

# Новые возможности в терапии стероидчувствительных дерматозов — комбинация топического глюкокортикостероида с мочевиной

Н. Н. Филимонкова<sup>1</sup>, М. С. Колбина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУСО «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России  
620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГП № 46 ДЗМ»  
105005, г. Москва, ул. Казакова, д. 17

Наружную терапию топическими стероидами применяют давно. На сегодняшний день топические глюкокортикостероиды (ТГКС) занимают лидирующее положение среди всех препаратов для наружной терапии в дерматологии. Выступая в роли мощного инструмента патогенетического воздействия, ТГКС позволяют быстро снизить или редуцировать воспалительные изменения кожи и устранить субъективные симптомы дерматозов (зуд, жжение), что активно способствует восстановлению трудоспособности, повседневной активности, положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии и значительно повышает качество жизни пациентов. Мочевина в дерматологии применяется с давних времен, так как она смягчает кожу, уменьшает ее сухость и устраняет шелушение. Интерес к этому соединению усилился в последние десятилетия, когда сформировалось представление о естественном увлажняющем факторе (NMF — natural moisturizing factor) — комплексе веществ (в том числе мочевины), входящих в состав межклеточного матрикса эпидермиса и способных удерживать в эпителиальном слое кожи воду, необходимую для его нормального функционирования. В статье приведены современные данные литературы по обоснованию включения в комплексную терапию стероидчувствительных дерматозов комбинации ТГКС с мочевиной.

Ключевые слова: **0,1% метилпреднизолон ацепонат, мочевины, хронические воспалительные заболевания кожи, атопический дерматит, экзема, Комфодерм М<sub>2</sub>.**

# New opportunities in the therapy of steroid-specific dermatosis — combination of topical glucocorticosteroid with urinium

N.N. Filimonkova<sup>1</sup>, M.S. Kolbina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ministry of Health of Russia Federation Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russia

<sup>2</sup> City polyclinic № 46 of the Moscow City Health Department Kazakova str., 17, 105005, Moscow

External therapy with topical steroids is used for a long time. To date topical glucocorticosteroids (TGCS) are in the leading position in dermatology among all medicines for external therapy. TGCS as a powerful tool of pathogenic action can rapidly reduce or decrease inflammatory changes in the skin and eliminate subjective symptoms of dermatoses (itching, burning). Their positive effect lead to the rehabilitation of working ability and daily living activity, positively affect the psychoemotional state and significantly improve the patient's quality of life. Urea in dermatology has been used for a very long time, as it softens the skin, reduces its dryness and eliminates peeling. In recent decades interest in this compound has intensified after a formation of an idea about natural moisturizing factor (NMF) – a complex of substances (which includes urea) being a part of the intercellular matrix of the epidermis and capable of retaining the water in the epithelial layer of the skin necessary for its normal functioning. The article presents modern literature data on the reasoning of the inclusion of a combination of topical glucocorticosteroids with urea in a complex therapy of steroid-responsive dermatoses.

**Key words:** **0.1% methylprednisolone aceponate, urea, chronic inflammatory skin diseases, atopic dermatitis, eczema, Comfoderm M<sub>2</sub>.**

Corresponding author: kolbinamary@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 83—88.

■ Широкая распространенность аллергодерматозов (6—15%), псориаза (2—4%) во всем мире с поражением лиц разного возраста, многообразие клинических проявлений, их тесная взаимосвязь с социальными факторами представляют серьезную медико-социальную проблему современной дерматологии [1—3].

К наиболее распространенным дерматозам относятся атопический дерматит и псориаз. Атопический дерматит характеризуется гиперактивацией Th2-клеточных реакций с повышением продукции интерлейкинов-4, -5 и -13, общего иммуноглобулина. Данный хронический воспалительный процесс обусловлен стимуляцией различными аллергенами и гаптенами антигенпрезентирующих и иммунокомпетентных клеток. Цитокины, секретируемые Th2-клетками, регулируют развитие и функционирование В-лимфоцитов, контролируя гуморальный иммунный ответ [1, 2].

Большинство исследователей определяют псориаз как хронический воспалительный дерматоз мультифакториальной природы с ведущим иммуноассоциированным механизмом развития, в котором на фоне генетической предрасположенности формируются активация преимущественно Th1-типа лимфоцитарного звена иммунитета, системная и локальная воспалительные реакции [3—5].

Значимая роль в комплексной терапии больных хроническими дерматозами принадлежит рациональному наружному медикаментозному лечению, которое осуществляется с помощью различных средств. В 50-е годы XX века началось активное применение топических глюкокортикостероидов (ТГКС). В настоящее время ТГКС занимают ведущее положение среди всех препаратов наружной терапии. ТГКС, оказывая мощное патогенетическое воздействие, активно редуцируют воспалительный кожный процесс, способствуют восстановлению трудоспособности, значительно повышают качество жизни пациентов.

