

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© СНАРСКАЯ Е.С., ШНАХОВА Л.М., 2014

УДК 615.357:577.175.53].03:616.517].036.8

Кловейт в терапии стероидчувствительных дерматозов*Снарская Е.С., Шнахова Л.М.*

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. В.А. Молочков) ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва

Выбор топического кортикостероидного нередко представляет сложную задачу для практического врача. Современные топические глюкокортикостероиды являются более эффективными, поскольку они сочетают положительные свойства своих предшественников, обладают высокой активностью. Одним из представителей препаратов сильного класса активности является Кловейт® (действующее вещество 0,05% клобетазола пропионат, "Valeant", Канада). Назначение Кловейта коротким курсом в фазе обострения и прогрессирования тяжелых форм псориаза является безопасным и не сопровождается субклиническими признаками нарастания адреносупрессии. Применение метода "step-down"-терапии, позволяет быстро достичь клинического эффекта и избежать развития побочных эффектов. Приведен собственный клинический опыт применения этого метода.

Ключевые слова: стероидчувствительные дерматозы; вульгарный псориаз; топическая терапия; глюкокортикостероиды IV поколения; клобетазола пропионат; Кловейт; "step-down"-терапия.

CLOVATE THERAPY OF STEROID-SENSITIVE DERMATOSES*Snarskaya E.S., Shnakhova L.M.*

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

The choice of a topical corticosteroid drug is a difficult problem for practical physician. Modern topical glucocorticosteroids are the most effective, as they unite the positive characteristics of previous drugs, their activity is comparable to that of fluorinated glucocorticoids, and their untoward effects (characteristic of hydrocortisone acetate) are the minimum. It is a class of modern potent drugs. One of them is Clovate® (active substance 0.05% clobetasol propionate; "Valeant", Canada). Prescription of a short course of Clovate during exacerbation and progress of severe psoriasis forms is safe and not associated with subclinical signs of augmenting adrenosuppression. "Step-down" therapy leads to a rapid clinical effect without side effects. Experience gained in the use of this method is presented.

Key words: steroid-sensitive dermatoses; psoriasis vulgaris; topical therapy; IV generation glucocorticoids; clobetasol propionate; Clovate; "step-down" therapy.

В настоящее время лечение целого ряда воспалительных дерматозов трудно представить без применения топических кортикостероидных гормональных средств. Введение их в практику дерматологов коренным образом изменило возможности наружной терапии кожных болезней [1]. Топическое использование глюкокортикостероидов (ГКС), обладающих мощным противовоспалительным потенциалом, способно в короткие сроки эффективно купировать иммунновоспалительные процессы в коже [1, 2]. Установлено, что как правило каждый дерматолог пользуется набором, состоящим в среднем из 10 топических ГКС различной силы, при этом менее чем 10 наименований ГКС используют 57% врачей, менее 5 – около 37% дерматологов [1].

Топические ГКС являются препаратами пер-

вой линии терапии вульгарного псориаза и входят в клинические рекомендации по ведению больных данным дерматозом в России, Европе, США, Канаде [1]. Применение топических ГКС обусловлено выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антиаллергическим, противозудным эффектами. Они реализуются через сложные механизмы: торможение миграции нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления; уменьшение количества антигенпрезентирующих клеток; снижение активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, синтеза нуклеиновых кислот и чувствительности нервных окончаний к гистамину, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки и выраженность отека; усиление продукции белка липокортина, тормозящего активность медиаторов иммунного воспаления; уменьшение образования свободных кислородных радикалов; торможение синтеза мукополисахаридов [2–4]. Эффективность лечения при назначении топических ГКС во многом определяется адекватностью выбора: силы препарата и дозы лекарственной формы в каждом конкретном случае.

Сведения об авторах:

Снарская Елена Сергеевна, доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); *Шнахова Лидия Мухамедовна*, ассистент.

Corresponding author:

Snarskaya Elena, MD, PhD, DSc, prof. (snarskaya-dok@mail.ru).

