

УДК 615:454.1:615.357:616-001.4:616.5

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.123>

Я. О. Бутко

Національний фармацевтичний університет

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ ІЗ МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТОМ АБО МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНУ АЦЕПОНАТОМ І КЕРАМІДАМИ НА ПЕРЕБІГ НЕСПЕЦИФІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ

Актуальність. Високий рівень захворюваності на дерматити серед населення України, збільшення чисельності тяжких клінічних форм та низький показник одужання створюють проблему лікування дерматитів, яка є однією з найактуальніших у дерматології.

Мета роботи. Оцінка впливу крему з мометазоном і керамідами та мазі з метилпреднізолоном і керамідами на перебіг неспецифічного дерматиту. Дослідження впливу препаратів на рівень білків гострої фази запалення та стан антиоксидантної системи.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на моделі скипидарного дерматиту у щурів. Ефективність лікування оцінювали за інтенсивністю ураження шкіри, рівнем білків гострої фази запалення (гаптоглобін, СРБ), а стан антиоксидантної системи (АОС) – за вмістом SH-груп.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що крем із мометазоном і керамідами і мазь із метилпреднізолоном і керамідами зменшують інтенсивність ураження шкіри (на 67,3 % та 78,5 %, відповідно), знижують рівень білків гострої фази запалення та нормалізують стан АОС. За виразністю лікувальної дії досліджувані препарати не поступаються препаратам порівняння.

Висновки. Перспективним є подальше фармакологічне вивчення препаратів із глюкокортикостероїдами і керамідами з метою впровадження в дерматологію.

Ключові слова: *глюкокортикостероїди; неспецифічний дерматит; білки гострої фази запалення*

Ya. Butko

Evaluation of medicines containing mometasone furoate or methylprednisolone aceponate with ceramides influence on the development of non-specific contact dermatitis

Topicality. High level of dermatitis diseases in the population of Ukrainian, increasing the number of severe clinical forms and low indicator of recovery make a problem of dermatitis therapy, which is the one of topical problems in dermatology.

Aim. the evaluation of medicines containing mometasone furoate or methylprednisolone aceponate with ceramides influence on the development of non-specific contact dermatitis. Medicines effect investigation were on the level of proteins of the inflammation acute phase and the antioxidant system state.

Materials and methods. Studies were conducted on a model non-specific contact dermatitis in rats. The effectiveness of the treatment was assessed by the intensity of skin lesions, by the level of proteins of the acute phase of inflammation (haptoglobin, CRP), and the state of the antioxidant system (AOS) – by the content of SH-groups.

Results and discussion. It was found that application of cream mometasone with ceramides and ointment methylprednisolone with ceramides reduces skin lesions (on 67.3 % and 78.5 %, respectively) and promotes normalization of antioxidant system. Therapeutic effectiveness of the study medicines were consistent with the comparator drug.

Conclusions. The further pharmacological study of the proposed combinations with glucocorticosteroids and ceramides is promising in dermatology.

Key words: *glucocorticosteroids; non-specific dermatitis; proteins of the acute phase of inflammation*

Я. А. Бутко

Оценка влияния препаратов с мометазона фууроатом или метилпреднизолона ацепонатом и керамидами на течение неспецифического контактного дерматита

Актуальность. Высокий уровень заболеваемости дерматитами среди населения Украины, увеличение численности тяжелых клинических форм и низкий показатель выздоровления создают проблему лечения дерматитов, которая является одной из самых актуальных в дерматологии.

Цель работы. Оценка воздействия крема с мометазоном и керамидами и мази с метилпреднизолоном и керамидами на ход неспецифического дерматита. Исследование влияния препаратов на уровень белков острой фазы воспаления и состояние антиоксидантной системы.

Материалы и методы. Исследования были проведены на модели скипидарного дерматита у крыс. Эффективность лечения оценивали по интенсивности поражения кожи, уровню белков острой фазы воспаления (гаптоглобин, СРБ), а состояние антиоксидантной системы (АОС) – по содержанию SH-групп.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что крем с мометазоном и керамидами и мазь с метилпреднизолоном и керамидами уменьшают интенсивность поражения кожи (на 67,3 % и 78,5 %, соответственно), снижают уровень белков острой фазы воспаления и нормализуют состояние АОС. По выразительности лечебного действия исследуемые препараты не уступают препаратам сравнения.

