

Н.Є. Костинська, Г.Б. Костинський
ПВНЗ «Київський міжнародний університет»

Механізми дії активованого цинку піритіону

Активация цинку піритіону надає йому взаємодоповнюючих фармакодинамічних властивостей — протимікробна і протигрибкова дія зумовлює його ефективність при псоріазі та атопічному дерматиті. Застосування препарату «Скін-кап» при цих захворюваннях супроводжується стимулюванням апоптозу клітин нижніх шарів епідермісу і клітин — ефекторів алергійного запалення, а також зниженням рівня нейтрофілів і лімфоцитів у шкірі. Результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про високу ефективність цього препарату при атопічному дерматиті і псоріазі. Завдяки широкому спектру фармакологічної активності та клінічному досвіду застосування «Скін-кап» визнано безпечним нестероїдним засобом для зовнішньої терапії. Це дає підстави рекомендувати його до використання в дерматології, педіатрії і алергології.

Ключові слова

Активованій цинку піритіон, псоріаз, атопічний дерматит, «Скін-кап».

Псоріаз — хронічне захворювання шкіри, яке виявляють приблизно у 2% популяції [14]. Воно може починатись у різному віці [10, 12]. У таких хворих часто відзначається стан депресії [10, 13]. Основою фармакотерапії атопічного дерматиту і бляшкового псоріазу залишаються кортикостероїди, однак побічні ефекти цих препаратів суттєво обмежують їхнє тривале застосування [14]. Але атопічний дерматит і псоріаз як хронічні рецидивні стани, без сумніву, потребують постійної терапії [1]. Компанія «Хемінова Інтернаціональ» активувала цинку піритіон (ЦП) і створила оригінальний препарат «Скін-кап» високої стабільності (у 50 разів перевищує стандартну), який має більший спектр фармакологічної активності. На відміну від кортикостероїдів активованій ЦП при своїй значній ефективності не має побічних ефектів і його можна призначати в різних клінічних ситуаціях [1, 9, 10, 12, 13, 20]. Препарати на основі піритіонів застосовують у медицині як біоциди, що виявляють значну протигрибкову і антибактеріальну активність [15, 16, 19]. Основою такої дії ЦП є взаємодія з фосфоліпідами клітинних мембран та їхня руйнація [15, 19]. Завдяки цьому ЦП спричиняє деполаризацію мембран, зниження синтезу АТФ і поглинання енергетичних субстратів мікробними і грибовими клітинами з їхньою подальшою загибеллю [15]. Препарат порушує процеси трансмембранного переносу і завдяки хелатуючій здатності зв'язує іони мета-

лів всередині клітини, що призводить до травмування клітинних структур і функції ферментів [19]. Вважають, що це забезпечує клінічну ефективність ЦП при лупі і себорейному дерматиті, патогенез яких пов'язаний з грибами *Malassezia* [15, 19].

Антибактеріальна і протигрибкова активність «Скін-капу» має значення і при атопічному дерматиті. При цьому в підтримці запалення бере участь грибкова флора (*Malassezia furfur*), яка індукує синтез специфічних IgE і стимулює дермальні лімфоцити [2, 4]. Колонізація шкіри *S. aureus* є типовою для атопічного дерматиту, її розглядають як один із основних тригерів цього захворювання. Встановлено, що 75% штамів *S. aureus* на поверхні шкіри при атопічному дерматиті синтезують речовини, які пригнічують апоптоз клітин запалення, в першу чергу лімфоцитів [2, 4]. Крім того, ентеротоксин *S. aureus* у більшості хворих є типовим алергеном, який спричиняє продукцію специфічних IgE [2]. В таких випадках активованій ЦП позитивно впливає на клінічний перебіг і колонізацію шкіри *S. aureus*, що можна порівняти з комбінованим використанням мометазону і антисептика повідон-йоду [9].

Встановлено, що іони цинку беруть активну участь у процесах апоптозу і його регуляції у ранніх фазах програмованої загибелі клітин, а зв'язування цинку хелаторами здатне його пригнічувати [18]. Ці процеси кератиноцитів та

імунокомпетентних клітин розглядають як особливість патофізіології запалення при atopічному дерматиті і псоріазі [5, 18]. Визначено, що *in vitro* ЦП виявляє виражену проапоптогенну дію щодо Т- і В-лімфоцитів людини. Введення в середовище інкубації здатного проникати в клітини хелатора цинку повністю блокує ЦП-залежний апоптоз [18].

Властивість ЦП активувати апоптоз визначається не тільки іонами цинку, але й молекулою в цілому. Встановлено, що «Скін-кап» справляє суттєво більший проапоптогенний ефект, ніж цинку сульфат і натрію піритіон [18]. ЦП здатен дисоціювати у водному середовищі з утворенням іонів цинку і піритіону, який є нестійким і формує стабільні похідні. Це унеможливує оборотне утворення ЦП, вплив якого на апоптоз такий, що для терапевтичної ефективності він має бути стабільним. Тому активований ЦП, який у 50 разів більш стійкий у водних розчинах, аніж стандартний, виявляє суттєво кращий клінічний ефект. Докази апоптогенної дії «Скін-капу» отримані також *in vivo* при аналізі гістологічних змін шкіри під дією цього препарату при псоріазі і atopічному дерматиті. «Скін-кап» при неускладненому бляшковому псоріазі спричиняє стрибкоподібне підвищення активності апоптозу клітин нижніх шарів епідермісу через 48 год від початку терапії і до повної нормалізації гістологічної картини на 14-й день лікування [20]. При atopічному дерматиті під впливом «Скін-капу» посилюється апоптоз клітин-ефекторів алергійного запалення, що сприяє помітному клінічному покращенню [5].

Згідно з результатами гістологічних досліджень активований «Скін-кап» має виражену протизапальну дію. Після першого нанесення препарату двічі на день при псоріазі вже через 5 год знижується рівень нейтрофілів у дермі і епідермісі. Через 48 год ці найважливіші клітини запалення виявляють тільки в мікроабсцесах у межах рогового шару. Зменшується також лімфоцитарна інфільтрація. Зниження рівня цих клітин передують активації апоптозу в нижніх шарах епідермісу [20].

Порівняння динаміки гістологічної картини atopічного дерматиту при застосуванні активованого ЦП і топічних кортикостероїдів (ТКС) (метилпреднізолону ацепонату) свідчить про однакове зменшення кількості розширених судин, вираженості набряку і гіперплазії ендотелію. Дія ЦП характеризується нормалізацією рогового шару і зменшенням щільності периваскулярного інфільтрату. Найбільш значущі переваги активованого ЦП перед ТКС показав імуногістохімічний аналіз, за даними якого після

застосування ЦП виявлено значне зниження рівня Т-лімфоцитів і менший вплив на щільність клітин Лангерганса [3, 5]. Провідну роль в активності запалення при atopічному дерматиті відіграють Т-лімфоцити. Пригнічення їхньої функції — основний механізм дії інгібіторів кальциневрину (пімекролімус і такролімус), які застосовують при цьому захворюванні [11]. Отже, вплив активованого ЦП на рівень Т-лімфоцитів у запальному інфільтраті є однією зі складових механізму дії. Клітини Лангерганса — антиген-презентуючі дендроцити шкіри, які відіграють ключову роль в ініціації імунної відповіді [8, 11]. Менш значний вплив активованого ЦП порівняно з ТКС на ці клітини є суттєвою перевагою нестероїдного препарату.

Клінічну ефективність активованого ЦП при псоріазі та atopічному дерматиті оцінювали в багатьох роботах. Зокрема ефективність активованого ЦП при псоріазі вивчали протягом 3 тиж у подвійному сліпому, плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні в групах активної терапії та плацебо-контролю [7]. Через 1 тиж від початку лікування оцінювали перебіг псоріазу. В дослідженні рандомізували 60 пацієнтів віком від 18 до 60 років з діагнозом папульозно-бляшкового псоріазу легкого і середньотяжкого перебігу зі значеннями індексу PGA (Psoriasis Global Assessment) 2–3 бали, індексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≤ 10 балів, площею ураження $\leq 10\%$ поверхні тіла. У дослідженні не брали участі хворі з псоріатичним артритом, псоріазом долонь, стоп, нігтів, пустульозним псоріазом.

У пацієнтів групи активної терапії порівняно з групою плацебо вже через тиждень виявлено достовірно менші значення індексів, які свідчать про тяжкість перебігу псоріазу. В кінці подвійного сліпого періоду дослідження ця відмінність стала ще більш вираженою [7]. Кількість пацієнтів, у яких індекс PGA був зниженим на 2 бали і більше (виражене клінічно значиме покращення), становила відповідно 55 і 25% у групах активованого ЦП і плацебо. Крім того, у хворих, які отримували активний препарат, індекс PGA був переважно знижений до 0 або 1 бала (значення «Чисто» або «Майже чисто»), індекс PASI — на 50% і більше [7].

Через 3 тиж в групі активної терапії індекс DLQI (Dermatology Life Quality Index) знизився на 43% від початкового, а в групі плацебо — на 29%. Варто зазначити, що під час третього візиту більше ніж у половини пацієнтів цієї групи індекс DLQI покращився до 5 балів і менше. На кінець дослідження таких хворих було 80% [6].

Більшість пацієнтів (95%) визначали своє ставлення до «Скін-капу» активованого ЦП як позитивне, 78% хворих на псоріаз вказали на те, що ефект від застосування активованого ЦП значно кращий порівняно з іншими препаратами, які вони застосовували до участі в дослідженні [6].

Висновки

Вміст цинку в епідермісі складає 20% від загального рівня в організмі. Цей метал відіграє значну роль в нормальному стані шкіри, оскільки його дефіцит супроводжується різноманітними ураженнями [6, 20]. Створення активованого ЦП — «Скін-капу» стало значним досягненням. Препарат має антибактеріальну активність, властивості хелатора і іонофора, здатного відновлювати гомеостаз кератиноцитів і зменшувати вира-

женість запальних реакцій. Він має широкий спектр фармакодинамічних ефектів, що робить його ефективним при псоріазі й атопічному дерматиті. Цей препарат не спричиняє атрофії шкіри, характерної для ТКС, і впливає на значну кількість патогенетичних ланок. Активований ЦП має дуже добрий профіль безпеки, практично не всмоктується з поверхні шкіри, не виявляє подразнювальної та травмуючої дії навіть при аплікації 20% (концентрація в 100 разів перевищує вміст ЦП в кремні і аерозолі «Скін-кап») і, незважаючи на здатність впливати на процеси апоптозу і імунологічні реакції, не справляє цитостатичного ефекту і не порушує синтезу ДНК. У цілому ЦП при місцевому застосуванні є одним з найбільш безпечних засобів [16, 17] і може бути рекомендований до застосування в дерматології, педіатрії і алергології.

Список літератури

1. Бодня К.І., Кадельник Л.О. Сучасний стан проблеми хронічних дерматозів. Медична академія післядипломної освіти (м. Харків), Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці) // *Vuk. Med. Herald.*— 2013.— Vol. 17, N 3 (67). Part 2.— P. 94—99.
2. Волкова Е.Н. Атопический дерматит // *Лечащий врач.*— 2006.— № 9.— С. 22—29.
3. Гаврилюк А.А. Современные аспекты патогенеза и терапии псориаза // *Актуальные проблемы современной медицины.*— 2015.— Т. 15, Вып. 3 (2).— С. 300—306.
4. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Генетические аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита // *Иммунология.*— 2015.— Т. 36, № 2.— С. 122—128.
5. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема «Скин-кап» // *Аллергология.*— 2006.— № 3.— С. 7—11.
6. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Влияние эффективной терапии (активированный пиритион цинка (Скин-кап)) на качество жизни больных псориазом // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2008.— № 2.— С. 80—85.
7. Кубанова А.А. Активированный пиритион цинка (Скин-кап) в лечении легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза. Результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования АНТРАЦИТ // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2008.— № 1.— С. 59—65.
8. Латий О.В., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммуногистологические особенности применения препарата скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2005.— № 1.— С. 46—50.
9. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батура А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита // *Рос. алергол. журн.*— 2004.— № 1.— С. 58—61.
10. Намазова-Баранова Л., Короткий Н., Новик Г. и др. Оценка влияния атопического дерматита на качество жизни семьи больного ребенка // *Педиатр. фармакол.*— 2010.— № 7 (4).— С. 62—67.
11. Ревякина В.А. Иммунологические основы развития атопического дерматита и новая стратегия терапии // *Consilium Medicum. Педиатрия.*— 2004.— Т. 6, № 3.— С. 33—35.
12. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-Кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ) // *Рос. алергол. журн.*— 2007.— № 2.— С. 75—81.
13. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинка пиритиона (скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования) // *Вестн. педиатр. фармакол. инутрициол.*— 2006.— Т. 3, № 6.— С. 28—31.
14. Del Rosso J., Friedlander S.F. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 53 (Suppl. 1).— P. 50—58.
15. Dinning A.J., AL-Adham I.S.I., Eastwood I.M. et al. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis // *Journal of Applied Microbiology.*— 1998.— Vol. 85.— P. 141—146.
16. Guthery E., Seal L.A., Anderson E.L. Zinc pyrithione in alcohol-based products for skin antiseptics: persistence of antimicrobial effects // *Am. J. Infect. Control.*— 2005.— Vol. 33 (1).— P. 15—22.
17. Lansdown A.B. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions // *Crit. Rev. Toxicol.*— 1995.— Vol. 25 (5).— P. 397—462.
18. Mann J.J., Fraker P.J. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim // *Apoptosis.*— 2005.— Vol. 10 (2).— P. 369—379.
19. Rao T.S., Kumar Rajesh, Balamurugan P., Vithal G.K. Microbial Fouling in a Water Treatment Plant and Its Control Using Biocides // *Biocontrol. Science.*— 2017.— Vol. 22, N 2.— P. 105—119.
20. Rowlands C.G., Danby F.W. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione // *Am. J. Dermatopathol.*— 2000.— Vol. 22 (3).— P. 272—276.

Н.Е. Костинская, Г.Б. Костинский

ЧВУЗ «Киевский международный университет»

Механизмы действия активированного цинка пиритиона

Активирование цинка пиритиона придает ему взаимодополняющие фармакодинамические свойства — противомикробное и противогрибковое действие, которые обуславливают его эффективность при псориазе и atopическом дерматите. Применение «Скин-капа» при этих заболеваниях сопровождается активацией апоптоза клеток нижних слоев эпидермиса и клеток — эффекторов аллергического воспаления, а также снижается уровень нейтрофилов и лимфоцитов в коже. Результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности этого препарата при atopическом дерматите и псориазе. Благодаря широкому спектру фармакологической активности и клиническому опыту «Скин-кап» признан безопасным нестероидным препаратом для наружной терапии. Это позволяет рекомендовать его к применению в дерматологии, педиатрии и аллергологии.

Ключевые слова: активированный цинка пиритион, псориаз, atopический дерматит, «Скин-кап».

N.E. Kostinska, G.B. Kostinskiy

Kyiv International University

Mechanisms of action of activated pyrithione zinc

Activation of zinc pyrithione gives it complementary pharmacodynamic properties — antimicrobial and antifungal effects, which determine its effectiveness in psoriasis and atopic dermatitis. The use of *Skin-cap* in these diseases is accompanied by the activation of apoptosis of cells of the lower layers of the epidermis and cells-effectors of allergic inflammation. The level of neutrophils and lymphocytes in the skin also decreases. The results of randomized controlled studies indicate a high efficacy of this drug in atopic dermatitis and psoriasis. Due to a wide range of pharmacological activity and clinical experience, *Skin-cap* is recognized as a safe non-steroid drug for external therapy. This allows recommending it for use in dermatology, pediatrics and allergology.

Key words: activated zinc pyrithione, psoriasis, atopic dermatitis, *Skin-cap*. □

Дані про авторів:

Костинська Наталія Євгенівна, д. мед. н., проф., проф. Київського міжнародного університету
03179, м. Київ, вул. Львівська, 49

E-mail: natalikos@i.ua

Костинський Григорій Борисович, д. мед. н., проф., проф. Київського міжнародного університету

E-mail: protos19@i.ua