Широкий спектр подобных по механизму действия лекарственных средств создает определенные трудности при выборе препарата для терапии конкретного больного стероидчувствительным дерматозом. Кроме того, разнообразие средств наружной терапии и схем их назначения, нередко не обеспечивающих ожидаемый эффект, диктует необходимость разработки новых эффективных, безопасных препаратов, воздействующих локально и снижающих возможность осложнений при их парентеральном или оральном назначении.

К наиболее активным современным ТГКС относится метилпреднизолон ацепонат (МПА) — негалогенизированный препарат из группы топических стероидов, соответствующий высоким требованиям, предъявляемым к ТГКС, и имеющий наиболее оп-

тимальное сочетание высокой местной активности и минимального системного и местного побочного действия. Данный эффект МПА обусловлен включением эфирных боковых цепей в его структуру. МПА — диэфир, характеризующийся высокой липофильностью (короткая цепь жирных кислот в положениях C<sub>17</sub> и C<sub>21</sub>), что позволяет ему быстро и легко проникать через роговой слой кожи в дерму. Отсутствие фтора и хлора в положениях C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub> или C<sub>12</sub> обеспечивает минимум местных и системных побочных эффектов [6, 7].

Более высокое сродство метаболитов МПА (17-пропионата и свободного метилпреднизолон) к стероидным рецепторам кожи, чем у исходного вещества, проявляется в длительном выраженном подавлении процесса воспаления, гиперпролиферации и аллергических реакций.

Топическое применение различных лекарственных форм МПА способствует положительным терапевтическим результатам у абсолютного большинства больных, обеспечивая эффективное воздействие на очаги воспалительной инфильтрации, лихенификации. Кроме того, исследователями отмечено, что одним из продуктов метаболизма МПА является уксусная кислота, оказывающая антисептическое действие [7].

Актуальным аспектом топической терапии стероидчувствительных дерматозов является также применение средств увлажняющего действия, что способствует усилению гидрофильности кожи, ее защитных свойств. Мочевина в дерматологии применяется с давних времен, так как она смягчает кожу, уменьшает ее сухость и устраняет шелушение. Интерес к этому соединению усилился в последние десятилетия, когда сформировалось представление о натуральном увлажняющем факторе (NMF — natural moisturizing factor) — комплексе веществ (в том числе мочевины), входящих в состав межклеточного матрикса эпидермиса и способных удерживать в эпителиальном слое кожи воду, необходимую для его нормального функционирования (см. рисунок) [8, 9]. При патологических процессах в коже концентрация мочевины претерпевает изменения: установлено, что при ксерозе концентрация мочевины в коже снижена наполовину, при псориазе — на 40%, в атопической коже — на 85% [10].

В эксперименте на крысах выявлено, что накожные аппликации крема, содержащего мочевины, приводят к ингибированию активности иннервирующих артерии симпатических нервов, существенно возрастая в коже кровотока и значительному снижению трансэпидермальной потери воды [11]. S. Grether-Beck и соавт. установили, что мочевины при местном применении улучшает барьерную функцию кожи параллельно с активацией экспрессии антимикробных пептидов. Авторы полагают,



Рисунок. Структура и значение натурального увлажняющего фактора (NMF — natural moisturizing factor)

что мочевина является не пассивным метаболитом, а низкомолекулярным регулятором строения и функций кожи [12]. Мочевина способна облегчать проникновение веществ в кожу и таким образом усиливать их фармакологические эффекты. Так, R. Feldmann и соавт. проводили испытания кремов, в состав которых входил 1%  $^{14}\text{C}$ -гидрокортизона ацетат в комбинации с мочевиной и без нее. Авторы установили увеличение в два раза выведения меченого углерода после применения крема, содержащего мочевины [13]. K. Vien и J. Borkowski наблюдали хорошие результаты при лечении 12 больных псориазом и 7 пациентов с экземой, применяя препараты мочевины с преднизолоном [14]. Комбинация мочевины и гидрокортизона была использована для лечения острых атак нейродермита, а мазь с мочевиной — для хронической терапии заболевания. Из 1905 пациентов, принявших участие в исследовании, у 84% результаты были расценены как хорошие и очень хорошие; местная терапия другими кортикостероидами оказалась необходимой лишь в 16% случаев [15]. M. Loden в своей работе показал, что восполнение компонентов натурального увлажняющего фактора (NMF) с помощью применения средств с мочевиной может облегчать течение атопического дерматита и снижать риск рецидивов [16].