Выводы. Перспективным является дальнейшее фармакологическое изучение препаратов с глюкокортикостероидами и керамидами с целью внедрения в дерматологию.

Ключевые слова: *глюкокортикостероиды; неспецифический дерматит; белки острой фазы воспаления*

ВСТУП

В Україні за останні роки розповсюдженість уражень шкіри різної етіології зросла на 15 %, а контактного дерматиту – у 4,9 рази. Захворюваність на дерматит серед дітей у 2 рази перевищує захворюваність у дорослих [1].

У практичній медицині одним з найбільш розповсюджених методів лікування дерматитів шкіри є місцеве лікування. Перевага цього методу полягає у вибірковості та спрямованості фармакологічної дії.

За даними літератури ефективність місцевої терапії дерматитів великою мірою залежить від виду лікарської форми, що не лише визначає швидкість і ступінь проникнення діючої речовини [2]. Нині для лікування дерматитів активно використовують креми та мазі з ГКС, тому що крем має емульсійну основу, що, концентруючись у верхніх шарах епідермісу, дозволяє зменшувати гострі запальні процеси з вираженою ексудацією; мазь має жирову основу, що завдяки високому вмісту жирів чинить виражену пом'якшувальну дію, і її використовують при хронічних запальних процесах з вираженою сухістю шкіри [3].

Нове розуміння ролі шкірного бар'єру у хворих із дерматитами передбачає приділяти йому увагу і проводити лікувальні заходи, спрямовані на його відновлення [4]. Тому актуальним є створення препаратів із засобами, які відновлюють бар'єрні властивості шкіри (у т. ч. кераміди, жирні кислоти та ін.).

Враховуючи потребу сучасної дерматології в розширенні номенклатури препаратів для лікування дерматитів, зокрема місцевих засобів, колективом авторів був розроблений напрям удосконалення існуючих препаратів:

- створення комбінації на основі ефективних та безпечних ГКС мометазону фууроату та метилпреднізолону ацепонату (для лікування дерматитів) з вологоутримуючими речовинами керамідами у зв'язку з їх вираженою біологічною активністю і практичною нешкідливістю;
- створення препаратів у вигляді кремів на гідрофільній основі (I типу)/або на гідрофобній основі мазі, що більш зручні при нанесенні та чинять менш виражену системну побічну дію.

Метою роботи стала оцінка впливу препаратів із мометазону фууроатом або метилпреднізолону ацепонатом і керамідами на перебіг неспецифічного контактного дерматиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами досліджень стали крем із мометазоном і керамідами та мазь із метилпреднізолоном і керамідами, які розроблені проф. М. О. Ляпуновим. Препаратами порівняння були крем «Елоком» (містить мометазону фууроат, виробник «Шеринг Плау», Бельгія) та мазь «Адвантан» (містить метилпреднізолону ацепонат, виробник «Шеринг АГ», Німеччина).

Неспецифічний дерматит відтворювали на щурах масою 200-240 г шляхом щоденного нанесення на шкіру 3-х крапель скипидару на протязі 10-ти днів [5]. Потім лікували впродовж 5 днів. У досліді було 42 тварини, які були поділені на 7 груп: 1-а група – інтактні тварини; 2-а – пік патології (до лікування); 3-а – контрольна патологія (КП), тварин, яких не лікували; 4-а – тварини, яким на uszkodжену ділянку шкіри наносили крем «Мометазон з керамідами»; 5-а – крем «Елоком»; 6-а – мазь «Метилпреднізолон з керамідами»; 7-а – мазь «Адвантан». Інтенсивність ураження шкіри оцінювали в балах: 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 складки (ТШС) за допомогою штангенциркуля (мм).

Альтерація є пусковим механізмом будь-якого запалення незалежно від етіологічного чинника. В результаті вивільняються медіатори біохімічної фази альтерації (у т. ч. білків гострої фази запалення), активуються процеси ПОЛ та змінюється стан антиоксидантної системи (АОС) [6].

Тому ефективність лікування оцінювали за біохімічними показниками: рівень СРБ (за допомогою тест-системи фірми «Укрмедсервіс», Україна), гаптоглобіну (за допомогою набору реактивів фірми «Sentinel» (Італія), вміст SH-груп (визначали методом, який ґрунтується на застосуванні в реакції тіосульфідного обміну специфічного тіолового реагенту – 5,5 дитіобіснітробензойної кислоти (ДТНБ – реактив Елмана) [7].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 6» при рівні значущості $p \leq 0,05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Неспецифічний дерматит є результатом безпосередньої дії на шкіру подразників фізичної чи хімічної природи. Скипидар є продуктом переробки смоли дерев хвойних порід, тому при його тривалому нанесенні на шкіру виникає ураження шкіри (подразнення, гіперемія) з подальшим розвитком неспецифічного дерматиту. В наших дослідях інтенсивність ураження шкіри склала в середньому 3,1 бали (табл. 1), що клінічно виявлялося гіперемією, виразкоутворенням на шкірі, вираженим набряком тканин.

На 5-й день спостережень після моделювання дерматиту в групі КП у тварин на шкірі ще спостерігали виражене запалення – виразки з геморагіями, набряк і гіперемію. Інтенсивність ураження шкіри була оцінена у 3 бали. У тварин, яких лікували, відмічалось поліпшення стану шкіри. Після лікування спостерігалось відновлення нормального вигляду шкіри, зменшення гіперемії та набряку. Ураження шкіри при лі-

Таблиця 1

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПОКАЗНИКИ КОНТАКТНОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ЩУРІВ, Q₅₀ (Q₂₅-Q₇₅), n = 6

| Показники | Дні дослідження | Групи дослідження | | | | |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | КП | Крем МФ + К | Крем «Елоком» | Мазь МПА + К | Мазь «Адвантан» |
| Інтенсивність ураження, бали | 10-й день (до лікування) | 3,5 (3,5÷3,5) | 2,3 (2 ÷ 3,3) | 3 (2,6 ÷ 3,4) | 3,5 (3,1÷3,9) | 3,25 (3 ÷ 3,5) |
| | 15-й день (після лікування) | 3 (3 ÷ 3)** | 0,75 (0,5 ÷ 1)**/** | 0,75 (0,5 ÷ 1)**/** | 0,75 (0,5 ÷ 1)**/** | 0,5 (0,5 ÷ 0,5)**/** |
| ΔТШС, мм | 10-й день (до лікування) | 3,74 ± 0,35 | 3,09 ± 0,48 | 3,39 ± 0,51 | 3,77 ± 0,20 | 4,06 ± 0,15 |
| | 15-й день (після лікування) | 2,16 ± 0,29** | 0,65 ± 0,06**/** | 0,61 ± 0,13**/** | 0,55 ± 0,10**/** | 0,33 ± 0,05**/** |

Примітки: * – достовірно по відношенню до вихідних даних, $p < 0,05$; ** – достовірно по відношенню до лікування (під патологію), $p < 0,05$; *** – достовірно по відношенню до групи контрольної патології (КП), $p < 0,05$; ΔТШС – приріст товщини шкірної складки, МФ – мометазону фураат, МПА – метилпреднізолону ацепонат, К – кераміди; ПЗА – протизапальна активність, %; n – кількість тварин у групі.

куванні кремами мометазон із керамідами достовірно зменшилось у 3,1 рази, «Елоком» – у 4 рази; мазями метилпреднізолон з керамідами – у 4,6 рази та «Адвантан» у 6,5 рази порівняно з групою КП.

Про розвиток запалення на шкірі та набряк підшкірної клітковини свідчить збільшення товщини шкірної складки, яка до лікування в досліджуваних групах збільшилась на 3,09-4,06 мм (табл. 1). Після лікування кремами мометазон із керамідами товщина шкірної складки зменшилась у 4,7 рази, а «Елоком» – у 5,6 рази; мазями метилпреднізолон із керамідами – у 6,9 рази і «Адвантан» – у 12,3 рази порівняно з показниками до лікування та були достовірно нижчими, ніж у групі КП.

