
Гепатопротекторы и пиритион цинка в комплексной терапии больных псориазом

Н.Н. ФИЛИМОНКОВА¹, Ю.В. ВОРОБЬЁВА, Е.П. ТОПЫЧКАНОВА

ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, Екатеринбург

Hepatoprotectors and zinc pyrithione in the combination therapy of patients with psoriasis

N.N. FILIMONKOVA, YU.V. VOROBYEVA, E.P. TOPYCHKANOVA

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Ключевые слова: псориаз, терапия.

Key words: psoriasis, therapy.

В связи с широкой распространенностью, ростом удельного веса осложненных форм и повышением резистентности к традиционной терапии, псориаз является актуальной медико-социальной проблемой [1–3]. Заболевание становится причиной снижения качества жизни, негативно влияет на социальную адаптацию и профессиональные возможности пациентов [4, 5].

Подтверждена роль иммунных механизмов, как наиболее значимых в патогенезе псориаза — генетически детерминированного заболевания, развитие и течение которого зависят от разных эндогенных и экзогенных факторов [1, 6–8].

Псориаз характеризуют как «псориатическую болезнь» — системное поражение псориатическим процессом с доминирующими проявлениями на коже [1, 9, 10]. Формированию таких представлений способствовало довольно частое сочетание кожных изменений (как правило, распространенных высыпаний) с поражением суставов и внутренних органов (печени, сердца, почек), которые возникают на фоне нарушений иммунного статуса и обмена веществ [2, 6, 11, 12]. Описана возможность скрытого течения висцеральных проявлений, диагностируемых только посредством лабораторных и инструментальных методов [11, 13]. Выявлены нарушения липидного и углеводного обмена, микроциркуляции, гомеостаза, увеличение частоты сердечно-сосудистой патологии, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, нарушения секреторно-экскреторной функции почек и состояния уродинамики в про-

грессирующей стадии псориаза, а также другие патологические изменения, осложняющие течение псориатического процесса [11, 14, 15].

Учитывая значимость многофункциональной деятельности печени, следует более подробно остановиться на результатах ее комплексного обследования у больных псориазом. С помощью диагностических тестов выявлены признаки нарушения целостности мембран гепатоцитов и желчевыделительной функции печени, поражение желчных протоков, дисбаланс желчных кислот в желчи и повышение их уровня в сыворотке крови [11, 13, 14].

С учетом полисистемного поражения большинство исследователей считают наиболее перспективной разработку схем комбинированной терапии псориатического процесса [10, 16]. Назначаемое в настоящее время лечение определяется патофизиологическими изменениями, прежде всего затрагивающими иммунную систему [13, 14, 17, 18]. К наиболее эффективным современным средствам терапии относят фотохимиотерапию, ароматические ретиноиды, иммуносупрессоры (сандиммун и др.), препараты витамина D₃, а также их комбинации с наружными средствами [16, 18, 19].

Современная терапия псориатической болезни позволяет добиться длительной ремиссии, сократить частоту рецидивов и избежать осложнений данного заболевания. Однако такое лечение имеет ряд серьезных недостатков, основными из которых являются побочные реакции, включающие неблагоприятное воздействие на функцию печени и широкий спектр противопоказаний. Таким образом, по-

иск эффективных и безопасных терапевтических методов, позволяющих сократить сроки лечения, продолжается.

В этом контексте очевидны целесообразность включения в комплекс терапии псориаза средств, способных защищать клетки печени и восстанавливать их функции, а также приоритетность использования препаратов с минимальным количеством побочных реакций.

Одним из компонентов такой терапии могут быть препараты группы гепатопротекторов, механизм действия которых связан с воздействием на ключевые звенья повреждения гепатоцитов.

Среди гепатопротекторов представляет интерес *Фосфоглив*. Это новый отечественный комплексный препарат, включающий два активных компонента — натриевую соль глицирризиновой кислоты (ГК) и фосфолипиды растительного происхождения (фосфатидилхолин — ФХ).

ГК является одним из основных биологически активных веществ корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и широко применяется в медицине с V века до н.э. Гепатопротекторное действие ГК обусловлено прежде всего противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и антиканцерогенным эффектами. Кроме того, выявлена противовирусная активность ГК. Клиническая эффективность ГК при заболеваниях печени разной этиологии доказана в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях [20].

ФХ — основной структурный элемент клеточных мембран (на его долю приходится 35—50% от общего числа фосфолипидов). При повреждении гепатоцитов, ФХ способен восстанавливать структуру и функции мембран, чем оказывает мембраностабилизирующее действие [20].

При поражениях кожи за счет противовоспалительного и мембраностабилизирующего действия препарат *Фосфоглив* может ограничивать распространение патологического процесса и способствовать его регрессу. Препарат доступен в форме лиофилизата для внутривенного введения и капсул.

