

Об эффективности и безопасности применения клобетазола пропионата коротким курсом у больных псориазом в фазе прогрессирования

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя

On the efficiency and safety of application of the short course of clobetasol propionate at patients, suffering from psoriasis in the progression phase

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA

об авторах:

А.Л. Бакулев — д.м.н., проф. кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет (ГМУ) им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России
С.С. Кравченя — к.м.н., заведующий отделением ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения мази клобетазола пропионата («Кловейт», мазь для наружного применения, Jelfa) у 60 больных бляшечным среднетяжелым псориазом в фазе прогрессирования дерматоза.

Материал и методы. В выборку включены 60 больных псориазом (36 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст — $35,4 \pm 2,1$ года). Длительность заболевания составила от 6 мес. до 12 лет. Эффективность терапии оценивали с использованием индексов PASI, PGA, а также данных ультразвукографических исследований.

Результаты. Иницирующий семидневный курс топической терапии клобетазола пропионатом в составе стандартного комплексного лечения способствует переходу псориатического процесса в фазу стабилизации и не сопровождается клиническими и субклиническими признаками атрофии кожи.

Ключевые слова: **псориаз, фаза прогрессирования, эффективность, безопасность терапии, клобетазола пропионат, кловейт.**

Research target: to evaluate the efficiency and safety of the application of clobetasol propionate ointment (Cloveit ointment for external application, Jelfa) at 60 patients, suffering from plaque psoriasis of average gravity in dermatosis progression phase.

Material and methods. The panel comprises 60 patients, suffering from psoriasis (36 men and 24 women) in the age of 25—55 y.o. (the average age is $35,4 \pm 2,1$ years). The disease continuity was between 6 months and 12 years. The therapeutic efficiency was evaluated with PASI, PGA indices, as well as with data of ultrasonographic research.

Results. Initiating seven days course of the topical therapy with clobetasol propionate, included in the standard comprehensive treatment, favors the transfer of the psoriatic process in the stabilization phase and is not accompanied with clinical and sub-clinical features of skin atrophy.

Key words: **psoriasis, progression phase, efficiency, safety of therapy, clobetasol propionate, cloveit.**

■ Псориаз — один из распространенных хронических рецидивирующих дерматозов. Данным заболеванием страдает от 0,1 до 5% населения земного шара [1].

В последние годы отмечено повышение заболеваемости псориазом, увеличение частоты толерантных к терапии форм дерматоза, что определяет не только

медицинскую, но и социальную значимость проблемы [2—4].

Большинство исследователей считают, что ключевую роль в развитии псориаза играют разнообразные иммунопатологические изменения, происходящие в организме больных [2, 5—9].

Лечение больных псориазом в настоящее время представляет определенные трудности, что связано с нерешенными вопросами этиологии и патогенеза данного заболевания [1,10].

Вместе с тем местным иммунопатологическим реакциям отводится одна из приоритетных ролей в поддержании избыточного эпидермопоза при псориазе, а применение топической кортикостероидной терапии патогенетически обосновано и способствует эффективному подавлению извращенного иммунного ответа с нормализацией нарушенного эпидермопоза при данном дерматозе [5—10].

Топические глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии терапии больных псориазом, входят в клинические рекомендации по ведению больных данным дерматозом как в России, так и в Европе, США, Канаде и Германии [11—15].

Использование данных лекарственных средств обусловлено их противовоспалительным, иммуносупрессивным, антиаллергическим, противозудным действием, которое определяется следующими фармакологическими эффектами:

- уменьшением количества антигенпрезентирующих клеток;
- торможением миграции нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления;
- торможением синтеза нуклеиновых кислот;
- снижением чувствительности нервных окончаний к гистамину;
- снижением активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки и выраженность отека;
- усилением продукции белка липокортина, тормозящего активность фосфолипазы А, что в свою очередь приводит к уменьшению синтеза медиаторов иммунного воспаления;
- уменьшением образования свободных кислородных радикалов;
- торможением синтеза мукополисахаридов.

В последние годы специалисты отдают предпочтение преимущественно топическим глюкокортикостероидам последнего поколения, характеризующимся высокой эффективностью, минимальными побочными эффектами, а также пролонгированным действием.

Краткосрочное назначение данных препаратов позволяет быстро достичь клинического эффекта и одновременно избежать развития известных побочных эффектов терапии топическими глюкокортикостероидами [16,17].

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности наружного применения 0,05% мази клобетазола пропионата и 0,01% мази бетаметазона валерата у пациентов, страдающих бляшечным псориазом средней степени тяжести в прогрессирующей стадии дерматоза.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 больных псориазом (36 мужчин и 24 женщины). Возраст пациентов варьировал от 25 до 55 лет (средний возраст — $35,4 \pm 2,1$ года), длительность заболевания — от 6 мес. до 12 лет. Продолжительность настоящего рецидива у 10 пациентов составляла 2—3 нед., у 23 до 3 мес., у 17 больных — до 6 мес., у 10 — более 1 года.

У всех больных диагностирован бляшечный псориаз средней степени тяжести в фазе прогрессирования патологического процесса на коже. Индекс PASI варьировал от 18 до 27 баллов (в среднем 24 балла).

У 30 пациентов в фазе прогрессирования применялась мазь «Кловейт» (действующее вещество клобетазола пропионат 0,05%; производитель Jelfa).

В группе контроля у 30 больных в качестве топической терапии в прогрессирующей фазе использовали мазь «Целестодерм» (действующее вещество — бетаметазона валерат 0,01%; производитель MSD).

После перехода процесса в фазу стабилизации наружно использовали топический эмомент «Клобейз» (производитель Jelfa).

Все пациенты в процессе лечения получали стандартную системную терапию (гепатопротекторы, раствор натрия тиосульфата, витамины группы В).

Клинико-инструментальную оценку эффективности и безопасности терапии предпринимали до лечения, на 6-й и 10-й дни наблюдения.

В качестве контрольной группы обследованы 15 здоровых лиц (средний возраст 34 года).

Тяжесть и распространенность псориаза оценивали путем расчета индексов: PASI (Psoriatic Area and Severity Index) и PGA (Physician Global Assessment).

Кроме того, для оценки безопасности топической терапии с использованием сильных топических стероидов применяли цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма «TPM GmbH», Германия), оснащенную датчиком 33 МГц с разрешением 78 мкм и глубиной проникновения сигнала 10—13 мм для детальной динамической оценки патологических процессов в дерме. Длина сканируемого участка составляла 10 мм. Сканирование проводили в А- и В-режимах. Преобразование сигнала в цифровой с датчика 33 МГц производилось с частотой 100 МГц. Усиление — 40 дБ. В результате получали двухмерную картину кожи 13 x 10 мм. Оценку проводили с помощью сканографических критериев толщины и акустической плотности дермы. Для визуализации и расчета количественных показателей использовали программное обеспечение, разработанное совместно фирмами «TPM GmbH» (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel для Windows 7. Использовался параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

До лечения у всех пациентов нами отмечено повышение индекса PASI, отражавшего тяжесть псориатического процесса у наблюдавшихся лиц с псориазом. В группе пациентов, получавших топическую терапию клобетазола пропионатом, констатировали переход псориатического процесса в фазу стабилизации в сроки $7,4 \pm 0,6$ дня. У пациентов, лечившихся бетаметазона валератом, удалось добиться перевода дерматоза в стационарную стадию в сроки $12,1 \pm 0,9$ дня ($p < 0,05$). Таким образом, у больных псориазом, получавших более сильный топический стероид клобетазола пропионат, констатировали уменьшение длительности прогрессирующей фазы заболевания.

Одновременно нами предпринята динамическая оценка тяжести псориаза на 7-е и 12-е сутки терапии. В группе пациентов, применявших клобетазола пропионат, на 7-й день терапии зарегистрировано более значительное уменьшение значений PASI в сравнении как с исходным показателем в данной группе (до лечения — $24,3 \pm 1,7$; на 7-й день — $18,7 \pm 1,2$; $p < 0,05$), так и с показателями у лиц, получавших топическую терапию бетаметазона валератом (соответственно $24,1 \pm 2,0$ и $22,3 \pm 1,8$; $p > 0,05$). На 12-й день лечения констатировали дальнейшее уменьшение величин PASI в обеих группах пациентов (у больных, получавших клобетазола пропионат, — $15,4 \pm 0,9$; у лиц, применявших бетаметазона валерат, — $18,5 \pm 1,0$). Указанные результаты достоверно свидетельствовали об уменьшении тяжести псориатического процесса в обеих группах наблюдавшихся пациентов, более выраженное у больных, получавших в первые 7 дней клобетазола пропионат. Несмотря на то что с 8-го по 12-й дни лечения данные лица получали индифферентную топическую терапию эмоленом, результат терапии оказался статистически достоверно более отчетливым ($p < 0,05$).

В группе больных, получавших клобетазола пропионат, на 21-й день лечения констатировали переход псориатического процесса в фазу регресса (индекс PASI составлял $6,1 \pm 0,4$).

У лиц, лечившихся бетаметазона валератом, псориаз в данные сроки оставался в стационарной стадии (индекс PASI — $12,6 \pm 0,08$; $p < 0,05$). В данной группе пациентов регресс псориатического процесса зарегистрирован лишь на 28-й день наблюдения (индекс PASI в эти сроки составил $6,4 \pm 0,3$). У больных, получавших клобетазола пропионат, отмечали дальнейшее уменьшение PASI ($4,2 \pm 0,18$; $p < 0,05$). Таким образом, применение клобетазола пропионата у больных среднетяжелым бляшечным псориазом коротким семидневным курсом не только способствовало стабилизации псориатического процесса в более ранние сроки, но и оказывало благоприятное влияние на общую длительность обострения дерматоза. В группе лиц, получавших бетаметазона валерат, потребовался

12-дневный курс терапии топическими кортикостероидами, что оказало негативное влияние на длительность терапии рецидива заболевания в целом.

