

УДК 616.5:615.357.453

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРУЖНОГО КОРТИКОСТЕРОИДА — МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА

R. Scherer, K. Nowok et al.

Ключевые слова: мометазона фуруат, клиническая эффективность, дерматозы, экзема, атопический дерматит, контактный дерматит, псориаз.

Мометазона фуруат (торговое название для России — «Элоком») — топический кортикостероид, зарегистрированный в Германии в 1993 г., а в России — в 1997 г.

Данный препарат отличается от аналогов особенностями молекулярной структуры, основу которой составляет метилпреднизолон. Мометазона фуруат не является фторированным кортикостероидом, но содержит два атома хлора в позициях 9, 21.

Как известно, фторирование кортикостероидов сопровождается развитием побочного эффекта — атрофии кожи. В позиции С17 в молекуле мометазона фуруата содержится остаток 2' фурунилкарбоновой кислоты; другие стероидные препараты не содержат подобных боковых цепей. В исследованиях на животных показано, что введение гетероарильных сложных эфиров, особенно 2' фуруата, в позицию 179-альфа, 11-бета-дихлоркортикостероидов значительно увеличивает эффективность их противовоспалительного действия [1].

В исследованиях, посвященных механизмам развития воспалительного процесса в коже, было установлено участие интерлейкинов, например, при псориазе выявлено значительное повышение уровня интерлейкинов, и в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2].

В исследовании Barton [3] было показано, что мометазона фуруат превосходит другие ГКС по степени угнетения провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Аналогичные результаты были получены группой исследователей под руководством Ruzicka [4] для интерлейкина-8.

Клиническое значение выявленного эффекта изучали в ряде сравнительных исследований. Эффективность мометазона фуруата оказалась выше, чем у бетаметазона валерата, триамцинолона ацетонида, фтораценолона ацетонида [5]. По результатам проведенных исследований Niedner отнес мометазона фуруат к группе наиболее высокоэффективных кортикостероидов, к которой также относятся бетаметазона валерат и дипропионат (табл. 1).

Интерес представляет прежде всего сочетание мощного противовоспалительного действия и хорошей переносимости мометазона фуруата; пос-

леднее качество не свойственно другим препаратам из III группы активности. При изучении переносимости препаратов выявлено, что по безопасности мометазона фуруат аналогичен гидрокортизону, относящемуся к группе низкоэффективных кортикостероидов [6, 7].

При длительном (более года) применении мометазона фуруата никаких клинических или гистологических признаков (даже начальных) развития атрофии кожи выявлено не было [8].

В настоящем исследовании изучали эффективность и безопасность мометазона фуруата на большой группе пациентов при участии врачей амбулаторной сети.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании участвовал 22 831 пациент. В 142 случаях было получено недостаточное количество данных, поэтому оценить результаты исследования не удалось. Из 22 689 пациентов, завершивших исследование, 12 732 были женщины, а 9801 — мужчины. Средний возраст пациентов составил 41,2 года (минимальный — 1 месяц, максимальный — 97 лет). В исследовании участвовали 662 пациента в возрасте от 0 до 6 лет. У 71 пациента лечение было прекращено до завершения программы исследования.

Диагнозы

Пациенты, включенные в исследование, страдали острой экземой (41,56%), атопическим дерматитом (21,89%), псориазом (20,34%). Кроме того, мометазона фуруат использовали для лечения красного плоского лишая и аллергических экзантем (табл. 2). В структуру «экзема» относили прежде всего контактный дерматит (у 80,05%) и не включали атопический дерматит.

У 56,85% пациентов наблюдалось хроническое течение заболевания длительностью не менее 4 недель. Средняя продолжительность заболевания составила 5 недель (диапазон значений от 1 дня до 61 года). В 45% случаев больные получали терапию курсом не более 4 недель.

