

Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

## Современные возможности наружной терапии псориаза

Представлены данные о важности применения топических глюкокортикостероидов для наружной терапии псориаза, механизм их действия, акцентировано внимание на правильности выбора топического препарата. Показана клиническая эффективность использования мометазона фууроата и его комбинации с салициловой кислотой в лечении обычного псориаза.

### Ключевые слова

Псориаз, топические глюкокортикостероиды, лечение, эффективность, мометазона фууроат, салициловая кислота.

Псориаз — один из наиболее частых хронических воспалительных дерматозов, привлекающий внимание исследователей в связи со значительной распространенностью, недостаточной изученностью этиологии и патогенеза, несовершенством методов лечения [5, 8, 23]. Пристальный интерес к вопросу псориаза обусловлен не только высоким удельным весом среди кожных заболеваний, но и учащением тяжелых форм, нередким сочетанием с другими иммуноопосредованными заболеваниями, резистентностью к традиционной терапии [1, 19].

Различные экзогенные и эндогенные факторы приводят к нарушению процесса пролиферации и апоптоза кератиноцитов при псориазе и, как следствие, к незавершенной кератинизации эпидермиса на фоне повышенной митотической активности клеток базального слоя, что некоторые исследователи расценивают как гиперпластический процесс, происходящий на фоне активации Т-хелперов [10, 23]. Гиперактивное состояние клеточного звена иммунитета в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами является ключевым моментом иммунопатогенеза псориаза, приводящим к развитию клинических проявлений заболевания [9]. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов (интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 12, ФНО- $\alpha$  и др.),

хемокинов, ростовых факторов и адгезионных молекул (GM-CSF, G-CSF, M-CSF, ICAM 1 и др.) активированными Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами [3, 22].

В последнее десятилетие подходы к лечению псориаза существенно изменились за счет внедрения новых технологий, позволяющих достичь длительной ремиссии и быстро уменьшить выраженность основных симптомов дерматоза [6, 25]. Предложены четкие критерии эффективности терапии, или индикаторы качества лечения, с помощью которых можно определить лечебную тактику для конкретного пациента, корректировать терапевтический алгоритм. Основными технологическими направлениями лечения псориаза являются лечебный режим, базисная и топическая терапия, фототерапия, системная терапия и дополнительные методы лечения.

Лечение псориаза и других дерматозов трудно представить без применения наружных средств. Терапия псориаза преследует цели: подавление пролиферации, нормализация нарушенной дифференцировки эпителиоцитов, противовоспалительное действие, а также направлена на уменьшение частоты рецидивов, максимальное продление ремиссий, социальную реабилитацию больного [6, 27]. В большинстве случаев обострения имеют нетяжелый характер и подлежат, как правило, лечению с использова-

нием преимущественно средств наружного лечения. При тяжелых формах заболевания проводится комплексное лечение с применением фототерапии, иммуносупрессоров, биологических агентов [5, 25].

Для наружной терапии псориаза имеется большое количество средств, общепризнанным является выбор с учетом стадии, тяжести заболевания, локализации очагов поражения, формы препарата. Использование смягчающих средств является частым, но недостаточно эффективным методом лечения псориаза. Только у одной трети пациентов зуд, болезненность, покраснение, шелушение незначительно уменьшаются после применения этих лечебных средств. Резорбционная токсичность антраценовых препаратов (цигнолин, цигнодерм, дитранол) на большой площади, раздражение видимо здоровой кожи сузили спектр показаний к их применению, поэтому используются при ограниченном процессе, застарелых бляшках, в стационарной стадии дерматоза.

Среди многообразия средств наружной терапии кортикостероидные препараты сегодня являются наиболее востребованными в силу скорости развития и активности противовоспалительного действия [6, 24]. Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) отличаются как по действующему веществу, так и лекарственной форме, которые непосредственно определяют степень противовоспалительного эффекта, глубину проникновения в кожу и соответственно выбор препарата для лечения того или иного заболевания. Эффективность кортикостероидных средств подтверждена результатами рандомизированных клинических испытаний [26, 27]. Умеренно и сильного действия кортикостероидные кремы и мази при псориазе оказывают эффект быстрее кальципотриола, антралина и намного удобнее в использовании для пациентов.

ТГКС — это патогенетическая терапия первой линии при легком или среднетяжелом поражении кожи, только при отсутствии клинического эффекта от монотерапии или их комбинаций рассматривается возможность других видов лечения [13, 21]. Для большинства пациентов с ограниченной формой бляшечного псориаза этот вариант терапии, при условии элиминации основных триггерных факторов, единственно необходим. Монотерапия ТГКС используется редко, чаще комбинируется со средствами базисной терапии, производными витамина D3.

Противовоспалительный эффект ТГКС в коже достигается различными путями, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами ГКС. Суть механиз-

ма состоит в том, что гормон-рецепторный комплекс, проникая в ядро клетки-мишени кожи, увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, которые ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы А2. Это приводит к уменьшению высвобождения из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и образованию из нее медиаторов воспаления — простагландинов и лейкотриенов. Препараты этой группы тормозят синтез различных провоспалительных цитокинов, а также миграцию эозинофилов и пролиферацию Т-лимфоцитов, способствуют уменьшению сосудистой проницаемости и оказывают сосудосуживающий эффект. Антипролиферативное действие ТГКС связано с торможением синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК, в иммунокомпетентных клетках базального слоя эпидермиса и фибробластах дермы [17, 28, 30].

В настоящее время для лечения больных псориазом чаще всего используют ТГКС третьего и четвертого поколений, представленные обширным количеством преимущественно галогенизированных стероидов и обладающие умеренным, сильным или очень сильным противовоспалительным действием. Именно эти препараты демонстрируют самые высокие уровни доказательности терапевтической эффективности при псориазе (согласно результатов клинических рандомизированных исследований). Средства характеризуются различным профилем безопасности, поэтому необходимо в первую очередь ориентироваться на терапевтические индексы ТГКС, то есть соотношение пользы и риска (эффективность/безопасность). ТГКС с относительно высокими терапевтическими индексами являются мометазона фуруат, гидрокортизона бутират, метилпреднизолона ацепонат, предникарбат [16, 21, 24]. Принимая во внимание природу псориаза как длительного рецидивирующего заболевания, необходимо подходить к терапии ТГКС осторожно, оптимизировать лечебные режимы, выбирать препарат соответствующей активности.

Выраженный клинический эффект при псориазе отмечен у препарата «Молескин®» (крем и мазь мометазона фуруат 0,1 %, «Фармак», Украина), действующим веществом которого является мометазона фуруат, обладающий противовоспалительным, антипролиферативным, антиэкссудативным и противозудным действием.

«Молескин®» соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным ГКС для наружной терапии в отношении их эффективности и безопасности. «Молескин®» содержит нефторированный ГКС с преимущественно вне-

геномним механізмом дії (не затрагує клітинну ДНК).

Способність швидко і пролонговано блокувати синтез провоспалительних цитокінів і зменшувати вираженість запалення, відсутність значимого впливу на колагеновий синтез, низький рівень абсорбції обумовлені структурою молекули мометазона з групою хлору в 9-й і 21-й позиціях і боковою ланкою фууроату. Бокове розташування фууроату 17 — структурна модифікація, надаюча унікальність препарату «Молескін®» серед інших ГКС. Довготривале виражене гальмування процесу запалення за рахунок «удержання» в ліпофільних структурах шкіри обумовило можливість застосування «Молескіна®» один раз в день [7].

Відмінною особливістю «Молескіна®» є висока безпека: застосування препарату у значущої кількості хворих не супроводжалося побічними ефектами, клінічно і морфологічно не зафіксовано жодного випадку атрофії шкіри навіть при тривалому нанесенні (до 3 тижнів) на ділянки, піддані атрофії. Крім того, проникнення препарату і його метаболітів з шкіри в кров незначуще, термін напівжиття короткий, а зв'язування з транскуртином суттєве, що визначає практичне відсутність системних побічних ефектів [20, 32].

В контрольованих клінічних дослідженнях виявлено високу ефективність мометазона фууроату, переважає гідрокортизон, дексаметазон і бетаметазон за здатності блокувати утворення цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО-α) при лікуванні хронічних запальних дерматозів, зокрема псоріазу у дорослих і дітей [11, 12, 13, 17, 29, 31]. Відмічено, що ефективність мометазона фууроату при одноразових щоденних застосуваннях переважає такову інших фторсодержащих ГКС, застосовуваних 2–3 рази в день. Препарат швидко всмоктується і не залишає жирного блиску на шкірі, не пачкає одяг. Зафіксовано значущу клінічну ефективність, добру переносимість фотодіагнозу з використанням середньохвильового ультрафіолетового випромінювання вузького спектра і крему 0,1 % мометазона фууроату при обмежених формах псоріазу [13].

Високою перевагою препарату «Молескін®» можна вважати наявність двох лікарських форм (0,1 % крем, 0,1 % мазь), що визначає можливість застосування на різних стадіях запального процесу різної локалізації. Обидві форми мають хорошу базу, зберігають рН шкіри. Мазь сприяє оптимальному про-

никненню лікарського речовини в шкіру, не містить алергенів. Крем завдяки складу, створеному за типом «масло в воді», концентрується в верхніх шарах епідермісу, дозволяє м'яко купірувати гострі запальні процеси. Завдяки основі крем можна застосовувати замість примочок. Відсутність фтору забезпечує безпеку застосування в педіатричній і геріатричній практиці.

При псоріазі (з урахуванням стадії, клінічної форми, локалізації процесу) переважно використовують комбіновані препарати, що містять, крім стероїдних гормонів, салицилову кислоту, яка має кератолітичний, зволожений, антисептичний ефект, посилює дію кортикостероїда. В Україні застосовують мазь і лосьон «Дипросалік», мазі «Бетасалік-КМП» і «Лоринден А», що містять 3 % салицилової кислоти і фторировані стероїди.

При псоріазі доведено свою клінічну ефективність комбінований препарат, що містить мометазон фууроат 0,1 % і салицилову кислоту 5 % (мазь «Молескін С®», «Фармак»), який має протизапальний, кератолітичний, судосуживаючий і протизудний ефект. Кератолітик в складі препарату значущо підвищує його терапевтичний ефект при дерматозах, що уражають ділянки товстої шкіри (ладони, ступні) і супроводжуються порушенням процесів кератинізації. Салицилова кислота шляхом розчинення міжклітинного зв'язуючого речовини епідермоцитів сприяє десквамації корнеоцитів, не призводить до якісних або кількісних змін у структурі життєздатного епідермісу, збільшує можливість активного проникнення стероїда в шкіру. Маючи гігроскопічність, салицилова кислота притягує воду з субепідермальних шарів, надаючи зволожений і мацеруючий ефект на епідерміс, що також значущо підвищує його проникність. Салицилова кислота сприяє відновленню природної кислотної реакції шкіри, перешкоджає розвитку бактеріальної і грибкової флори, тим самим зменшує ризик розвитку небажаних інфекційних ускладнень. Крім того, салицилова кислота має в певній мірі протизудний ефект. Мінімальна системна абсорбція запобігає ризику виникнення побічних ефектів і ускладнень.

Показаннями для призначення мазі «Молескін С®» є звичайний псоріаз легкої і середньої тяжкості течії, атопічний і себорейний дерматит, що характеризуються запаленням

лительными явлениями и гиперкератозом. Нет сведений о безопасности и эффективности применения препарата у детей до 12 лет. Как и при назначении других ТГКС, необходимо принимать соответствующие меры предосторожности в случаях применения мази на большие участки кожи или предполагаемого длительного использования. Мазь «Молескин С®» не предназначена для нанесения на лицо, в области крупных складок.

Динамика показателей дерматологической шкалы клинических симптомов по выраженности эритемы, инфильтрации, шелушения отражает выраженное снижение (почти в три раза) активности воспалительных симптомов у больных экземой, псориазом, кератодермией к концу лечения комбинацией мометазона фууроата 0,1 % и салициловой кислоты 5 % [4]. После проведенной терапии у больных псориазом отмечено снижение PASI более чем в 4 раза, у 44,5 % больных достигнуто практически полное клиническое излечение, у 33,3 % — значительное улучшение с регрессом высыпаний на 60–70 %, у остальных 22,2 % — улучшение (уменьшение симптомов воспаления на 30–40 %) [2, 18]. Следует отметить, что заметная положительная динамика по всем оцениваемым критериям наблюдалась уже в первую неделю лечения и терапевтический эффект увеличивался в процессе терапии. В течение 7–10 дней очаги полностью очищались от гиперкератотических наслоений и скопления чешуек, быстро заживали трещины и эпителизировались эрозии. Побочные эффекты, требующие отмены препарата, не отмечены. Пациенты высоко оценили текстуру препарата, быструю впитываемость, отсутствие запаха и высокую терапевтическую эффективность. При этом уровень качества жизни у больных псориазом повысился в несколько раз [15, 18]. Результаты клинического, светооптического и электронно-микроскопического исследований, полученные у 45 больных псориазом, показали преимущества комплексного метода лечения, включающего «Молескин С®», по сравнению с традиционным [8].

Сравнение комбинированного препарата бетаметазона и салициловой кислоты («Дипросалик»), монопрепарата мометазона фууроата («Молескин®») и комбинированного препарата мометазона фууроата и салициловой кислоты («Молескин С®») позволило установить оптимальный клинический эффект с нормализацией иммунных показателей при использовании комбинации мометазона фууроата и салициловой кислоты [14]. Мазь «Молескин С®» способствовала исчезновению зуда более чем у одной трети больных, уменьшению степени тяжести процес-

са у всех больных к концу 2-й недели терапии, тогда как при использовании мази «Дипросалик» и крема «Молескин®» зуд исчез соответственно у 11,8 и 12,5 % пациентов, тенденция к улучшению течения дерматоза отмечена у 30 % больных, в лечение которых включали наружно бетаметазона дипропионат в комбинации с салициловой кислотой.

На 30-й день лечения топическими препаратами с мометазона фууроатом дерматологический процесс разрешился полностью у 100 % больных («Молескин С®») или у 80 % больных («Молескин®»), индекс PASI составил соответственно 2,4 и 3,7 балла. При использовании комбинированной мази, содержащей бетаметазон и салициловую кислоту, к концу лечения у всех больных прекратился периферический рост элементов, но признаки полного регресса не выявлены, индекс тяжести патологического процесса составил 7,9 балла.

## Выводы

Наилучший эффект у больных псориазом при применении препарата «Молескин С®» определен различными противовоспалительными механизмами действия каждого лекарственного вещества, которые взаимно потенцируют действие друг друга.

Позитивный иммуномодулирующий эффект при использовании препарата в комплексном лечении псориаза проявлялся нормализацией абсолютного числа CD8, CD95-клеток, относительного числа клеток с маркерами ранней позитивной активации, соотношения CD71/CD95 и CD25/CD95, а также уровня продукции ФНО- $\alpha$  моноцитами.

Таким образом, применение топических препаратов «Молескин®», «Молескин С®» в виде моно- или комплексной терапии позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта у больных обычным псориазом. В случаях преобладания явлений гиперемии, инфильтрации, экссудации предпочтительно назначение монопрепарата мометазона «Молескин®», при гиперкератозе, сухости и шелушении — комбинированного препарата мометазона фууроата и салициловой кислоты «Молескин С®».

Обоснованность применения ТГКС, а также правильность выбора конкретного препарата во многом определяют успех лечения. Использование комбинированных препаратов нефторированных ГКС и кератолитических средств открывает новые перспективы в терапии и значительно расширяет возможности реабилитации больных псориазом и другими стероидчувствительными дерматозами.

