

Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой¹

Д. В. Федоров, м.н.с. лаборатории патологии кожи НИИ педиатрии⁵

А. Г. Стенько, д.м.н., член-корр. РАЕН, проф. кафедры³, зав. отделением⁴

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Б. Яковлев, к.м.н., доцент кафедры¹

¹Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

²Кафедра дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

³Кафедра эстетической медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

⁴Отделение косметологии ОАО «Институт пластической хирургии и косметологии», г. Москва

⁵ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» МЗДРАВА России, г. Москва

Actual recommendations for multicomponent drug use in dermatology

L.S. Kruglova, D.V. Fyodorov, A.G. Stenko, N.V. Gryazev, A.B. Yakovlev

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Federal Scientific and Clinical Centre for Otorhinolaryngology, People's Friendship University of Russia, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, National Medical Research Center for Children's Health; Moscow, Russia

Резюме

Многолетний опыт применения фиксированных комбинаций топических глюкокортикостероидов в дерматологии сегодня представляется обоснованным не только теоретически (патогенез иммуновоспалительных и инфекционных дерматозов), но и с позиции оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов. С этой позиции инновационный комбинированный препарат Тетрадерм® можно расценивать как препарат выбора при дерматозах сочетанной этиологии. В состав препарата входят высокоэффективные компоненты, которые позволяют воздействовать на воспалительный компонент, инфекцию и трофику тканей в очагах поражения. Компоненты препарата показывают благоприятный профиль антибактериальной и антимикотической активности. Высокопотентный кортикостероид позволяет эффективно купировать воспаление. Перспективы применения препарат имеет при различных дерматозах сочетанной этиологии (атопический дерматит, экзема), в клинических ситуациях, когда микозы или пиодермии имеют признаки экзематизации процесса, высыпания в крупных складках, пузырьные дерматозы и дискератозы.

Ключевые слова: дерматозы сочетанной этиологии, пиодермии, микозы, комбинированный препарат, Тетрадерм®.

Summary

Many years of experience in using fixed combinations of topical glucocorticosteroids in dermatology today seem to be justified not only theoretically (the pathogenesis of immuno-inflammatory and infectious dermatoses), but also from the perspective of optimizing therapeutic measures in this category of patients. From this position, the innovative combination drug Tetraderm® can be regarded as the drug of choice for dermatoses of combined etiology. The composition of the drug includes highly effective components that allow you to affect the inflammatory component, infection and trophic tissue in the lesions. The components of the drug show a favorable profile of antibacterial and antimycotic activity. Highly potent corticosteroid can effectively stop inflammation. The drug has prospects for use in various dermatoses of combined etiology (atopic dermatitis, eczema), in clinical situations when mycoses or pyoderma have signs of eczematization of the process, rashes in large folds, cystic dermatoses and diskeratoses.

Key words: dermatoses of combined etiology, pyoderma, mycoses, combined preparation, Tetraderm®.

Актуальность проблемы

Анализ современной литературы свидетельствует об отсутствии снижения заболеваемости пиодермиями, в то же время увеличивается этиологическая значимость бактериальной и грибковой флоры в патогенезе хронических дерматозов [1]. Это связано прежде всего с тем, что в этиологии многих заболеваний кожи бактерии и грибы выступают в качестве этиологического агента — если не возбудителя, то очень важного фактора в патогенезе. Структура дерматозов сочетанной этиологии, по данным ряда авторов, выглядит следующим

образом: бактерии и (или) грибы являются первичной этиологической причиной у 25 % больных дерматозами смешанной этиологии, присоединение вторичной микстинфекции отмечается у 56 % больных смешанными дерматозами; бактерии и грибы — триггеры, провоцирующие обострение хронических дерматозов (19 % больных) [2].

Комбинированные топические препараты (кортикостероид + антибиотик + антимикотик) занимают важное место в терапевтических мероприятиях кожных болезней, при этом клинические ситуации, при которых они показаны, очень многообразны.

Прежде всего, комбинированные препараты с кортикостероидами используются при дерматозах смешанной природы, которые условно можно разделить на две группы:

- стероидчувствительные дерматозы с потенциально возможным вторичным инфицированием;
- инфекционные дерматозы с возможным развитием аллергической реакции или микстинфекции.

