

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

МРНТИ 76.31.35
УДК: 616.517:615.15

DOI [10.53002/061](https://doi.org/10.53002/061)

С.Н. Мантлер¹, А.И. Алмазов¹, Д.К. Куандыков¹

¹*Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, Казахстан
(E-mail: s.mantler@tttu.edu.kz)*

Лекарственные средства в фармакотерапии кожного псориаза

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание с системным и иммунным характером, поражающее около 3% населения мира и считающееся одним из самых распространенных хронических дерматозов. Лечение псориаза представляет собой сложную терапевтическую проблему. Поскольку псориаз считается заболеванием, которое невозможно вылечить полностью, то главной целью его лечения является достижение устойчивой ремиссии с применением местной, системной и физиотерапии, выбор которой зависит от выраженности его клинических проявлений. В статье рассмотрены действующие вещества препаратов, применяемых при различных формах псориаза, начиная от негормональных средств, аналогов витамина D3 до ретиноидов, глюкокортикостероидов, ингибиторов фосфодиэстеразы 4 и биологических препаратов. Отмечена высокая эффективность генно-инженерной биологической терапии при тяжелом и резистентном течении болезни. Проведен обзор фармакологических подходов с учетом патогенетических механизмов заболевания.

Ключевые слова: псориаз, мазь, салициловая кислота, природные лекарственные вещества, масляный экстракт, местная терапия, гормональные вещества, моноклональные антитела, биологические препараты, системная терапия.

Введение

Псориаз – это хроническое неинфекционное воспалительное, иммунологическое и системное заболевание, поражающее мужчин и женщин всех возрастов и рас. Согласно клинко-статистическим данным им страдают в среднем от 1 до 3% населения земного шара. В современных экологических условиях наблюдается тенденция к росту количества больных псориазом и увеличение в 1,5 раза числа тяжелых форм болезни резистентных к обычным традиционным методам терапии [1].

По данным ВОЗ в мире около 100 миллионов человек страдают от псориаза, а в Казахстане псориазом болеют более 363 тысяч. Ученые отмечают, что по неизвестной причине мужчины значительно чаще страдают от тяжелых форм псориаза, чем женщины.

В большинстве случаев манифестация псориаза происходит в молодом социально активном возрасте, что неблагоприятно сказывается на качестве жизни больного. По данным нескольких исследований у 35-50% пациентов заболевание имеет среднее и тяжелое течение; у 30% больных псориаз сопровождается развитием псориазического артрита, который может стать причиной инвалидности пациентов и утраты функции со стороны структур опорно-двигательного аппарата [2].

Существует несколько концепций происхождения псориаза (инфекционная, иммунная, генетическая, обменная, интоксикационная, нейрогенная, эндокринная), но достоверная причина этого заболевания остается до конца невыясненной. Считается, что псориаз имеет полиэтиологическую природу и является мультифакторным заболеванием.

Исследователи полагают, что он возникает из-за нарушения работы иммунитета (иммунная система нацеливается на компоненты кожи человека), но что именно заставляет иммунитет формировать воспаление и воздействовать на клетки кожи однозначно не установлено.

Различают семь типов псориаза, среди которых самый часто встречающийся (в 90% случаев) вульгарный псориаз. Чаще всего раздражение возникает на голове, коленях, локтях и туловище, но может поражать пах, ягодицы и даже ногти. Большинство авторов сходятся во мнении, что развитие

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

патологических процессов при вульгарном псориазе не ограничивается формированием только поражений кожи, а ведет к нарушениям функций разных органов, потому нередко звучит термин «псориазная болезнь».

Псориаз считается заболеванием, которое невозможно вылечить полностью. Поэтому главная задача его лечения – это уметь контролировать болезнь и ввести в стадию ремиссии.

В связи с этим, целью данной работы стал обзор действующих веществ лекарственных препаратов, используемых в настоящее время в фармакотерапии псориаза.

Методы и материалы

Существует множество методов терапии псориаза, позволяющих уменьшить его симптомы и внешние проявления до минимума. Основными из них являются местная, системная и физиотерапия.

1) Местная терапия предполагает использование местных средств для лечения псориаза и включает достаточно большой выбор традиционных мазей, кремов и гелей.

2) Системная терапия предполагает использование иммуноподавляющих и биологических препаратов [3].

3) Физиотерапия предполагает использование узкополосного ультрафиолетового излучения определенной длины волны (ультрафиолет типа В) обычно в сочетании со средствами, усиливающими его лечебный эффект.

