

В.И. Паньків, д.м.н., профессор, заведуючий відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науко-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства здоров'я України, м. Київ

Мильгамма® крем с 10% мочевиной в лечении и профилактике сухости кожи любой этиологии



В.И. Паньків

Мочевина (карбамид) – конечный продукт распада аминокислот – один из основных продуктов жизнедеятельности многих живых организмов. В 1727 г. это вещество было обнаружено в человеческой моче голландским ученым Herman Boerhave, хотя это открытие часто приписывается французскому химику Hilaire Rouelle (1773 г.). Первая синтезированная мочевина была получена в 1828 г. немецким врачом и химиком Friedrich Wohler. Мочевина стала первым органическим соединением, синтезированным из неорганических исходников, а именно цианата аммония.

Чистая мочевина представляет собой мелкие белые кристаллы, обладающие высокой гигроскопичностью. Это свойство в совокупности с небольшой стоимостью и сложностью химического синтеза делает мочевины компонентом идеального увлажняющего средства. Уникальный двойной механизм действия мочевины заключается в абсорбции воды эпидермисом из глубоких слоев дермы в сочетании с усилением поглощения влаги из окружающей среды (Voegeli D., 2012). Мочевина широко используется в фармакологии: как топическое средство в дерматологии и как предшественник в синтезе барбитуровой кислоты, а также других седативных и снотворных препаратов (Backer H.J., 1943; Othmer K., 1983; Partington J.R., 1962, 1964; Kurzer F., Sanderson P.M., 1956).

Свойства мочевины, применяемые в дерматологии

Мочевина – эффективное увлажняющее, смягчающее и кератолитическое средство для местного применения (Watkins P., 2011). Недавние исследования, проведенные на популяциях человеческих кератиноцитов, показали, что мочевина не только обладает превосходным смягчающим действием, но и улучшает дифференциацию клеток (в т. ч. кератиноцитов) путем увеличения экспрессии генов транскриптазы, филагрина, аквапорина и лорикрина (Susanne G.-B., Ingo F., 2012). Кроме того, мочевина противодействует образованию конечных продуктов гликирования – факторов окислительного стресса, старения и развития дегенеративных заболеваний (Mendez J.D., 2007), а также обладает увлажняющим, связывающим воду, противозудным, антимикробным, кератолитическим (в высоких концентрациях) свойствами. Она улучшает трансдермальное всасывание и увеличивает эффективность глюкокортикоидов, транс-ретиноевой кислоты и антралина, обеспечивая синергетическое действие (Raab W., 1989; Schroder W., 1983).

Как уже отмечалось, мочевина – высокогигроскопичное соединение, участвующее в поддержке водного баланса кожи в качестве составляющей природного увлажняющего фактора (ПУФ) в роговом слое эпидермиса. Образование мочевины в эпидермисе происходит в основном при выделении пота и распаде аргинина под воздействием аргиназы в процессе кератинизации (Hantschel D. et al., 1998). ПУФ, формирующийся при разрушении структурного белка кожи филагрина, состоит из свободных аминокислот, их производных и солей. Мочевина – значимый компонент ПУФ, на который приходится около 7% этого комплекса веществ (Verdier-Sevrain S., Bonte F., 2007). Именно ПУФ отвечает за увлажнение рогового слоя, поддержание его барьерной функции, обновление и пластичность/гибкость (Robinson M. et al., 2010). Сухость кожи,

обусловленная дефицитом ПУФ, служит общим признаком многих дерматозов, в т. ч. атопического дерматита, псориаза, ихтиоза. Сниженный гигроскопический потенциал патологически сухой кожи ведет к нерегулированной трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), гиперпролиферации эпидермиса и угнетению физиологического шелушения и в конце концов – к возникновению гиперкератоза и зуда.

