



Топические глюкокортикостероиды в терапии псориаза

Н.В. ГАЛИЕВА¹, д.м.н., проф. Е.В. ДВОРЯНКОВА¹,
д.м.н. А.Л. ПИРУЗЯН², д.м.н., проф. И.М. КОРСУНСКАЯ²

В работе приводятся результаты терапии 26 пациентов с обострением вульгарного псориаза при последовательном назначении препаратов Кутивейт и Дермовеит. По результатам исследования значительное улучшение появилось уже на 10-й день лечения Кутивейтом у 19 пациентов. Дальнейшее применение Дермовеита на протяжении 14 дней привело к полному разрешению высыпаний у всех больных.

Несмотря на то что псориаз известен с давних времен и в настоящее время существует множество методик системной и местной терапии заболевания, при обострении псориаза ведущее значение имеет применение топических препаратов, среди которых особое место занимают глюкокортикостероиды (ГКС) для наружного использования.

Препараты данной группы обладают активным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным и противоаллергическим действием [1]. Однако при назначении ГКС необходимо помнить, что нерациональное их применение, особенно препаратов, относящихся к группе «очень сильных кортикостероидов» (I класс по классификации Американской академии дерматологов, 2006), сопровождается повышенным риском развития системных и местных побочных эффектов. К местным побочным эффектам относятся атрофия кожи, стрии, эрите-

ма и телеангиэктазии, гипертрихоз, угревая сыпь, периоральный дерматит, замедление заживления ран, инфекционные осложнения и др. [2]. Развитие нежелательных явлений обусловлено торможением пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, подавлением пролиферативной активности кератиноцитов и лимфоцитов. Нерациональное применение кортикостероидов в наружной терапии дерматозов может привести к нарушению дифференцировки кератиноцитов, повысить активность протеолитических ферментов рогового слоя, что может способствовать его истончению и привести к нарушению барьерной функции эпидермиса. При длительном использовании кортикостероидов на обширных участках кожи могут развиваться системные осложнения: угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, синдром Иценко – Кушинга, стероидный диабет, катаракта, глаукома, артериальная гипертензия [3, 4]. Развитие системных ослож-

нений связано с попаданием кортикостероида в кровяное русло и зависит от системной абсорбции препарата, способности связываться с транспортными белками, биодоступности и скорости метаболизма [5]. В связи с этим перед врачом-дерматологом стоит задача – подобрать адекватное наружное средство, которое в конкретной клинической ситуации при рекомендуемом в инструкции режиме дозирования будет обладать высокой эффективностью в сочетании с благоприятным профилем переносимости.

В настоящее время существует ряд глюкокортикостероидов для местного применения, позволяющих получить выраженный клинический эффект при минимальных побочных реакциях, например, Кутивейт (флутиказона пропионат) и Дермовеит (клобетазола пропионат). Высокая активность данных препаратов обусловлена структурой их молекул. Сила топического стероида определяется его способностью оказывать вазоконстрикторное действие, что положено в основу Европейской и Американской классификаций. По способности вызывать сосудосуживающий эффект клобетазола пропионат в 1800 раз превосходит гидрокортизон [6], а флутиказона пропионат в 10 раз превосходит по активности триамцинолона ацетонид и флуоцинолона ацетонид, а также в 3 раза более активен, чем



беклометазон-17-дипропионат [7]. При этом, как показывают проведенные исследования, Кутивейт и Дермовейт обладают низкой способностью к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и незначительным атрофогенным действием. Так, при оценке с помощью А-метода ультразвукового сканирования у 40 здоровых добровольцев 0,05% крем Кутивейт вызвал истончение кожи лишь на 3% по сравнению с исходным уровнем. Этот эффект исчезал спустя 2–3 недели после окончания курса применения [8]. Аналогичное исследование применения Дермовейта 2 раза в день на протяжении 28 дней также показало истончение кожных покровов, но через 28 дней (4 недели) толщина кожи вернулась к нормальным показателям [9]. При применении клобетазола один раз в сутки в течение 3 дней на здоровой коже добровольцев видимых клинических отклонений и изменения трансэпидермальной потери жидкости не отмечалось [10].

Многочисленные зарубежные исследования показали эффективность данных лекарственных средств при псориазе. В проведенном F.G. Nurnberger рандомизированном двойном слепом многоцентровом сравнительном исследовании эффективности 0,005% мази флутиказона пропионата и 0,1% мази гидрокортизона бутирата с применением 2 раза в день участвовали 115 мужчин и женщин со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Большинство пациентов имели длительный анамнез заболева-

ния, площадь поражения псориазическими высыпаниями составила в среднем 17% поверхности кожи. Проводимое ранее лечение было малорезультативным. В ходе исследования было отмечено, что флутиказона пропионат в зоне воспаления оказывал более быстрое действие по сравнению с 0,1% мазью гидрокортизона бутирата. После 7 дней терапии активно регрессировало шелушение и инфильтрация псориазических бляшек, а к 14-му дню исчезла эритема. Улучшение, значительное улучшение и полный регресс высыпаний был достигнут у 72% пациентов в группе, применявшей 0,005% мазь флутиказона пропионата, по сравнению с 68% пациентами, использовавшими 0,1% мазь гидрокортизона бутирата [11].

Сравнение эффективности 0,005% мази флутиказона пропионата с сильным глюкокортикостероидом бетаметазоном-17,21-дипропионатом в виде 0,05% мази не выявило значительных различий в эффективности и переносимости препаратов в лечении больных псориазом. При этом применение флутиказона пропионата характеризовалось более низкой частотой развития локальных и системных побочных эффектов в процессе терапии стероидочувствительных дерматозов, особенно имеющих рецидивирующее течение, таких как псориаз. Также при использовании флутиказона пропионата отмечался низкий риск развития нежелательных эффектов в наиболее чувствительных участках кожи – в области лица и кожных складок. В остром периоде псориаза 0,005% мазь флу-

В настоящее время существует ряд глюкокортикостероидов для местного применения, позволяющих получить выраженный клинический эффект при минимальных побочных реакциях, например, Кутивейт (флутиказона пропионат) и Дермовейт (клобетазола пропионат).

тиказона пропионата наносили дважды в день в течение 2 недель. Затем в течение 8 недель проводилась поддерживающая терапия с использованием препарата 1 раз в день. У большинства пациентов сохранялась ремиссия продолжительностью более 71 дня. Ни у одного больного не было выявлено признаков атрофии кожи и телеангиэктазий. Частота рецидивов в области лица и складок была низкой, значительно ниже, чем на других участках тела [12, 13].

Клобетазола пропионат, несмотря на то что он используется с 1973 г., до сих пор остается препаратом выбора для местной терапии псориаза в США. При лечении псориаза он значительно превосходит по эффективности топические кортикостероиды II и III класса (по Американской классификации). Сравнительное исследование эффективности крема клобетазола пропионата и крема хальцинонида показало, что через 2 недели лечения в группе пациентов, пользовавшихся кремом клобетазола пропионата, кожные высыпания регрессировали на 75% у 42,9% больных, тогда как в группе пациентов, применявших хальцинонид крем (II класс), такой эффект был отмечен только у 15,8% ($p < 0,001$). Через 2 недели после окончания терапии у 62,9% пациентов, получавших крем хальцинонида, возникли рецидивы, в то время как среди больных, использовавших крем клобетазола пропионата, – лишь у 3,2% пациентов [14].

В двухнедельном исследовании L. Gir и A. Hamfelt изучали эффективность клобетазола пропионата и бетаметазона дипропионата

По способности вызывать сосудосуживающий эффект клобетазола пропионат в 1800 раз превосходит гидрокортизон [6], а флутиказона пропионат в 10 раз превосходит по активности триамцинолона ацетонид и флуоцинолона ацетонид, а также в 3 раза более активен, чем беклометазон-17-дипропионат.



Фото 1. До лечения



Фото 2. После лечения Кутивейтом

в виде мази. При нанесении препаратов 2 раза в день они отмечали сопоставимую эффективность исследованных средств [15]. В другом исследовании через 14 дней применения клобетазола пропионата и бетаметазона дипропионата улучшение более чем на 75% было зарегистрировано у 70% и 50% больных соответственно ($p < 0,001$). У пациентов, применявших клобетазола пропионат, наблюдался более стойкий терапевтический эффект. Рецидивы при одинаковых сроках наблюдения возникли у 41 из 72 пациентов группы бетаметазона дипропионата и только у 7 из 72 пациентов группы клобетазола пропионата [16]. Ретроспективное 15-летнее исследование, проведенное в Италии, с участием 666 пациентов с псориазом показало высокую эффектив-

ность использования клобетазола пропионата в сочетании со средствами, уменьшающими сухость кожи (эмоллиентами) [17]. Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов в возрасте от 21 до 58 лет с диагнозом «обострение вульгарного псориаза». Длительность заболевания варьировала от 1 года до 15 лет, количество обострений – 2–3 раза в год. Ранее в период обострения местно применялись в основном триамцинолон или флуоцинолон. У большинства наблюдаемых пациентов обострение началось за 2–3 недели до госпитализации. При поступлении у них отмечались псориазные высыпания, расположенные на верхних и нижних конечностях и туловище, представленные насыщенно-красными папулами, покрытыми чешуйками беловатого цвета и частично сливавшимися в бляшки (индекс PASI от 6,8 до 10,5). Все пациенты получали системную дезинтоксикационную терапию и гепатопротекторы. Местно на очаги наносили Кутивейт 2 раза в день в течение 10–14 дней. На ночь – 1% салициловый вазелин. Благодаря ярко выраженному противовоспалительному действию Кутивейта к 10-му дню у 19 больных высыпания значительно уплостились, уменьшилось шелушение (фото 1, 2), у остальных

пациентов (7 человек) это произошло к 14-му дню. Затем переходили к однократному местному применению Дермовейта 1 раз в день в течение 14 дней. Такой подход позволил уменьшить количество используемых кортикостероидных препаратов, так как Дермовейт оказывает выраженный клинический эффект при однократном использовании. Для уменьшения сухости кожных покровов применялся Физиогель крем, что привело к полному разрешению высыпаний (с остаточными явлениями небольшой пигментации). Пациентам были рекомендованы для дальнейшего ухода за кожей увлажняющие средства, в частности крем Физиогель. Каких-либо побочных эффектов при применении сильных кортикостероидов Кутивейта и Дермовейта, по нашим наблюдениям, не было выявлено. При опросе пациенты отмечали, что разрешение высыпаний наступало в более короткие сроки, чем на фоне ранее применявшихся топических стероидных средств. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность сильных топических кортикостероидов Дермовейта и Кутивейта в сочетании с базовым уходом увлажняющими средствами при лечении псориаза. ●

Литература
→ С. 60

Как показывают проведенные исследования, Кутивейт и Дермовейт обладают низкой способностью к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и незначительным атрофогенным действием.



Литература

- ранней диагностики и профилактики онкогенеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
3. *Киселев В.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп, 2004.
 4. *Allen A.L., Siegfried E.C.* What's new in human papillomavirus infection // *Curr. Opin. Pediatr.* 2000. Vol. 12. P. 365–369.
 5. *Benton C., Shahidullah H., Hunter J.A.A.* Human papillomavirus in the immunosuppressed // *Papillomavirus Rep.* 1992. Vol. 1. P. 23–26.
 6. *Berman B., Ramires C.C.* Anogenital warts // *Treatment of Skin Disease. Comprehensive therapeutic strategies* / Ed. by M.G. Leibold et al. Mosby, 2006. P. 47–49.
 7. *Greenfield I., Cutill S.* Antivirals // *Human papillomavirus. Clinical and scientific advances* / Ed. by J.C. Sterling & S.K. Tyring-London Arnold, 2001. P. 1120–1130.
 8. *Kirnbauer R., Lenz P., Okun M.M.* Human papillomavirus // *Dermatology* / Ed. by J.L. Bologna et al. Edinburgh: Mosby, 2002. P. 1217–1234.
 9. *Koutsky L.A., Kiviar N.B.* Genital human papillomavirus // *Sexual Transmitted Diseases* / Ed. by K.K. Holmes et al. New York: Mc.Growhill, 1999. P. 347–360.
 10. *Munoz N.* Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence // *J. Clin. Virol.* 2000. Vol. 19. P. 1–90.
 11. *Palefski J.M.* Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection // *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* 1999. Vol. 21. P. 42–48.
 12. *Tagami H.* Regression phenomenon of numerous Hat wars – An experiment on the nature of tumor immunity in man // *Int. J. Dermatol.* 1983. Vol. 22. P. 570–571.
 13. *Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al.* External genital warts: diagnosis, treatment? And prevention // *Clin. Inf. Dis.* 2002. Vol. 35. P. 210–224.
 14. *Zur Hauzen H.* Papillomavirus infection – a major cause of human cancer // *Byochem. Biophys. Acta.* 1996. Vol. 1288. P. F55–F78.
 3. *Sterry W., Paus R., Burgdorf W.* *Dermatology.* Thieme clinical companions. Germany, 2006. P. 596–599.
 4. *Munro D.D.* The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic--pituitary--adrenal function after intensive use in in-patients // *Br. J. Dermatol.* 1976. Vol. 94. Suppl. 12. P. 67–76.
 5. *Aalto-Korte K., Turpeinen M.* Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 1995. Vol. 133. № 2. P. 259–263.
 6. *Jacobson C., Cornell R.C., Savin R.C.* A comparison of clobetasol propionate 0.05 percent ointment and an optimized betamethasone dipropionate 0.05 percent ointment in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1986. Vol. 37. № 3. P. 213–214, 216, 218–220.
 7. *Lee F.W., Nystrom D.D., Kooce W.* Comparison of the percutaneous absorption of fluticasone 17-propionate from cream and ointment formulation in rats // *Pharm. Res.* 1989. Vol. 6. Suppl. P. S106.
 8. *Tan C.Y., Marks R., Payne P.* Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning // *J. Invest. Dermatol.* 1981. Vol. 76. № 2. P. 126–128.
 9. *Josse G., Rouvrais C., Mas A., Haftek M., Delalleau A., Ferrag Y., Ossant F., George J., Lagarde J.M., Schmitt A.M.* A multitechnique evaluation of topical corticosteroid treatment // *Skin Res. Technol.* 2009. Vol. 15. № 1. P. 35–39.
 10. *Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q., Fowler A.J., Hachem J.P., Crumrine D., Ahn S.K., Brown B.E., Elias P.M., Feingold K.R.* Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. № 3. P. 456–464.
 11. *Nurnberger F.G.* A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1%, in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1996. Vol. 57. № 2. Suppl. P. 39–44.
 12. *Roberts D.T.* Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1996. Vol. 57. № 2. Suppl. P. 27–31.
 13. *Leibold M.G., Tan M.H., Meador S.L., Singer G.* Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% in patients with psoriasis of the face and intertriginous areas // *J Am Acad Dermatol.* 2001. Vol. 44. № 1. P. 77–82.
 14. *Bleeker J.* Double-blind comparison between two new topical corticosteroids, halcinonide 0.1 % and clobetasol propionate cream 0.05% // *Curr. Med. Res. Opin.* 1975. Vol. 3. № 4. P. 225–228.
 15. *Gip L., Hamfelt A.* Studies on the efficacy and adrenal effects of Diprolone ointment 0.05 percent and Dermovate ointment 0.05 percent in patients with psoriasis or other resistant dermatoses // *Cutis.* 1984. Vol. 33. № 2. P. 215–217, 220–222, 224.
 16. *Jacobson C., Cornell R.C., Savin R.C.* A comparison of clobetasol propionate 0.05 percent ointment and an optimized betamethasone dipropionate 0.05 percent ointment in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1986. Vol. 37. № 3. P. 213–214, 216, 218–220.
 17. *Zampetti A., Barone A., Antuzzi D., Amerio P, Tulli A., Feliciani C., Amerio P.* Topical preparations for the treatment of psoriasis: results of a retrospective study over 15 years // *J. Dermatolog. Treat.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 134–140.
- О. ДЖОРДЖИЕВА, Л.Ш. ТОГОЕВА, И.Г. ДИКОВИЦКАЯ, И.М. КОРСУНСКАЯ**
Лактофильтрум в комплексной терапии экземы
1. *Чистякова И.А.* Экзема // *Трудный пациент.* 2000. № 1. P. 26–30.
 2. *Williams H.C., Grindlay D.J.* What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. Disease prevention and treatment // *Clin. Exp. Dermatol.* 2009. Oct. 23.
 3. *Johannsen H., Prescott S.L.* Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. Vol. 39. № 12. P. 1801–1814.
 4. *Калужная Л.Д., Милорава Т.Т., Тукич Н.В.* Новый пребиотик в комплексной терапии атопического дерматита у детей. Применение метода энтеросорбции в практической медицине. М., 2008.
 5. *Молочков В.А., Караулов А.В., Николаева С.А.* Лактофильтрум как фактор повышения бактерицидной функции кожи // *Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии.* 2010. № 1. С. 32–34.
- Н.В. ГАЛИЕВА, Е.В. ДВОРЯНКОВА, А.Л. ПИРУЗЯН, И.М. КОРСУНСКАЯ**
Топические глюкокортикостероиды в терапии псориаза
1. *Sulzberger M.B., Witten V.H.* The effect of topically applied compound F in selected dermatoses // *J. Invest. Dermatol.* 1952. Vol. 19. № 2. P. 101–102.
 2. *Ahn S.K., Bak H.N., Park B.D., Kim Y.H., Youm J.K., Choi E.H., Hong S.P., Lee S.H.* Effects of a multilamellar emulsion on glucocorticoid-induced epidermal atrophy and barrier impairment // *J. Dermatol.* 2006. Vol. 33. № 2. P. 80–90.