В основе терапии каждого вида лежит использование определенных лекарственных средств. С помощью доступных информационных ресурсов и наукометрических баз данных нами осуществлен поиск и характеристика основных лекарственных веществ, обуславливающих лечебное действие препаратов, используемых в выше названных методах фармакотерапии псориаза.

Результаты и обсуждение

В большинстве случаев псориаз является хроническим дерматозом, отличающимся длительным изнуряющим течением и многочисленными рецидивами. Тактика его лечения во много определяется тяжестью его течения.

Во всех случаях для лечения предусматривается местная терапия, которая предполагает использование топических препаратов для лечения псориаза и включает достаточно большой выбор традиционных мазей, кремов и гелей, содержащие деготь, нафталан, ихтиол, салициловую кислоту и другие действующие вещества.

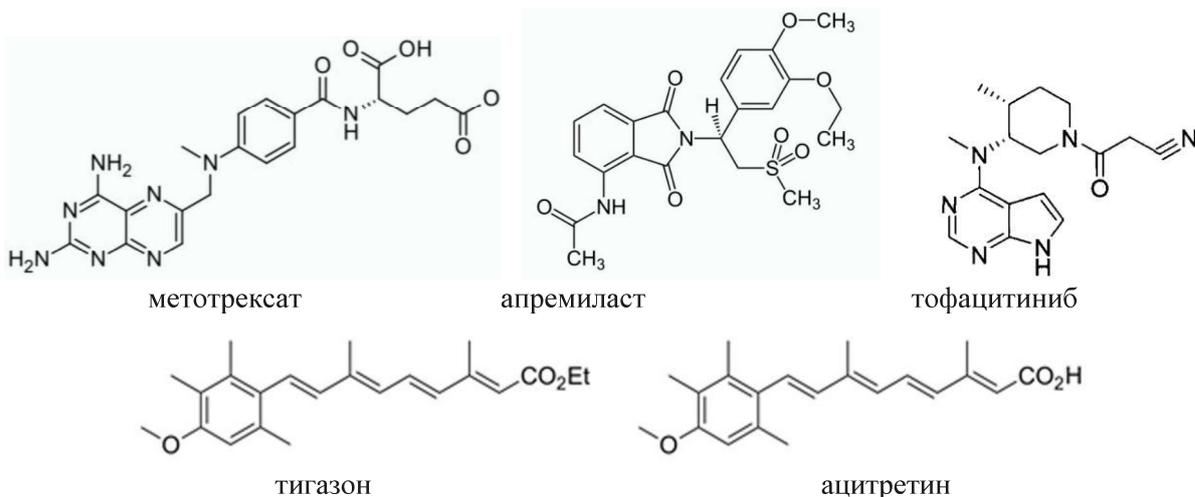
В настоящее время высок интерес к использованию в составе мазей для комплексной терапии псориаза натуральных компонентов, в особенности масляных экстрактов растений (календула, облепиха, ромашка, зверобой, чайное дерево и др.).

Масляные экстракты содержат различные биоактивные соединения (флавоноиды, терпеноиды, жирные кислоты и антиоксиданты), обладающие противовоспалительным, ранозаживляющим и иммуномодулирующим действием, что способствует снижению выраженности клинических симптомов кожного псориаза, улучшению состояния кожи повышению её барьерной функции.

В тяжелых случаях прибегают к системной терапии, которая предполагает использование иммуноподавляющих (метотрексат, циклоспорин А, ацитретин, тигазон, тофацитиниб, апремиласт) и биологических (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, устекинумаб, гуселькумаб, секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб) препаратов [3].

Усилить эффективность лечения можно с использованием физиотерапии, которая предполагает применение узкополосного ультрафиолетового излучения определенной длины волны (311 нм), создаваемого специальными лампами, которые излучают так называемый ультрафиолет типа В.

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»



Тигазон (этретинат) – синтетический препарат, представляющий собой ароматическую ретиноидную кислоту (этиловый эфир 9- (4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил2,4,6,8-нонатетраеновой кислоты), обладает отшелушивающим действием.

Апремиласт относится к группе избирательных иммунодепрессантов, является ингибитором фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) и действует внутри клетки, модулируя провоспалительные и противовоспалительные медиаторы. Угнетение ФДЭ4 ведет к снижению воспалительной реакции за счет модуляции экспрессии воспалительных цитокинов - TNF- α , IL-23, IL-17 и других.