Экспериментальные исследования на мышах показали, что нанесение крема, содержащего 10% мочевины, достоверно снижает ТЭПВ и увеличивает кровоток в кожных покровах (Hogii Y. et al., 2011). Неудивительно поэтому, что вот уже более ста лет препараты на основе мочевины применяются для восстановления адекватного увлажнения кожи, устранения гиперкератоза, предотвращения развития дистрофии ногтей и улучшения трансэпидермального проникновения препаратов местного действия (Friedman A.J. et al., 2016; Egawa M., Sato Y., 2015) (рис. 1).

Топические препараты для увлажнения кожи дифференцируют в зависимости от механизма действия. Например, окклюзивы (ланолин, парафин, стеариловый спирт) формируют гидрофобный барьер, предупреждая ТЭПВ. Причинами их ограниченного применения являются ощущение жирной пленки на коже,

неприятный запах и способность в отдельных случаях вызывать аллергическую реакцию.

Топические препараты на основе мочевины, активизирующие процесс переноса воды в эпидермис, продемонстрировали высокую эффективность при многих дерматологических заболеваниях: атопическом и контактном дерматите, псориазе, нейродермите, старческой атрофии кожи, дерматите вследствие рентгенотерапии, гиперкератотическом типе стопы атлета (Pardo Masferrer J. et al., 2010; Tanuma H. et al., 2001; Schroder W., 1983; Puschmann M., Gogoll K., 1989; Swanbeck G., 1989; Lindh J.D., Bradley M., 2015). Мочевина одинаково эффективна и в качестве монопрепарата, и при сочетании с другими компонентами топических медикаментов. Следует отметить, что α-гидроксикислоты, аргинин, карнозин и салициловая кислота, показавшие некоторую активность в увлажнении кожи при ксеродермии, во всех исследованиях применялись в сочетании с мочевиной. В связи с этим невозможно точно установить, насколько они были бы результативны сами по себе (Parker J. et al., 2017).

Токсикологический отчет Агентства по охране окружающей среды США указывает на хороший профиль безопасности мочевины (Hoare C. et al., 2000). Побочные

эффекты от применения этого топического средства кратковременны и малочисленны; они включают незначительные проявления раздражения кожи (покраснение, ощущение жжения), что бывает при нанесении любого препарата местного действия. Увлажняющие препараты на основе мочевины могут применяться на больших участках кожи на протяжении длительного времени. Рекомендуется использовать их 1-2 р/день как часть комплексной увлажняющей терапии (кремы, мази, заменители мыла) (Voegeli D., 2012).

Мочевина в терапии некоторых патологических состояний

Экзема – хроническое дерматологическое заболевание, характерными признаками которого являются сухость кожи, выраженный зуд и возникновение воспалительных очагов. Увлажнение – очень важная часть лечения экземы. Систематический Кокрановский обзор E.J. van Zuuren и соавт. (2017) показал, что применение кремов на основе мочевины у больных с экземой на 40% более эффективно уменьшает сухость по сравнению с плацебо.

Факторами риска сухости кожи являются солнечное облучение, постоянное трение кожи о грубую ткань одежды, низкая влажность атмосферного воздуха, частый контакт с моющими веществами и т. д. (Ademola J. et al., 2002) (рис. 2). Один из самых распространенных компонентов моющих средств – лаурилсульфат натрия – часто становится причиной раздражения и высыпаний на коже, повышая pH поверхности эпидермиса и снижая его барьерную функцию, соответственно, увеличивая ТЭПВ (Turker R. et al., 1992). Старческая сухость кожи развивается у лиц пожилого возраста и вследствие нарушения барьерной функции кожи (Paul S. et al., 2011). S.G. Danby и соавт. (2016) отмечают высокую эффективность и отличную переносимость крема на основе мочевины в лечении ксеродермии у этой категории больных.

Такое крайне неприятное ощущение, как зуд, часто сопровождается дерматологические, соматические и психиатрические заболевания (дерматиты, псориаз, ихтиоз, полицитемия, лимфомы, лейкемии, болезни печени и щитовидной железы, постгерпетическую невралгию, ВИЧ-инфекцию, неврозы, депрессии, тревожные состояния). Природа зуда подобна природе болевых ощущений, поскольку импульсы зуда передаются от кожи в центральную нервную систему (ЦНС) по ноцицептивным волокнам малого калибра (Schmelz M., 2001). Восприятие зуда, так же как и боли, в значительной степени зависит от психологических факторов и параметров работы ЦНС, что обуславливает вариабельность последствий воздействия одного и того же пруритогена у отдельных пациентов.