Таким образом, в многочисленных исследованиях показан широкий спектр действия мочевины, которая является основной составляющей естественного увлажнения, обладает гигроскопическими свойствами, улучшает степень увлажнения кожи поглощением воды из дермы и удержанием ее в клетках эпидермиса, снижает трансэпидермальную потерю

влаги. Мочевина дает также кератолитический эффект, способствуя удалению омертвевших клеток кожи, повышая доступ к глубоким слоям кожи. Небольшая молекулярная масса мочевины позволяет ей проникать в более глубокие слои эпидермиса и служить проводником других активных веществ препаратов. Мочевина длительно сохраняет свои абсорбирующие и антисептические свойства, предотвращая инфицирование, участвуя в осуществлении кожной барьерной функции [8].

В многочисленных исследованиях отмечено, что мочевина не только обладает выраженными хумикантными свойствами, но и является высокоактивным соединением, активно влияющим на формирование и функционирование эпидермального барьера, а именно: стимулирует эпидермальную дифференцировку, оказывая влияние на экспрессию мРНК определенных генов, отвечающих за синтез белков инволюкрина, лорикрина, филаггрина [17, 18]; увеличивает синтез липидов кератиноцитами, повышая активность ферментов сфинголипидного метаболизма (таких как палмитолтрансфераза, холестеролсинтаза, сфингомиелиназа и др.) [19], а также способствует выработке антимикробных пептидов (кателицидина и b-дефенсина-2) кератиноцитами [20]. Интерес к дерматотропным эффектам мочевины в составе средств для наружного применения возрос в связи с исследованием G. Swanbeck, в котором была продемонстрирована эффективность кремов с мочевиной в отношении ихтиоза, атопического дерматита и псориаза [9].

Обширный материал по применению мочевины в дерматологии отражен в обзоре N. Scheinfeld: автор

указывает на эффект мочевины при лечении многих кожных заболеваний: атопического дерматита, псориаза, экземы и др., за счет протеолитического, гидратирующего, противозудного, абсорбирующего и антисептического воздействия на кожу [10].

С целью повышения эффективности лечения стероидчувствительных дерматозов за счет комбинации ТГКС с увлажняющим компонентом — 2% мочевиной был создан крем Комфодерм М<sub>2</sub> — уникальная комбинация МПА и 2% мочевины. Сочетанное применение МПА и 2% мочевины более эффективно, чем раздельное действие данных лекарственных средств, что значительно расширяет спектр применения и позволяет проводить терапию стероидчувствительных дерматозов даже на участках с тонкой чувствительной кожей: лицо, шея, складки [21, 22].

Российскими дерматологами проведено несколько исследований для оценки клинической эффективности, профиля безопасности и переносимости крема Комфодерм М<sub>2</sub> при лечении пациентов старше 18 лет со стероидчувствительными дерматозами в области лица. В статье Н.Н. Филимонковой и Е.А. Бахлыковой при описании опыта применения крема Комфодерм М<sub>2</sub> у пациентов в возрасте от 18 до 55 лет со стероидчувствительными дерматозами в области лица авторы отметили снижение активно-

сти воспалительного процесса, уменьшение сухости и шелушения кожи на 4—5-й день терапии. Переносимость препарата была хорошей [22]. Аналогичные данные были получены С.А. Хардиковой [23]. Под наблюдением находились пациенты от 18 до 60 лет со стероидчувствительными дерматозами в области лица. Наиболее высокая эффективность препарата была отмечена у больных с острым и подострым течением аллергического и атопического дерматитов. Эффективность лечения составила 100%, при этом проявления патологического процесса уменьшились на 3—5-й день терапии. Разрешение всех клинических проявлений отмечалось на 10-й день. В результате лечения в среднем во всех группах обследуемых больных отмечалось снижение дерматологического индекса качества жизни. Переносимость крема Комфодерм М<sub>2</sub> у 98,1% пациентов была отличной. Серьезные побочные эффекты в исследовании не зарегистрированы.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что новая комбинация топического глюкокортикостероида МПА с 2% мочевиной открывает новые возможности для терапии стероидчувствительных дерматозов и может быть использована в практическом здравоохранении в рамках программы импортозамещения. ■