Для снижения риска развития системных побочных реакций целесообразно назначать топические лекарственные средства. При лечении псориаза представляют интерес препараты, влияющие не только на патологический процесс, но и на риск развития осложнений, в частности вторичной инфекции.

Один из таких препаратов — современное негормональное средство топической терапии *Цинокап*. Он содержит 0,2% пиритиона цинка, с которым связано его антипролиферативное, противовоспалительное, антибактериальное и противогрибковое действие. Используется *Цинокап* в виде крема для наружного применения.

В связи с патогенетической обоснованностью и клинической рациональностью сочетанного назна-

чения препаратов *Фосфоглив* и *Цинокап* при псориазе нами проведено исследование эффективности и безопасности этой комбинации.

В исследование были включены 30 пациентов 25—65 лет с клинически установленным распространенным вульгарным папулезно-бляшечным псориазом в стадии прогрессирования, отвечающие следующим критериям: история заболевания более 3 лет, наличие стадии обострения, отсутствие вторичных инфекционных осложнений, повышение в биохимических анализах крови уровней аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 1,5 раза.

В исследование не включали больных с гиперчувствительностью к любому из компонентов препаратов, с диагностированными заболеваниями печени (хроническим гепатитом вирусной или алкогольной этиологии, циррозом печени), а также беременных или кормящих женщин.

Все пациенты получали комплексную терапию препаратами *Цинокап* (крем для наружного применения) и *Фосфоглив* (лиофилизат для внутривенного введения; капсулы для приема внутрь). *Фосфоглив* лиофилизат назначали внутривенно по 5,0 г/сут в течение первых 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по схеме: 2 капсулы 3 раза в день. Крем *Цинокап* наносили тонким слоем на пораженные участки 2—3 раза в сутки в течение всего периода лечения. Продолжительность комплексной терапии составила 4—6 нед.

Для клинической оценки состояния больных вычисляли индекс тяжести псориаза (PASI) и дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), а также проводили биохимический анализ крови.

Составляющими индекса PASI являются интенсивность инфильтрации, эритемы, шелушения и площади поражения. Стандартизованные показатели PASI у больных рассчитывали до начала и через 2, 4 и 6 нед лечения. После 2, 4 и 6 нед лечения устанавливали уровень регресса показателей PASI. По стратифицированным показателям регресса PASI оценивали сроки достижения и полноту клинической ремиссии (75 и 90% регресс выраженности высыпаний по сравнению с исходным).

ДИКЖ представляет интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального состояния больного псориазом по его субъективному восприятию. У больных псориазом ДИКЖ отражает серьезные проблемы в общественной и личной жизни [1, 6]. С помощью ДИКЖ, рассчитанного до начала и через 2 и 6 нед лечения, оценивали эффективность и комплаентность терапии.

Результаты

При поступлении на стационарное лечение пациенты отбирались по заданным критериям вклю-

чения/исключения. Была сформирована группа больных псориазом из 30 человек, получавшая комплексное лечение препаратами *Фосфоглив* и *Цинокап*.

Распространенный вульгарный псориаз в прогрессирующей стадии был диагностирован у всех обследованных пациентов. Диагноз устанавливали на основании анамнеза и клинической картины заболевания. В исследовании приняли участие 16 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых составил $34,3 \pm 0,9$ года. Продолжительность заболевания варьировала от 5 до 30 лет (в среднем $14,8 \pm 3,5$ года).

Биохимические показатели гепатограммы (АсАТ, АлАТ, билирубин общий) до начала лечения превышали референсные значения у всех пациентов. Через 6 нед комплексной терапии у всех пациентов отмечено достоверное снижение уровней АсАТ и АлАТ почти в 2 раза ($p=0,003$), а также почти на 20% общего билирубина ($p=0,002$). Динамика средних значений показателей гепатограммы представлена на **рис. 1** и в **табл. 1**.

Оценка клинической эффективности терапии проводилась посредством изучения динамики значений PASI и ДИКЖ.

До начала терапии индекс PASI варьировал от 20 до 28 баллов (среднее значение составило $27,3 \pm 0,53$ балла). Уже на 2-й неделе лечения у большинства

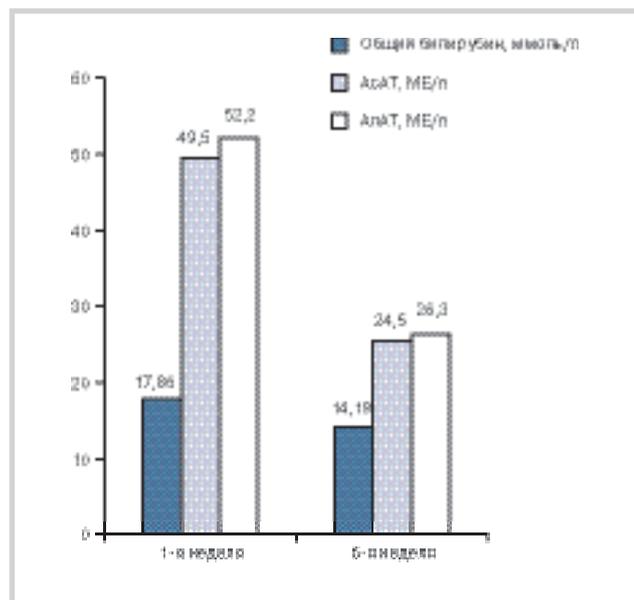


Рис. 1. Динамика средних значений показателей гепатограммы на фоне терапии препаратом *Фосфоглив*.

Таблица 1. Динамика средних значений показателей гепатограммы на фоне терапии препаратом *Фосфоглив*

Показатель	Исходно	2-я неделя	<i>p</i>	4-я неделя	<i>p</i>	6-я неделя	<i>p</i>
Общий билирубин (N2—20 мкмоль/л)	17,86	—	—	—	—	14,19	0,003
АсАТ (N 5—34 МЕ/л)	49,5	—	—	—	—	24,5	0,002
АлАТ (N 5—55 МЕ/л)	52,2	—	—	—	—	26,3	0,002

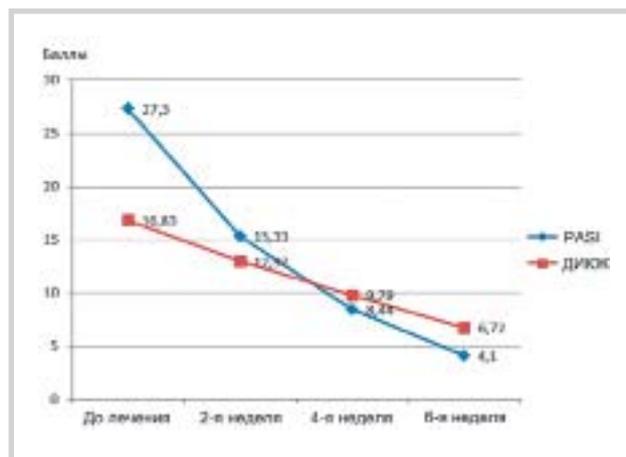


Рис. 2. Динамика средних значений индексов PASI и ДИКЖ на фоне терапии препаратами *Фосфоглив* и *Цинокап*.

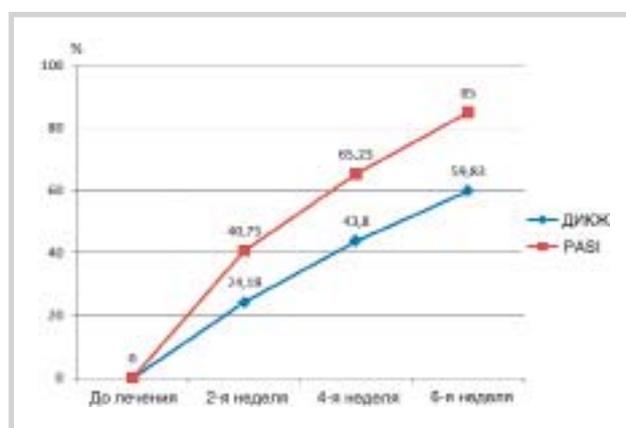


Рис. 3. Степень регресса средних значений PASI и ДИКЖ на фоне терапии препаратами *Фосфоглив* и *Цинокап*.

По оси ординат — % от исходных значений.

больных было зарегистрировано значительное снижение инфильтрации и гиперемии кожи в очагах поражения — достоверное ($p=0,0005$) снижение PASI, а к 6-й неделе терапии инфильтрация сохранилась лишь на периферии единичных элементов. К окончанию курса лечения PASI составил 3—7 баллов (в среднем $4,1 \pm 0,62$ балла; $p=0,003$), т.е. было зафиксировано достоверное ($p=0,003$) снижение его значения в 6,6 раза — на 85% (**рис. 2** и **3**; **табл. 2**). После комплексного лечения 70—80% регресс показателя PASI отмечался у 4 (13,8%) пациентов, 80—90% — у 13 (44,9%) и более 90% — у 7 (24,1%).

Данные по ДИКЖ получены на основе заполненных пациентами опросников. Анализ ответов свидетельствовал о неуверенности пациентов в себе,

Таблица 2. Динамика средних значений индексов PASI и ДИКЖ на фоне терапии препаратами *Фосфоглив* и *Цинокап*

Показатель	Исходно	Через 2 нед	<i>p</i>	Через 4 нед	<i>p</i>	Через 6 нед	<i>p</i>
PASI, баллы (<i>n</i> =30)	27,3	15,33	0,0005	8,44	0,002	4,1	0,003
ДИКЖ, баллы (<i>n</i> =30)	16,83	12,97	0,001	9,79	0,002	6,72	0,003
PASI, %	100	40,75	0,007	65,23	0,004	85,0	0,003
ДИКЖ, %	100	24,18	0,006	43,8	0,005	59,83	0,004

Примечание. Приведены средние значения показателей. *n* — количество пациентов; *p* — показатель Вилкоксона.

депрессии и раздражительности, обусловленных заболеванием, замкнутости и сложностях в общении с друзьями, при попытках создать семью, сексуальных проблемах, невозможности заниматься спортом. Качество жизни ухудшалось с возрастом пациентов, продолжительностью и тяжестью заболевания.

До лечения ДИКЖ пациентов варьировал от 10 до 20 баллов и в среднем составлял $16,83 \pm 0,4$ балла. К концу 4-й недели терапии отмечалось достоверное ($p=0,002$) уменьшение среднего значения до $9,79 \pm 4,5$ балла, а по завершении лечения (на 6-й неделе) ДИКЖ составил 3–9 баллов (в среднем $6,72 \pm 4,3$ балла; $p=0,003$), т.е. произошло снижение среднего значения индекса в 2,5 раза — на 59,83% ($p=0,004$) (см. рис. 2 и 3; табл. 2).

При оценке клинической эффективности комплексной терапии в целом значительное улучшение было отмечено у 19 (63,3%) больных, а улучшение кожного процесса — у 9 (30%). У 2 (6,7%) пациентов после 2 нед лечения эффекта не наблюдалось, что, вероятно, можно объяснить крайне торпидным к терапии течением обострения псориаза.

Почти все пациенты хорошо переносили комплексное лечение двумя препаратами. Только у одной пациентки при пероральном применении *Фосфоглива* зарегистрирована побочная реакция в виде тошноты, купировавшаяся после снижения дозы

препарата до 3 капсул в сутки. У одной пациентки отмечались гиперемия и зуд на фоне применения крема *Цинокап*, что потребовало отмены препарата.

Комплексное лечение больных распространенным вульгарным папулезно-бляшечным псориазом в стадии прогрессирования препаратами *Фосфоглив* и *Цинокап* приводит к значительному улучшению течения заболевания. Клиническая эффективность данного терапевтического комплекса подтверждается положительной динамикой индексов PASI и ДИКЖ, уровней сывороточных аминотрансфераз и общего билирубина. Назначение препаратов *Фосфоглив* и *Цинокап* в комбинации с традиционной терапией может сопровождаться редкими, невыраженными, хорошо контролируемыми побочными реакциями.

Заключение

Таким образом, препараты *Фосфоглив* и *Цинокап*, используемые в комплексной терапии пациентов с распространенным вульгарным псориазом, характеризуются высокой клинической эффективностью при удовлетворительном профиле безопасности. Данная комбинация может быть рекомендована для лечения псориаза в стационарных и амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазическая болезнь. Екатеринбург: Изд. Уральского университета 2002.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж. Ф. и др. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестн дерматол и венерол 2010; 1: 35–47.
3. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 30–36.
4. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз. Патогенез, клиника, лечение. Кишинев: Штинница 1991.
5. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 4: 314–320.
6. Barker J.W.N. Pathogenesis and clinic features of psoriasis. Lancet 2007; 370: 263–271.
7. Nickoloff B.J. The immunologic and Genetic Basis of Psoriasis. Arch Dermatol 1999; 135: 1104–1110.
8. Holm S.J., Sanchez F., Carlen L.M. Genetics of psoriasis. Acta Derm Venereol 2005; 85: 1: 2–8.
9. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориазическая болезнь. Саратов 1992.
10. Филимонкова Н.Н. Псориазическая болезнь: клинико-иммунологические варианты, патогенетическое обоснование дифференцированной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск 2001.
11. Miyaji C., Miyakawa R., Watanabe H., Kawamura H., Abo T. Mechanisms underlying the activation of cytotoxic function mediated by hepatic lymphocytes following the administration of glycyrrhizin. Int Immunopharmacol 2002; 2: 8: 1079–1086.
12. Катунина О.Р. Иммунная система кожи и ее роль в лечении псориаза. Вестн дерматол и венерол 2005; 1: 19–23.
13. Корсун В.Ф., Корсун А.Ф. Псориаз. СПб: Диля 1999.
14. Сторожак Г.И., Байкова И.Е. Глицирризин в лечении хронических вирусных гепатитов. Клин фармакол и тер 2000; 9: 39–41.
15. Златков Н.Б. Псориазис. София 1984.
16. Menter A., Griffiths C.E. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007; 370: 272–284.
17. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 30–36.
18. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М 2007.
19. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004; 15: 1664–1675.
20. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. Под ред. акад. РАМН А.И. Арчакова. М: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН 2005.