## Список літератури

1. Баткаєв Э.А., Абрамова Т.В. К вопросу о патогенетических механизмах пролиферативных процессов при псориазе // Вестн. последипломн. образования.— 2006.— № 2.— С. 56—58.
2. Белоусова Т.А. Эффективность мази Элоком-С у больных воспалительными дерматозами ладонно-подошвенной локализации // Русск. мед. журн.— 2006.— № 5.— С. 357—360.
3. Катунина О.Р. Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза: обзор // Вестн. дерматол., венерол.— 2009.— № 5.— С. 43—48.
4. Кочергин Н.Г. Клиническая эффективность и безопасность мази мометазона фууроата 0,1 % и кислоты салициловой 5 % (Элокома С) при псориазе и atopическом дерматите. Российское многоцентровое исследование // Клини. дерматол., венерол.— 2004.— № 4.— С. 85—88.
5. Кочергин Н.Г. Псориаз: современные представления и перспективы // Мед. вестн.— 2007.— № 5.— С. 9—11.
6. Кочергин Н. Современная наружная терапия псориаза // Врач.— 2008.— № 1.— С. 38—42.
7. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Світовий досвід застосування «Елокому» в дерматологічній практиці // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2.— С. 51—53.
8. Криницына Ю.М., Феоктистова Е.А. Патогистологические изменения в коже больных псориазом при лечении современными наружными стероидами // Клини. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 45—47.
9. Кубанова А.А. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии: обзор // Вестн. дерматол., венерол.— 2010.— № 1.— С. 35—47.
10. Охлопков В.А. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии // Вестн. дерматол., венерол.— 2010.— № 4.— С. 33—39.
11. Лысенко О.В., Теплова С.Н., Прокофьева В.В. Мометазона фууроат при лечении псориаза // Клини. дерматол., венерол.— 2005.— № 4.— С. 46—49.
12. Панкратов В.Г. Элоком (мометазона фууроат) в лечении острых и хронических воспалительных и аллергических дерматозов // Рецепт.— 2009.— № 4 (66).— С. 117—124.
13. Перламуртов Ю.Н. Комплексная терапия ограниченных форм псориаза // Клини. дерматол., венерол.— 2007.— № 5.— С. 61—64.
14. Прокофьева В.В. Клинико-иммунологические особенности и эффект противовоспалительных препаратов топического действия при псориазе: Автореф. дис. канд. мед. наук.— Челябинск, 2006.— 15 с.
15. Самсонов В.А., Федоров С.М., Надгериева А.А. Терапия псориаза элокомом С // Вестн. дерматол., венерол.— 2004.— № 6.— С. 48—49.
16. Степаненко В.І., Туркевич О.Ю., Сизон О.О., Горбенко О.В. Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій наукової доказової інформації // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 56—65.
17. Чуриканов А.Н., Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Топические глюкокортикостероиды в дерматологии: представление о механизме действия, соотношение эффективности и безопасности // Клини. дерматол., венерол.— 2004.— № 3.— С. 106—110.
18. Филимонкова Н.Н., Чуверова К.А., Ян И.А. Наружная терапия больных псориазом // Клини. дерматол., венерол.— 2009.— № 2.— С. 51—53.
19. Ayala F, Ayala E. Clinical aspects and comorbidities of psoriasis // J. Rheumatol. Suppl.— 2009.— Vol. 83, N 6.— P. 19—20.
20. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M.I. Cytokine inhibition by a novel steroid. Mometasone furoate // Immunopharmacol. Immunotoxicol.— 1991.— Vol. 13, N 3.— P. 251—261.
21. Del Rosso J., Friedlander S.F. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy // J. Am. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 53, N 8.— P. 50—58.
22. Enerback Ch. Soluble biomarkers in psoriasis // Eur. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 21, N 6.— P. 844—850.
23. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet.— 2007.— Vol. 21, N 370.— P. 263—271.
24. Laws P.M., Young H.S. Topical treatment of psoriasis // Expert. Opin. Pharmacother.— 2010.— Vol. 11, N 12.— P. 1999—2009.
25. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // Nature.— 2011.— Vol. 451, N 8.— P. 866—873.
26. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies // J. Am. Acad. Dermatol.— 2009.— Vol. 60, N 4.— P. 643—659.
27. Nast A., Kopp I., Augustin M. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version) // Arch. Dermatol. Res.— 2007.— Vol. 299, N 3.— P. 111—138.
28. Prakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // Drugs.— 1998.— Vol. 55, N 1.— P. 145—163.
29. Rosenthal D., Duke E.A. Clinical investigation of the efficacy and safety of mometasone furoate ointment 0,1% vs betamethasone valerate ointment 0,1% in treatment of psoriasis // Curr. Ther. Res.— 1988.— Vol. 5, N 7.— P. 790—793.
30. Schafer-Korting M., Kleuser B., Ahmed M. et al. Glucocorticoids for human skin: New aspects of the mechanism of action // Skin. Pharmacol. Physiol.— 2005.— Vol. 18, N 2.— P. 103—114.
31. Viglioglia P., Jones M., Peet S. Once-daily 0,1 % mometasone furoate cream versus 0,1 % betametasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses // Int. J. Med. Res.— 2004.— Vol. 6, N 3.— P. 231—235.
32. Wacha F., Bosserhoff A., Kurzydym U. et al. Effect of mometasone furoate on human keratinocytes and fibroblasts in vitro // Skin. Pharmacol. Skin. Pysiol.— 1998.— Vol. 11, N 8.— P. 43—51.

Л.А. Болотна

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

## Сучасні можливості зовнішньої терапії псориазу

Наведено дані про важливість використання топічних глюкокортикостероїдів для зовнішньої терапії псориазу, механізм їх дії, акцентовано увагу на правильності вибору топічного препарату. Показано клінічну ефективність застосування мометазону фууроату та його комбінації із салициловою кислотою в лікуванні звичайного псориазу.

**Ключові слова:** псориаз, топічні глюкокортикостероїди, лікування, ефективність, мометазону фууроат, салицилова кислота.

L.A. Bolotnaya

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine*

## Modern possibilities for topical treatment of psoriasis

The data are presented on the importance of use of topical corticosteroids for topical treatment of psoriasis, the mechanism of their action is described, the correctness of the choice of topical medication is emphasized. Clinical effectiveness of mometasone furoate in combination with salicylic acid in the treatment of common psoriasis is shown.

**Key words:** psoriasis, topical glucocorticosteroids, treatment, efficiency, mometasone furoate, salicylic acid. □

---

### **Дані про автора:**

**Болотна Людмила Анатоліївна**, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. Тел. (050) 325-59-28