## Литература

1. Boguniewicz M., Leung D. Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242 (1): 233—246.
2. Lewin J., Friedlander S. F., et al. Atopic dermatitis and the stratum corneum, part 3: the immune system in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6 (12): 37—44.
3. Kungurov N. V., Filimonkova N. N., Tuzankina I. A., Berdnikov E. R. and others. The types of immunopathological processes in psoriatic disease. *Ur Med Acad Science* 2004; 2: 35—38. [Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А., Бердникова Э. Р. и др. Типы иммунопатологических процессов при псориатической болезни. *Вестник Ур Мед Акад Науки* 2004; 2: 35—38.]
4. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Nicolas J. F., Pyuig L. et al. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biological therapy. *Vestn Dermatol Venereol* 2010; 1: 35—47. [Кубанова А. А., Кубанов А. А., Николас Дж. Ф., Пьюиг Л. и др. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестн дерматол венерол* 2010; 1: 35—47.]
5. Sergeev A. Y. Immunodermatologiya: immunological pathogenesis of inflammatory dermatoses main man [Text]. A. Y. Sergeev, A. V. Sentries, Y. Sergeev. *Immunol Allergol Infectol* 2003; 3: 16—19. [Сергеев А. Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. А. Ю. Сергеев, А. В. Караулов, Ю. В. Сергеев. *Иммунол, аллергол, инфектол* 2003; 3: 16—19.]
6. Volkova E. N., Lange D. A., Motherland Y. A., Tarasova M. V. Methylprednisolone atseponat in the treatment of chronic dermatoses: tactical error analysis using. *Clin Dermatol Venereol* 2010; 5: 84—88. [Волкова Е. Н., Ланге Д. А., Родина Ю. А., Тарасова М. В. Мтилпреднизолон ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения. *Клин дерматол венерол* 2010; 5: 84—88.]
7. Zaumseil R. P., Fuhrman H. et al. Methylprednisolone aceponate (Ad-vantan) — an effective topical corticoid therapy with few side effects. *Jabrbuch der Dermatologie* 1992; 3: 247—263.
8. Scheinfeld N. S. A review of scientific and clinical data. *Skinmed* 2010; 8: 2: 102—106.
9. Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm Venereol* 1968; 48: 123—127.
10. Scheinfeld N. S. A review of scientific and clinical data. *Skinmed* 2010; 8: 2: 102—106.
11. Horii Y., Tanida M., Shen J., Fujisaki Y., Fuyuki R., Hashimoto K., Niiijima A., Nakashima T., Nagai K. Skin application of urea-containing cream affected cutaneous arterial sympathetic nerve activity, blood flow, and water evaporation. *Skin Res Technol*. 2011 Feb; 17 (1): 75—81. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00469.x.
12. Grether-Beck S., Felsner I., Brenden H., Kohne Z., Majora M., Marini A., Jaenicke T., Rodriguez-Martin M., Trullas C., Hupe M., Elias P. M., Krutmann J. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol*. 2012 Jun; 132 (6): 1561—72. doi: 10.1038/jid.2012.42. Epub 2012 Mar 15.
13. Feldmann R. J., Maibach H. I. Percutaneous penetration of hydrocortisone with urea. *Arch Dermatol* 1974 Jan; 109 (1): 58—9.
14. Bien K., Borkowski J. Initial appraisal of the value of urea in topical treatment. *Przegl Dermatol* 1974 May—Jun; 61 (3): 351—6.

15. Stüttgen G. Results and consequences of long-term urea therapy for clinical practice. *Hautarzt* 1992; 43 Suppl 11: 9—12.
16. Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (11): 771—88.
17. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2005; 6: 328—4.
18. Loden M., Maibach HI Treatment of Dry Skin Syndrome. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
19. Wellner K., Wohlrab W. Quantitative evaluation of urea in stratum corneum of human skin. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 239—40.
20. Aberg K. M., Man M. Q., Gallo R. L. et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 917—25.
21. Klemenova I. A., Yesenin S. A. The evolution of the use of glucocorticoid drugs for local treatment in dermatological practice. *Clin Dermatol Venereol* 2011; 5: 46—50. [Клеменова И. А., Есенин С. А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике. *Клин дерматол венерол* 2011; 5: 46—50.]
22. Filimonkova N. N., Bahlykova E. A. Topical glucocorticosteroids and 2% urea — a new means of external therapy of chronic dermatoses. *Clin Dermatol Venereol* 2015; 6: 30—35 [Филимонкова Н. Н., Бахлыкова Е. А. Топический глюкокортикостероид и 2% мочевины — новое средство наружной терапии хронических дерматозов. *Клин дерматол венерол* 2015; 6: 30—35.]
23. Khardikova S. A. Application of a cream combined with the composition: Methylprednisolone atseponat 0.1% + 2% urea therapy in the face of dermatoses. *Clin Dermatol Venereol* 2016; 2: 74—80. [Хардикова С. А. Применение крема с комбинированным составом: метилпреднизолона ацепонат 0,1% + мочевины 2% в терапии дерматозов в области лица. *Клин дерматол венерол* 2016; 2: 74—80.]

---

об авторах:

Н. Н. Филимонкова — д.м.н., врач-дерматовенеролог ГБУСО «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург

М. С. Колбина — к.м.н., врач-дерматовенеролог ГБУЗ «ГП № 46 ДЗМ», Москва

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье