

УДК 615.015:615.454.122

# Ефективність лікування дерматиту препаратами з глюкокортикостероїдами та керамідами

Я.О. БУТКО, к. фарм. н.

/Національний фармацевтичний  
університет, Харків/

## Резюме

### Эффективность лечения дерматитов препаратами с глюкокортикостероидами и керамидами

Я.А. Бутко

Целью исследования было изучение эффективности средств для местного применения – крема, содержащего мометазон с керамидами, и мази, содержащей метилпреднизолон с керамидами, при лечении контактного дерматита, а также их влияния на процессы цитолиза, перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы крови у крыс. На модели контактного дерматита было установлено, что крем мометазон с керамидами и мазь метилпреднизолон с керамидами обладают противовоспалительным действием на уровне 69,3 и 75,0% соответственно и по эффективности не уступают препаратам сравнения. Добавление керамидов к препаратам с ГКС не повлияло на выраженность их противовоспалительных свойств, что подтверждает отсутствие антагонизма в их действии. Установлено, что применение исследуемых препаратов способствует нормализации показателей цитолиза, перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы, однако значений, отмечаемых в интактной группе животных, они не приобрели, что свидетельствует об уменьшении всасывания ГКС в кровотоки и снижении риска возникновения системных побочных реакций ГКС. Таким образом, перспективным является дальнейшее изучение комбинаций глюкокортикостероидов с керамидами с целью применения их в практике дерматологии.

**Ключевые слова:** контактный дерматит, мометазон, метилпреднизолон, керамиды

## Summary

### Efficiency of Dermatitis Treatment Medicines with Glucocorticosteroids and Ceramides

Y. Butko

The aim of the research was to study the influence of "Mometasone with ceramides" cream and "Mometasone with ceramides" ointment on the development of contact dermatitis, on the processes of cytolysis, lipid peroxidation, antioxidant system in the blood of rats. On the model of contact dermatitis has been found that "Mometasone with ceramides" cream and "Methylprednisolone with ceramides" ointment had antiinflammation action at 69.3% and 75.0%, respectively, and they effect didn't inferior reference drugs. Addition of the ceramides to the drugs with GCS didn't affect on intensity of antiinflammation properties of the last ones that confirms absence of antagonism in their action. It has been shown that the application using the studied drugs provides the normalization of the cytolysis, lipid peroxidation, antioxidant state, however, they didn't gain intact values, that testifies about decrease of absorption of GKS in a blood-groove and reduction of risk of emergence of system side effects of GKS. Thus, the further pharmacological study of the proposed combinations with glucocorticosteroids and ceramides is promising in dermatology.

**Key words:** contact dermatitis, mometasone, methylprednisolone, ceramides

Нині одним із негативних факторів, який впливає на перебіг дерматитів, є зниження бар'єрних властивостей шкіри [4, 8, 10]. При запаленні у шкірі порушується продукція та секреція ліпідів (у т.ч. керамідів), які необхідні для утворення гідроліпідної мантії на шкіри. Дані порушення призводять до дефекту шкірного бар'єру з розвитком сухості та гіперкератозу шкіри, в результаті полегшується потрапляння з навколишнього середовища токсинів, патогенів у шкіру, які ініціюють процеси запалення [7, 9].

Місцеві глюкокортикостероїди (ГКС) є препаратами вибору для лікування дерматитів, оскільки чинять протизапальну, проти-свербїжну, судинозвужуючу, імуносупресивну дію [2, 3, 4]. Однак при їх застосуванні послаблюється функція шкірного бар'єру, зменшується кількість міжклітинних ліпідів, що порушує природну регенерацію шкіри та сприяє виникненню її атрофії. Тому пошук

та оптимізація складу місцевих ГКС є актуальним напрямком у лікуванні дерматитів.

З метою оптимізації складу місцевих ГКС були розроблені крем, що містить мометазон з керамідами, та мазь, що містить метилпреднизолон з керамідами. Нині мометазону фураат та метилпреднизолону ацепонат вважаються найбільш ефективними ГКС для місцевого застосування [3]. Як засіб, що нормалізує стан шкіри та її бар'єрні функції, застосовували кераміди, які стимулюють процеси регенерації шкіри, поповнюють дефіцит ліпідів, за рахунок чого підтримується баланс вологості, підвищується еластичність та пружність шкіри [7, 10].

**Метою** даної роботи стало вивчення протизапальної дії розроблених препаратів з ГКС та керамідами при контактному дерматиті.

