

# Лечение «дерматита отмены» после применения топических глюкокортикостероидов с использованием активированного цинка пиритиона

Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская

Treatment of 'withdrawal dermatitis' after application of topical glucocorticosteroids with the use of activated zinc pyrithione

YU.N. PERLAMUTROV, K.B. OLKHOVSKAYA

об авторах:

Ю.Н. Перламутров — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

К.Б. Ольховская — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

Представлены результаты исследования эффективности препарата Скин-кап при лечении «дерматита отмены» после использования топических глюкокортикостероидов.

Под наблюдением находились 46 больных с наличием в анамнезе применения топических глюкокортикостероидов на кожу лица, которые в зависимости от проводимой терапии были разделены на две группы. Эффективность лечения оценивалась на основании динамики показателей дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Сравнительное изучение эффективности терапии с использованием крема Скин-кап и неспецифических противовоспалительных препаратов показало наибольшую эффективность при применении активированного пиритиона цинка, что выражалось в достоверно более интенсивном снижении показателей ДИШС и отдельных субъективных и объективных признаков воспалительной реакции.

Хорошие результаты, полученные в исследовании, обосновывают целесообразность назначения препарата Скин-кап при лечении больных с симптомами «дерматита отмены», что способствует более легкому течению и быстрой ликвидации воспаления. Применение крема, содержащего активированный пиритион цинка, позволяет избежать назначения системных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** «дерматит отмены», крем Скин-кап, переносимость, побочные реакции, разрешение воспалительной реакции, топические глюкокортикостероиды, эффективность.

The authors present the results of a study of efficiency of Skin-Cap in treatment of 'withdrawal dermatitis' after application of topical glucocorticosteroids.

The study involved 46 patients who had topical corticosteroids applied on their face skin in the anamnesis, who were divided into two groups depending on the therapy. The efficiency of treatment was assessed based on the dynamics of the Dermatological Index of Symptom Scale (DISS).

A comparative assessment of the efficiency of treatment with the use of the Skin-Cup cream and non-specific anti-inflammatory drugs showed the highest efficiency of application of activated zinc pyrithione, which was became apparent in reliably more intensive reduction of the DISS and certain subjective and objective symptoms of the inflammatory reaction.

Good results of the study substantiate the expediency of administration of Skin-Cap in treatment of patients with symptoms of 'withdrawal dermatitis' as this drug facilitates the course of the disease and results in faster elimination of the inflammation. Application of the cream containing activated zinc pyrithione makes it possible to avoid administration of system drugs.

**Key words:** 'withdrawal dermatitis', Skin-Cup cream, tolerance, adverse reactions, elimination of the inflammatory reaction, topical glucocorticosteroids, efficiency.

■ Топические глюкокортикостероидные (ТГКС) препараты, впервые введенные в клиническую дерматологическую практику в начале 50-х годов XX века, произвели поистине революцию в лечении воспалительных заболеваний кожи. В 1952 г., спустя год после синтеза гидрокортизона, Sulzberger впервые показал эффективность применения ТГКС. Спустя 2—3 года появились галогенизированные стероиды, обладающие значительно более мощной активностью. Дальнейшее совершенствование молекулы синтетических глюкокортикоидов и разработка разнообразных по составу и предназначению основ как содержащих галогены, так и без них сделали наружную терапию кортикостероидами ведущим компонентом лечения большинства дерматозов [1].

Противовоспалительный эффект местных глюкокортикоидов в коже достигается различными путями, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами. Суть процесса состоит в том, что гормон-рецепторный комплекс, проникая в ядро клетки-мишени кожи, увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, которые ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы A2. Это приводит к уменьшению высвобождения из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и образования из нее медиаторов воспаления — простагландинов и лейкотриенов [2, 3].

Глюкокортикоиды способствуют нейтрализации эффектов гистамина и серотонина в коже, понижают чувствительность нервных окончаний к нейропептидам и гистамину. Препараты этой группы тормозят синтез интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и прочих провоспалительных цитокинов, миграцию эозинофилов, а также индуцируют апоптоз Т-лимфоцитов и других эффекторных клеток, что способствует уменьшению сосудистой проницаемости и дает сосудосуживающий эффект, потенцируемый катехоламинами [4].

Одновременно те же эффекты ТГКС обеспечивают снижение местных и общих иммунных реакций, патологическое расширение сосудов дермы после отмены препаратов и атрофию эпидермиса, которая обусловлена апоптозом клеток, составляющих как воспалительный инфильтрат, так и структурные компоненты кожи [5].

Побочные эффекты от применения современных ТГКС развиваются редко, однако при бесконтрольном применении данных препаратов может наблюдаться формирование атрофии, стрий, депигментации и телеангиэктазий. Наиболее часто осложнения возникают в результате использования мазей и кремов, содержащих глюкокортикостероиды, на кожу лица, проявляясь периоральным или периорбитальным дерматитом, а также стойким расширением сосудов дермы [6, 7].

Формирование «дерматита отмены» обусловлено множеством факторов: активизацией условно-патогенной флоры в результате снижения активности местного иммунного ответа, истончением кожи лица, дисфункцией сальных желез и парадоксальной реакцией в ответ на действие ТГКС с формированием инфекционно-зависимых аллергических процессов. Вероятно, в дополнение ко всему одной из наиболее значимых причин данного состояния является влияние ТГКС на стимуля-

цию роста грибов рода *Malassezia*, которые обладают выраженными антигенными свойствами [8].

Лечение «дерматита отмены», как правило, заключается в назначении системных антигистаминных и десенсибилизирующих препаратов, средств с антибактериальной активностью и индифферентных наружных препаратов. Учитывая основные патогенетические аспекты формирования «дерматита отмены» при использовании ТГКС, становится очевидным, что назначение лекарственного препарата для местного применения, оказывающего антибактериальное, противогрибковое и противовоспалительное действие, не содержащего глюкокортикостероидов, является наиболее оптимальным для быстрого купирования воспалительной реакции. Вышеперечисленными свойствами обладают лекарственные средства, содержащие цинк [9].

Противовоспалительный эффект цинка известен с давних пор. Однако соли цинка (сульфат или его окись) являются нестабильными соединениями, в результате чего они распадаются на неактивные молекулы, не успев достигнуть клеточного инфильтрата в глубоких слоях эпидермиса и дермы, в отличие от современных препаратов для местного применения, содержащих глюкокортикостероиды. Препарат Скин-кап содержит активированный пиритион цинка (ЦП), который является активным метаболитом цинка. Стабильность молекулы ЦП была достигнута путем воздействием электромагнитного излучения, в результате чего связи между кислородом, серой, азотом и цинком обрели прочность и Скин-кап всасывается в кожу, не распадаясь, проникая в более глубокие слои и длительно там присутствуя. Таким образом, свойство препарата определяется не только ионами цинка, а и молекулой в целом [10, 11].

Известно, что активированный ЦП обладает противовоспалительными свойствами за счет индукции апоптоза эффекторных клеток. Некоторые авторы полагают, что он может связываться с фактором транскрипции, в результате чего ЦП проникает в ДНК клеток и способствует изменению синтеза белка (механизм, идентичный механизму действия глюкокортикостероидов). В любом случае в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что не позднее чем через 48 ч. после применения Скин-капа снижается количество лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток [12, 13].

Помимо этого за счет присутствия в молекуле цинка, кислорода и серы Скин-кап способен связываться с фосфолипидами, нарушать проницаемость мембран и вызывать деполяризацию клеток, что приводит к снижению АТФ. Нарушение основных ферментативных процессов на мембранах приводит к гибели бактерий и грибов [14, 15].

Цель исследования — определение эффективности препарата Скин-кап при лечении «дерматита отмены» после использования ТГКС.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 46 больных (31 женщина и 15 мужчин), ранее бесконтрольно применявших ТГКС на кожу лица (от 20 дней до 14 лет). Причины начала использования мазей и кремов, содержащих стероиды, были различными: в 80,56% случаев (29 человек) — это наличие атопического дерматита или себорейной экземы. При этом у 33 (71,74%) больных явления дерматоза носили преимущественно локализованный характер — с поражением кожи лица, волосистой части головы и верхней части туловища. Анализ клинических проявлений и анамнестических данных показал, что формирование «дерматита отмены» при прекращении использования ТГКС воспринимается пациентами как обострение основного заболевания и не трактуется ими как осложнение от проводимой терапии. 13 (28, 26%) человек применяли кортикостероидные средства по причине простого контактного или аллергического дерматита. В основном эти больные использовали галогенизированные препараты 2-го и 3-го поколения, в результате чего даже непродолжительный курс лечения (от 10 до 20 дней) привел к стероидной зависимости.

Анализируя половую принадлежность больных с признаками «дерматита отмены» ТГКС, было установлено, что данному состоянию больше подвержены женщины. По всей вероятности это связано с особенностями гормональной регуляции деятельности сальных желез и более тонкой кожей лица.

Все больные были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. В 1-й группе ( $n = 20$ ; 12 женщин и 8 мужчин) применялась традиционная методика лечения: местно — индифферентные смягчающие крема, системно — антигистаминные (дезлоратадин и левоцетиризин) и десенсибилизирующие (тиосульфат натрия и хлорид кальция) средства в течение 10 дней. Средняя продолжительность применения ТГКС в этой группе составляла  $7,8 \pm 2,6$  года.

Во 2-й группе больных ( $n = 26$ ; 19 женщин и 7 мужчин) в качестве монотерапии был назначен крем Скин-

кап 2 раза в день до полного разрешения высыпаний на коже лица. При анализе длительности использования средств, содержащих ТГКС, средние показатели составили  $8,3 \pm 3,1$  года.

Оценка терапевтического эффекта проводилась при помощи дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) [16].

## Результаты и обсуждение

Анализ признаков возникновения «дерматита отмены» позволил констатировать, что начало симптомов данного состояния приходится на 3—4-й день с пиком клинической симптоматики на 6—8-й день после прекращения использования ТГКС. Проявления симптомов стероидной зависимости в двух группах были различными.

В 1-й группе больных через 3 дня после отмены ТГКС регистрировалась ярко выраженная воспалительная реакция на коже лица, что выражалось преимущественно отеком, экссудацией, эритемой и зудом. К 5-му дню лечения интенсивность симптомов снизилась от 20 до 30% и к 15-му дню отмечалось сохранение эритемы и зуда у 4 больных (табл. 1).

Во 2-й группе на фоне применения крема Скин-кап интенсивность клинических проявлений «дерматита отмены» на 3-й день после отмены стероидных препаратов была меньше по сравнению с 1-й группой в среднем в 2 раза. Воспалительные признаки разрешались значительно интенсивнее, и через 2 нед. отмечался незначительный зуд только у 1 пациента (табл. 2).

Переносимость препарата Скин-кап можно охарактеризовать как «хорошую», незначительно выраженное чувство жжения после нанесения крема отмечалось у 6 больных и носило транзиторный характер, что не потребовало отмены терапии.

При анализе динамики показателей ДИШС были получены неравнозначные результаты, так как в группах сравнения определялись достоверные различия в средних показателях индекса через 3 дня после отмены ТГКС (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1

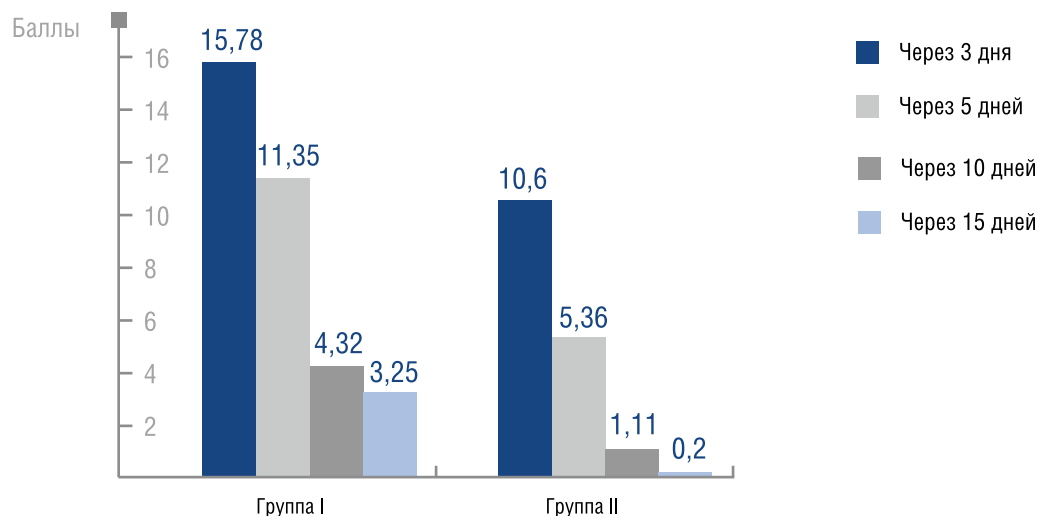
Динамика симптомов воспаления у больных 1-й группы (в баллах)

| День | Отек        | Экссудация  | Эритема     | Папулы      | Зуд         |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 3    | 1,32 ± 0,1  | 2,35 ± 0,14 | 3,27 ± 0,1  | 1,1 ± 0,3   | 3,25 ± 0,05 |
| 5    | 1,01 ± 0,01 | 1,04 ± 0,01 | 2,46 ± 0,01 | 1,03 ± 0,01 | 2,67 ± 0,1  |
| 10   | 0           | 0           | 1,57 ± 0,02 | 0,6 ± 0,01  | 1,95 ± 0,3  |
| 15   | 0           | 0           | 0,7 ± 0,1   | 0           | 0,87 ± 0,1  |

ТАБЛИЦА 2

Динамика симптомов воспаления у больных 2-й группы (в баллах)

| День | Отек (баллы) | Экссудация (баллы) | Эритема (баллы) | Папулы (баллы) | Зуд (баллы) |
|------|--------------|--------------------|-----------------|----------------|-------------|
| 3    | 0,12±0,01    | 0,19±0,02          | 1,36±0,2        | 0,8±0,01       | 1,67±0,02   |
| 5    | 0            | 0,04±0,01          | 1,06±0,01       | 0,3±0,01       | 1,09±0,3    |
| 10   | 0            | 0                  | 0,34±0,02       | 0              | 0,12±0,01   |
| 15   | 0            | 0                  | 0               | 0              | 0,1±0,001   |



**Рис. Динамика средних значений ДИШС на фоне терапии**

Оценка данных, представленных на рис. 1, иллюстрирует, что «дерматит отмены» при использовании крема Скин-кап проявляется менее интенсивно, чем при лечении неспецифическими противовоспалительными препаратами и наружными индифферентными препаратами, а динамика клинических проявлений воспалительной реакции на коже лица разрешается в среднем в 2 раза быстрее.

## Вывод

Таким образом, применение препарата Скин-кап при лечении больных с симптомами «дерматита отмены» способствует более легкому течению и быстрой ликвидации явлений воспаления. Наиболее важно отметить тот факт, что применение крема, содержащего активированный ЦП, позволяет избежать назначения системного применения лекарственных препаратов. ■



## Литература

- Игнатьев Д.В., Кочергин Н.Ф. Местные кортикостероиды в практике врача-дерматолога. Особенности гидрокортизона бутирата (локоида). Приложение Consilium medicum, Дерматология. 2007; 1: 51—58.
- Roumestan C., Henriquet C., Bousquet J. et al. Fluticasone propionate and mometasone furoate have equivalent transcriptional potencies. Clinical Exp Allergy 2003; 33: 895—901.
- Green C., Colquitt J.L., Kirby J. et al. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. Health Technological Assessment 2004; 8: 47.
- Филимонкова Н.Н., Чуверова К.А., Ян И.А. Наружная терапия больных псориазом. Клин. дерматол. и венерол. 2009; 2: 51—53.
- Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А. К вопросу о местной кортикостероидной терапии. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2001; 2: 28—31.
- Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов. Дерматология и венерология. 2000; 1: 95—99.
- Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Локоид в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи у детей. Педиатрия. 2006; 3: 56—60.
- Мокронослова М.А., Глушакова А.М., Голышева Е.В., Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата Скин-кап: антимикотическая активность цинка пиритиона. Клин. дерматол. и венерол. 2008; 5: 69—72.
- Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., Капустина Е.Ю. Наружное лечение атопического дерматита у детей. Педиатрия. 2007; 86 (2): 97.
- Ermolayeva E., Sanders D. Mechanism of pyrithione-induced membrane depolarization in *Neurospora crassa*. Applied Environmental Microbiology 1995; 61(9): 3385—3390.
- Dinning A.J., Al-Adham I.S., Eastwood I.M. et al. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis. Journal Applied Microbiology 1998; 85(1): 141—146.
- Mann J.J., Fraker P.J. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim. Apoptosis 2005; 10(2): 369—379.
- Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема Скин-кап. Аллергология. 2006; 3: 7—11.
- Волкова Е.Н. Атопический дерматит. Лечащий врач. 2006; 9: 22—29.
- Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. Consilium Medicum. 2001; 3(4): 176—184.
- Кочергин Н.Г., Новоселов В.С., Белоусова Т.А. Индекс шкалы симптомов в дерматологической практике. Региональная конференция «Актуальные вопросы дерматологии, микологии, заболеваний, передаваемых половым путем». Иркутск, 1998: 21—22.