Факторы, способствующие развитию вторично инфицированных состояний при стероидчувствительных дерматозах, включают: патогенез са-

Таблица 1
Терапевтический индекс (ТИХ) топических глюкокортикостероидных препаратов

Препарат	ГК	ТРИ	БМВ	ГКБ	КП	МПА	ММФ
Вазоконстрикция	4	8	8	8	12	8	8
Сравнительная эффективность при АД	5	10	10	10	15	10	10
Общая оценка эффективности (Э)	9	18	18	18	27	18	18
Атрофия кожи	6	12	12	6	12	6	6
Влияние на системный баланс ГКС	2	4	2	2	4	2	2
Аллергический потенциал	1	1	1	1	1	1	1
Общая оценка безопасности (Б)	9	17	15	9	17	9	9
Терапевтический индекс (Э/Б)	1	1,06	1,2	2,0	1,5	2	2

Примечание: ГК — гидрокортизон, ТРИ — триамсинолон, БМВ — бетаметазона валерат, ГКБ — гидрокортизона бутират, КП — клобетазола пропионат, МПА — метилпреднизолона ацепонат, ММФ — мометазона фуруоат.

мого дерматоза (нарушение барьерной функции, девиация во врожденной и адаптивной иммунной системах кожи, воспалительный процесс), применение иммуносупрессивных препаратов для терапии, входные ворота для инфекции (эксориации, ксероз и многое другое) [3].

В свою очередь пиодермии и микозы в определенных локализациях (складки, места с повышенной склонностью к мацерации) у лиц с сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет, сосудистые заболевания, метаболические нарушения), а также на фоне нерационально подобранной терапии (несоответствие лекарственной формы препарата и локализации или остроты процесса), при сенсibilизации к компонентам топического средства могут сопровождаться аллергическими реакциями и приводить к развитию патологического процесса уже сочетанной этиологии [4].

Наиболее часто показаниями к назначению комбинированных кортикостероидов являются следующие нозологии: экзема, атопический дерматит, пиодермии, микозы, а также смешанные поражения или осложненные вторичной инфекцией воспалительные и аллергические заболевания. В большинстве случаев практический врач назначает комбинированный препарат эмпирически, лишь предполагая причину дерматоза, так как посевы на микрофлору и чувствительность к антибиотикам и антимикотикам занимают длительное время и не всегда помогают выявить возбудителя. Поэтому очень важными аспектами являются высокая эффек-

тивность препарата как в отношении воспаления, так и инфекционного агента, и безопасность.

Комбинированные с кортикостероидами препараты

Тетрадерм® (Tetraderm) — крем для наружного применения. АТХ-классификация: D07XC03 мометазон в комбинации с другими препаратами. Фармакологическая группа: антибиотик-аминогликозид, декспантенол, кортикостероид для местного применения, противогрибковое средство. На сегодняшний день аналоги данного препарата в мире отсутствуют, более того, эти активные вещества в различных сочетаниях никогда не входили в состав фиксированных комбинаций.

Активность препарата Тетрадерм® обусловлена фармакологическими свойствами компонентов, входящих в его состав: мометазона фуруоат оказывает противовоспалительное, противозудное, антиэкссудативное антипролиферативное действие, стимулирует апоптоз активированных клеток; гентамицина сульфат оказывает противовоспалительное, противомикробное действие, эконазола нитрат — противовоспалительное, противогрибковое (фунгицидное) действие; декспантенол — противовоспалительное, ранозаживляющее, регенеративное действие. Такая комбинация, безусловно, является инновационной и перспективной в плане применения при широком спектре дерматозов.

Мометазона фуруоат — топический стероид с доказанной эффективностью и безопасностью, он оказывает патогенетическое действие и является препа-

ратом выбора в терапии таких стероид-чувствительных дерматозов, как атопический дерматит, себорейный дерматит, экзема и многие другие, обеспечивая клиническую эффективность терапии более чем в 90% случаев независимо от диагноза [5]. Мометазона фуруоат отличается высоким соотношением показателя «эффективность — безопасность» (табл. 1). Данные клинических исследований свидетельствуют, что даже длительное использование препаратов с мометазоном фуруоатом не приводит к атрофии кожи, развитию других нежелательных явлений, он обладает минимальным аллергизирующим потенциалом среди других ТГКС [6]. Препараты мометазона фуруоата включены в стандарты оказания медицинской помощи больным дерматозами и в клинические рекомендации РОДВиК [7–9].

В отношении антибактериальной и антимикотической составляющих основными факторами эффективности лекарственных препаратов являются чувствительность к ним микроорганизмов. На сегодняшний день основным патогеном при вторично инфицированных дерматозах и пиодермиях считается золотистый стафилококк *S. aureus* (61,4%), реже встречаются другие возбудители, например стрептококк *S. pyogenes* (25,7%) [10]. Интерес исследователей к стафилококкам и прежде всего к *S. aureus* при разных дерматозах обусловлен существующей проблемой резистентности и сверхрезистентности. Реальностью в дерматологии стали метициллин-резистентные (MRSA) и полирезистентные штаммы стафилококка [11].

Таблица 2
Данные о чувствительности к гентамицину штаммов золотистого стафилококка

Материал для тестирования	Чувствительные штаммы к гентамицину, %
1152 штамма <i>S. aureus</i> , 7 регионов Франции [14]	89,0%
898 штаммов <i>S. aureus</i> , г. Москва и Санкт-Петербург [15]	81,0–94,0%
879 штаммов <i>S. aureus</i> , 12 регионов РФ [16]	69,3%
294 штамма <i>S. aureus</i> , Литва [17]	96,4% MIC от 0,25 до 2,00 мг/л
480 штаммов <i>S. aureus</i> , 7 регионов Франции [18]	95,5%
97 штаммов <i>S. aureus</i> , Китай [19]	93,8%

Таблица 3
Данные о чувствительности к эконазолу грибов рода *Candida*

Материал исследования	Чувствительность штаммов к Эконазолу
439 больных ВБК, выделено 593 штамма грибов <i>Candida</i> : <i>C. albicans</i> (70,9%), <i>C. glabrata</i> (18,9%), <i>C. parapsilosis</i> (5,1%) и др. [21]	Чувствительность отмечалась у 94,3–98,5% штаммов; (MIC ≤ 1 мг/л)
93 штамма грибов <i>Candida</i> : <i>C. albicans</i> (62,4%), <i>C. glabrata</i> (26,9%) [22]	Все изоляты были чувствительны: 93,5% и 6,5% были дозозависимыми
200 изолятов грибов <i>Candida</i> из очагов ВБК и с кожи [23]	Для изолятов <i>C. albicans</i> : 0,015–0,250 мг/л; для изолятов <i>C. non-albicans</i> : 0,5–80; 1,0–4,0 и 0,12–4,00 мг/л
100 изолятов грибов <i>Candida</i> из очагов ВБК и с кожи [24]	Все изоляты <i>C. albicans</i> были чувствительны: MIC 0,016–16,000 мг/л

В состав Тетрадерма® входит аминокликозид гентамицин. При эмпирическом назначении антибактериальных препаратов врач должен обладать актуальной информацией о чувствительности основных патогенов, чтобы сделать правильный выбор. В исследованиях последних лет (2014, 2016) была показана высокая чувствительность к гентамицину различных бактерий, в том числе и *S. aureus* [12, 13]. Данные о чувствительности к гентамицину штаммов *S. aureus* показывают, что на протяжении последних десятилетий отсутствует отрицательная динамика в отношении резистентности, в частности *S. aureus* (табл. 2).

Наиболее частыми возбудителями дерматофитий являются патогенные грибы *Trichophyton rubrum* (90 %) и *Trichophyton mentagrophytes*, var. *Interdigitale*, реже эти заболевания вызываются *Epidermophyton floccosum* и грибами рода *Candida*. При вторично инфицированных дерматозах наиболее часто встречаются грибы рода *Candida* и *Malassezia*. Поэтому при эмпирическом назначении препаратов с антимикотической активностью необходимо, чтобы препарат

был эффективен в отношении широкого спектра грибов и, в частности, в отношении *Candida* (табл. 3). Эконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола с преимущественно фунгистатическим действием. Эконазол действует на дерматофитов, *Candida* spp., *Malassezia* spp., некоторые грамположительные бактерии. Эконазола нитрат применяется как средство местной терапии дерматофитии и кандидоза кожи, в том числе осложненных вторичной бактериальной инфекцией, разноцветного лишая, эритразмы, а также при вагинальном кандидозе и отомикозах [20].

Еще одно действующее вещество препарата Тетрадерм® — декспантенол 5% — провитамин пантотеновой кислоты (В5), необходимый компонент метаболизма. Клинически доказаны регенерирующее, метаболическое и умеренное противовоспалительное действия декспантенола и высокая его безопасность (GRAS-status: может быть добавлен в пищу), а эффективность при различных заболеваниях кожи подтверждена в ходе более чем 100 клинических исследований [25, 26]. Основные показания для назначения

декспантенола постоянно расширяются и на сегодняшний день включают атопический дерматит, пеленочный дерматит, экзему, а также дерматозы с нарушением барьерной функции с целью восстановления и улучшения репаративных процессов [25, 26].

Результаты исследования

Под наблюдением находилось 75 пациентов с дерматозами сочетанной этиологии. Среди них 41 мужчина и 34 женщины, возраст варьировал в широких пределах (от 18 лет до 79 лет) и в среднем составил 39,2 ± 5,8 года.

У 21 (28 %) пациента была диагностирована экзема, у 18 (24 %) — атопический дерматит, у 9 (12 %) — микозы гладкой кожи с экзематизацией (эпидермофития паховой области, кандидоз кожи, разноцветный лишай), у 8 (10,7 %) — себорейный дерматит, у 8 (10,7 %) — пузырьные дерматозы с признаками вторичного инфицирования (пузырчатка, буллезный пемфигоид, доброкачественная пузырьчатка Хейли-Хейли), у 4 (5,3 %) — аллергический дерматит, осложненный вторичной инфекцией, у 4 (5,3 %) — дискератоз Дарье, у 3 (4,0 %) пациентов — пиодермия с экссудацией. Вне зависимости от нозологии пациенты получали топическую терапию в виде крема Тетрадерм® 2 раза в день на протяжении до 4 недель (длительность курса определялась клинической картиной и была различной в группах пациентов). Если основное заболевание требовало системной терапии, пациенты получали системное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

Оценка эффективности проводилась в соответствии с дерматологическим индексом ДИШС: эритема, папулы, пустулы, отек по трехбалльной шкале, где 0 баллов — элементы сыпи отсутствуют; 1 балл — слабо выражены, единичные элементы; 2 балла — умеренно выражены, элементы; 3 балла — сильно выражены, множественные элементы.

После терапии во всех группах отмечалась положительная динамика в отношении клинических симптомов, при этом динамика составила более 90 % (см. рис.).

Заключение

Многолетний опыт применения фиксированных комбинаций топических глюкокортикостероидов в дерматологии сегодня представляется обоснованным не только теоретически (патогенез иммуновоспалительных и инфекционных дерматозов), но и с позиции оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов. Понимание ведущей роли таких патогенов, как *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Malassezia spp.* (в том числе в виде микст-инфекции), не только при инфекционных патологиях, но и в патогенезе атопического дерматита и экземы, в качестве факторов вторично инфицированных состояний при различных дерматозах делает обоснованным назначение многокомпонентных топических средств. Важным аспектом наружной терапии кожных болезней является восстановление барьерной функции кожи, чему может способствовать усиление трофики как следствие действия такого компонента, как декспантенол. С этой позиции инновационный комбинированный препарат Тетрадерм® можно расценивать как потенциально универсальный для купирования воспаления, элиминации патогена и восстановления барьерной функции кожи.

Новый отечественный комбинированный препарат Тетрадерм является актуальным топическим средством для широкого применения в дерматологической практике. В состав препарата входят высокоэффективные компоненты, которые позволяют воздействовать на воспалительный компонент, инфекцию и трофику тканей в очагах поражения. Компоненты препарата показывают благоприятный профиль антибактериальной и антимикотической активности. Высокопотентный кортикостероид позволяет эффективно купировать воспаление.

Перспективы применения препарата имеют при различных дерматозах сочетанной этиологии, в клинических ситуациях, когда микозы и пиодермии имеют признаки экзематизации процесса, высыпаниях в крупных складках, пузырных дерматозах и дискератозах.

