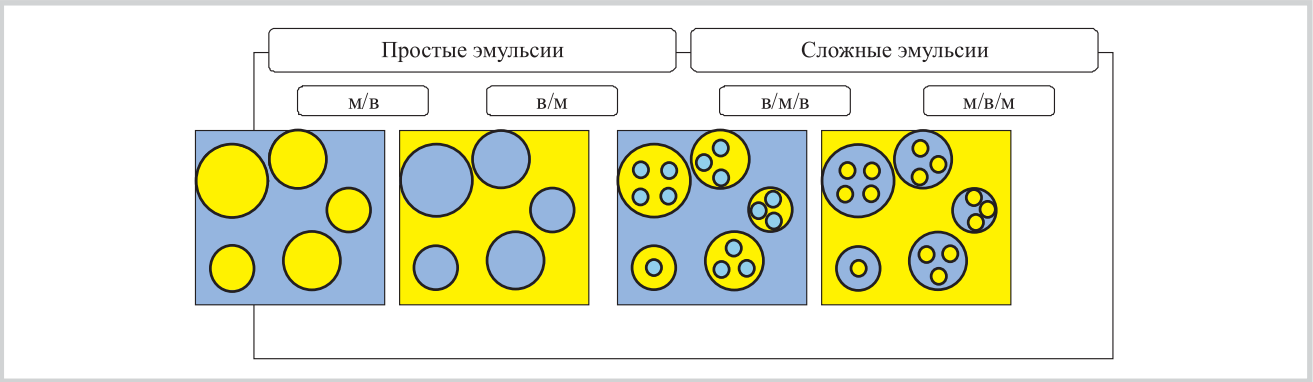


***Рис. 1*. Схематическое изображение разных типов эмульсий.**

Синим цветом обозначены элементы водной фазы, желтым — масляной. Адаптировано по R. Daniels, U. Knie (JDDG 2007; 5: 367—383) [7].

водим крайне упрощенную классификацию, согласно которой существующие лекарственные формы наружных средств можно разделить на жидкие, полутвердые и твердые, при этом пространственная структура представителей каждой из этих групп может быть однофазной, двухфазной или трех(много-)фазной (табл. 1). При этом очевидно, что данная классификация не является исчерпывающей и многие лекарственные формы наружных средств в ней не отражены (в частности, разработанные в последние два десятилетия — липосомы, микрокапсулы и др.).

Помимо традиционных эмульсий «масло-в-воде» и «вода-в-масле» существуют более сложные их типы, например эмульсии «масло-в-воде—в-масле» и «вода-в-масле—в-воде» (рис. 1). Подобная «многоуровневая» структура позволяет решать ряд задач, в частности, совмещать в одной лекарственной форме компоненты, которые были бы несовместимы в обычной эмульсии. На российском рынке нет препаратов ТГКС, которые имели бы подобную структуру основы, однако уже существует ряд подобных косметических средств.

Влияние основы на эффективность наружной терапии сложно переоценить. Не следует забывать, что основа сама по себе способна оказывать лечебное действие. Хотя обычно в руководствах по дерматологии и косметологии говорится, что идеальная основа должна быть полностью инертной (т.е. не вступать ни в какие взаимодействия ни с вводимыми в состав действующими компонентами, ни с кожей пациента), при этом не препятствуя свободному высвобождению активных компонентов после ее нанесения, де-факто имеется так называемый эффект основы, нередко существенно дополняющий эффект активных веществ. Он проявляется в физическом и химическом воздействии основы на кожу, ключевые разновидности которого приведены в табл. 2.

Помимо этого, очевидно, что такие факторы, как органолептические свойства основы (видимость на коже после нанесения, жирность, наличие блеска, запаха, окрашивающий или обесцвечивающий эффект и др.), быстрота впитывания, тактильные ощущения при нанесении, простота использования и стабильность препарата при хранении оказывают существенное влияние на столь важный показатель, как приверженность пациента терапии.

Однако не менее важно влияние основы на скорость и величину абсорбции активного компонента.

***Таблица 2*. Эффекты основы, дополняющие лечебное действие препарата [13—21]**

Химические (фармакологические) эффекты	Физические эффекты
Обезболивающий	Очищающий
Вяжущий	Защитный
Бактериостатический	Ожиривающий
Противозудный	Увлажняющий или подсушивающий

***Таблица 3*. Сравнительная активность различных препаратов 0,05% бетаметазона дипропионата для наружного применения [13, 30]**

Коммерческое название	Тип основы	Класс активности*
Diprolene	Мазь	I
Diprolene AF	Оптимизированный крем	I
Diprosone	Мазь	II
Diprosone	Крем	III
Diprosone	Лосьон	V

Примечание. Активность ТГКС определяется на основании нескольких тестов *in vivo* и *in vitro*. *— Использована американская классификация активности ТГКС, согласно которой выделяют 7 классов этих препаратов – от первого (сверхсильного) до седьмого (слабого) [6, 29].

