

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ З ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ ТА КЕРАМІДАМИ В УМОВАХ АЛЬТЕРАТИВНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Я.О. Бутко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

За останні роки відмічається поширення росту запальних захворювань шкіри у зв'язку зі збільшенням впливу негативних чинників (побутова хімія, жорстка вода, УФ-випромінювання та ін.) на шкіру [1, 14]. В результаті їх впливу відбувається руйнування пошкоджених клітин шкіри та вивільнення медіаторів біохімічної фази альтерації: серотонін, гістамін, лізосомальні ферменти, продукти протеолізу (кініни) та ліполізу (простагландини, простагліцини та ін.), активуються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та ін. [2, 6, 7]. Накопичення медіаторів в шкірі призводить до розвитку вторинної альтерації, порушення цілісності інших клітин та судинних реакцій [2]. Дані біохімічні зміни сприяють формуванню ряду клінічних симптомів: гіперемії, набряку, лущенню, виразкоутворенню на шкірі [2, 7]. Враховуючи особливості розвитку запального процесу шкіри та його клінічні прояви, топікальна терапія повинна бути спрямована не тільки на ліквідацію симптомів запалення, але й на відновлення структури пошкодженої шкіри та покращення її бар'єрної функції [1, 13].

Основними препаратами при лікуванні запальних захворювань шкіри залишаються топічні глюкокортикостероїди (ГКС), які потужно та швидко пригнічують запалення на всіх стадіях його розвитку [1, 6]. Найбільш ефективними на даний момент вважаються фторовані ГКС. Однак, вони здатні викликати системні (імуносупресію, стероїдний діабет, атрофія кори надниркових залоз та ін.) та місцеві (атрофія шкіри, порушення трофіки, регенерації та ін.) побічні ефекти [1, 5, 10, 11]. У зв'язку з цим актуальним є створення препаратів, які володіють потужною місцевою протизапальною дією, але мають мінімальний ризик виникнення побічної дії (ПД). Одними з таких препаратів є нефторовані ГКС (мометазону фурурат та метилпреднізолону ацепонат).

Зараз активно ведеться пошук можливостей оптимізувати склад даних засобів за рахунок модифікації основи (яка зменшує потрапляння ГКС до кровообігу) та введення до їх складу компонентів репаративної та зволожуючої дії, які б відновлювали структуру та бар'єрні властивості шкіри (наприклад кераміди, які діють в поверхневих шарах епідермісу та сприяють відновленню його ліпідного балансу, підвищенню бар'єрних функцій шкіри, а також усувають її сухість та лущення) [9, 12].

У зв'язку з цим, в ДНЦПЗ під керівництвом проф. М.О. Ляпунова були розроблені крем (мометазону фурурат з керамідами) та мазь (метилпреднізолону ацепонат з керамідами) з метою підвищення ефективності та безпечності лікування запальних процесів шкіри.

Метою даної роботи стало вивчення лікувальної дії місцевих засобів з ГКС та керамідами в умовах альтеративного запалення.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали крем «Мометазон з керамідами» та мазь «Метилпреднізолон з керамідами». Препаратами порівняння були крем «Елоком» (містить мометазону фурурат, виробник «Шеринг Плау», Бельгія) та мазь «Адвантан» (містить метилпреднізолону ацепонат, виробник «Шеринг АГ», Німеччина) [5].

Антиальтеративну дію розроблених препаратів вивчали на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини у щурів, яка дозволяє простежити ефективність лікування при альтеративному запаленні. Досліди проводили на 36 щурах вагою 200-220 г. Альтеративну фазу запалення викликали підшкірним введенням 0,5 мл 9% розчином оцтової кислоти та з одночасним внутрішньочеревним введенням 6% розчину декстрану в дозі 300 мг/кг на тварину [3, 7]. Тварини були розділені на 6 груп (по 6 щурів у кожній): перша група – інтактні тварини; друга – контрольна патологія; третя – тварини, яких лікували кремом «Мометазон з керамідами», четверта – кремом «Елоком», п'ята – маззю «Метилпреднізолон з керамідами», шоста – маззю «Адвантан». Препарати наносили в профілактично-лікувальному режимі за 3 дні до введення оцтової кислоти та після (до формування максимальної площі виразки – на 8-й день). Показником антиальтеративної дії була площа виразок (S, мм²). Ефективність препаратів оцінювали за здатністю їх пригнічувати площу виразкоутворення на шкірі у порівнянні з групою контрольної патології. Площу некрозу в усіх групах вимі-

ривали на 8-й день досліду (пік патології). Антиальтеративну дію (%) препаратів розраховували за формулою: $A = (S_k - S_0) / S_k \times 100\%$, де S_0 – площа виразки у групі досліду, мм^2 ; S_k – у групі контролю, мм^2 .

З метою оцінки впливу препаратів на процеси альтерації на біохімічному рівні на піку патології проводили визначення показників білкового обміну – рівень загального білку (ЗБ) та креатиніну (використовували набори реактивів фірми «Філісіст-Діагностика»); активності ПОЛ – за показником ТБК-реактантів (набір фірми «ТБК-АГАТ»); стан антиоксидантної системи (АОС) – за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) (вільні SH-групи за реакцією з реактивом Елмана) [4].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм “Statistica7”, при рівні значущості $p \leq 0,05$ [8].

Отримані результати та їх обговорення

Результати дослідження антиальтеративної активності препаратів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Ефективність досліджуваних препаратів на моделі альтеративного запалення шкіри у щурів (n=6)

Група тварин	Площа виразок, мм^2	Антиальтеративна активність, %
Контрольна патологія (КП)	247,17±66,98	-
Мометазон+кераміди (МФ+К)	63,33±20,75**	74,4 [#]
Елоком	72,33±8,55**	70,7 [#]
Метилпреднізолон+кераміди (МПА+К)	57,66±12,01**	76,7 [#]
Адвантан	91,50±29,34**	63,0 [#]

Примітки: [#] - достовірність показника за кутовим перетворенням Фішера відносно КП; ** - достовірність по відношенню до КП ($p \leq 0,05$, критерій Мана-Вітні); n – кількість тварин у групі; МФ – мометазону фууроат, МПА – метилпреднізолону ацепонат, К – кераміди.

Спостереження за тваринами показали, що на 8-й день після відтворення альтеративного запалення у групах тварин розвивались виразкові дефекти, різні за розміром. Так, у групі тварин з контрольною патологією спостерігали найбільшу середню площу виразок $247,17 \text{ мм}^2$ (див. табл. 1).

У групах тварин, яких лікували кремом «Мометазон з керамідами» площа відкриття виразок була достовірно менша в 3,7 разу; кремом «Елоком» – в 3,4 разу; маззю «Метилпреднізолон з керамідами» – в

4,3 разу; маззю «Адвантан» – в 2,7 разу в порівнянні з контрольною патологією, відповідно. Порівняння ефективності препаратів показало, що при нанесенні крему «Мометазон з керамідами» площа виразок була менша у 1,1 рази в порівнянні з кремом «Елоком», а при нанесенні мазі «Метилпреднізолон з керамідами» – у 1,6 рази в порівнянні з маззю «Адвантан». Отже, розроблені препарати з ГКС та керамідами володіють здатністю пригнічувати розвиток альтеративного запалення та їх антиальтеративна дія була на рівні 74,4%-76,7%. Одним з позитивних показників створених кремів та мазей є те, що введення керамідів до ГКС не призвело до зменшення їх антиальтеративної дії.

Розвиток альтеративного запалення супроводжувався також змінами біохімічних показників (табл. 2), аналіз яких показав, що в групі тварин з контрольною патологією після утворення виразок у крові щурів достовірно зменшувався рівень ЗБ (у 1,4 рази) та збільшувався рівень креатиніну (у 2,0 рази) по відношенню до інтактних тварин. Такі зміни свідчать про рівень руйнування білкових компонентів тканин, що підтверджує перевагу катаболічних процесів над анаболічними [4]. Про інтенсивність запалення свідчить також достовірне підвищення показників ПОЛ (ТБК-реактантів у 2,0 рази) та виснаження АОС (рівень ВГ знизився у 1,5 рази).

Таблиця 2

Біохімічні показники у крові щурів з асептичним запаленням шкіри, (n=6)

Група	ЗБ (С, г/л)	Креатинін (С, мкмоль/л)	ТБК-Р (С, мкмоль/л)	ВГ (С, мкмоль/л)
Інтакт	73,70±3,12	55,11±3,86	2,08±0,07	3,40±0,16
КП	51,11±1,76*	111,34±9,01*	4,15±0,23*	2,28±0,05*
Елоком	69,91±2,70**	66,92±5,18**	2,74±0,13*/**	2,97±0,08**
МФ+К	60,46±4,64*	82,66±4,83*/**	2,77±0,20*/**	2,83±0,08*/**
Адвантан	70,37±1,76**	61,86±4,24**	2,58±0,12*/**	2,88±0,14*/**
МПА+К	63,89±0,99*/**	81,54±7,86*/**	2,71±0,16*/**	2,81±0,11*/**

Примітки: * – достовірно по відношенню до інтактних тварин ($p \leq 0,05$, критерій Мана-Вітні); ** – достовірно по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$); n – кількість тварин у групі; МФ – мометазону фууроат, МПА – метилпреднізолону ацепонат, К – кераміди.

В групах тварин, яких лікували препаратами, спостерігали нормалізацію біохімічних показників, що підтверджує зменшення розвитку асептичного запалення та процесу виразкоутворення на шкірі тварин. Так, рівень ЗБ достовірно підвищився при нанесен-

ні крему «Мометазон з керамідами» та мазі «Метилпреднізолон з керамідами» – у 1,1 рази та 1,2 рази, відповідно, крему «Елоком» та мазі «Адвантан» – у 1,4 рази по відношенню до контрольної патології. Також спостерігали достовірне зниження рівня креатиніну при лікуванні маззю «Метилпреднізолон з керамідами» та кремом «Мометазон з керамідами» у 1,4 рази, кремом «Елоком» у 1,7 рази та маззю «Адвантан» у 1,8 рази у порівнянні з контрольною патологією. Збільшення рівня ЗБ та зменшення рівня креатиніну свідчить про підвищення переваги анаболічних процесів над катаболічними.

Про зменшення патологічного процесу свідчить також нормалізація показників ПОЛ та стану АОС (табл. 2). Так, рівень ТБК-реактантів достовірно знизився під дією кремів «Мометазон з керамідами», «Елоком» та мазі «Адвантан» у 1,5 рази, а під дією мазі «Метилпреднізолон з керамідами» – у 1,6 рази, по відношенню до контрольної патології. При нанесенні кремом «Мометазон з керамідами» та маззю «Метилпреднізолон з керамідами» рівень ВГ достовірно підвищився у 1,2 рази, кремом «Елоком» та маззю «Адвантан» – у 1,3 рази, по відношенню до контрольної патології.

Аналіз результатів біохімічних досліджень показав, що найбільша нормалізація системних показників спостерігалася при нанесенні крему «Елоком» та мазі «Адвантан». Цей факт свідчить про те, що ГКС можуть потрапляти до системного кровообігу і підвищувати ризик виникнення їх системних побічних реакцій. При застосуванні препаратів з ГКС та керамідами також відмічалась нормалізація біохімічних показників, але інтактних значень вони не набули. Це свідчить про незначний вплив топікальних засобів на системні показники крові у щурів при розвитку патології. Отже, за рахунок введення керамідів, які діють у поверхневих шарах шкіри та здатні концентрувати діючу речовину в епідермісі, зменшилось надходження ГКС до кровообігу та ризик виникнення їх ПД.

Таким чином, на моделі асептичного запалення шкіри у щурів за результатами планіметричних та біохімічних показників можна зробити висновок, що крем «Мометазон з керамідами» та мазь «Метилпреднізолон з керамідами» здатні зменшувати виразкоутворення на шкірі (антиальтеративна дія склала 74,4% та 76,7%, відповідно) та сприяють нормалізації маркерів запалення у крові. За вираженістю місцевої дії препарати ГКС з керамідами дещо перевищували препарати порівняння крем «Елоком» та мазь «Адвантан», за

системною дією розроблені препарати поступалися препаратам порівняння, що свідчить про зниження потрапляння ГКС в комбінації з керамідами до системного кровообігу та зменшують їх токсичність.

Висновки

1. На моделі асептичного запалення шкіри у щурів встановлено, що крем «Мометазон з керамідами» та мазь «Метилпреднізолон з керамідами» володіють антиальтеративною дією на рівні 74,4% та 76,7%, відповідно, та їх місцева терапія дещо перевищувала ефективність референс-препаратів – крем «Елоком» (70,7%) та мазь «Адвантан» (63,0%).

2. Встановлено, що крем «Мометазон з керамідами» та мазь «Метилпреднізолон з керамідами» в меншій мірі змінюють системні показники крові, що зменшує ризик виникнення системних побічних реакцій ГКС та підвищує безпеку місцевого лікування гормональними препаратами.

3. Отже, перспективним є подальше вивчення запропонованих комбінацій ГКС з керамідами з метою клінічного впровадження їх в дерматологію.

Література

1. Белоусова Т.А. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Вест.дерматол. и венерол. – 2010. – № 6. – С. 93-100.
2. Воспаление: этиология, патогенез, патогенетическое обоснование принципов терапии: учебно-методический комплекс по дисциплине «Общая патология», «Патология» / Под ред. Н.П. Чесноковой. – Саратов: СМУ, 2008. – 120 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова. – Київ, 2001 – С. 296-297.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 889 с.
5. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.И. Коваленко, А.П. Викторова. – Київ: Морион, 2009. – 2270 с.
6. Короткий Н.Г. Современная наружная и физиотерапия дерматозов / Н.Г. Короткий, А.В. Таганов, А.А. Тихомиров. – М: Экзамен, 2007. – 703 с.
7. Туляков В.У. Антиальтеративна та антипроліферативна активність комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом / В.У. Туляков // Клін. фармація. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 68-70.
8. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – [3-е изд.]. – М.: Бинном-Пресс, 2007. – 512 с.

9. *Ceramides and barrier function in healthy skin* / J. Mutanu Jungersted, L.I. Hellgren, J.K. Høgh, T. Drachmann [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* - 2010. - Vol.4, № 90. - P. 350-353.

10. *Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis* / T. Bieber, K. Vick, R. Folster-Holst [et al.] // *Allergy.* - 2007. - Vol. 62, № 2. - P. 184-189.

11. *Gradman J. Suppressing effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children* / J. Gradman, O.D. Wolthers // *Acta Paediatr.* - 2007. - Vol. 8, № 96. - P.1233-1240.

12. *Proksch E. The management of dry skin with topical emollients - recent perspectives* / E. Proksch, J.M. Lachapelle // *J. Dtsch. Derm. Ges.* - 2005. - Vol.3, № 10. - P. 768-774.

13. *Proksch E. The skin: an indispensable barrier* / E. Proksch, J.M.Brandner, J.M. Jensen // *Exp. Dermatol.* - 2008. - Vol. 17, № 12. - P. 1063-1072.

14. *Ruzjcka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders - a clinical update* / T. Ruzjcka // *Int. J. Clin. Pract.* - 2006. - Vol. 60, № 1. - P. 85-92.

Резюме

Бутко Я.О. Дослідження лікувальної дії препаратів з глюкокортикостероїдами та керамідами в умовах альтеративного запалення.

Проведено вивчення антиальтеративної дії крему «Мометазон з керамідами» та мазі «Метилпреднізолон з керамідами» на моделі асептичного запалення шкіри у щурів. Результати дослідження показали, що розроблені препарати достовірно зменшують площу відкриття виразок у порівнянні з контрольною патологією та рівень антиальтеративної дії крему «Мометазон з керамідами» та мазі «Метилпреднізолон з керамідами» склав 74,4% та 76,7%, відповідно. При застосуванні препаратів з ГКС та керамідами відмічалась нормалізація системних показників крові у щурів, але інтактних значень вони не набули, що свідчить про зменшення потрапляння ГКС до кровообігу та зменшення ризику виникнення системних побічних реакцій ГКС. Отже, перспективним є подальше вивчення запропонованих комбінацій ГКС з керамідами з метою клінічного впровадження їх в дерматологію.

Ключові слова: глюкокортикостероїди, кераміди, запалення, побічні реакції.

Резюме

Бутко Я.А. Исследование лечебного действия препаратов с глюкокортикостероидами и керамидами в условиях альтеративного воспаления.

Проведено изучение антиальтеративного действия крема «Мометазон с керамидами» и мази «Метилпреднизолон с керамидами» на модели асептического воспаления кожи у крыс. Результаты исследования показали, что разработанные препараты достоверно уменьшают площадь вскрытия язв по

сравнению с контрольной патологией и уровень антиальтеративного действия крема «Мометазон с керамидами» и мази «Метилпреднизолон с керамидами» составил 74,4% и 76,7%, соответственно. При применении препаратов с ГКС и керамидами отмечалась нормализация системных показателей крови у крыс, однако интактных значений они не приобрели, что свидетельствует о снижении всасывания ГКС в кровотоки и уменьшении риска возникновения системных побочных реакций ГКС. Следовательно, перспективным является дальнейшее изучение предложенных комбинаций ГКС с керамидами с целью клинического внедрения их в дерматологию.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, керамиды, воспаление, побочные реакции.

Summary

Butko Y. *The research of therapeutic effect of the drugs with corticosteroids and ceramides in the conditions of an alterative inflammation.*

The study of antialterative action of cream "Mometasone with ceramides" and ointment "Methylprednisolone with ceramides" on the model of aseptic inflammation of skin of rats was conducted. The results of research showed that the developed drugs significantly reduce the area of open ulcers in comparison with control pathology and level of antialterative effect of the cream "Mometasone with ceramides" and ointment "Methylprednisolone with ceramides" made up 74.4% and 76.7%, respectively. At application of drugs with corticosteroids and ceramides normalization of systemic blood parameters of rats was observed, 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. Therefore, further studying of the offered combinations of GKS with ceramides for the purpose of their clinical introduction in dermatology is perspective.

Key words: steroids, ceramides, inflammation, side effects.

Рецензент: д.мед.н., проф. Н.В. Бездітко