Тофацитиниб в виде цитрата является действующим веществом лекарственного препарата, относящегося к группе иммунодепрессантов, ингибиторов семейства Янус-киназ (ферментов, которые участвуют в проведении в клетку сигналов некоторых небольших белковых молекул – гормонов и цитокинов).

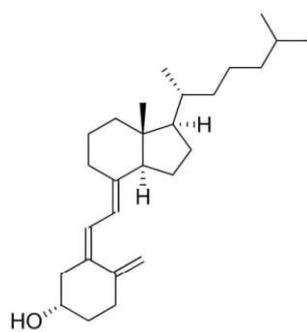
Препараты местного действия находят широкое применение в терапии псориаза. У пациентов с ограниченным процессом наружная терапия для купирования воспалительного процесса остается приоритетной. В 40% случаев местной терапии достаточно для того, чтобы увести процесс в ремиссию.

Отечественные рекомендации указывают на несколько групп топических препаратов при лечении псориаза: средства с глюкокортикостероидами (ГКС), средства, содержащие аналоги витамина D₃ (кальципотриол и др.), цинк пиритион активированный, салициловую кислоту, нафталанскую нефть, березовый деготь или ихтиол [2].

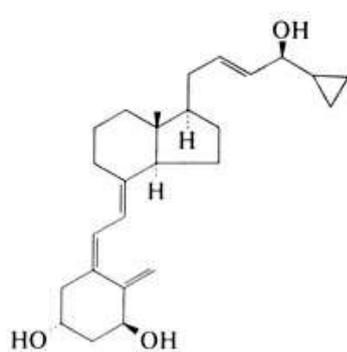
В зарубежных клинических рекомендациях под местной терапией подразумевают применение также ретиноидов (тазаротен), дитранола (гидроксиантрон) и топических ингибиторов кальциневрина.

Группа японских ученых из Университета Киото обнаружила, что гормон эстрадиол (присутствующий по большей части в организме женщин) может подавлять псориаз. Результаты их исследований на мышах показывают, что эстрадиол подавляет псориазическое воспаление, регулируя нейтрофильные и макрофагальные клетки. Он является молекулярным "тормозом", который мешает выработке двух сигнальных молекул (интерлейкина-17 и интерлейкина-1-бета), вызывающих воспаление и "привлекающих" внимание других иммунных клеток, что ведет к развитию псориаза. Авторы статьи [4] также приводят данные о влиянии дефицита половых гормонов (прогестерона, тестостерона и эстрадиола) на тяжесть псориаза.

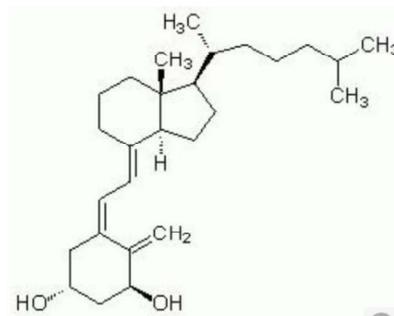
Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»



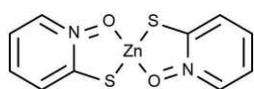
холикальциферол
(витамин D₃)



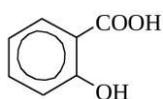
кальцитриол



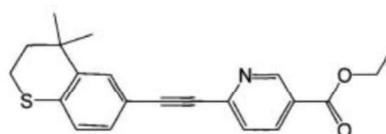
альфакальцидол
(1-гидроксихолекальциферол)



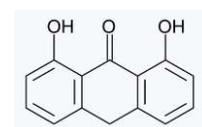
цинк пирицион



салициловая кислота

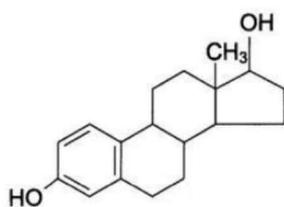


тазаротен

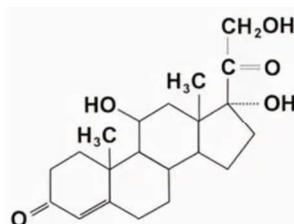


дитранол

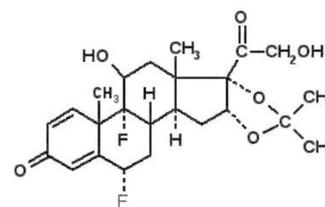
Мази и крема для местного лечения псориаза часто содержат гормональные компоненты (гидрокортизон, синафлан, дипропионат бетаметазона и др.). Такие мази оказывают выраженное противовоспалительное и цитостатическое действие, однако оно кратковременно и более эффективно в острых стадиях псориаза. При длительном применении стероидных мазей развиваются определенные побочные эффекты (атрофия кожи, системная сорбция), которые ограничивают их применение.