Например, величина чрескожной абсорбции при использовании разных форм одного и того же препарата может различаться в 10—50 раз [22—25]. Для того чтобы более наглядно продемонстрировать, насколько огромно это различие, следует сказать, что у предназначенных для приема внутрь препаратов различия системной абсорбции разных лекарственных форм редко достигают 1,5—2 раз [26]. В качестве примеров подобных препаратов можно привести фенитоин [27] и хлорамфеникол [28].

Яркой иллюстрацией иложенного являются различия активности ТГКС в зависимости от лекарственной формы. Казалось бы, если препарат содержит одно и то же действующее вещество в одной и той же концентрации, то и активность его разных форм должна быть идентичной. Однако практика показывает обратное: активность разных форм одного и того же ТГКС может различаться в разы. Примером являются разные формы бетаметазона дипропионата (табл. 3).

Наиболее вероятным объяснением наблюдаемых различий активности являются такие факторы, как изменение проницаемости рогового слоя под влиянием основы и разная скорость высвобождения действующего вещества из разных основ.

Клиническое применение разных лекарственных форм ТГКС на примере препарата *Локоид*

Большинство представленных на российском рынке глюкокортикостероидов для наружного применения имеют две «классические» лекарственные формы — мазь и крем. Обычно их оказывается достаточно, чтобы «закрыть» большую часть клинических случаев, требующих наружной стероидной терапии, но подобный ограниченный выбор сужает возможности терапевтической тактики. Некоторые препараты ТГКС имеют еще одну форму – лосьон для наружного применения, использующийся при острых экссудативных поражениях и на волосистой части головы. Отдельные представленные бренды имеют более широкий выбор лекарственных форм. Так, например метилпреднизолона ацепонат 0,1% выпускается в формах эмульсии, крема, мази и жирной мази, однако все эти формы являются вариациями традиционных. В частности, мазь и жирная мазь являются классическими мазями, основа первой из которых содержит воду, тогда как вторая — безводная. Консистенция эмульсии мало отличается от традиционного крема.

Препарат *Локоид* (гидрокортизона 17-бутират 0,1%) выделяется из общего ряда наличием, помимо классических, двух уникальных лекарственных форм, защищенных патентами, что делает его весьма интересным в контексте данного обзора. Действующее вещество (гидрокортизон, этерифицированный масляной кислотой в позиции С17), относящееся к сильному классу ТГКС, согласно Европейской классификации [31], является общепризнанным эталоном безопасности среди ТГКС [32—34]. Последнее обстоятельство послужило стимулом к разработке инновационных лекарственных форм данного препарата.

На российском рынке препарат *Локоид* представлен в четырех лекарственных формах: двух традиционных — мазь и крем, а также двух запатентованных — *Липокрем и Крело*. Рассмотрим их подробнее, сфокусировав внимание на двух последних.

Мазь *Локоид* имеет вазелиново-полиэтиленовую безводную основу (95% вазелинового масла и 5% полиэтилена, патентованная основа Plastibase). Благодаря отсутствию воды в мази нет необходимости вносить в состав лекарственной формы консерванты, которые могут вызывать раздражение кожи. Мазь *Локоид* является формой выбора при хрониче-

ских дерматозах, сопровождающихся выраженной сухостью, лихенификацией, инфильтрацией, гиперкератозом. Так, например, при лечении хронической экземы она продемонстрировала высокую эффективность, сравнимую с таковой у мази метилпреднизолона ацепоната. При этом уменьшение проявлений гиперкератоза было более выраженным при использовании *Локоида*, что можно связать со свойствами его основы [35].

Крем *Локоид* представляет собой традиционную эмульсионную структуру «масло-в-воде», содержащую 30% жиров и 70% воды, хорошо проникает в кожу, но не вызывает окклюзионного эффекта; допускает испарение влаги с поверхности кожи. Это обеспечивает противовоспалительный, охлаждающий и подсушивающий эффекты. Нанесение крема не сопровождается ощущением жирности кожи, не пачкает одежду, невидим после нанесения, что делает назначение этой лекарственной формы *Локоида* иногда неоправданно распространенным, даже в тех случаях, когда более предпочтительна мазь. Крем *Локоид* показан при острых, в том числе экссудативных дерматозах, его назначение допустимо на мокнущие очаги.

Более подробно его состав отражен в табл. 4.