Терапия до начала исследования

В целом лечение до начала исследования получали 9770 пациентов (43,06% всех пациентов). Терапию местными ГКС получали 24,29% пациентов. Низкоактивные ГКС назначали 3853 пациентам,

* *Referat stammi: Erste erfahrungen mit mometason fuuroat in der praxisein neues topisches kortikoid mit verbessertem risikonutzenverhaltnis // Dt. Derm. — 1995. — Vol. 43. — P. 280—288.*

Таблица 1. Классификация активности топических ГКС (по R. Niedner) [10]

Международное название	Концентрация	Название препарата в Германии
Класс I		
Гидрокортизон	0,333 0,500	Sanatison Mono 1/3% Ficortril мите 0,5% Ficortril лосьон Hydrocortisone-Wolff 0,5% Munitren H жирный/обезжиренный
	1,000	Ficortril мазь 1% Sanatison Mono 1% Hydrocortison-Wolff 1% Cutisol Cutisol crinale
Преднизолон	0,250	Prednisoloncreme крем LAW Prednisolonsalbe мазь LAW
	0,400	Linola-H N Linola-H-Fett-N
Класс II		
Гидрокортизон-17-бутират	0,100	Alfason
Предникарбат	0,250	Dermatop
Класс III		
Мометазона фураат	0,100	Erucal
Бетаметазона валерат	0,100	Cordes Beta Betamethason Wolff Betnesol-V crinale Betnesol-V Celestan-V crinale Celestan-V
Класс IV		
Клобетазол-17-пропионат	0,050	Dermoxinale Dermoxin

Таблица 2. Структура заболеваний у больных, получавших лечение мометазона фураатом

Заболевание	Количество пациентов
Экзема (за исключением атопического дерматита), в т. ч.: контактная экзема себорейная экзема экзема слухового прохода	12 142 (53,5%) 9721 (80%) 360 (2,9%) 60 (0,5%)
Атопический дерматит	5194 (22,9%)
Псориаз	4615 (20,3%)
Аллергические высыпания: фотодерматозы аллергическая реакция на укусы насекомых	740 (3,3%) 125 (16,9%) 104 (14,0%)
Красный плоский лишай	114 (0,5%)
Простая чесотка	44 (0,1%)
Другие	317 (1,4%)
Всего*	23 166 (102,1%)

Примечание. * В 443 случаях было установлено 2 диагноза, в 7 случаях — 3 диагноза.

умеренно активные — 1757 пациентам, высокоактивные — 536 пациентам.

У 5375 пациентов потребовалось перейти на терапию мометазона фураатом, поскольку первоначальная терапия другими ГКС обеспечивала только неудовлетворительный или слабый (удовлетворительный) эффект. В 981 случае данных об эффективности предшествующей терапии не было.

Терапия мометазона фураатом

В настоящем исследовании мометазона фураат в форме крема и мази использовали при лечении экзем более чем в 80% случаев; лосьон использовали при лечении псориаза и экзем; сочетание мази/крема с лосьоном чаще всего использовали при псориазе.

Средняя продолжительность лечения составила 27 дней (от 1 дня до 36 недель). У 37% пациентов (8395 человек) продолжительность терапии составила более 4 недель. У 1067 пациентов, страдавших псориазом, 911 пациентов, страдавших атопическим дерматитом, и 747 больных, страдавших экземой, лечение продолжалось более 7 недель. Максимальная продолжительность лечения составила более 36 недель.

Большинство пациентов проходили контрольное обследование в течение исследования трехкратно.

Интервалы между контрольными визитами определял лечащий врач. Первую фазу контроля прошли 22 654 пациента, третью фазу — 11 873 пациента.

Локализация поражений

У 62,9% больных поражение локализовалось на верхних и нижних конечностях. У 1479 пациентов (11,9%) поражение локализовалось в чувствительных к развитию атрофии областях, таких как наружный слуховой проход, лицо и подмышечные впадины.

У 1090 (4,8%) пациентов мометазона фуорат наносили на лицо. Площадь участка, на который наносили препарат, в среднем составила 9,9% от площади поверхности тела (диапазон значений от 0,1% до 100%). В отличие от существующих правил использования наружных ГКС мометазона фуорат наносили на всю поверхность тела у 278 пациентов (1,23%).