Аналогичные данные получены нами с помощью динамической оценки PGA в сроки 21-й, 28-й дни наблюдения. На 7-й, 12-й дни терапии абсолютные значения PGA были статистически недостоверными ($p > 0,05$). В группе больных, применявших клобетазола пропионат, констатированный нами клинический переход псориатического процесса в фазу регресса сопровождался отчетливым уменьшением значений PGA (до лечения — $3,8 \pm 0,2$; на 21-й день лечения — $0,6 \pm 0,03$; на 28-й день — $0,3 \pm 0,02$; $p < 0,05$). У больных, лечившихся бетаметазона валератом, также зарегистрировано отчетливое снижение данного индекса (до лечения — $3,9 \pm 0,3$; на 21-й день лечения — $1,1 \pm 0,09$; на 28-й день — $0,6 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что на 21-й день наблюдения величина PGA в группе лиц с псориазом, получавших клобетазола пропионат, была в 1,8 раза ниже, чем у больных, применявших бетаметазона валерат ($p < 0,05$). На 28-й день наблюдения констатировали дальнейшее уменьшение индекса PGA в обеих группах, более выраженное у пациентов, лечившихся клобетазола пропионатом ($p < 0,05$).

Применение сильных топических кортикостероидов в ряде случаев может сопровождаться развитием местных нежелательных явлений, включающих в том числе атрофию кожи. Как правило, использование препаратов данной группы короткими курсами не позволяет визуализировать признаки атрофии кожи клинически. В этой связи для выявления субклинических изменений кожи мы оценивали ряд ультрасонографических критериев, косвенно отражающих атрофогенные процессы в дерме.

У здоровых лиц все слои дермы были одинаково экзогенными. В структуре дермы верифицировались гипозоногенные протоки желез и кровеносные сосуды (рис. 1).

В процессе лечения в обеих группах пациентов констатировали статистически значимое уменьшение толщины дермы и повышение ее эхоплотности, что связано с противовоспалительным эффектом принятой терапии (см. таблицу). Вместе с тем при динамическом исследовании толщина дермы у больных, применявших бетаметазона валерат, в отличие от группы лиц, лечившихся клобетазола пропионатом, статистически достоверно прогрессивно уменьшалась, достигнув к окончанию терапии цифр ниже контрольных значений (рис. 2, 3). Вероятно, сокращение сроков применения сильных топических стероидов с последующим более ранним переходом на использование эмоленов в значительной мере предотвращало формирование и дальнейшее нарастание субклинических атрофических процессов в дерме у пациентов, страдающих псориазом.

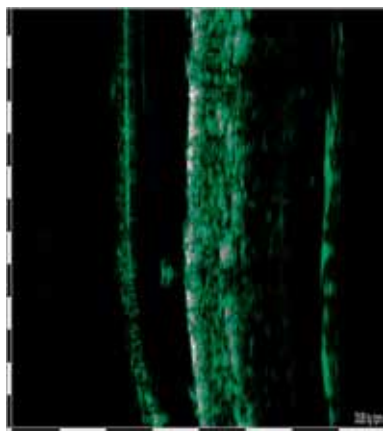


Рис. 1. Сканограмма кожи здорового человека

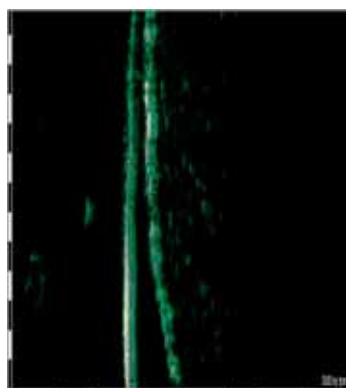
При динамической оценке величины эхоплотности дермы в обеих группах больных псориазом отмечено значительное снижение данного ультразвукографического показателя, свидетельствующее о наличии выраженного дермального инфильтрата. В процессе терапии констатировали увеличение абсолютных значений толщины дермы у пациентов, страдавших псориазом, что отражало уменьшение инфильтративных явлений в проекции псориазных эффоресценций, клинически сопровождавшееся уменьшением тяжести дерматоза. Вместе с тем на 28-й день лечения в группе лиц, получавших бетаметазона валерат, данный сканографический показатель был достоверно

ТАБЛИЦА

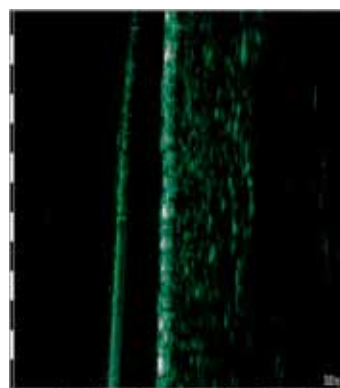
Ультрасонографические изменения в дерме у больных псориазом в процессе лечения клобетазола пропионатом и бетаметазона валератом (M ± m)

Сканографический показатель	День терапии	Здоровые добровольцы (n=15)	Больные псориазом, лечение клобетазола пропионатом (n=30)	p1*	p2**	Больные псориазом, лечение бетаметазона валератом (n=30)	p1*	p2**	p3^
Толщина дермы, мкм.	0	1153 ± 9	1171 ± 10	<0,05	—	1170 ± 8	<0,05	—	—
	7		1165 ± 6	<0,05	—	1168 ± 5	<0,05	—	—
	12		1161 ± 4	<0,05	—	1144 ± 4	<0,05	—	—
	28		1151 ± 4	>0,05	<0,05	1128 ± 3	<0,05	<0,05	<0,05
Плотность дермы, усл. ед.	0	30 ± 1	13 ± 2	<0,05	—	12 ± 2	<0,05	—	—
	7		18 ± 1	<0,05	—	19 ± 3	<0,05	—	—
	12		22 ± 2	<0,05	—	25 ± 3	<0,05	—	—
	28		31 ± 1	>0,05	<0,05	39 ± 2	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. * — сравнение со здоровыми лицами до лечения; ** — сравнение показателей до лечения и на 28-й день терапии; ^ — сравнение в группах больных, получавших клобетазола пропионат и бетаметазона валерат на 28-й день терапии.



а



б

Рис. 2. Вульгарный псориаз у больного Д., 41 год: сканограмма. а — до лечения клобетазола пропионатом; б — на 28-й день наблюдения



Рис. 3. Вульгарный псориаз у больного П., 26 лет: сканограмма. а — до лечения бетаметазона валератом; б — на 28-й день наблюдения.

выше значений как у здоровых лиц, так и у пациентов, лечившихся клобетазола пропионатом ($p < 0,05$). Указанное обстоятельство, вероятно, связано с существенным нарастанием явлений дермального склероза за счет более длительного применения сильного топического кортикостероида бетаметазона валерата. К моменту окончания терапии в группе больных, получавших клобетазола пропионат, абсолютная величина толщины дермы соответствовала нормальным значениям ($p > 0,05$). Таким образом, более короткий курс использования клобетазола пропионата в качестве средства топической терапии больных псориазом позволял, с одной стороны, добиться разрешения дермального инфильтрата в проекции псориатических высыпаний, а с другой — оказался весьма безопасным в плане нарастания атрофических процессов в коже. Указанное обстоятельство представляется нам весьма важным, учитывая статичную локализацию эффло-

ресценций при данном дерматозе и необходимость нанесения топических кортикостероидов на одни и те же участки кожного покрова неоднократно.

Выводы

1. Клобетазола пропионат («Кловейт» мазь для наружного применения, Jelfa) представляет собой мощное и весьма эффективное топическое средство, применение которого коротким курсом у больных среднетяжелым псориазом в стадии прогрессирования дерматоза позволяет добиться стабилизации процесса на коже и уменьшить длительность обострения заболевания.

2. Использование клобетазола пропионата коротким курсом в фазе прогрессирования тяжелых форм псориаза является весьма безопасным и не сопровождается субклиническими признаками нарастания атрофических явлений в коже. ■

Литература

- Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197—1204.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *JEADV* 2012; 3: suppl.2: 3—11.
- Tsai T.F., Wang T.S., Hung S.T. et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci* 2011; 63: 40—46.
- Augustin M., Glaeske G., Radtke M.A., et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010; 162: 633—636.
- Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P. et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648—651.
- Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1059—1068.
- Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207—1211.
- Nogral KE, Zaba LC, Shemer A et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244—1252.
- Nogral K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1092—1102.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496—509.
- Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz S. Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012 Mar; 10 Suppl 2: S1—95.
- Hsu S., Papp K.A., Lebwohl M.G. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012 Jan; 148(1): 95—102.
- Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012; Mar; 304(2): 87—113.
- Korman N.J., Elmets C.A., Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. American Academy of Dermatology Work Group, *J Am Acad Dermatol* 2011; Jul; 65(1): 137—74.
- Псориаз. Клинические рекомендации РОДВ. М.: ДЭКС-Пресс 2008; 56.
- Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Рук. для практикующих врачей под общ. ред. А.А.Кубановой, В.И.Кисиной. М.: Литтерра, 2005; 882.
- Reich K., Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *JEADV* 2011 Jun; 25: Suppl 4: 15—20.