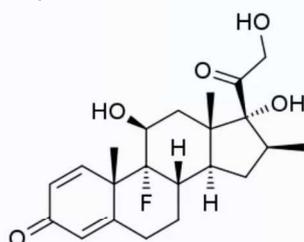
17β-эстрадиол



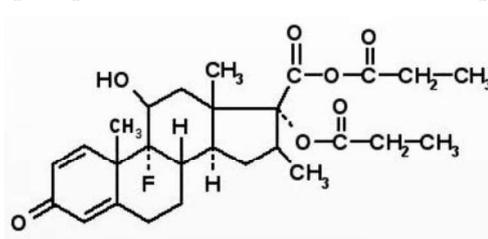
гидрокортизон



синафлан



бетаметазон



дипропионат бетаметазона

В настоящее время синтезирован целый ряд высокоэффективных ГКС. Одним из рекомендованных для лечения псориаза является бетаметазон, эффективность которого показана в нескольких исследованиях [2]. При выраженном шелушении в очагах поражения кожи рекомендуются наружные средства, содержащие 2–5% салициловую кислоту. Для местного лечения важен выбор наиболее подходящего средства, повышающего приверженность терапии, которая часто ухудшается в виду необходимости применения сразу нескольких местных препаратов. Доказана эффективность и безопасность местного лечения с применением комбинированных лекарственных средств. Одна из таких комбинаций – топические глюкокортикостероиды в сочетании с салициловой кислотой, реализованная в препарате «Акридерм СК». Бетаметазона дипропионат является β-изомером

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

витамина А (синтетические ретиноиды), а при их сочетании с ПУВА-терапией (Ре-ПУВА-терапия) эффективность лечения значительно возрастает.

Большая часть препаратов для лечения псориаза общего и местного действия в той или иной степени оказывает иммуносупрессивное воздействие. Инновационный способ лечения псориаза - генно-инженерная биологическая таргетная терапия (ГИБТ) с использованием препаратов на основе моноклональных антител, которые работают узконаправленно, точно блокируя определенные воспалительные мишени при псориазе. ГИБТ показана не только при тяжелом течении псориаза, но и при псориазе средней степени тяжести, псориатическом артрите, при плохом ответе на системную иммуносупрессивную терапию, при частых рецидивах.

Список литературы

- 1 Патент RU 2367483. Способ лечения псориаза /Зуев А.В., Левицкий Е.Ф., Колупаева Е.Е., Дмитрук В.С., Мазур Е.В., Бикбаева Л.Х. Опубликовано: 20.09.2009 Бюл. № 26
- 2 Матушевская Е.В., Коновалова М.В., Владимирова Е.В., Свирщевская Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, №5. – С. 634-642.
- 3 Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т.96, № 3. – С.7-26.
- 4 Самбурская О.В., Калинин С.Ю., Баткаева Н.В., Косинец В.Н. Влияние на иммунопатогенез псориаза дефицита эндокринно-метаболических факторов // Аллергология и иммунология. - 2022. - Т. 23, №1. – С. 12-14.
- 5 Панкратов О.В. Возможности и перспективы применения кальципотриола в дерматологической практике для местного лечения псориаза // Дерматовенерология. Косметология. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 144-151.
- 6 Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Оценка эффективности применения активированного пиритион цинка в терапии больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология, 2019. – Т. 18, №5 – С. 616-623.
- 7 Круглова Л.С., Хотко А.А., Помазанова М.Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, №4. – С.479-484.
- 8 Сердюкова Е.А., Цой А.Я., Мансуров Р.А. Эффективность терапии этанерцептом у пациентов с тяжелыми формами псориаза: клинические наблюдения // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 75-81.
- 9 Петрова И.В., Раджабов Р.М., Абдулов А.Р., Манатов М.Г., Глушаков Р.И., Прошин С.Н. Аналоги витамина D₃ в терапии больных псориазом // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 49-54.

С.Н. Мантлер, А.И. Алмазов, Д.К. Куандыков

Тері псориазының фармакотерапиясындағы дәрілік заттар

Псориаз - жүйелі және иммундық сипаттағы созылмалы қабыну ауруы, әлем халқының шамамен 3% зардап шегеді және ең көп таралған созылмалы дерматоздардың бірі болып саналады. Псориазды емдеу күрделі терапиялық мәселе болып табылады. Псориаз толық емделмейтін ауру болып саналатындықтан, оны емдеудің негізгі мақсаты жергілікті, жүйелі және физиотерапияны қолдану арқылы тұрақты ремиссияға қол жеткізу болып табылады, оның таңдауы оның клиникалық көріністерінің ауырлығына байланысты. Мақалада гормоналды емес агенттерден, D₃ витаминінің аналогтарынан бастап ретиноидтарға, глюкокортикостероидтарға, фосфодиэстераза 4 тежегіштеріне және биологиялық препараттарға дейінгі псориаздың әртүрлі формаларында қолданылатын препараттардың

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

белсенді ингредиенттері талқыланады. Аурудың ауыр және төзімді ағымында гендік-инженерлік биологиялық терапияның жоғары тиімділігі атап өтілді. Фармакологиялық тәсілдерге шолу аурудың патогенетикалық механизмдерін ескере отырып жүргізіледі.

Негізгі сөздер: псориаз, жақпа, салицил қышқылы, табиғи дәрілік заттар, май сығындысы, жергілікті терапия, гормондық заттар, моноклоналды антиденелер, биологиялық препараттар, жүйелі терапия.

S.N. Mantler¹, A.I. Almazov¹, D.K. Kuandykov¹

Drugs in pharmacotherapy of skin psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of systemic and immune nature, affecting about 3% of the world's population and considered one of the most common chronic dermatoses. Psoriasis treatment is a complex therapeutic problem. Since psoriasis is considered a disease that cannot be cured completely, the main goal of its treatment is to achieve stable remission using local, systemic and physiotherapy the choice of which depends on the severity of clinical manifestations. The article discusses the active ingredients of drugs used in various forms of psoriasis, ranging from non-hormonal agents, vitamin D3 analogues to retinoids, glucocorticosteroids, phosphodiesterase 4 inhibitors and biological drugs. High efficiency of genetically engineered biological therapy in severe and resistant course of the disease is noted. A review of pharmacological approaches is conducted taking into account the pathogenetic mechanisms of the disease.

Key words: psoriasis, ointment, salicylic acid, natural medicinal substances, oil extract, local therapy, hormonal substances, monoclonal antibodies, biological drugs, systemic therapy.

References

- 1 Zuev A.V., Levitskii E.F., Kolupaeva E.E., Dmitruk V.S., Mazur E.V., Bikbaeva L.Kh. Patent RU 2367483. Sposob lecheniya psoriaza. Opublikovano: 20.09.2009. Byul. № 26.
- 2 Matushevskaya E.V., Konovalova M.V., Vladimirova E.V., Svirshchevskaya E.V. Patogenez i terapiya psoriaza i psoriaticheskogo artritа. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019;18(5):634-642.
- 3 Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. Sistemnaya terapiya psoriaza: ot metotreksata do genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(3):7-26.
- 4 Samburskaya O.V., Kalinchenko S.Yu., Batkaeva N.V., Kosinets V.N. Vliyanie na immunopatogenez psoriaza defitsita endokriionno-metabolicheskikh faktorov. Allergologiya i immunologiya. 2022;23(1):12-14.
- 5 Pankratov O.V. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya kal'tsipotriola v dermatologicheskoy praktike dlya mestnogo lecheniya psoriaza. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. 2021;7(2):144-151.
- 6 Kruglova L.S., Petrii M.N., Gensler E.M. Otsenka effektivnosti primeneniya aktivirovannogo pirition tsinka v terapii bol'nykh psoriazom. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019;18(5):616-623.
- 7 Kruglova L.S., Khotko A.A., Pomazanova M.Yu. Innovatsionnyy otechestvennyy preparat – novaya era terapii bol'nykh psoriazom. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019;18(4):479-484.
- 8 Serdyukova E.A., Tsoy A.Ya., Mansurov R.A. Effektivnost' terapii etanertseptom u patsientov s tyazhelymi formami psoriaza: klinicheskie nablyudeniya. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2020;19(1):75-81.
- 9 Petrova I.V., Radzhabov R.M., Abdulov A.R., Manatov M.G., Glushakov R.I., Proshin S.N. Analogi vitamina D3 v terapii bol'nykh psoriazom. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lechebnoy terapii. 2018;16(4):49-54.