Выбор топического ГКС может быть сложной задачей для практического врача. Современные топические ГКС IV поколения являются наиболее эффективными, так как обладают высокой активностью и минимальным нежелательным действием [3, 4]. Краткосрочное назначение препаратов самого сильного класса в рамках, так называемой “step-down”-терапии (при достижении клинического эффекта прекращать применение сильного топического ГКС и переходить на более слабый ГКС), позволяет в короткие сроки достигать клинического эффекта и переходить на использование топического ГКС более слабого класса с целью поддержания противовоспалительного эффекта [4, 5]. Применение топических ГКС в лечении распространенных тяжелых хронических дерматозов, таких как вульгарный псориаз, хроническая экзема, красный плоский лишай, нейродермит, атопический дерматит, должно быть строго регламентированным и дифференцированным в зависимости от остроты процесса. Предполагается, что на каждой стадии псориатического воспаления разные цитокины играют определяющую стадию процесса патогенетическую роль [6]. Выделяют две стадии псориатического воспаления: проксимальную и дистальную. В проксимальную стадию происходит инфильтрация кожи клетками иммунной системы, а инициатором вероятно является TNF- α , который индуцирует хемокины, привлекающие Th1- и Th17-клетки, дендритные клетки, нейтрофилы, которые в свою очередь стимулируют выработку IL-17 и интерферона γ , способствуя прогрессу воспалительного процесса. Дистальная стадия характеризуется развитием повреждения кожи, типичного для псориаза, ответственными за это являются интерлейкины IL-22 и IL-20 [6]. Местным иммунопатологическим реакциям отводят приоритетную роль в поддержании избыточного эпидермопоза при псориазе. Применение топической кортикостероидной терапии способствует эффективному подавлению извращенного иммунного ответа и нормализации нарушенного эпидермопоза при данном дерматозе и является патогенетически обоснованным [2, 5, 6]. Терапевтический эффект топических ГКС зависит также от правильного выбора лекарственной формы, определяющей глубину проникновения препарата в кожу. Степень этого проникновения максимальна при применении топических ГКС в форме мази, значительно меньше в форме крема и совсем незначительна в форме раствора (лосьона). Сухая кожа малодоступна для проникновения топических ГКС, но мацерация и увлажнение рогового слоя эпидермиса мазевой основой в несколько раз увеличивают проницаемость кожи [3], поэтому при хронических стероидчувствительных дерматозах, сопровождающихся сухостью, шелушением, лихенизацией, целесообразнее применять мази [3]. При острых процессах с отеком, везикуляцией, мокнутием предпочтение отдается лосьонам и аэрозолям [3]. На волосистую часть головы, лицо, складки желательно наносить лосьоны, аэрозоли, гели [3]. При дерматозах с выраженной инфильтрацией целесообразно применение препаратов в виде мази, в том

числе используемых под окклюзионную повязку, с целью увеличения концентрации и глубины проникновения препарата в кожу. Различия в эффекте также определяются биодоступностью стероида, степенью липофильности и коэффициентом распределения наносимого продукта [4].

IV поколение современных топических ГКС представляет собой наиболее сильный класс препаратов, ярким представителем которого является Кловейт® (действующее вещество 0,05% клобетазола пропионат, “Valeant”, Канада).

Кловейт обладает наибольшим показателем вазоконстрикции – 12 и высоким терапевтическим индексом – 1,5, что позволяет эффективно снимать обострения в короткие сроки. Фармакокинетика Кловейта отличается выраженным влиянием на воспалительную экссудацию и продукцию лимфокинов, предупреждение краевого скопления нейтрофилов, торможение миграции макрофагов, снижение интенсивности процессов инфильтрации и грануляции, и оказывает выраженный местный противовоспалительный, противозудный, противоаллергический и антиэкссудативный эффекты.

Метаболизируется препарат в основном в печени, небольшая часть – в почках, выводится с мочой. Продолжительность непрерывного курса лечения ограничивается 3–4 нед. В резистентных случаях, особенно при наличии гиперкератоза, противовоспалительный эффект препарата может быть усилен с помощью наложения на пораженную область окклюзионной повязки из полиэтиленовой пленки, что обычно сопровождается выраженным положительным эффектом. В дальнейшем достигнутый эффект удастся поддерживать и без применения окклюзионной повязки. В ряде исследований [3–5, 7] было показано, что применение Кловейта коротким курсом в фазе обострения и прогрессирования тяжелых форм псориаза, атопического дерматита является безопасным и не сопровождается субклиническими признаками адреносупрессии. Мазь Кловейт® рекомендуется применять при поражениях кожи, сопровождающихся ее сухостью, гиперкератозом, утолщением.