Липокрем Локоид — одна из двух уникальных лекарственных форм данного препарата, имеющая патентную защиту. *Локоид* — эмульсионная структура «масло-в-воде», особенностью которой является беспрецедентно высокое содержание липидной фазы — 70%. Создание эмульсии со столь высоким содержанием одной из фаз является чрезвычайно сложной задачей с технологической точки зрения. Дело в том, что при достижении определенного порога содержания дисперсионной фазы ее частицы начинают сливаться друг с другом, что приводит к расслаиванию эмульсии. Решить проблему удалось путем подбора сложной и точно выверенной рецептуры эмульгаторов и использования особых технологий производства, что привело к появлению основы, де-факто сочетающей свойства крема и мази [36]. Подобно крему, *Локоид Липокрем* легко наносится на кожу, быстро впитывается, не пачкает одежду, а также как и любую эмульсию «масло-в-воде», его можно смыть водой. С другой стороны, эта основа обладает выраженным смягчающим и увлажняющим действием, сравнимым с мазью, что значительно повышает ее ценность при лечении дерматозов, сопровождающихся сухостью. Эти свойства основы *Локоида Липокрема* послужили основанием для создания на его основе эмолента (смягчающего и увлажняющего косметического средства для ухода за сухой кожей) — *Локобейз Липокрема*, представляющего собой не содержащую действующего вещества основу *Локоида Липокрема* [37, 38]. В десятках рандомизированных клинических исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность *Локоида Липокрема*, которая, как и для других форм *Локоида*, эквивалентна сильным галогенизированным стероидам. Однако поскольку в данном обзоре в фокусе нашего внимания находятся основы ТГКС, хотелось бы отметить работы, в которых отдельно оценивается роль основы. Так, например, L. Gip и соавт. [39] провели рандомизированное двойное слепое исследование со сравнением «лево—право», в котором принял участие 61 пациент, страдавший тяжелой формой хронической экземы. На симметричные участки поражений слева и справа наносили *Локоид Липокрем* или 0,1% крем бетаметазона 17-валерата 1 раз в день в течение 4 нед. Клиническая эффективность двух препаратов не различалась (полное разрешение па-

Таблица 4. **Состав разных лекарственных форм препарата *Локоид****

Локоид	Мазь	Липокрем	Крем	*Крело*
Гидрокортизона 17-бутират	1	1	1	1
Полиэтилен	50	—	—	—
Жидкий парафин (масло вазелиновое)	949	180	60	—
Белый мягкий парафин	—	420	150	35
Твердый парафин	—	—	—	50
Масло бурачника	—	—	—	17,5
Бутилгидрокситолуол	—	—	—	0,2
Цетостеариловый спирт	—	60	72	20
Цетомакрогол 1000	—	30	18	20
Метилгидроксибензоат	—	2	—	—
Пропилгидроксибензоат	—	—	1	3
Бутилгидроксибензоат	—	—	0,5	1,5
Лимонная кислота	—	1,8	4,2	6
Цитрат натрия	—	1,2	2,8	5
Вода очищенная	—	304	690,5	790,8
Пропиленгликоль	—	—	—	50

Примечание. Единицы измерения — мг/г или мг/мл — в зависимости от формы препарата.

тологического процесса наблюдалось в 64% случаев при использовании гидрокортизона 17-бутирата и в 61% — бетаметазона 17-валерата). В то же время статистически достоверно большее число пациентов отдали предпочтение *Локоиду Липокрему*, как косметически более приемлемому.

В рамках другого рандомизированного двойного слепого клинического исследования, проведенного G. Guillet и соавт. [40], сравнивали эффективность и косметическую приемлемость *Локоида Липокрема* и 0,05% мази бетаметазона дипропионата при лечении острой или хронической экземы. В исследовании приняли участие 60 пациентов. Было установлено, что различий по критерию клинической эффективности между исследуемыми препаратами не наблюдалось. В то же время косметическая приемлемость *Локоида Липокрема* была намного лучше по всем оцениваемым критериям. Исследователи пришли к заключению, что *Локоид Липокрем* является препаратом выбора в силу косметических преимуществ основы при равной клинической эффективности.

В исследовании C. Letawe и соавт. [41] использовался метод сквамометрии, позволяющий оценить выраженность ксероза и шелушения кожи в очагах поражения при атопическом дерматите. Дизайн исследования был двойным слепым со сравнением «лево—право», в него были включены 36 страдающих атопическим дерматитом пациентов, которые получали лечение *Локоидом Липокремом* и 0,05% мазью бетаметазона дипропионата. Результаты свидетельствовали о том, что показатель сквамометрии при использовании *Локоида* снизился значительно сильнее, чем при использовании бетаметазона дипропионата ($p<0,001$). При этом наблюдалась корреляция с клиническими проявлениями шелушения, которое также уменьшилось в значительно большей степени при использовании *Липокрема,* что свидетельствует о преимуществах его основы. В то же время уменьшение гиперемии происходило быстрее при использовании мази бетаметазона дипропионата ($p<0,005$), относящегося к более высокому классу активности.

Наиболее наглядны результаты исследования, проведенного J. Fowler и соавт. [42], в рамках которого сравнивали 4 разных ТГКС в форме крема, применявшихся для лечения хронической экземы кистей рук. Данное многоцентровое исследование имело двойной слепой рандомизированный дизайн, в нем приняли участие 89 пациентов. Исследуемыми препаратами были *Локоид Липокрем*, а также 0,05% крем флутиказона пропионата (Cutivate), 0,1% смягчающий крем предникарбата (Dermatop) и 0,1% мометазона фуроата (Elocon). Все перечисленные препараты являются представителями современных ТГКС среднего класса активности. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между этими препаратами по клинической эффективности. Это еще раз подтверждает, что заметные различия клинической эффективности при использовании наиболее часто применяемых современных ТГКС II—III класса активности по Европейской классификации [31] отсутствуют. В то же время большинство пациентов при заполнении опросников отметили, что *Локоид Липокрем* обладает значительно лучшими смягчающими и увлажняющими свойствами, чем три другие препарата. Последнее еще раз указывает на роль основы препарата для наружной терапии в формировании предпочтений пациента и его приверженности лечению, которая может значительно повлиять на итоговую эффективность терапии.

Детальная информация по составу *Локоида Липокрема* приводится в табл. 4.

Название лекарственной формы *Локоид Крело* является сокращением, которое раскрывается как «КРЕмовый ЛОсьон», что вполне отражает ее суть. Она также является эмульсией «масло-в-воде» с чрезвычайно низким содержанием липидной фазы — 15%. Как уже отмечалось, проблематично обеспечить стабильность таких эмульсий, так как требуются «ювелирный» подбор эмульгаторов и сложный технологический процесс. В силу своих свойств, *Локоид Крело* предназначен для применения в первую очередь при острых, в том числе экссудативных процессах, а также для нанесения на участки кожи с обильным волосяным покровом. В то же время в отличие от лосьонов он не «пересушивает» кожу (за счет отсутствия спирта и наличия липидной фазы), более того, способствует ее увлажнению и ускорению репаративных процессов. Последнее достигается за счет двух дополнительных компонентов, входящих в рецептуру основы, — пропиленгликоля и масла бурачника. Пропиленгликоль является энхансером (облегчает пенетрацию действующего вещества) и гигроскопическим агентом (т.е. обладает способностью связывать и удерживать воду, за счет чего достигается увлажнение кожи). Масло бурачника — ценнейший продукт, имеющий рекордно высокое содержание гамма-линоленовой кислоты (18—25%), что обусловливает его репаративные свойства [43]. В настоящее время масла с высоким содержанием гамма-линоленовой кислоты широко применяют для лечения различных кожных заболеваний, а также в косметических средствах для ухода за сухой и увядающей кожей.

По клиническому применению *Локоида Крело* также накоплено много данных, полученных в рамках клинических исследований. Далее приводятся некоторые из них.

В рамках рандомизированного контролируемого исследования сравнивали клиническую эффективность и косметическую приемлемость *Локоида Крело* и лосьона бетаметазона валерата (Betnovate)

при лечении псориаза волосистой части головы тяжелого и очень тяжелого течения [44, 45]. В исследовании приняли участие 169 пациентов. Эффективность лечения оценивалась по шкале, включавшей 5 параметров, а косметическая приемлемость – на основании опросника. Результаты показали, что клиническая эффективность *Локоида Крело* была статистически достоверно выше по всем 5 параметрам. Кроме того, его косметическая приемлемость также была оценена пациентами выше.

В другом многоцентровом сравнительном исследовании, также посвященном лечению псориаза волосистой части головы, использовали более активный препарат сравнения – лосьон бетаметазона дипропионата (Diprosone) [46]. В данном исследовании приняли участие 160 человек, при этом итоговая клиническая эффективность *Локоида Крело* и препарата сравнения не имела статистически значимых различий (т.е. можно утверждать, что эти препараты одинаково эффективны). В то же время побочные эффекты, проявлявшиеся в виде чувства жжения и покалывания, наблюдались у 29 из 71 пациента, получавшего бетаметазона дипропионат, и только у 7 из 70 пациентов, получавших *Локоид Крело*, что свидетельствует о лучшей переносимости последнего.

Эффективность лосьона бетаметазона дипропионата также сравнивали с *Локоидом Крело* при лечении себорейного дерматита [47]. В данное рандомизированное простое слепое исследование были включены 40 пациентов, критериями оценки были регресс клинических проявлений и результаты скваметрии. Результаты показали, что оба препарата приводили к купированию симптомов заболевания, однако их регресс начинался раньше при использовании *Локоида Крело*, что также можно связать с преимуществом данной лекарственной формы.

Детальная информация по составу *Локоида Крело* представлена в табл. 4.

Еще один значимый критерий оценки увлажняющего действия основы — измерение проводимости кожи. Этот параметр отражает содержание воды в эпидермисе и, следовательно, позволяет судить об изменении его гидратации под влиянием основы [48]. Проведено исследование по влиянию разных форм ТГКС на этот параметр [49], и получены следующие результаты: *Локоид Липокрем* >/=*Локоид Крело*>*Локоид крем* >/= жирный крем мометазона фуроата (Elocon) >/= крем, содержащий 1% гидрокортизона и 10% мочевины (Alphaderm)>не подвергавшиеся обработке участки кожи. Таким образом, *Локоид Липокрем* и *Крело* повышали гидратацию эпидермиса значительно сильнее, чем другие лекарственные формы, при этом статистически значимых различий между *Липокремом и Крело* не выявлено. Кроме того, не обнаружено статистически значимой разницы по увеличению показателя увлажненности кожи и между тремя последними препаратами в этом списке. Эти результаты еще раз наглядно демонстрируют важную роль свойств основы средств наружной терапии при лечении различных дерматозов. Можно предположить, что повышение гидратации эпидермиса под влиянием *Локоида Липокрема* происходило преимущественно за счет эффекта окклюзии (уменьшения трансэпидермальной потери воды), тогда как при использовании *Локоида Крело* — за счет гигроскопического эффекта.