Дополнительно назначавшиеся лекарственные средства

Дополнительное лечение кожных поражений другими лекарственными средствами проводили у 3367 пациентов (14,83%). Использовались системные антигистаминные препараты, ультрафиолетовое облучение, а также наружные средства, содержащие мочевину, и немедикаментозные методы лечения. В большинстве случаев (n = 467) показанием к назначению дополнительной терапии служил зуд.

Результаты

При оценке результатов исследования определяли ряд кожных симптомов (зуд, шелушение, эритема, инфильтрация), а также общую эффективность и переносимость терапии; учитывали также мнение врачей и пациентов.

Интенсивность симптомов оценивали по 4-балльной шкале: от 0 до 3 баллов: 0 — отсутствие симптома; 1 — легкая выраженность; 2 — умеренная выраженность; 3 — значительная степень выраженности симптома.

У 97,1% пациентов под воздействием терапии мометазона фуоратом зуд значительно уменьшился. Такие симптомы, как эритема, шелушение, инфильтрация, более чем у 90% больных на фоне использования мометазона фуората при последнем контрольном исследовании по сравнению с исходным уменьшались.

Эффективность лечения оценивали по следующей шкале: 1 — очень высокая; 2 — высокая; 3 — удовлетворительная; 4 — низкая; 5 — неудовлетворительная степень эффективности. При последней фазе контрольного обследования, которую прошли 22 654 пациента, в 91,9% случаев эффективность терапии оказалась высокой и очень высокой. Эффективность лечения мометазона фуоратом в группе больных с экземой оказалась максимальной и достигла 95,1%. При атопическом дерматите и псориазе эффективность лечения также в среднем превышала 80% (рисунок).

Эффективность терапии острых заболеваний оказалась преимущественно высокой и очень высокой. При лечении хронических заболеваний вы-

сокая и очень высокая эффективность терапии наблюдалась у 10 958 пациентов (87,8%).

Лечение детей младше 6 лет (дополнительное исследование)

Лечение мометазона фуоратом проводили 662 детям в возрасте от 1 мес до 6 лет. Наиболее часто в этой группе пациентов диагностировали атопический дерматит — в 197 случаев (75,1%). Из лекарственных форм мометазона фуората у детей наиболее часто применяли крем (у 53,9% больных).

В процессе лечения атопического дерматита выраженность зуда снижалась у 98,3% пациентов (по результатам сравнения последнего контрольного обследования и исходных данных). В 95,3% случаев у детей с атопическим дерматитом также уменьшалась выраженность эритемы.

По данным последнего контрольного исследования, эффективность терапии, независимо от диагноза, составила 93,2%.

Переносимость лечения

Среди 22 653 пациентов развитие нежелательных реакций отмечено только у 97 пациентов, что составило 0,4%. При опросе о развитии побочных эффектов лечения 99,41% пациентов ответили отрицательно.

Из 662 детей младше 6 лет переходящие местные нежелательные реакции отмечены только в 3 случаях. Атрофии кожи, несмотря на то, что в ряде случаев продолжительность лечения достигала 36 недель, не было выявлено ни у одного из пациентов.

Опрос пациентов и врачей по завершении исследования

В 88,4% случаев пациенты оценивали эффективность терапии как высокую или очень высокую.

Режим лечения с применением препарата 1 раз в сутки 67,2% пациентов оценили как хороший или очень хороший.

В отношении косметического комфорта терапии 94% пациентов отметили, что мазь, лосьон или крем хорошо впитываются. Отсутствие пятен на коже и на одежде после нанесения мази отметили 88,4% пациентов. То, что мазь, лосьон или крем хорошо втираются в кожу, отметили 93,5% пациентов.