В основі запальної відповіді лежать міжклітинні взаємодії, опосередковані різними медіаторами, в т. ч. білками гострої фази запалення (СРБ, гаптоглобін), що підтверджено нашими дослідженнями (табл. 2). Встановлено, що розвиток запального процесу у тварин супроводжувався достовірним підвищенням рівня СРБ у 76,8 рази порівняно з групою ІК. Після лікування рівень СРБ достовірно знизився у лікованих тварин, але інтактних значень не набув. При лікуванні кремами мометазон із керамідами рівень СРБ знизився в 1,9 рази, «Елоком» – в 1,6 рази та мазями метилпреднізолон із керамідами – в 2,6 рази і «Адвантан» – у 3,2 рази порівняно з групою КП.

Рівень гаптоглобіну достовірно підвищився у 4,7 рази після моделювання патології порівняно з групою ІК. Після лікування кремами мометазон із керамідами рівень гаптоглобіну знизився в 1,4 рази, «Елоком» – в 1,3 рази та мазями метилпреднізолон із керамідами – в 1,6 рази і «Адвантан» – в 1,7 рази порівняно з групою КП. Слід зазначити, що у групі тварин, яких лікували мазью «Адвантан», рівень гаптоглобіну набув інтактних значень.

Про вираженість запальних процесів свідчать також зміни стану АОС. Після моделювання патології

Таблиця 2

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ЩУРІВ НА МОДЕЛІ НЕАЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ, n = 6

| Групи дослідження | Гаптоглобін, г/л | СРБ, мг/л | SH-групи, ммоль/л |
|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
| ІК | 0,64 ± 0,01 | 0,32 ± 0,019 | 14,35 ± 0,81 |
| ПП | 3,00 ± 0,38* | 24,58 ± 0,95* | 24,99 ± 2,18* |
| КП | 1,17 ± 0,14* | 13,54 ± 0,48** | 22,04 ± 1,63* |
| Крем МФ+К | 0,85 ± 0,06** | 6,95 ± 0,35**/** | 17,48 ± 1,06** |
| Крем «Елоком» | 0,90 ± 0,08** | 8,33 ± 0,25**/** | 18,62 ± 1,02* |
| Мазь МПА+К | 0,73 ± 0,04**/** | 5,16 ± 0,21**/** | 16,99 ± 1,08**/** |
| Мазь «Адвантан» | 0,68 ± 0,02**/** | 4,23 ± 0,24**/** | 16,00 ± 0,84**/** |

Примітки: * – достовірно по відношенню до інтактних тварин, $p < 0,05$; ** – достовірно по відношенню до піку патології, $p < 0,05$; *** – достовірно по відношенню до групи контрольної патології, $p < 0,05$; ІК – інтактний контроль, ПП – пік патології (10-й день дослідження), КП – контрольна патологія, МФ – мометазону фураат, МПА – метилпреднізолону ацепонат, К – кераміди; n – кількість тварин у групі.

спостерігали достовірне підвищення вмісту SH-груп – у 1,7 рази порівняно з групою ІК (табл. 2). Після лікування рівень SH-груп знизився під впливом кремів мометазон із керамідами в 1,4 рази, «Елоком» – в 1,3 рази та мазей метилпреднізолон із керамідами – в 1,5 рази і «Адвантан» – в 1,6 рази порівняно з групою КП.

Слід зазначити, що найчастіше достовірну нормалізацію показників у крові по відношенню до КП на даній моделі спостерігали при лікуванні маззю «Адвантан». Це може свідчить про те, що ГКС у вигляді мазі можуть потрапляти до системного кровообігу і підвищувати ризик виникнення системних негативних ефектів. При лікуванні препаратами з ГКС і керамідами відмічалась нормалізація біохімічних показників, але інтактних значень вони не набули, що свідчить про незначний вплив засобів ГКС з керамідами на системні показники крові у щурів при розвитку патології.

Отже, за результатами клінічних та біохімічних досліджень можна зробити висновок, що крем з мометазоном і керамідами і мазь з метилпреднізолоном і керамідами володіють протизапальною дією

та пригнічують запалення і нормалізують стан АОС, що підтверджує ефективність лікування.