Принципы выбора лекарственной формы в зависимости от клинической ситуации

Выбор адекватной лекарственной формы наружного средства часто является непростой эмпирической задачей. В многочисленных руководствах [9, 10, 12, 50, 51] обычно предлагается подход, основывающийся на той или иной существующей классификации лекарственных форм, в то время как H. Schaefer и соавт. [52] предложили несколько базовых принципов, позволяющих упростить выбор лекарственной формы.

Острота процесса

Базовый принцип наружной терапии гласит, что чем острее протекает процесс, тем более мягким должно быть воздействие. При лечении острых и экссудативных процессов широко применяются примочки, влажно-высыхающие повязки (ВВП), средства с охлаждающим и подсушивающим действием. Постулат «влажное лечим влажным» и применение окклюзивных мазей при хронических процессах, сопровождающихся сухостью, лихенификацией и другими явлениями, давно стал аксиоматичным (рис. 2). По мере улучшения состояния кожи пациента при лечении экссудативных процессов в дальнейшем можно перейти на подсушивающую пасту или крем «масло-в-воде», тогда как при лечении хронических — на крем «вода-в-масле» или мазь, основа которой содержит воду [9, 53]. Однако некоторые авторы сомневаются в правильности подобного принципа [54]. Обращает на себя внимание, что *Локоид Крело* применим на всех этапах лечения острых и экссудативных процессов, тогда как *Локоид Липокрем* — при хронических.

Особенности кожи и локализация поражения

В зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности пациента, а также локализации и особенностей течения дерматоза, наружная терапия должна проводиться с учетом таких показателей, как гидратация и жирность кожи [13, 56—58]. Основа наружного лекарственного средства сама по себе способна изменять физико-химические свойства эпидермиса, что связано с ее влиянием на содержание воды и липидов в коже, а также на липидный состав [59—61].

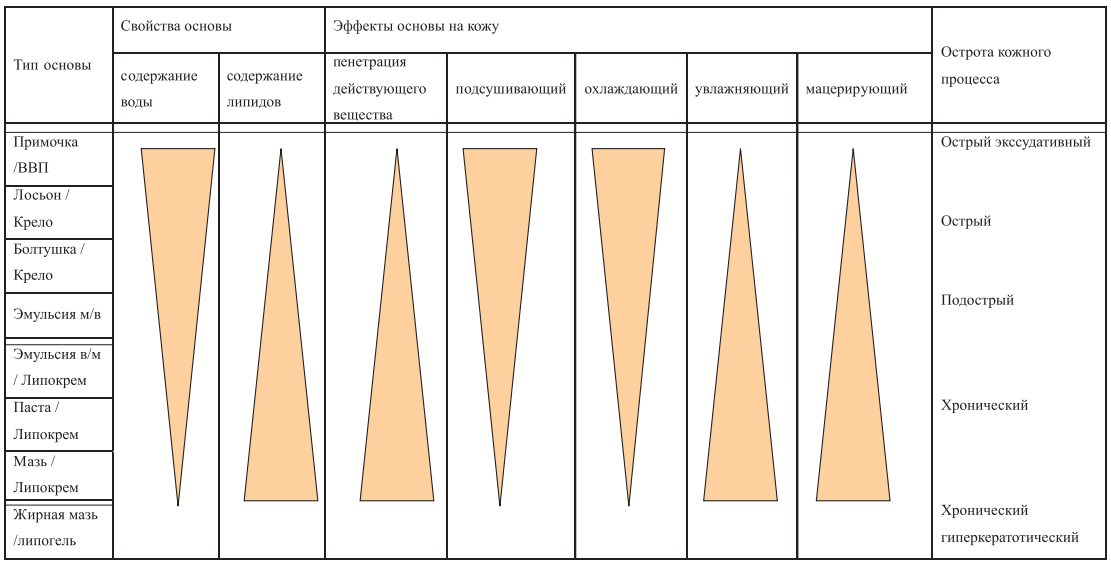


***Рис. 2*. Выбор основы наружных средств в зависимости от особенностей кожного процесса (адаптировано по [7, 55]).**

Таблица 5*. Выбор основы лекарственного средства в зависимости от локализации и особенностей кожи

Локализация	Особенности кожи	Предпочтительные основы
Кожа с обильным волосяным покровом	Сухая	Раствор, *Крело*, крем м/в
	Жирная	Раствор, *Крело*, гель
Лицо	Сухая	Крем в/м, Липокрем
	Жирная	Раствор, *Крело*, крем м/в
Ушные раковины	Жирная	Крем м/в, *Крело*
Туловище/конечности	Сухая	Мазь, крем в/м, Липокрем
	Жирная	Крем м/в, *Крело*
Складки	Влажная	Подсушивающие пасты, крем м/в, *Крело*
Кисти/стопы	—	В течение дня: крем м/в или в/м, Липокрем На ночь: мазь, крем в/м, Липокрем
Ногти	Низкое содержание влаги	Лак, раствор

Примечание. * — адаптировано по [13]; м/в — «мазь-в-воде», в/м — «вода-в-мази».

Локализация поражения также играет значимую роль. Абсорбция действующего вещества сильно различается в зависимости от участка кожи. Например, системная абсорбция гидрокортизона с кожи мошонки и века выше, чем с кожи вентральной поверхности предплечья, в 42 раза [62—64]. Важно, что наблюдаемый ответ на лечение при разных дерматозах значительно различается в зависимости от локализации поражения [65, 66]. Впрочем, на практике учитывать все эти параметры бывает сложно. Ключевые моменты, о которых должен помнить врач, — это липофильность или гидрофильность основ (и, как следствие, применение их в разных ситуациях), а также необходимость избегать использования основ, обладающих значительной окклюзионностью, и с высоким содержанием спирта при острых и экссудативных формах дерматозов.

Эмпирический подход к выбору лекарственной формы в зависимости от особенностей кожи отражен в табл. 5.

Особенности окружающей среды

Средства наружной терапии разрабатываются, производятся и тестируются на предмет стабильности в строго определенных климатических условиях, стандартизированных согласно требованиям GMP [67]. Однако если температура окружающей среды, в которой пациент применяет данное средство, сильно отличается, это может повлечь нарушение структуры входящих в рецептуру компонентов или изменение структурной матрицы (расслаивание эмульсии, изменение вязкости), что сделает средство непригодным к применению. В частности, при сильном морозе не рекомендуется применять сред-

ства с высоким содержанием воды — растворы, болтушки, гидрогели, *Крело*, кремы «масло-в-воде» с большим количеством водной фазы, так как возможны образование кристаллов льда с необратимым нарушением свойств основы, а также повреждение эпидермиса. Очень высокие температуры, характерные для южных регионов, а также наблюдавшиеся и в средних широтах России летом 2010 и 2011 г., могут привести к нарушению структуры эмульсий, а также затрудняют применение основ с высокой окклюзионностью из-за избыточной мацерации по причине усиленного потоотделения, и неудовлетворительных косметических свойств.

Косметическая приемлемость

Роль косметического или эстетического фактора существенно выросла в последние десятилетия, когда усилия производителей позволили вывести на рынок наружные лекарственные формы, значительно более удобные в применении, чем традиционные. В связи с этим при назначении наружного средства врачу следует учитывать и такие его характеристики, как легкость нанесения, быстрота впитывания, видимость на коже после применения, красящие свойства, запах и др.

Заключение

К сожалению, универсальной основы, подходящей для всех клинических ситуаций и действующих веществ, не существует. При выборе формы средства наружной терапии врач должен учитывать ряд факторов, которые были кратко освещены в данном обзоре. В особенности важен взвешенный подход к выбору лекарственной формы при наружной стероидной терапии, поскольку применение ТГКС сопряжено с более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций, чем у большинства других препаратов. Существуют инновационные лекарственные формы ТГКС, обладающие более благоприятными характеристиками, чем традиционные, что было продемонстрировано на примере патентованных форм хорошо известного препарата *Локоид — Крело* и *Липокрема*. Развитие наукоемких технологий вселяет надежду в то, что в будущем на рынке появятся принципиально новые формы наружных средств на их основе, в том числе разных наноносителей (липосомы, ниосомы, SLN, NLC, микро- и наноэмульсии, микроспонжи, дендримеры и др.), которые откроют новые горизонты для наружной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). Под ред. Н.Г. Короткого. Тверь: Губернская медицина 2001; 528.
2. Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи. Под ред. Е.В. Соколовского. Ст-Петербург: Сотис 1999; 198.
3. *Del Rosso J., Friedlander S.F.* Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. J Am Acad Dermatol 2005; 53: S50—S58.
4. *Schafer-Korting M., Kleuser B., Ahmed M. et al.* Glucocorticoids for human skin: new aspects of the mechanism of action. Skin Pharmacol Physiol 2005; 18: 103—114.
5. *Brazzini B., Pimpinelli N.* New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 1: 47—58.
6. *Tadicherla S., Ross K., Shenefelt P. et al.* Topical corticosteroids in dermatology. J Drugs Dermatol 2009; 8: 12: 1093—1105.
7. *Daniels R., Knie U.* Galenics of dermal products–vehicles, properties and drug release. JDDG 2007; 5: 367—383.
8. *Ricciatti-Sibbald D., Sibbald R.G.* Dermatologic vehicles. Clin Dermatol 1989; 7: 3: 11—24.
9. *Griffiths W.A.D., Wilkinson J.D.* Topical therapy. In: Rook, Wilkinson, Ebling Textbook of Dermatology. Eds. R.H. Champion, J.L. Burton, F.J.G. Ebling. London: Blackwell Scientific 1992; 3037—3084.
10. *Thoma K.* Dermatika. München, Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker 1983; 462.
11. *Müller K.H.* Systematik der Externa. Fette Seifen Anstrichmittel 1979; 81: 133—136.
12. *Katz M.* Design of topical drug products.: Pharmaceutics. In: Drug Design. Ed. E.J. Ariëns. New York: Academic Press 1973; 93—148.
13. *Surber C., Smith E.W.* The mystical effects of dermatological vehicles. Dermatology 2005; 210: 157—168.
14. *Juch R.D., Rufli T., Surber C.* Pastes: what do they contain? How do they work? Dermatology 1994; 189: 373—377.
15. *Lorincz A.L.* The pharmacology of topically applied medications. In: The Evaluation of Therapeutic Agents and Cosmetics. Ed.: T.H. Sternberg, V.D. Newcomer. New York: McGraw-Hill 1964; 86—94.
16. *Heisel E.W.* Principles of local dermatologic therapy. In: Dermatologic Allergy: Immunology, Diagnosis and Management. Ed. L.H. Criep. Philadelphia: Saunders 1967; 540—558.
17. *Obata M., Tagami H.* A rapid in vitro test to assess skin moisturizers. J Soc Cosmet Chem 1990; 41: 235—241.
18. *Fowler J.F.* Disulfiram is effective for nickel-allergic hand eczema. Am J Contact Dermatitis 1992; 3: 175—178.
19. *Wolf R.* Has mildness replaced cleanliness next to godliness? Dermatology 1994; 189: 217—221.
20. *Hills R.J., Unsworth A., Ive F.A.* A comparative study of the frictional properties of emollient bath additives using porcine skin. Br J Dermatol 1994; 130: 37—41.
21. *Gabard B.* Testing the efficacy of moisturizers. In: Bioengineering of the Skin: Water and Stratum corneum. Eds. P. Elsner, E. Berardesca, H.I. Maibach. Boca Raton: CRC Press 1994; 147—170.
22. *Kondo S., Yamanaka C., Sugimoto I.* Enhancement of transdermal delivery by superfluous thermodynamic potential. III. Percutaneous absorption of nifedipine in rats. J Pharmacobiodyn 1987; 10: 743—749.
23. *Megrab N.A., Williams A.C., Barry B.W.* Oestradiol permeation through human skin and Silastic membrane: effects of propylene glycol and supersaturation. J Contr Rel 1995; 36: 277—294.
24. *Sato K., Sugibayashi K., Morimoto Y.* Effect and mode of action of aliphatic esters on the in-vitro skin permeation of micorandil. Int J Pharm 1988; 43: 31—40.
25. *Yamane M.A., Williams A.C., Barry B.W.* Effects of terpenes and oleic acid as skin penetration enhancers towards 5-fluorouracil as assessed with time; permeation, partitioning and differential scanning calorimetry. Int J Pharm 1995; 116: 237—251.
26. *Danon A., Horowitz J., Ben-Zvi Z. et al.* An outbreak of digoxin intoxication. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 643—646.