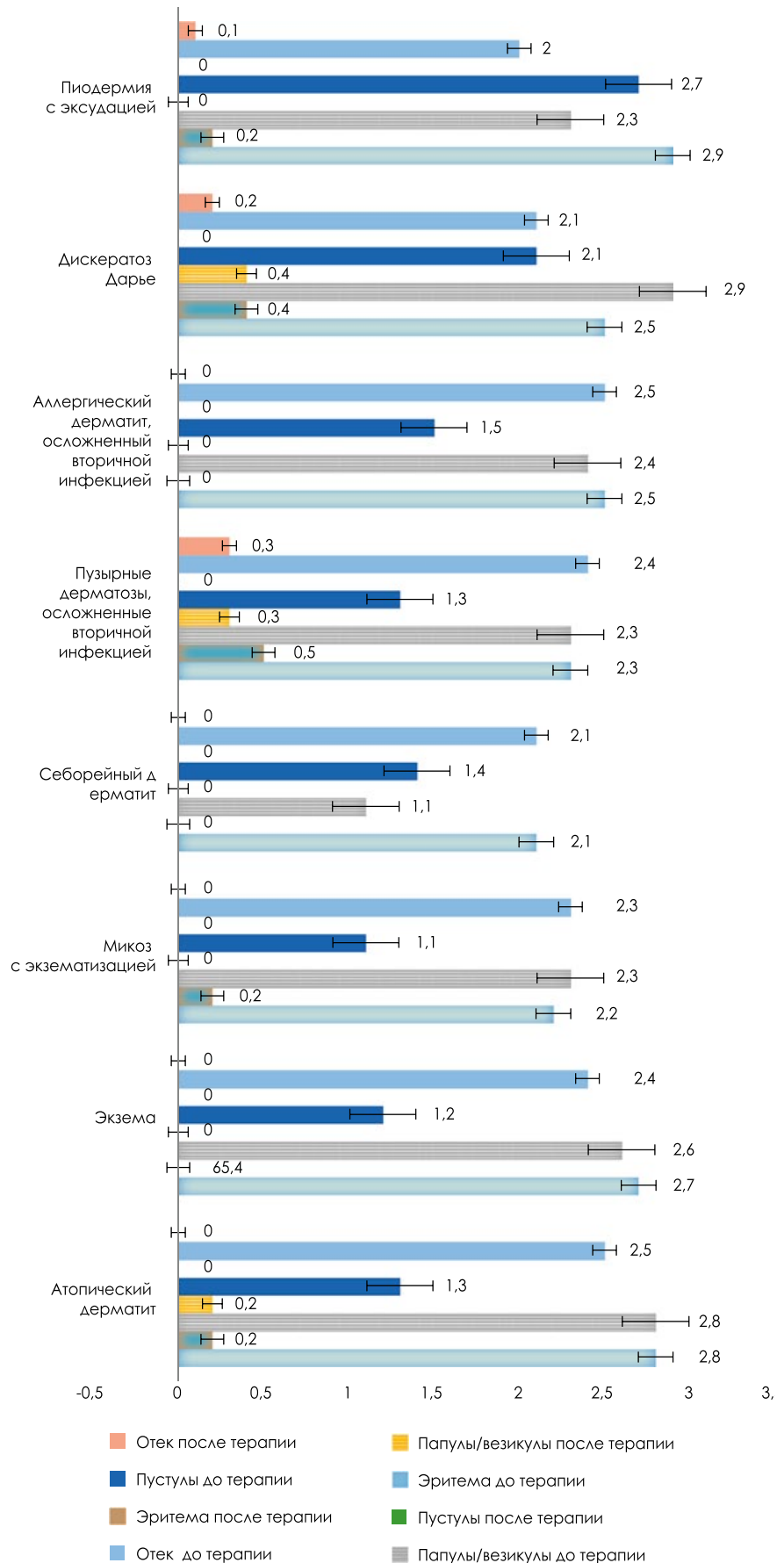
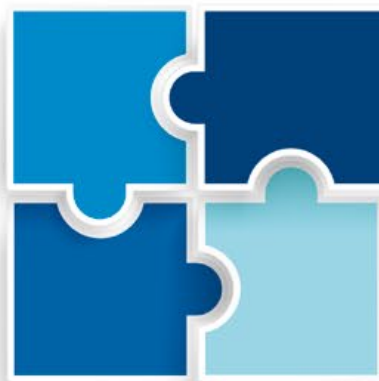


Рисунок 1. Динамика показателей индекса ДИШС.

Список литературы

1. Масюкова С. А., Гладыко В. В., Устинов М. В. и др. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога // *Consilium medicum*. 2004. — Том 6. — № 3. — С. 180–185.
2. Белоусова Т. А., Горячкина М. В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии. Вест дерматол и венерол. 2011; 5: 138–144.
3. Новиков А. И., Логинова Э. А. Болезни кожи инфекционного и паразитарного происхождения. Руководство для врачей. М.: Медицинская книга, 2001. — 283 с.
4. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний (Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти). Изд-во МЕДпресс-информ. — 2009. — 736 с.
5. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А., Гамаюнов Б. Н. Сравнительная эффективность Момата (мометазона фуората) и гидрокортизона 17-бутирата в наружной терапии atopического дерматита у детей. Русский медицинский журнал. — 2008. — С. 1183–1186.
6. Томилова А. Ю., Торшхоева Р. М., Геворкян А. К., Вознесенская Н. И. Эффективность и безопасность применения мометазона фуората при atopическом дерматите у детей // ПФ. 2009. № 4. — С. 12–16.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пиодермиями. — Москва. — 2015. — 28 с.
8. Gual A, Pau-Charles I, Abeck D. Topical Corticosteroids in Dermatology: From Chemical Development to Galenic Innovation and Therapeutic Trends. 2015; *J Clin Exp Dermatol Res* 6: 269–72.
9. Chi C. C. et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *JEADV* 2017; 31: 761–773.
10. Белькова Ю. А. Фармакоэпидемиологические и микробиологические аспекты оптимизации лечения инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях. Смоленск. — 2004. — Автореф. дисс. канд. мед. наук. — 24 с.
11. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18; 1: CD003261.
12. Кениксфест Ю. В. и соавт. Анализ ретроспективных данных результатов микробиологического обследования больных atopическим дерматитом. *Consilium Medicum*. Дерматология. 2016; 1: 14–19.
13. Das M. C., Biswas A. Screening Antimicrobial Susceptibility of Gentamicin, Vancomycin, Azithromycin, Chloramphenicol and Cefotaxime Against Selected Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 2014; (4): 324–331.
14. Moorhouse E., Fenelon L., Hone R., et al. Staphylococcus aureus sensitivity to various antibiotics a national survey in Ireland 1993. *Ir J Med Sci*. 1996; 65 (1): 40–43.
15. Сидоренко С. В., Резван С. П., Грудина С. А. и др. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. Антибиотики и химиотерапия. 1998. — № 43. — С. 7–25.
16. Страчунский Л. С. и соавт. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 2 (4): 157–163.
17. Kareivienė V, Pavilonis G, Sinkute S, Liegiute G. Gailiene Staphylococcus aureus resistance to antibiotics and spread of phage types *Medicina (Kaunas)*. 42 (2006), pp. 332–339.
18. Bernard P. et al. Antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus strains responsible for community-acquired skin infections. *Ann Dermatol Venerol*. 2008 Jan; 135 (1): 13–9.
19. Yilmaz E. S., Aslantaş Ö. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in Staphylococcus aureus isolates. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2017; 10 (11): 1059–1064.
20. Сепреев А. Ю. и др. Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертраконазолом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2015. — Т. 4. — С. 98–110.
21. Richter S. S., Rudolph P, Galask R. P., Messer S. A. Antifungal Susceptibilities of Candida Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. *Journal of Clinical Microbiology*, May 2005, p. 2155–2162.
22. Mahmoudabadi A. Z. Antifungal Susceptibility of Candida Species Isolated From Candiduria. *Jundishapur Journal of Microbiology* 6 (1): 24–28.
23. Choukri F., Benderdouche M., Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of Candida spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *Journal de Mycologie Médicale*. — 2014. Volume 24, Issue 4, P. 303–307.
24. Abastabar M., Shokohi T., Rouhi Kord R. In vitro activity of econazole in comparison with three common antifungal agents against clinical Candida strains isolated from superficial infections. *Curr Med Mycol*. 2015 Dec; 1 (4): 7–12.
25. Ebner F., Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (6): 427–33.
26. Proksch E. et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*, 2017; 28 (8): 766–773.





ТЕТРАДЕРМ®

крем для наружного применения

**ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГКС,
СПОСОБСТВУЮЩИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ***

- Оригинальный 4-х компонентный препарат
- Современные действующие вещества
- Полноценная схема лечения инфицированных дерматозов в одном средстве

Мометазон

нефторированный
глюкокортикоид
3 класса

Эконазол

современный
противогрибковый
компонент

Гентамицин

эффективный
антибактериальный
компонент

Декспантенол

противовоспалительное
регенерирующее
средство

*Больше,
чем лечение!*



ЛАУРЕАТ 2017



* По данным ГРЛС, является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией мометазон + эконазол + гентамицин + декспантенол по состоянию на 15 февраля 2019 года.
Производитель: АО "ВЕРТЕКС", 199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24 линия, д.27А
Телефон горячей линии 8-800-2000-305
www.vertex.spb.ru
РЕКЛАМА

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ

