

# ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

## С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО НАРУЖНОГО СРЕДСТВА

При аллергодерматозах нарушение кожного барьера, увеличение трансэпидермальной потери воды, изменение рН ведут к снижению защитных механизмов кожи, вследствие чего отмечается повышенная восприимчивость кожи к инфекциям. Развитие осложнений предопределило интерес к совершенствованию наружной терапии. В статье представлен краткий обзор литературных данных о высокой терапевтической активности и хорошей переносимости топического средства Тридерм. При сравнении с оригинальным препаратом у дженериков выявлены отличия в структурно-механических свойствах, что влияет на показатели биодоступности. Собственное сравнение терапевтической эффективности и переносимости показало, что Тридерм более эффективен, а по переносимости сопоставим с Акридермом ГК.

**Ключевые слова:** Тридерм, лекарственные формы, Акридерм ГК, эффективность и переносимость.

I.V. KHAMAGANOVA, MD, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow  
TOPICAL MEDICINES IN THE TREATMENT OF ALLERGODERMATOSIS

Skin lesions, increased transepidermal water loss, changes in pH in patients with allergodermatosis lead to a decrease in the protective mechanisms of the skin that makes individuals more susceptible to infections. The development of complications predefined the interest in improving topical therapy. The article presents a brief review of the literature data on high therapeutic activity and good tolerability of the topical drug Triderm. When compared with the original drug, the generics revealed differences in the structural and mechanical properties, which affects bioavailability. A comparison of therapeutic efficacy and tolerability has shown that Triderm is more effective, and comparable to Akriderm GK in terms of tolerability.

**Keywords:** Triderm, pharmaceutical forms, Akriderm GK, efficacy and tolerability.

**В** настоящее время отмечен значительный рост и повсеместное распространение аллергических дерматозов [1–3]. Развитие осложнений при этих заболеваниях предопределило интерес к совершенствованию наружной терапии. Нарушение кожного барьера, увеличение трансэпидермальной потери воды, изменение рН ведут к снижению защитных механизмов кожи, вследствие чего отмечается повышенная восприимчивость кожи к инфекциям [4]. Изменение микробиоты кожи способствует постоянной сенсибилизации организма за счет антигенной активности микробных суперантигенов [5]. Суперантигены *Staphylococcus aureus* стимулируют клетки Лангерганса и Т-клеточную пролиферацию, а также действуют как аллергены, усиливающие воспаление, что ведет к снижению барьерной функции кожи, способствует вторичному инфицированию, распространению бактериальной и грибковой инфекции. Осложнения, обусловленные *Staphylococcus aureus*, относятся к числу наиболее частых при аллергодерматозах [6–8]. Так, атопический дерматит сопровождается избыточным ростом *Staphylococcus aureus* [9]. Распространенность бактериальной инфекции имеет положительную корреляцию с длительностью заболевания, степенью выраженности зуда [10]. Высокая частота развития вторичного инфицирования аллергодерматозов, нарушения врожденного и адаптивного иммунитета поддерживают хроническое течение, способствуют снижению качества жизни пациентов. Хорошо известно течение вторичной пиодермии, сопровождающееся усилением воспалительной реакции, пустулизацией, распространением серозно-гнойных и гнойно-геморрагических корок на поверхности и по периферии

очагов [11, 12]. Кроме того, описан случай развития абсцесса головного мозга, обусловленного *Staphylococcus aureus* [13].

Наряду с бактериями, определенную роль в патогенезе и клинических проявлениях аллергодерматозов играет и микотическая инфекция. В современных публикациях обсуждается роль рода *Malassezia*, представители которого могут быть прямыми возбудителями инфекционных осложнений либо выполнять роль триггера в патогенезе аллергодерматозов [14–16].

Кроме того, при микробной экземе развитие кандидоза кожи и слизистых может быть связано с предшествующей антибиотикотерапией [17].

Различные исследования бактериальной и микотической флоры при аллергодерматозах позволили обосновать применение топических комбинированных препаратов [11, 12, 18].

Оптимальным выбором является препарат Тридерм, отличающийся комплексным воздействием на очаги аллергодерматозов, осложненных вторичной инфекцией. Состав препарата и его свойства изучены всесторонне. Тридерм не содержит опасных парабенов, обладающих раздражающим действием [19, 20].

В Российской Федерации используются такие лекарственные формы, как крем и мазь. В 1 г крема содержится: активные вещества: бетаметазона дипропионат – 0,643 мг (эквивалентно 0,5 мг бетаметазона), клотримазол – 10 мг, гентамицин сульфат – в эквиваленте 1,0 мг (1000 МЕ) гентамицина основания; вспомогательные вещества: вазелин – 150 мг, пропиленгликоль – 100 мг, цетостеариловый спирт – 72 мг, парафин

жидкий – 60 мг, макрогола цетостеарат – 22,5 мг, бензиловый спирт – 10 мг, натрия дигидрофосфат дигидрат – 2,995 мг, фосфорная кислота – 0,03 мг, фосфорная кислота или натрия гидроксид до установления pH, вода очищенная q.s. до 1,0 г.

Крем позволяет быстро купировать острые воспалительные процессы.

В 1 г мази содержится: активные вещества: бетаметазона дипропионат – 0,643 мг (эквивалентно 0,5 мг бетаметазона), клотримазол – 10 мг, гентамицин сульфат – в эквиваленте 1,0 мг (1000 МЕ) гентамицина основания; вспомогательные вещества: парафин жидкий – 50,0 мг, парафин мягкий белый q.s. до 1,0 г.

Мазевая основа позволяет проникать лекарственным компонентам в более глубокие слои. Мазь показана при воспалительных процессах, не сопровождающихся мокнутием.

Три основных компонента Тридерма обладают противовоспалительным, антибактериальным, антимикотическим действием.

Бетаметазон дипропионат оказывает противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое и антиэкссудативное действие.

Клотримазол оказывает противогрибковое действие за счет нарушения синтеза эргостерина, являющегося составной частью клеточной мембраны грибов, активен в отношении *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur*.

Гентамицин действует бактерицидно и обеспечивает высокоэффективное местное лечение первичных и вторичных бактериальных инфекций кожи. Будучи антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов, активен в отношении грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*; грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* (коагулаза – положительные, коагулаза – отрицательные и некоторые штаммы, продуцирующие пенициллиназу).

**Высокая частота развития вторичного инфицирования аллергодерматозов, нарушения врожденного и адаптивного иммунитета поддерживают хроническое течение, способствуют снижению качества жизни пациентов**

Подобный состав препарата предопределил его высокую эффективность при аллергодерматозах, показанную в многочисленных наблюдениях [11, 12, 19].

Противопоказаниями к применению Тридерма являются: повышенная чувствительность к какому-нибудь из компонентов препарата, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные поствакцинальные реакции, открытые раны, детский возраст (до 2 лет). При беременности препарат назначается только в тех случаях, когда ожидаемый эффект достоверно превосходит риск применения. При необхо-

димости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного кормления.

Производство Тридерма осуществляется в Европе с использованием самого современного оборудования по высокому современному стандарту GMP. Физико-химическая структура стабильна и сохраняется при температуре тела [20].

В настоящее время предложены препараты – дженерики Тридерма. При сравнении с оригинальным препаратом выявлены отличия в структурно-механических свойствах (вязкость, предельное напряжение сдвига). Так, Тридерм крем сохраняет структурно-механические свойства при температуре тела, а при применении крема Акридерм ГК структурно-механические свойства при температуре тела нарушаются. Выявленные различия могут отражаться на показателях биодоступности оригинального и воспроизведенных препаратов [21].

С целью оценки эффективности и безопасности Тридерма в виде крема и мази проведено сравнение его эффекта и переносимости с дженерическим препаратом Акридерм ГК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в настоящее исследование являлись:

- 1) клинические признаки атопического дерматита либо истинной экземы в стадии обострения;
- 2) степень тяжести атопического дерматита от 20 до 60 баллов SCORAD либо степень тяжести истинной экземы от 20 до 50 баллов EASI;
- 3) возраст старше 2 лет.

Критериями исключения являлись:

- 1) состояние эритродермии;
- 2) гиперчувствительность к компонентам применяемых средств;
- 3) возраст младше 2 лет;
- 4) наличие любого состояния, которое может создать неоправданный риск нанесения вреда здоровью пациента;
- 5) терапия системными глюкокортикоидными средствами, топическими ингибиторами кальциневрина, средствами, восстанавливающими целостность кожного барьера и увлажняющими в течение предшествующих 4 недель;
- 6) терапия топическими кортикостероидными препаратами в течение предшествующих 3 недель.

В ходе исследования была обязательной регистрация любых нежелательных явлений для дальнейшей оценки безопасности исследуемых препаратов.

Под нашим наблюдением в основной группе находилось 58 пациентов в возрасте от 17 до 35 лет, в том числе 31 женщина, 27 мужчин. Атопический дерматит диагностирован у 32 пациентов, истинная экзема – у 26 пациентов. Давность заболевания составляла от 1 месяца до 20 лет. Все пациенты ранее получали повторные курсы лечения, включавшие антигистаминные, десенсибилизирующие средства, топические препараты, содержавшие глюкокортикоиды, АСД (3-я фракция), мочевину, нафталин,

ихтиол. 12 пациентов ранее получали физиотерапевтическое лечение (UVB 311). На момент осмотра у всех имелись признаки экзацербации кожного процесса, усиление зуда, расстройства сна.

Диагноз «атопический дерматит» был поставлен на основании основных и дополнительных модифицированных критериев Hanifin J.M. & Rajka G.:

- зуд кожи,
- возрастные изменения характерных поражений кожи,
- хроническое рецидивирующее течение,
- наличие атопических заболеваний у пациента и/или его родственников,
- начало в раннем возрасте,
- сезонность обострений,
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, раздражители, пищевые продукты, эмоциональный стресс),
- сухость кожи,
- белый дермографизм,
- склонность к кожным инфекциям,
- хейлит,
- симптом Денье – Моргана,
- гиперпигментация кожи периорбитальной области,
- повышение содержания общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке,
- эозинофилия периферической крови.

**Три основных компонента Тридерма обладают противовоспалительным, антибактериальным, антимикотическим действием**

На заднебоковых поверхностях шеи, в локтевых сгибах, на тыльной поверхности кистей, в подколенных впадинах имелись симметричные эритематозно-сквамозные очаги с выраженной лихенификацией, инфильтрацией, трещинами, экскориациями на поверхности, покрытыми серозно-гнойными и гнойно-геморрагическими корочками.

Диагноз «истинная экзема» был поставлен на основании симметричного расположения очагов поражения с нечеткими границами на кистях с заходом на предплечья, в 12 случаях – на кистях и стопах. На фоне островоспалительной эритемы располагались микровезикулы, экссудативные папулы, точечные эрозии. Инфильтрация очагов была разной степени выраженности. Поверхность очагов была покрыта серозными и серозно-гнойными корочками. У пациентов отмечался красный дермографизм.

В динамике оценивали следующие показатели: Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ или The Dermatology Life Quality Index (DLQI)), шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index). Результат ДИКЖ может варьироваться от 0 до 30 баллов, максимальное значение индекса составляет 30. Чем ближе показатель ДИКЖ к этой отметке, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента. У всех пациентов основной группы отмечалось снижение качества жизни: ДИКЖ в среднем составлял

14,8 ± 4,2 балла. У больных атопическим дерматитом индекс SCORAD составил 32,2 ± 5,5. У пациентов с истинной экземой индекс EASI составил 18,5 ± 6,0 балла.

Контрольную группу составили 24 пациента, в том числе 12 – с атопическим дерматитом, 12 – с истинной экземой. Клиническая характеристика, возрастные и гендерные особенности были сопоставимы с таковыми в основной группе.

У пациентов контрольной группы отмечалось снижение качества жизни: ДИКЖ в среднем составлял 14,9 ± 3,3 балла. У больных атопическим дерматитом индекс SCORAD составил 31,7 ± 7,5. У пациентов с истинной экземой индекс EASI составил 17,9 ± 6,0 балла.

Лечение проводили в условиях стационара. Всем пациентам в основной и в контрольной группе была назначена гипоаллергенная диета, исключение контакта с возможными бытовыми аллергенами, антигистаминные препараты.

Пациенты основной группы наружно применяли Тридерм в виде крема – на островоспалительные очаги поражения, а также в виде мази – на инфильтрированные участки без островоспалительных явлений.

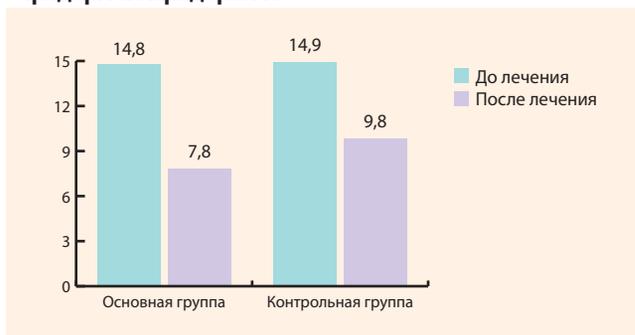
Пациенты контрольной группы наружно применяли Акридерм ГК также в виде крема – на островоспалительные очаги поражения, в виде мази – на инфильтрированные участки, без островоспалительных явлений.

Лечение в среднем проводилось в течение 14 дней. В процессе лечения оценку состояния пациентов проводили ежедневно.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У всех пациентов в основной и контрольной группах было отмечено выраженное уменьшение зуда, эритемы, отечности на 2-й день применения топических средств. В основной и контрольной группах в дальнейшем регресс высыпаний постепенно продолжался. К 5-му дню лечения самочувствие всех пациентов основной группы улучшилось, уменьшился зуд. Через 7–10 дней применения Тридерма в виде крема и/или мази отмечался полный регресс островоспалительных явлений, ночной сон был восстановлен. На 12–14-й день у всех пациентов отмечено значительное улучшение. После лечения в основной группе ДИКЖ улучшился и составил 7,8 ± 5,5 (рис. 1). SCORAD снизился до 8 ± 1,0 (рис. 2). EASI снизился до 7,1 ± 0,5 (рис. 3).

**Рисунок 1. Динамика ДИКЖ у пациентов, получавших Тридерм и Акридерм ГК**



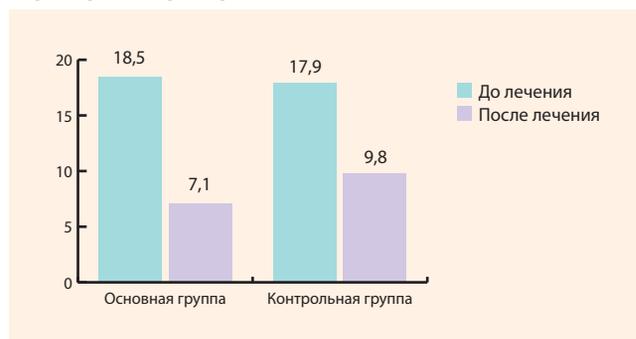
**Рисунок 2.** Динамика SCORAD у пациентов, получавших Тридерм и Акридерм ГК



В контрольной группе после выраженного улучшения в начале терапии регресс высыпаний несколько замедлился. Отчетливое улучшение самочувствия, связанное с уменьшением зуда, было достигнуто к 8–9-му дню терапии. На 15–16-й день терапии у 14 пациентов отмечено значительное улучшение, у 10 – улучшение состояния. После лечения в контрольной группе ДИКЖ улучшился и составил  $9,8 \pm 5,5$  (рис. 1). SCORAD снизился до  $10,5 \pm 1,0$  (рис. 2). EASI снизился до  $8,9 \pm 0,5$  (рис. 3).

Таким образом, ДИКЖ, индексы SCORAD, EASI в основной группе пациентов, получавших Тридерм, улучшались более значительно, чем у пациентов контрольной группы, получавших препарат-дженерик.

**Рисунок 3.** Динамика EASI у пациентов, получавших Тридерм и Акридерм ГК



Терапию все пациенты в двух группах переносили хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае отмечено не было.

Ни в основной, ни в контрольной группе не было отмечено какого-либо отрицательного воздействия проводимой терапии на показатели периферической крови, мочи.

Полученные нами результаты подтверждают ранее описанную высокую терапевтическую эффективность и безопасность применения Тридерма при аллергодерматозах. При сравнении с Акридермом ГК оригинальный препарат оказался эффективнее. Оба препарата (Тридерм и Акридерм ГК) хорошо переносились пациентами, побочных реакций и нежелательных эффектов отмечено не было.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(Suppl 1): 8-16. doi: 10.1159/000370220.
- Gough H, Grabenhenrich L, Reich A et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015 Aug, 26(5): 431-7. doi: 10.1111/pai.12410.
- Lee KS, Oh IH, Choi SH, Rha YH. Analysis of Epidemiology and Risk Factors of Atopic Dermatitis in Korean Children and Adolescents from the 2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5142754. doi: 10.1155/2017/5142754.
- Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2): 513-521. doi: 10.1111/bjd.15410.
- Totté J, de Wit J, Pardo L, Schuren F, van Doorn M, Pasmans S. Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial). *Trials*, 2017, 18(1): 404. doi: 10.1186/s13063-017-2118-x.
- Barnes TM, Greive KA. Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. *Australas J Dermatol*, 2013, 54(4): 251-8. doi: 10.1111/ajd.12015.
- Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2): 513-521. doi: 10.1111/bjd.15410.
- Harris V, Smith SD. Lifting the biofilm lid on the antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2): 347-348. doi: 10.1111/bjd.15692.
- Totté J, de Wit J, Pardo L, Schuren F, van Doorn M, Pasmans S. Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial). *Trials*, 2017, 18(1): 404. doi: 10.1186/s13063-017-2118-x.
- Wang X, Shi XD, Li LF, Zhou P, Shen YW. Classification and possible bacterial infection in outpatients with eczema and dermatitis in China: A cross-sectional and multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(35): e7955. doi: 10.1097/MD.00000000000007955.
- Тамразова О.Б., Новосельцев М.В. Экзематозные поражения кистей рук. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2016, 1: 85-92.
- Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю. Комбинированная наружная терапия при atopическом дерматите. *Фарматека*, 2017, 54: 44-49.
- MacGillivray ME, Fiorillo L. An Unanticipated Complication of Atopic Dermatitis. *Pediatr Emerg Care*, 2017 Apr 18. doi: 10.1097/PEC.0000000000001105.
- Metin A, Dilek N, Demirseven DD. Fungal infections of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol*, 2015, 33(4): 437-47. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.005. Epub 2015 Apr 7.
- Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija- Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*, 2016, 55(5): 494-504. doi: 10.1111/ijd.13116. Epub 2015 Dec 29.
- Prohić A, Jovović Sadiković T, Kuskunović-Vlahovljak S, Baljić R. Distribution of Malassezia Species in Patients with Different Dermatological Disorders and Healthy Individuals. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2016 Dec, 24(4): 274-281.
- Соколова Т.В., Григорян С.А., Мокроносова М.А. Особенности течения и ведения больных микробной экземой, осложненной кандидозом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2007, 1: 13-20.
- Львов А.Н. Пропедевтические основы комбинированной наружной терапии при дерматозах сочетанной этиологии. *Клиническая дерматология и венерология*, 2016, 1: 78-84.
- Данилов С.И., Пирятинская В.А. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов. *РМЖ*, 2000, 6: 257.
- Инструкция по применению препарата Тридерм (©Байер, последнее обновление 28 августа 2017).
- Молохова Е.И., Сорокина Ю.В. Сравнительное изучение реологических характеристик оригинального препарата тридерм и его дженериков в форме крема. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014, 5-6: 3-5.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol. Suppl*, 1980, 92: 44-47.