Таблиця 1. Вплив лікування препаратами на інтенсивність простого дерматиту у щурів (n=6)

Показники	Терміни дослідження	Контрольна патологія (КП)	Препарати			
			МФ+К	МФ	МПА+К	МПА
Інтенсивність ураження, бали	Пік патології	3,50±0,13	2,42±0,40	3,00±0,25	3,50±0,18	3,25±0,21
	5-й день лікування	3,00±0,11**	0,92±0,24**/**	0,83±0,17**/**	0,75±0,21**/**	0,50±0,13**/**
Товщина шкірної згортки, мм	Вихідні дані	1,85±0,11	1,88±0,06	1,73±0,13	1,69±0,06	1,80±0,06
	Пік патології	5,59±0,38*	4,97±0,44*	5,05±0,64*	5,46±0,20*	5,86±0,19*
	5-й день лікування	4,01±0,36**/**	2,5±0,10**/**	2,34±0,17**/**	2,24±0,06**/**	2,13±0,07**/**
ПА (%)	5-й день лікування	–	69,3#	72,3#	75,0#	83,3#

Примітки: \* – достовірно по відношенню до вихідних даних ( $p \leq 0,05$ , метод Н'юмана–Кейсла); \*\* – достовірно по відношенню до піку патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\*\* – достовірно по відношенню до КП ( $p \leq 0,05$ ); # – достовірність показника за кутовим перетворенням Фішера відносно до КП; МФ – мометазону фуруат, МПА – метилпреднізолону ацепонат, К – кераміди;  $\Delta TШЗ_{пк}$  – приріст товщини шкірної згортки на піку патології у порівнянні з вихідними даними, мм; ПА – протизапальна активність, %; n – кількість тварин у групі.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали крем, що містить мометазон з керамідами, та мазь, що містить метилпреднізолон з керамідами, розроблені проф. М.О. Ляпуновим. Препаратами порівняння були крем, що містить мометазону фуруат, та мазь, що містить метилпреднізолону ацепонат.

Контактний дерматит відтворювали на щурах з масою 200–240 г шляхом щоденного нанесення на шкіру трьох крапель скипидару протягом 10-ти днів [5]. Після цього протягом 5-ти днів проводилося лікування.

У досліді брали участь 42 тварини, які були розподілені на 7 груп: 1 група – інтактні тварини; 2 – пік патології; 3 – контрольна патологія (КП), тварини, яких не лікували; 4 – тварини, яким на ушкоджену ділянку шкіри наносили крем, що містить мометазон з керамідами; 5 – крем, що містить мометазону фуруат; 6 – мазь, що містить метилпреднізолон з керамідами; 7 – мазь, що містить метилпреднізолону ацепонат. Інтенсивність розвитку дерматиту оцінювали в балах за шкалою: 0 – відсутність реакції; 1 – слабка еритема; 2 – чітка еритема; 3 – чітка еритема з ущільненням; 4 – різка еритема з явищами геморагії, виразки з вираженою інфільтрацією та серозно-геморагічними кірками. Також проводили вимірювання товщини шкірної згортки (ТШЗ) за допомогоюю штангенциркуля (мм).

Протизапальну активність препаратів визначали за формулою:  $ПА = 100\% - [I_A \times 100\% / I_{КП}]$ , де ПА – протизапальна активність;  $I_A$  – інтенсивність ураження шкіри в дослідній групі;  $I_{КП}$  – в групі контролю.

Також проводили біохімічний аналіз крові, при цьому визначали: рівень загального білку (ЗБ), активність ферменту аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень ТБК-реактивів та рівень відновленого глутатіону (ВГ) [1].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 6», при рівні значущості  $p \leq 0,05$  [6].

## Результати та їх обговорення

Результати вивчення протизапальної дії препаратів наведені в таблиці 1. Спостереження за тваринами показали, що протягом 10-ти днів (пік патології) нанесення скипидару розвивався дерматит, який клінічно проявлявся гіперемією з геморагіями, виразкоутво-

Таблиця 2. Вплив лікування препаратами на біохімічні показники у щурів з дерматитом (n=6)

Група	АсАТ, мкмоль/год*мл	Загальний білок, г/л	ТБК-реактанти, мкмоль/л	ВГ, мкмоль/л
Інтакт	0,52±0,03	70,42±3,38	2,14±0,07	4,08±0,16
Пік патології	1,16±0,07*	40,00±3,48*	5,04±0,24*	2,76±0,08*
КП	0,95±0,09**/**	47,50±5,88*	3,47±0,12*	3,07±0,09**/**
МФ+К	0,85±0,02**/**	51,25±1,91*	3,06±0,10**/**	3,19±0,10**/**
МФ	0,84±0,07**/**	52,50±1,83*	2,92±0,38**/**	3,37±0,20**/**
МПА+К	0,72±0,05**/**	55,83±3,14**/**	2,97±0,26**/**	3,36±0,08**/**
МПА	0,68±0,03**/**	60,83±3,57**	2,65±0,22**	3,60±0,08**/**

Примітки: \* – достовірно по відношенню до інтактних тварин ( $p \leq 0,05$ , метод Н'юмана–Кейсла); \*\* – достовірно по відношенню до піку патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\*\* – достовірно по відношенню до КП ( $p \leq 0,05$ ).

ренням на шкірі, вираженою інфільтрацією та набряком тканин. Інтенсивність ураження шкіри у всіх групах склала 2,42–3,50 бала.

На 5-й день після розвитку дерматиту в групі КП у тварин на шкірі ще спостерігали виражене запалення (були виразки з геморагіями, кірки, набряк та гіперемія) – інтенсивність ураження шкіри була оцінена у 3,0 бала. У тварин, яких лікували, відмічалося покращення загального стану шкіри. В ході лікування спостерігалось відновлення пошкодженого шару епідермісу, зменшення гіперемії та набряку. При лікуванні кремом, що містить мометазон з керамідами, зменшилась інтенсивність ураження шкіри у 3,3 разу та кремом, що містить тільки мометазон, – у 3,6 разу; маззю, що містить метилпреднізолон з керамідами, – у 4,0 разу та маззю, що містить метилпреднізолон, – у 6,0 разу, у порівнянні з КП, відповідно. Протизапальна активність на 5-й день лікування склала: для кремів з мометазоном з керамідами – 69,3% та з мометазоном – 72,3%, для мазей з метилпреднізолоном з керамідами – 75,0% та з метилпреднізолоном – 83,0%.

Про розвиток запалення свідчить також ТШЗ, товщина якої в середньому у всіх групах збільшилась у 2,6–3,2 разу (табл. 1). Після лікування кремом, що містить мометазон з керамідами, ТШЗ зменшилась у 1,6 разу та кремом, що містить мометазон, – у 1,7 разу, маззю, що містить метилпреднізолон з керамідами, – у 1,8 разу та маззю, що містить метилпреднізолон, – у 1,9 разу, у порівнянні з контрольною патологією.

Упо вираженість процесів запалення в ході дослідження свідчать також зміни біохімічних показників, рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стан антиоксидантної системи (АОС) (табл. 2). На піку патології спостерігали достовірне підвищення активності АсАТ в 2,2 разу та зменшення рівня загального білка (ЗБ)

у 2,1 разу, збільшення рівня ТБК-реактивів у 1,8 разу та зниження рівня ВГ у 1,5 разу (табл. 2). Зміни даних показників свідчать про переважання катаболічних процесів, руйнування цитоплазматичних мембран клітин, активацію процесів вільнорадикального окислення, виснаження АОС, які відповідають таким при запальному процесі у людини [6].

У тварин, яких не лікували, наприкінці досліду спостерігали незначну тенденцію до нормалізації біохімічних показників: знизився рівень АсАТ у 1,2 разу та ТБК-реактивів у 1,5 разу, підвищився рівень ЗБ у 1,2 разу та ВГ у 1,1 разу у порівнянні з піком патології.

В групах тварин, яких лікували, спостерігали більш значну нормалізацію даних показників. Так, відбулось зниження активності ферменту АсАТ у групах, яких лікували кремом мометазон з керамідами і кремом з мометазоном – у 1,1 разу, маззю метилпреднізолон з керамідами – у 1,3 разу (але ці зміни були не достовірні) та маззю з метилпреднізолоном – у 1,4 разу у порівнянні з КП. При нанесенні крему мометазон з керамідами та крему з мометазоном рівень ЗБ підвищився не достовірно в 1,1 разу, та достовірно при застосуванні мазі метилпреднізолон з керамідами – у 1,2 разу та мазі з метилпреднізолоном – у 1,3 разу у порівнянні з КП. Зниження активності ферменту АсАТ свідчить про зменшення руйнування клітин, а збільшення рівня ЗБ – про переважання анаболічних процесів над катаболічними в місці запалення [6].

Також спостерігали нормалізацію показників ПОЛ та стану АОС. Рівень ТБК-реактивів під дією крему мометазон з керамідами знизився у 1,1 разу, крему з мометазоном та мазі метилпреднізолон з керамідами – у 1,2 разу, мазі з метилпреднізолоном – у 1,3 разу по відношенню до КП. При нанесенні кремів мометазон з керамідами, тільки з мометазоном та мазі метилпреднізолон з керамідами рівень ВГ підвищився у 1,1 разу, мазі з метилпреднізолоном – у 1,2 разу по відношенню до КП.

Слід зазначити, що найбільш часто достовірно нормалізація біохімічних показників крові по відношенню до КП на даній моделі спостерігалась при лікуванні маззю, що містить метилпреднізолон. Це свідчить про те, що метилпреднізолон, який входить до складу мазі, може потрапляти до системного кровообігу і підвищувати ризик виникнення системних побічних дій ГКС. При лікуванні препаратами, що містять ГКС з керамідами, відмічалась нормалізація біохімічних показників, але значень показників у групі інтактних тварин вони не набули. Це свідчить про незначний вплив засобів, що містять кераміди, на системні показники у крові у щурів при розвитку патології. Отже, за рахунок введення керамідів, які діють на рівні поверхневих шарів шкіри та здатні концентрувати діючу речовину в епідермісі, знизилось надходження ГКС до кровообігу та ризик виникнення їх побічної дії.

Таким чином, на моделі контактного дерматиту за результатами клінічних та біохімічних показників можна зробити висновок, що крем, що містить мометазон з керамідами, та мазь, що містить метилпреднізолон з керамідами, володіють протизапальною дією та сприяють нормалізації маркерів запалення у крові, що свідчить про ефективність місцевої терапії. За вираженістю місцевої дії препарати ГКС з керамідами не поступалися препаратам порівняння – крему з мометазоном та мазі з метилпреднізолоном, що підтверджує відсутність антагонізму між дією мометазона фууроата, метилпреднізолона ацетоната та керамідами в одній лікарській формі. За системною дією розроблені препарати децю поступалися препаратам порівняння, що свідчить про зниження потрапляння ГКС в комбінації з керамідами до системного кровообігу та зменшення їх токсичності.

## Висновки

1. На моделі контактного дерматиту у щурів встановлено, що крем, що містить мометазон з керамідами, та мазь, що містить метилпреднізолон з керамідами, чинять протизапальну дію у 69,3 та 75,0% відповідно, і ефективність їх місцевої терапії була на рівні референс-препаратів крему, що містить мометазон (72,3%), та мазі, що містить метилпреднізолон (83,3%).
2. Встановлено, що розроблені крем та мазь з ГКС та керамідами у меншій мірі впливають на загальні показники крові, що зменшує ризик виникнення системних побічних реакцій ГКС і підвищує безпеку місцевого лікування препаратами, що містять ГКС.
3. Отже, перспективним є подальше вивчення запропонованих комбінацій ГКС з керамідами з метою клінічного впровадження їх в практику дерматології.

## Список використаної літератури

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 889 с.
2. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.И. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2009. – 2270 с.
3. Монахов К.Н. Применение препаратов линии эмолиум в комплексном лечении больных с дерматитом / К.Н. Монахов, Н.А. Холодилова // Клин. дерматол. и венерол. – 2009. – №4. – С. 83–87.
4. Нові дані про патогенетичне обґрунтування комплексної терапії хронічних дерматозів / В.А. Бочаров, С.К. Псюк, С.Г. Мазорчук [та ін.] // Вісн. Вінниць. держ. медуніверситету – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 250–251.
5. Яковлева Л.В. Вивчення ефективності нової мазі на моделі контактного дерматиту / Л.В. Яковлева, О.В. Ткачова // Клін.фармація. – 2010. – Т.14, №4. – С. 66–70.
6. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян // 3-е изд. Учебник. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
7. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders // Am. J. Clin. Dermatol. – 2003. – Vol. 11, № 4. – P. 771–788.
8. Pacha O. Treating atopic dermatitis: safety, efficacy and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam / O. Pacha, A.A. Hebert // Clin. Cosmet Invest Dermatol. – 2012. – Vol. 1, № 5. – P. 3.
9. Proksch E. The skin: an indispensable barrier / E. Proksch, J.M.Brandner, J.M. Jensen // Exp. Dermatol. – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 1063–1072.
10. Sajic D. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides / D. Sajic, R. Asiniwasis, S. Skotnicki-Grant // SkinTherapyLett. – 2012. – Vol. 7, №17. – P. 6–9.