ВИСНОВКИ

На моделі неспецифічного контактного дерматиту у щурів встановлено, що крем із мометазону і керамідами та мазь із метилпреднізолоном і керамідами володіють протизапальною дією та достовірно зменшують інтенсивність ураження шкіри на 67,3 % та 78,5 %, відповідно, а їх місцева терапія була на рівні референс-препаратів крему «Елоком» (75 %) та мазі «Адвантан» (84,6 %). Ефективність лікування підтверджена біохімічними дослідженнями, а саме зниженням рівня білків гострої фази запалення та нормалізацією стану АОС. Відмічено, що крем та мазь з ГКС та керамідами в меншій мірі впливають на системні показники у тварин та зменшують ризик виникнення системної дії ГКС, що підвищує безпеку локальної гормонотерапії.

Отже, актуальним є подальше вивчення препаратів із ГКС і керамідами з метою застосування їх у дерматології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Біловол, А. М. Етіопатогенетичні фактори розвитку псоріазу / А. М. Біловол // Дерматол. та венерол. – 2012. – № 4 (58). – С. 5–8.
2. Белоусова, Т. А. Наружные глюкокортикостероидные препараты : критерии выбора с позиции эффективности и безопасности / Т. А. Белоусова, М. В. Горякина // Вестник дерматол. и венерол. – 2010. – № 6. – С. 93–100.
3. Болотная, Л. А. Базовая наружная терапия и уход за кожей больных с атопическим дерматитом / Л. А. Болотная // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2011. – № 2 (41). – С. 52–55.
4. Pacha, O. Treating atopic dermatitis : safety, efficacy and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam / O. Pacha, A. A. Hebert // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. – 2012. – 39 p. doi: 10.2147/ccid.s23269
5. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рек. ДЕЦ МОЗ України / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – К. : ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 52 с.
6. Запалення шкіри : монографія / за ред. В. А. Бочарова та ін. – Запоріжжя : Просвіта, 2011. – 280 с.
7. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 889 с.
8. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

REFERENCES

1. Bilovol, A. M. (2012). *Dermatolohiia ta venerolohiia*, 4 (58), 5–8.
2. Belousova, T. A., Goriakina, M. V. (2010). *Vestnik dermatologii i venerologii*, 6, 93–100.
3. Bolotnaia, L. A. (2011). *Ukrainskii zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 2 (41), 52–55.
4. Hebert, A., Pacha, O. (2012). Treating atopic dermatitis: safety, efficacy, and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 39. doi: 10.2147/ccid.s23269
5. Iakovleva, L. V., Tkachova, O. V., Butko, Ya. O., Larianovska, Yu. B. (2013). *Eksperimentalne vyvchennia novykh preparativ dlia mistsevoho likuvannia ran*. Kyiv: CES of the Ministry of Health of Ukraine, 52.
6. Bocharov, V. A. et al. (2011). *Zapalennia shkiry*. Zaporizhzhia: Prosvita, 280.
7. Kamysnikov, V. S. (2009). *Spravochnik po kliniko-biokhimeskim issledovaniim i laboratornoi diagnostike*. Moscow: Medical press–inform, 889.
8. Halafian, A. A. (2007). *STATISTICA 6. Statisticheskii analiz dannykh, 3 izd.* Moscow: Binom–Press, 512.

Відомості про авторів:

Бутко Я. О., д-р фарм. наук, доцент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: yaroslavabutko79@mail.ru. orcid – <http://orcid.org/0000-0001-6019-6330>

Information about authors:

Butko Ya., Doctor of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the department of pharmacology, National University of Pharmacy. E-mail: yaroslavabutko79@mail.ru. orcid – <http://orcid.org/0000-0001-6019-6330>

Сведения об авторах:

Бутко Я. А., д-р фарм. наук, доцент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: yaroslavabutko79@mail.ru. orcid – <http://orcid.org/0000-0001-6019-6330>

Рекомендовано д. біол. н., професором В. М. Кравченко
Надійшла до редакції 22.06.2017 р.