27. *Melikian A.P., Straughn A.B., Slywka G.W.A. et al.* Bioavailability of 11 phenytoin products. J Pharmacokinet Biopharm 1977; 5: 133—146.
28. *Glazko A.J., Kinkel A.W., Alegnani W.C., Holmes E.L.* An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal human subjects. Clin Pharmacol Ther 1968; 9: 472—483.
29. *Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J.* Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 1—15.
30. *Cornell R.C., Stoughton R.B.* Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. Arch Dermatol 1985; 121: 63—67.
31. *Miller J.A., Munro D.D.* Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1980; 19: 119—134.
32. *Pierard G.E.* Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid), a thirty-year ongoing innovative drug. Rev Med Liege 2006; 61: 2: 128—130.
33. *Wieriks J., Hespe W., Jaitly K.D., van Kan B.L.* Topical and systemic effects of hydrocortisone 17-butyrate. Dermatologica 1976; 152: Suppl 1: 181—195.
34. *Беликов О.Е., Пучкова Т.В.* Консерванты в косметике и средствах гигиены. М: Школа косметических химиков 2003; 250.
35. *Корсунская И.М., Лукашова Н.А., Невозинская З.А., Агафонова Е.Е.* Результаты исследования эффективности негалогенизированных кортикостероидов в терапии хронической экземы. Клин дерматол и венерол 2008; 4: 101—105.
36. *Mulder D., Bekker J., Kuligowski M.E.* Expert report on the clinical documentation of Locoid Lipocream. Yamanouchi Europe B.V. 2003.
37. *Jemec G.B.E., Wulf H.C.* Correlation between the greasiness and the plasticizing effect of moisturizers. Acta Dermatol Venereol 1999; 79: 115—117.
38. *Halkier-Sorensen L., Thestrup-Pedersen K.* The efficacy of a moisturizer (Locobase) among cleaners and kitchen assistants during everyday exposure to water and detergents. Contact Dermatitis 1993; 29: 266—271.
39. *Gip L., Verjans H.L.* Hydrocortisone 17-butyrate 0,1% Lipocream vs betamethasone 17-valerate 0,1% cream in the treatment of patients with dry severe chronic eczema. Curr Ther Res 1987; 41: 258—264.
40. *Guillet G., Nougue J.* Etude comparative en double aveugle de deux dermocorticoides dans l'eczema aigu ou chronique 17-butyrate d'hydrocortisone crème epaisse versus dipropionate d'betamethasone pomade. Ther Pharmacol Clin 1989; 7: 79: 10—17.
41. *Letawe C., Pierard-Franchimont C., Pierard G.E.* Squamometry in rating the efficacy of topical corticosteroids in atopic dermatitis. Eur J Clin Pharmacol 1996; 51: 3—4: 253—257.
42. *Fowler J.F., Fransway A.F., Jackson J.M., Rohowsky N.* Hydrocortisone butyrate 0,1% cream in the treatment of chronic dermatitis. Cutis 2005; 75: 125—131.
43. *Berbis P., Hesse S., Privat Y.* Essential fatty acids and the skin. Allerg Immunol 1990; 22: 6: 225—231.
44. *Niedner R., Degen A.* Lokaltherapie der Psoriasis capilliti mit einer Hydrocortison-17- Butyrat-Emulsion im Vergleich zu einer Betamethason-17-Valerat-Lotion. Dtsch Dermatol 1993; 2: 198—200.
45. *Pierard G.E., Lachapelle J.M., Frentz G. et al.* Hydrocortisone 17-butyrate topical emulsion (Locoid Crelo) in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 1996; 6: 11—14.
46. *de Cuyper C., Degreef H.J., de la Brassinne M. et al.* A randomized, single-blind study to compare hydrocortisone 17-butyrate 0,1% emulsion (HCB) versus betamethasone 17,21-dipropionate 0,05% lotion in the treatment of patients suffering from psoriasis of the scalp. J Eur Acad Dermatol Venereol 1995; 5 : Suppl 1: S104—S105.
47. *Jacoby H.* A randomized, single-blind study to compare clinically and by squamometry the effect of Locoid (hydrocortisone 17-butyrate 0,1%) Crelo versus Diprosone (betamethasone 17,21-dipropionate 0,05%) lotion on the structure of stratum corneum in patients suffering from seborrhoeic dermatitis. Yamanouchi Doc 1998; 701: 1—56.
48. *Korstanje C., Ligtvoet F.P.T., Van Hemert K.H.F.* Differential effects of dermatological cream bases with respect to skin surface moisturizing capacity: a study design in volunteers. J Dermatol Treat 1992; 2: 137—139.
49. *Korstanje C.* Comparison of Locoid preparations with competitors in the skin hydration assay in healthy human volunteers. Yamanouchi Data on file 1991; IMP-91-03.
50. *Polano M.K.* Topical Skin Therapeutics. Edinburgh: Churchill Livingstone 1984; 197.
51. *Hundeiker M.* Grundlagen der Therapie mit äusserlichen Arzneimittelzubereitungen. Zentralbl Hautkr 1982; 148: 683—697.
52. *Schaefer H., Zesch A., Stüttgen G.* Skin Permeability. Berlin 1982; 599.
53. *Barry B.W.* Dermatological formulations: percutaneous absorption. New York: Dekker 1983; 480.
54. *Ive A., Comaish S.* Topical therapy. Recent Adv Dermatol 1980; 5: 285—315.
55. *Niedner R.* Grundprinzipien der dermatologischen Therapie. In: Dermatika. Hrsg. Niedner, Ziegenmeyer. Stuttgart: Wiss Verlagsges 1992; 37—52.
56. *Schlossmann M.L.* Formulating ethnic makeup products. J Cosmet Toilet 1995; 110: 59—63.
57. *Sugino K., Imokawa G., Maibach H.I.* Ethic difference of stratum corneum lipid in relation to stratum corneum function. J Invest Dermatol 1993; 100: 597—601.
58. *Breuer K., Braeutigam M., Kapp A., Werfel T.* Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis. Dermatology 2004; 209: 314—320.
59. *Gabard B.* Testing the efficacy of moisturizers. In: Bioengineering of the Skin: Water and Stratum corneum. Eds. P. Elsner, E. Berardesca, H.I. Maibach. Boca Raton: CRC Press 1994; 147—170.
60. *Lodén M.* The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1992; 72: 327—330.
61. *Choudhury T.H., Marty J.P., Orecchini A.M. et al.* Factors on the occlusivity of aqueous emulsions. Influence of Humectants. J Soc Cosmet Chem 1985; 36: 255—269.
62. *Feldmann R.J., Maibach H.I.* Regional variation in percutaneous penetration of 14C cortisol in man. J Invest Dermatol 1967; 48: 181—183.
63. *Maibach H.I., Feldmann R.J., Milby T.H., Serat W.F.* Regional variations in percutaneous penetration in man: pesticides. Arch Environ Health 1971; 23: 208—211.
64. *Wester R.C., Maibach H.I.* Dermatopharmacokinetics in clinical dermatology. Semin Dermatol 1983; 2: 81—84.
65. *Meyer E., Smith E.W., Haigh J.M.* Sensitivity of different areas of the flexor aspect of the human forearm to corticosteroid-induced skin blanching. Br J Dermatol 1992; 127: 379—381.
66. *Shuster S.* Understanding skin disease. Triangle 1987; 26: 125—138.
67. *Grimm W.* International harmonization of stability tests for pharmaceuticals: The ICH tripartite guideline for stability testing of new drug substances and products. Eur J Pharm Biopharm 1995; 41: 194—196.