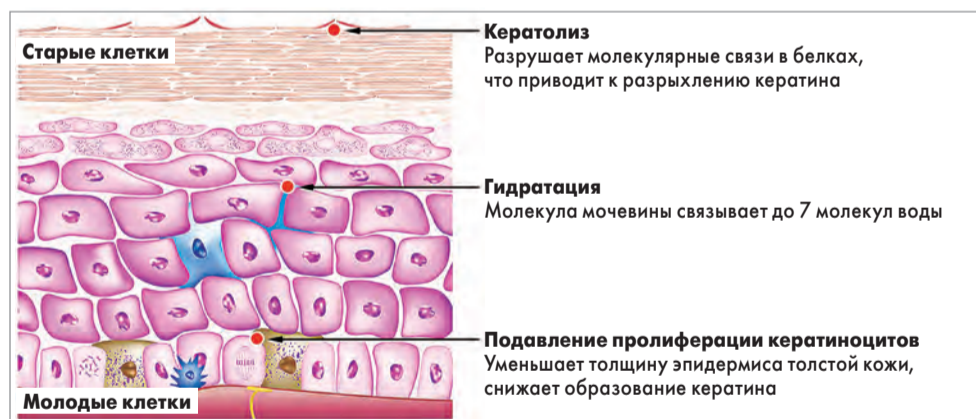


Рис. 1. Свойства мочевины

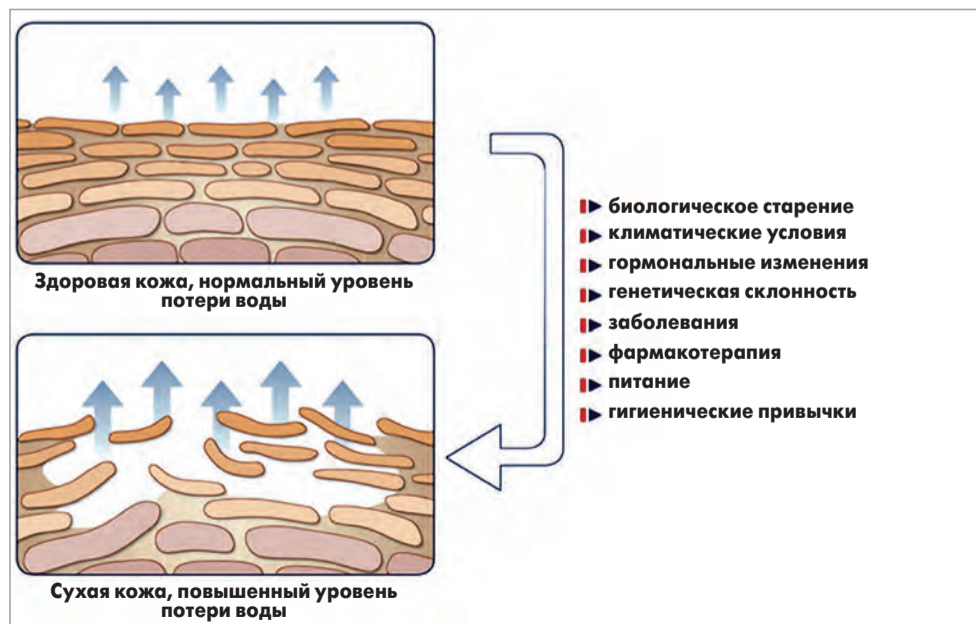


Рис. 2. Факторы риска, влияющие на развитие сухости кожи

Суб'єктивна природа зуду та відсутність чітких критеріїв його тяжкості об'яснюють недостатнє кількість якісних досліджень по цьому вопросу. Одной из групп препаратов, применяемых при зуде в условиях сухости кожи или кератодермии, являются увлажняющие средства, которые не только создают барьер, препятствующий потере жидкости из верхних слоев кожи, но и химическим путем способствуют отслолке чрезмерно ороговевшего эпителия, а также притягивают воду из дермы в эпидермис. С этой целью часто применяются препараты мочевины, способные улучшать пластичность кожи, снижать образование трещин и влиять на патогенез зуда (Nolan K., Marmur E., 2012).

Топическое применение 10% мочевины уменьшает гиперпролиферацию эпидермиса и стимулирует дифференциацию его клеток при псориазе. По данным световой микроскопии нанесение содержащей мочевины мази на очаги псориазического поражения на протяжении 2 нед более чем на 50% уменьшает клинические признаки патологического процесса, значимо улучшает увлажненность рогового слоя эпидермиса, снижает ТЭПВ, на 51% – пролиферацию, на 29% уменьшает толщину эпидермиса (Nagemann I., Proksch E., 1996).

Рандомизированное исследование с участием 871 пациента с гепатоцеллюлярной карциномой, осуществленное Z. Rep и соавт. (2015), показало, что крем на основе 10% мочевины обеспечивает эффективность профилактики кожной реакции, возникающей вследствие применения химиотерапии сорафенибом. Подобные реакции возникали у 56% больных, использовавших крем с мочевиной, и у 73,6% участников группы плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, период до возникновения первого эпизода высыпаний в группе мочевины составил 84 дня, в группе плацебо – 34 ($p < 0,001$).

Дерматологические проявления сахарного диабета (СД) отмечают около 30% пациентов с этим заболеванием. Кроме того, кожные симптомы могут быть ранним индикатором недиагностированного СД (Gilgor R.S. et al., 1981). В частности, распространенным патологическим состоянием при СД является ксеродермия, возникающая более чем у 40% больных и выступающая также фактором риска развития трещин и трофических язв (Goodfield M.J.D., Millard L.G., 1988; Pavicic T., Korting H.C., 2006). Эффективное увлажнение кожи стоп при СД – необходимая профилактическая стратегия для сохранения здоровья стопы (Khatib P., Oussama M.N., 2006). Крем на основе мочевины значительно улучшает состояние кожи у больных с СД по сравнению с глицеринсодержащим кремом (Federici A. et al., 2012).

Сухость кожи и зуд – типичные осложнения терминальных стадий хронической болезни почек, возникающие у 80% больных, нуждающихся в гемодиализе. Указанные хронические проявления значимо ухудшают качество жизни пациентов, часто становясь причиной бессонницы и эмоциональных расстройств. В исследовании M. Castello и M. Milani (2011) приняли участие 15 пациентов, пребывавших на гемодиализе и имевших проблемы, обусловленные чрезмерной сухостью кожи. Нанесение 10% крема с мочевиной 2 р/сут на протяжении 28 дней привело к снижению индекса SRRC, характеризующего интенсивность шелушения, покраснение и наличие трещин, на 82% ($s \pm 2,3$ до $0,9 \pm 2,1$), а также к уменьшению оценки по шкале зуда на 94% ($s \pm 1,0$ до $0,06$). Отличная или хорошая переносимость препарата была отмечена у 14 из 15 пациентов.

Ихтиозы представляют собой группу генетических нарушений кератинизации, сопровождающихся значительным шелушением и зудом, что зачастую приводит к социальной стигматизации и психологическим проблемам. Обыкновенный ихтиоз (ОИ), наиболее частая форма этих генетически детерминированных дерматозов, – хроническое заболевание, требующее продолжительного лечения с применением смягчающих и кератолитических средств (Tadini G. et al., 2011). В двухцентровом рандомизированном контролируемом слепом исследовании G. Tadini и соавт. (2011) с участием 30 пациентов с ОИ сравнивалась эффективность лосьона на основе 10% мочевины и крема на основе глицерина. Было отмечено, что применение средства с мочевиной на протяжении 4 нед привело к снижению индекса SRRC на 65% ($s \pm 1,9$ до $3,3 \pm 1,8$), а глицеринсодержащего крема – на 40% ($p = 0,0005$). Мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, проведенное W. Kuster и соавт. (1998), подтвердило эффективность лосьона на основе 10% мочевины в лечении ихтиоза у детей в возрасте от 1 года до 16 лет.

Добавление 10% мочевины к антимикотическим средствам сопровождалось значимой результативностью лечения поверхностных дерматомикозов. В частности, показатель клинического улучшения составил 70% в группе антимикотика и 95,7% – в группе комплексной терапии, а уровень эрадикации грибка спустя 4 нед лечения – 5 и 43,5% соответственно (Loden M., 2003).

Крем, содержащий 10% мочевины, эффективен и при редко встречающихся дерматологических патологиях, например при точечной ладонно-подошвенной кератодермии (синдром Брауэра-Бушке-Фишера), характеризующейся небольшими очагами локального гиперкератоза и гиперплазии эпидермиса (Kiatsurayanon C. et al., 2017).

Мильгамма® крем: оптимальная концентрация действующего вещества

Мочевина влияет на кожу, проникая в различные слои эпидермиса в зависимости от концентрации. Кератолитический эффект мочевины также связан с содержанием активного вещества в препарате: 30–50% мочевины способна размягчать и мацерировать ногтевую пластину, в связи с чем подобные средства применяются при патологическом утолщении ногтей разной этиологии. Однако следует отметить, что побочные эффекты мочевины также являются дозозависимыми и увеличению концентрации сопутствует возрастание вероятности раздражения кожных покровов (Piraccini V.M. et al., 2012). В высоких концентрациях (>10%) мочевины оказывает выраженный кератолитический эффект, а при содержании в количестве $\leq 10\%$ – увлажняющий. Таким образом, 10% – оптимальная концентрация действующего вещества, когда увлажняющий эффект максимален, а кератолитический не чрезмерен. В лечении, целью которого является улучшение увлажнения кожи и повышение связывания воды роговым слоем эпидермиса, средства на основе 10% мочевины более действенны, чем те, которые содержат мочевины в концентрации 2 и 5% (Wohlrab W., 1989). Измерение уровня увлажненности кожи с помощью корнеометрии показало, что через 4 ч после нанесения средства на основе 10% мочевины отмечается существенное улучшение гидратации эпидермиса, сохраняющееся >6 ч. В свою очередь, при использовании средства с 5% мочевиной увлажненность начинает снижаться уже через 4 ч. Сравнительный анализ воздействия средств

на основе разной концентрации мочевины показал, что эффект от применения 10% формулы наступает быстрее и длится дольше такового от применения средств, содержащих мочевины в концентрации 3 и 5% (Sant'Anna Addor F. et al., 2009).

Мильгамма® крем («Верваг Фарма ГмбХ и Ко», Германия) содержит 10% мочевины. Мильгамма® крем рекомендуется для ежедневного ухода за сухой и склонной к растрескиванию кожей стоп, в т. ч. при синдроме диабетической стопы, как вспомогательное средство при дерматологических заболеваниях, сопровождающихся сухостью кожи и повышенным образованием ороговелого эпителия (нейродермит, ихтиоз и т. д.).

Для практикующих врачей важно знать, какая лекарственная форма будет наиболее оптимальным проводником для мочевины. Показано, что крем более действенно (по сравнению с пеной) снижает ТЭПВ, увлажняет кожу и улучшает ее барьерную функцию, снижая толщину рогового слоя на 10% (Borelli C. et al., 2011). Авторы исследования пришли к выводу, что именно крем с мочевиной является формой выбора.

Несмотря на то что мочевины в ходе проведения многих испытаний продемонстрировала свойство улучшать барьерную функцию кожи (Grether-Beck S. et al., 2012; Loden M., 1996), не все средства на основе этого вещества обладают аналогичным действием (Bugaczewska I. et al., 2007). Возможно, это связано с включением в состав некоторых кремов вспомогательных веществ (эмульсификаторов, жиров, стабилизаторов, консервантов), способных негативно повлиять на состояние кожи и проникновение мочевины в эпидермис (Akerstrom U. et al., 2015). Кроме того, включение в состав средств на основе мочевины масел или

коллагена, традиционно считающихся улучшающими гидратацию кожи веществами, также не повышает общую эффективность медикамента, поскольку при этом увеличивается риск возникновения аллергических реакций (Couteau C. et al., 2006). В связи с этим отсутствие в составе Мильгамма® крема консервантов, красителей и ароматических добавок обеспечивает ему преимущество перед другими топическими средствами с мочевиной, содержащими эти компоненты.

Таким образом, сухость кожи и обусловленные этим проблемы (зуд, шелушение, косметические дефекты, риск изъязвления) возникают при многих патологических состояниях различной этиологии (СД, генетическая предрасположенность, аллергические состояния, рентгеновское и солнечное облучение, активное использование моющих средств). Базовая терапия всех подобных дерматологических нарушений – полноценное увлажнение кожи с восстановлением ее барьерной функции, снижением ТЭПВ, увеличением активности ПУФ. Хорошо изученным эффективным и безопасным средством для увлажнения и кератолитического действия является мочевины (Parker J. et al., 2017). Препараты на основе 10% мочевины представляют собой основу гидратационной терапии при всех видах сухости кожи.

Мильгамма® крем («Верваг Фарма ГмбХ и Ко», Германия), содержащий 10% мочевины, обладает всеми преимуществами средства для ухода за сухой кожей стоп любого генеза: оптимальной концентрацией действующего вещества, удобной лекарственной формой (крем), отсутствием в составе консервантов, красителей и ароматизаторов.

Мильгамма® крем

Містить 10% сечовини



Природне зволоження сухої шкіри!

- 👣 Для щоденного догляду за сухою шкірою¹
- 👣 Без барвників та ароматизаторів¹
- 👣 Не залишає відчуття липкості²



Новинка з Німеччини!

Інформація для використання Мильгамма® крему. Мильгамма® крем містить 10% сечовини. Мильгамма® крем не містить ароматичних домішок, барвників та консервантів. Сечовина (urea) здатна утримувати вологу у шкірі та, зокрема, в ороговелій шкірі. Маленька молекулярна маса сечовини дозволяє їй легко проникати до глибоких шарів епідермісу. Саме сечовина робить шкіру м'якою і еластичною. Сечовина знаходиться у здоровій шкірі. Сечовина, природна, близька до шкіри субстанція, добре переноситься шкірою та не викликає алергічних реакцій. З часом вміст сечовини в шкірі зменшується наполовину. У випадку деяких шкірних захворювань, наприклад при діабеті, вміст сечовини в шкірі різко знижується. Поряд зі зволожувальними властивостями сечовина надає кератолітичний ефект, тому відбувається швидке пом'якшення шкіри і відновлення твердих лусок. **Мильгамма® крем рекомендується:** для щоденного догляду за сухою та сверблячою до розтріскування ступнями ніг; для догляду за ступнями ніг при діабеті, як допоміжний засіб при захворюваннях шкіри, що супроводжуються сухою шкірою і підвищеним утворенням ороговелого епителю. **Застосування:** за потребою одноразово або кілька разів на день крем наносити на часту і суху шкіру та легка розтерти. **Застереження при застосуванні:** не рекомендується застосування при підвищеній індивідуальній чутливості до сечовини та інших компонентів косметичного засобу, гострих запальних захворюваннях шкіри. При потрапленні крему на запалену шкіру можливе виникнення подразнення. Припинити застосування крему та дочекатись, поки запалення мине. **Увага зберігання:** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C, у недоступному для дітей місці. **Термін придатності:** 30 місяців.

1. Інформація для використання Мильгамма® крем. 2. Internal information.
Представництво компанії «Верваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина:
 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua