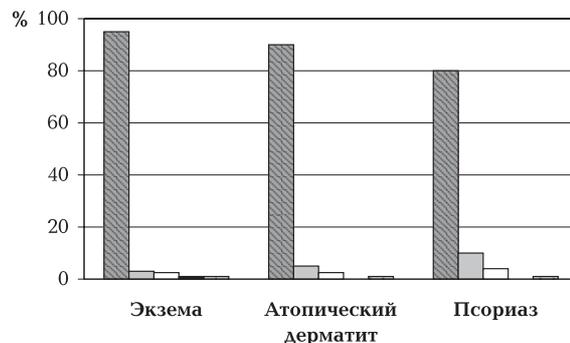


Рисунок. Эффективность лечения мометазона фуоратом при последнем контроле у больных разных групп

Врачи оценили как удовлетворительную эффективность лечения в 68,3% случаев, переносимость лечения — в 72,1% случаев, однократный режим применения препарата (допустимый только для мометазона фууроата) — в 72,6% случаев.

Обсуждение

Мометазона фууроат по результатам пробы с вазоконстрикцией оказался не менее эффективен, чем бетаметазона валерат. В пробе с кротоновым маслом эффективность мометазона фууроата в отношении подавления активности воспаления оказалась в шесть раз выше, чем бетаметазона валерата [1].

По клинической эффективности мометазона фууроат не уступает триамцинолона ацетониду [4] и превосходит бетаметазона валерат [9].

Благодаря выраженному противовоспалительному действию мометазона фууроат относят к группе высокоэффективных кортикостероидов по классификации Niedner [10]. Наряду с оценкой эффективности ГКС этого класса есть необходимость в проведении широкомасштабных амбулаторных клинических исследований по их переносимости. Данное клиническое исследование хотя и не было контролируемым, однако большой объем выборки пациентов и разнообразие областей применения мометазона фууроата позволили получить значимые данные относительно его безопасности и эффективности.

Наиболее высокий эффект от лечения мометазона фууроатом наблюдался при остром течении заболевания (96,6%). Также препарат оказался высокоэффективным при лечении экзем (в 95,1% случаев эффективность лечения была высокой или очень высокой). При псориазе и атопическом дерматите общая эффективность лечения расценена как высокая более чем в 80% случаев.

Из различных лекарственных форм мометазона фууроата в 41,1% случаев применяли крем. Наряду с кремом применяли также мазь и лосьон мометазона фууроата.

Все пациенты, включенные в исследование, так же оценивали переносимость терапии. В 37% случаев длительность терапии составила больше 4 недель. Псориаз в 23,1% случаев лечили более 7 недель. Атопический дерматит в 36,3% случаев лечили в течение 3—4 недель, а в 17,5% случаев — более 7 недель.

Случаев развития атрофии кожи не было выявлено. Последнее наблюдение согласуется с данными группы исследователей, руководимой Brash, которые использовали мометазона фууроат более года

[8]. В этом исследовании никаких клинических или гистологических признаков (даже начальных) развития атрофии кожи выявлено не было.

Лечение мометазона фууроатом проводили 521 пациенту, у которого кожные поражения локализовались в зонах с повышенным риском развития атрофии кожи (например, на лице, ушных раковинах, в наружном слуховом проходе, подмышечных впадинах, области гениталий). Ни у одного из этих пациентов атрофия кожи не развилась.

У 278 пациентов, которым вопреки стандартным схемам мометазона фууроат наносили на всю поверхность тела, также наблюдалась очень хорошая переносимость препарата.

У 662 детей от 1 мес до 6 лет, участвовавших в данном исследовании, наблюдалась очень хорошая переносимость мометазона фууроата, и случаев развития атрофии кожи на фоне его применения выявлено не было. При сравнительном исследовании мометазона фууроата и гидрокортизона при их нанесении на область лица переносимость препаратов оказалась сходной [11].

В заключение следует отметить, что ни у одного из участвовавших в настоящем исследовании пациентов развития атрофии кожи на фоне терапии мометазона фууроатом не наблюдалось, в то время как терапия аналогичными препаратами из группы высокоэффективных кортикостероидов (по классификации Niedner) длительностью более 7 недель сопровождалась увеличением частоты развития атрофии кожи.

Врачи и пациенты отмечали удачное сочетание высокой эффективности и хорошей переносимости мометазона фууроата.

Известно, что назначение препарата один раз в сутки обеспечивает достаточно высокую приверженность пациентов к лечению, что и было подтверждено при опросе пациентов по завершении исследования.

Полученные нами данные нельзя считать окончательными, для их верификации следует провести сравнительное рандомизированное контролируемое клиническое испытание. Тем не менее исследование проведено на большой выборке пациентов, и это позволяет утверждать, что применение мометазона фууроата высокоэффективно и безопасно.

Мометазона фууроат — первый из группы высокоэффективных кортикостероидов по классификации Niedner, не обладающий способностью вызывать атрофию кожи.

Статья адаптирована и предоставлена для публикации компанией «Шеринг Плау»

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Popper T.L., Gentles M.J., Kung T.T. et al. Structure activity relationships of a series of novel topical corticosteroids // *J. Steroid. Biochem.*— 1987.— 27, N 4—6.— P. 837—847.
2. Grossman R.M., Krueger J., Yourish D. G.P. et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*.— 1989.— 86.— P. 63—67.
3. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M.I. Cytokine inhibition by a novel steroid. Mometasone furoate // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*— 1991.— 13. 3.— P. 251—261.
4. Ried C., Michel G., Beetz A. et al. Novel steroid derivative modulates gene expression of cytokines and growth regulators. Accepted in *Skin Pharmacology*.
5. Medansky R.S., Bressinck R., Cole. G.W. et al. Mometasone furoate ointment and cream 0.1 percent in treatment of psoriasis: comparison with ointment and cream formulations of fluocinonide acetone 0.025 percent and triamcinolone acetone 0,1 percent // *Cutis.*— 1988.— 42.— P. 480—485.
6. Hoybye S., Moller S.B., De Cunna Bang F. et al. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone butyrate // *Curr. Ther. Res.*— 1991.— 50, 1.— P. 67—72.
7. Vernon H.J., Lane A.T., Weston W. Mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 0,1% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991.— 24.— P. 603—607.
8. Brasch J. Das atrophogene Potential von Mometasonfuroat im klinischen Langzeitversuch // *Z. Hautkr.* 1991.— 1988.— 66, N 9.— S. 785—787.
9. Swinehart J.M., Barkoff J.R., Dvorkin D. et al. Mometasone furoate lotion once daily versus triamcinolone acetone lotion twicedaily in psoriasis // *Int. J. Dermatol.*— 1989.— 28.— P. 680—681.
10. Niedner R. Niedner-Tabelle. *Forschung und Praxis* 177/94.
11. Katz H.I., Prwaer S.E., Lindholm J.S. et al. In vivo model to assay the atrophogenicity of topical steroids.— *American Acad. of Dermatology, 47th Annual Meeting, Washington D.C., December 3—8.*— 1988.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЗОВНІШНЬОГО КОРТИКОСТЕРОЇДА — МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТУ

R. Scherer, K. Nowok et al.

У статті описано результати багатоцентрового дослідження з вивчення ефективності та безпечності топічного глюкокортикостероїда (ГКС) — мометазону фууроату у 22 831 пацієнта з різними дерматозами: екземою, атопічним дерматитом, псоріазом, червоним пласким лишаєм, алергічними екзантемами, контактним дерматитом тощо. В дослідженні взяли участь 5500 лікарів амбулаторної мережі (дерматологи, лікарі загальної практики). Мометазону фууроат («Елоком») призначали хворим 1 раз на добу у вигляді мазі, крему, лосьйону. Ефективність пригнічення симптому шкірного свербіжув внаслідок лікування сягала 97,1%, інших шкірних симптомів — еритеми, лущення, інфільтрації — понад 95%. Загалом ефективність терапії вже на 2-му тижні лікування виявилася понад 80%. Небажані реакції спостерігалися лише в 0,4% випадків (з 22 831 клінічного спостереження). Атрофію шкіри при лікуванні мометазону фууроатом не виявлено в жодному випадку. Ефективність лікування мометазону фууроатом позитивно оцінили як пацієнти, так і лікарі, які відзначили високу налаштованість хворих на лікування завдяки режиму застосування препарату одноразово на добу.