Крем Кловейт® назначают для лечения острых воспалительных заболеваний кожи.

Препарат рекомендуется для кратковременного применения. Наиболее распространенная методика лечения псориаза мазью и кремом клобетазола пропионата заключается в аппликациях 2 раза в день ежедневно в течение 2 нед. Суммарная доза препарата не должна превышать 50 г в неделю. Повторение таких курсов лечения через одну неделю отдыха позволяло в конце третьего курса добиться практически полной клинической ремиссии у 67% больных псориазом умеренной и тяжелой степени [7].

- Кловейт наносится тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в день;
- максимальная продолжительность терапии с применением Кловейта не должна превышать 4 нед;
- оптимальный курс составляет 1–2 нед, после чего целесообразен переход на умеренно активный ГКС;



Б о л ь н о й К. Ладонно-подошвенная форма вульгарного псориаза.
а – до лечения; б – очаг поражения полностью регрессировал после лечения препаратом Кловейт.

• Кловейт не применяют для лечения детей до 1 года, беременных и кормящих женщин, пациентов с индивидуальной чувствительностью к компонентам препарата.

Кловейт зарекомендовал себя как высокоэффективное средство в лечении дерматозов, резистентных к другим топическим ГКС. В терапии вульгарного псориаза его эффекты значительно превышают эффекты других сильных топических ГКС второго и третьего классов [5].

Соблюдение правил применения крема и мази Кловейт позволяет добиваться клинического результата без развития нежелательных побочных эффектов. Так, при проведении сравнительного использования бетаметазона дипропионата и клобетазола пропионата при лечении прогрессирующей стадии псориаза в максимальной дозировке (50 г в неделю, аппликации 2 раза в день в течение 21 дня) отмечалось транзиторное снижение содержания кортизола в плазме в обеих группах. Однако содержание кортизола полностью восстанавливалось в течение 7 дней после отмены терапии [5]. Показано, что все случаи пролонгированного угнетения функции гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождаемые клиническими проявлениями адреносупрессии, связаны с нарушениями режима использования: пролонгированное использование в течение нескольких лет и нанесение на обширные площади кожи [8, 9]. В настоящее время Кловейт является препаратом выбора при лечении острой и прогрессирующей стадии целого ряда хронических стероидчувствительных дерматозов и по эффективности и скорости действия превосходит большинство топических ГКС [5]. Немаловажно, что применение Кловейта в дозировке 25 г в день в течение 3 нед не приводит к клиническим признакам адреносупрессии [5].

Угнетение деятельности коры надпочечников носит транзиторный характер и не сопровождается клиническими признаками адреносупрессии, функция восстанавливается в течение 1–2 нед после отмены терапии [8, 9].

Во всех случаях для снижения риска развития побочных эффектов топических стероидов рекомендуется:

- уменьшать по возможности частоту аппликаций;
- увеличивать интервалы между аппликациями;
- применять принцип «step-down»-терапии.

Топические ГКС любого класса не рекомендуется разводить и/или смешивать с другими наружными средствами (детский крем, вазелин, крем Унна и др.), так как это может приводить не только к развитию побочных реакций из-за конфликта основ смешиваемых веществ, снижению липофильности ГКС, отсутствию ожидаемого клинического эффекта, но и к снижению приверженности больного к терапии [3].

Под нашим наблюдением находились 15 больных вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии. У всех пациентов отмечено длительное течение дерматоза и частое использование топических ГКС I–III классов (по назначению или самостоятельно), в связи с чем к моменту исследования патологический процесс отличался торпидностью к целому ряду топических ГКС. Группа больных состояла из 8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 21 года до 56 лет (средний возраст $37,6 \pm 2,5$ года). Медиана длительности заболевания составляла в среднем $5,5 \pm 1,2$ года. Оценку клинической картины и тяжести заболевания проводили с помощью индекса PASI, который до лечения составлял в среднем $22,5 \pm 0,6$. Всем пациентам проводили комплексную терапию согласно стандартам, наружно применяли Кловейт (клобетазола пропионат) в форме мази и крема 2 раза в день ежедневно в течение 1–2 нед, затем по принципу "step-down"-терапии переходили на поддерживающую активную терапию ГКС умеренной активности и применяли гидрокортизона бутират (Латикорт) 1–2 раза в день в течение 2–3 нед на фоне активной увлажняющей терапии. Кловейт в виде мази наносили на очаги на коже ладоней и подошв, а на высыпания на гладкой коже применяли Кловейт в виде крема. Стабилизация кожного процесса (отсутствие свежих элементов) отмечалась уже к концу 1-й недели (5–6-й день) активной терапии Кловейтом, а к концу 2-й недели регресс высыпаний (выраженное побледнение бляшек, отсутствие инфильтрации, шелушения, гиперемии) отмечался у 14 пациентов. В особо упорных случаях при локализации высыпаний на коже ладоней на участки с выраженным гиперкератозом и глубокими болезненными трещинами мазь Кловейт наносили под окклюзионную повязку, что приводило к выраженному клиническому эффекту в течение нескольких дней (от 4 до 7 дней), после чего переходили на топическую поддерживающую терапию гидрокортизона бутиратом (Латикорт). Полное разрешение процесса с локализацией на коже ладоней и подошв мы наблюдали через 3 недели (см. рисунок, а, б).

Снижение индекса PASI на 70% на фоне комплексной терапии отмечено у всех пациентов, сред-

нее значение составило $4,7 \pm 0,3$ к концу 3-й недели. Все пациенты отмечали быстрое наступление эффекта от применения Кловейта, побочных явлений не отмечено.

Наш опыт подтверждает высокую эффективность применения Кловейта (0,05% клобетазола пропионат) в виде крема и мази, коротким курсом в топической "step-down"-терапии прогрессирующей стадии вульгарного псориаза. Полный регресс клинических симптомов отмечен при аппликациях Кловейта 2 раза в день в течение 1–2 нед, после чего назначался топический стероид умеренной силы для поддержания достигнутого эффекта.

На основании анализа проведенных исследований можно сделать вывод о том, что включение Кловейта коротким курсом в топическую терапию пациентов с прогрессирующей стадией хронических дерматозов (псориаз, стойкая экзема, красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, резистентный атопический дерматит), позволяет достигать клинического эффекта в короткие сроки и предотвращает формирование и дальнейшее нарастание субклинических атрофических процессов в дерме.

Целесообразно так же назначение Кловейта при воспалительных дерматозах, не отвечающих на терапию ГКС I–III групп активности и при локализации поражений на ладонях и подошвах (ладонно-подошвенный псориаз, хроническая экзема в стадии обострения).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Sterry W., Asadullah K. Topical glucocorticoid therapy in dermatology. *Ernst. Schering Res. Found Workshop*. 2002; 40: 39–54.
2. Pearce D.J., Stealey K.H., Balkrishnan R., Fleischer A.B. Jr., Feldman S.R. Psoriasis treatment in the United States at the end of the 20th century. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(4): 370–4.
3. Белоусова Т.А. Рациональное применение наружных глюкокортикостероидов в общей клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2006; 29: 2090–4.
4. Короткий Н.Г., Гамаюнов Б.Н., Тихомиров А.А. Практика применения новых наружных средств в лечении атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 1: 61–6.
5. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Об эффективности и безопасности применения клобетазола пропионата коротким курсом у больных псориазом в фазе прогрессирования. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 3: 121–5.
6. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 3: 19–24.
7. Хлебникова А.Н. Современные подходы к наружной терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 1: 87–8.
8. Castela E.L., Archier J.V., Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal suppression and skin atrophy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2012; 26(Suppl. 3): 47–51. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04523.x.
9. Weston W.L., Fennessey P.V., Morelli J.V., Schwab H., Mooney J., Samson C., et al. Comparison of hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression from superpotent topical steroids by standard endocrine function testing and gas chromatographic mass spectrometry. *J. Invest. Dermatol.* 1988; 90(4): 532–5.

Поступила 11.11.14
Received 11.11.14