

КОМБІНОВАНА ТОПІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ.

Фоміна Л.В.

Харківський Національний Медичний Університет.

Ключові слова: дерматоз, топічна терапія, кортикостероїди

За останній час дерматологічна практика значно збагатилася новими високоефективними лікарськими препаратами, що суттєво підвищило можливості лікаря у лікуванні хворих хронічні дерматози. Значна роль в комплексній терапії хворих на хронічні дерматози належить зовнішньому медикаментозному лікуванню, яке здійснюється в основному за допомогою різних мазей, кремів, гелів, лосьйонів. При цьому слід враховувати стадію розвитку запального процесу, гостроту його клінічних проявів, анамнестичні дані про непереносимості різних видів і засобів зовнішньої терапії, їх сумісність з іншими методами терапії, можливість потенціює дії, що приводить до вираженого терапевтичного ефекту при відсутності побічних проявів та скорочення термінів лікування.

Мета дослідження: вивчити комбіновану топічну терапію хронічних дерматозів.

Як відомо, одними з найбільш активних засобів протизапальної терапії є глюкокортикостероїдні гормони (ГКС). ГКС, проникаючи через клітинну мембрану всередину клітини, зв'язуються в цитоплазмі клітини зі специфічними глюкокортикоїдними рецепторами з утворенням комплексу стероїд - рецептор, який переміщається в ядро клітини. Це призводить до стримування транскрипції білків, прозапальних цитокінів в кератиноцитах, фібробластах і інших клітинах шкіри. Відомі основні фармакологічні ефекти топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС): протизапальний, протиалергічний, імунодепресивний, антипроліферативний, крім того, протисвербляжну, протинабряковий, антиексудативний, судинозвужувальний і непрямий анальгезуючий [1-3]. Зменшення сверблячки і болю в місці впливу глюкокортикоїдів зумовлені місцевим аналгетичну дію, крім того, можливо деяка антигіперпластична дія на проліферуючі кератиноцити [4, 5].

Розглядаючи механізми дії ТГКС, слід зазначити їх геномної і не геномний ефект. При застосуванні топічних ГКС основний ефект опосередковується не геномною дією і виражається в зниженні продукції цитокінів локально в місці аплікації ТГКС і, як наслідок, в прискоренні апоптозу знаходяться в шкірі Т-лімфоцитів і еозинофілів. Глюкокортикостероїди (ГКС) мають потужний дію на гомеостаз імунної системи. Ефект ГКС спрямований в основному на придушення імунної відповіді. Імуносупресивні ефект визначається зниженням

кількості Т-лімфоцитів, ніж обмежуються вплив Т-хелперів на В-лімфоцити і продукція імуноглобулінів; зниженням освіти фіксованих імунних комплексів, блокуванням продукції цитокінів. Протизапальну дію ГКС полягає в придушенні всіх фаз запалення - альтерації, ексудації, проліферації. В результаті у вогнищі запалення зменшуються гіперемія, інфільтрація, набряк, свербіж - основні клінічні прояви гострої стадії хронічних дерматозів. Крім того, ГКС перешкоджають проникненню моноцитів у вогнище і участі їх в проліферативній фазі запалення, що сприяє відновленню бар'єрної функції шкіри, її репарації [1, 6, 7]. Антиалергічну дію ГКС призводить до гальмування і неспецифічному придушення контактної сенсibiliзації, надає імуносупресивний ефект [7, 8]. Т- і В-лімфоцити пам'яті нечутливі до дії ГКС. Тому скасування ГКС призводить в ряді випадків до рецидиву захворювання за рахунок накопичення нових активованих ефektorів, що виникають з пулу клітин пам'яті [6, 7].

Останнім часом проведено ряд досліджень, в яких підтверджується безпеку лікування ТГКС. Показано, що застосування ТГКС у хворих atopічний дерматит та псоріаз не приводить до придушення функції гіпоталамо-гіпофізарно надниркової осі. Рівень кортизолу після терапії ТГКС нормалізувався, що також корелювало з клінічним поліпшенням [9, 10].

Ефективність ГКС-препаратів для зовнішнього застосування залежить від швидкості і шляху їхнього проникнення в епідерміс і дерму. Збільшення проникності шкірних покривів для ГКС сприяють зволоження шкіри (100-кратно), збільшення концентрації препарату і рівень ліпофільності препарату. Чим вище остання, тим більша концентрація створюється в клітинах шкіри і менша - в крові. Найбільш оптимальна величина ліпофільності (коефіцієнт розподілу октанол / вода) стероїдів, що забезпечує їх швидке проникнення через біомембрани, лежить в області значень від 2000 до 3000. Крім того, слід врахувати ряд факторів, що впливають на ефект ТГКС: спорідненість до рецепторів, концентрацію діючої речовини, локалізацію ураження шкіри, вік пацієнта, характер захворювання шкіри, ступінь пошкодження шарів шкіри, проникність шкіри, рівень сили дії ГКС, лікарську форму, спосіб застосування та тривалість курсового лікування [1, 2].

Властива ТГКС в формі мазі більш висока здатність проникати через шкіру дозволяє рекомендувати при гострому або підгострому запаленні шкіри крем ГКС, а мазь - при хронічному запаленні. Мазь ожирняє, пом'якшує шкіру і збільшує її проникність, але небажана при гострому запальному процесі.

Імовірність розвитку небажаних явищ при використанні ТГКС залежить від активності використовуваного ГКС і частоти його застосування. Мають значення простота нанесення препарату на

шкіру, низька біодоступність і незначність проникнення ГКС в системний кровотік, рідкість виникнення важких ускладнень фармакотерапії [7, 8].

Перевагою глюкокортикостероїдних препаратів для зовнішньої терапії хронічних запальних дерматозів є незначна вираженість системних ефектів, яка залежить від характеру взаємодії ГКС з транспортними білками крові, в основному зі спеціальним транспортним білком транскортином. ТГКС проявляють свою біологічну активність тільки у вільній формі, тому міцне зв'язування транскортина з молекулою стероїду призводить до різкого зменшення його системного впливу. Чим сильніше зв'язок з транскортином, тим слабкіше системні ефекти стероїдного препарату [1, 2].

Необхідно враховувати абсолютні протипоказання до призначення ТГКС: вітряна віспа, оперізувальний лишай та інші шкірні вірусні захворювання, місцеві прояви туберкульозного і сифілітичного процесу [1].

Відомі стероїдчутливі дерматози: алергічний дерматит, токсидермія, екзема, atopічний дерматит, обмежений нейродерміт, псоріаз, червоний вовчак, пухирчатка, герпетичний дерматит Дюринга [2]. Вторинне інфікування, активізація умовно-патогенної флори можуть призводити до екзематизації патологічного шкірного процесу.

Так, в 90% випадків atopічного дерматиту спостерігається інфікування уражених ділянок шкіри *St. aureus*, що значно знижує ефект стероїдів [11, 12]. За останні 10-15 років відзначено зростання поширеності поєднаних інфекційних уражень шкіри: поєднання поверхневих мікозів з бактеріальною суперінфекцією, мікробних екзем з мікотичною суперінфекцією [12-14]. Розвинені у хворих дерматозом мікози, оніхомікози нерідко розцінюються як прояв основного захворювання - хронічного запального дерматозу, тому мікотичне інфікування залишається тривалий час невиявленим, додатково алергезуючим, викликає полівалентну сенсibilізацію, підтримує запальні процеси і, як правило, посилює перебіг хвороби шкіри [15, 16]. Крім того, хворі дерматозами схильні до зараження грибковими інфекціями через широкого застосування медикаментозних засобів, що володіють імуносупресивною дією, головним чином кортикостероїдів і цитостатиків. У кількох дослідженнях було встановлено зв'язок між псоріатичні змінами нігтів і оніхомікозом, частота народження оніхомікоза у хворих на псоріаз варіює, за даними ряду авторів, від 23 до 30% [15, 17]. Псоріатичні зміни нігтьових пластинок можуть бути сприятливими умовами для вторинного проникнення мікотичної інфекції.

Бактеріальні та грибкові агенти відіграють важливу роль в патогенезі алергодерматозів. Серед них найбільш поширені

стафілококи, По-гемолітичний стрептокок групи А, гриби *Candida* spp. і *Malassezia* spp. [16, 17]. при вторинному інфікуванні порушуються бар'єрні властивості шкіри, розвиваються імунодефіцитні стани, виникає сенсibiliзація до бактеріального або грибового агенту, аутосенсibiliзація. Інфекційні агенти індують вироблення ІЛ-31 макрофагами і моноцитами, що призводить до посилення свербіжу та пошкодження шкіри, посилення запалення і бактеріальної колонізації шкіри, розвитку «порочного кола». Гриби роду *Candida* індують імунну відповідь по ІgЕ-залежного типу алергічних реакцій [4, 5, 18]. Одночасне вплив на основне захворювання і приєдналася вторинну мікрофлору можливо при використанні комбінованих препаратів для зовнішньої терапії [12]. Тому ускладнення перебігу хронічних запальних дерматозів приєднанням бактеріальної або грибової інфекції диктує необхідність призначення комбінованої топічної терапії. До комбінованих препаратів, ефективним в терапії дерматозів, ускладнених вторинної бактеріальної і / або мікотичною інфекцією, відноситься препарат Акрідерм ГК [3, 7, 8].

Препарат Акрідерм ГК (мазь і крем) успішно використовується в терапії алергічних, бактеріальних дерматозів, мікозів і їх поєднаних форм. Дана оптимальна комбінована терапія забезпечена поєднанням ГК бетаметазону дипропіоната 0,05%, гентаміцину сульфату 0,1%, клотримазолу 1%. Крем Акрідерм ГК має гідрофільну емульсійну основу, що володіє зволожуючою дією, містить ніпагін (метилловий ефірпараоксибензойної кислоти), який надає антимікробну і антисептичну дію, і пропіленгліколь, потенціюють дію ГКС і підсилює антимікробний ефект ніпагін.

Бетаметазону дипропіонат - другий за силою дії топічний стероїд після клобетазолу пропіонату - є b-ізомером дексаметазону, його молекула містить тільки один атом фтору, що значно знижує ризик розвитку побічних ефектів, але без зниження протизапальної активності. Даний ГКС був впроваджений в клінічну практику в 70-80-і роки ХХ століття. Бетаметазону дипропіонат гальмує накопичення лейкоцитів, вивільнення лізосомальних ферментів і прозапальних медіаторів у вогнищі запалення, пригнічує фагоцитоз, знижує судинно-тканинну проникність, перешкоджає розвитку запального набряку.

Гентаміцин - антибіотик широкого спектру дії з групи аміноглікозидів. Він має бактерицидну дію відносно збудників первинних і вторинних бактеріальних інфекцій шкіри. Антибактеріальну дію гентаміцину сульфату проявляється у ставленні значного спектра мікроорганізмів: *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Shigella* spp. та ін. Доведено бактерицидний ефект гентаміцину щодо всього спектра збудників мікробної екземи [9,10].

Клотримазол - універсальне антимікотичний засіб, оскільки володіє активністю щодо дерматофітів, грибів роду *Candida*, збудників різнобарвного лишая і еритразми. Механізм дії клотримазолу полягає в придушенні синтезу ергостеролу - основної частини клітинної стінки гриба, вплив на мітохондріальні пероксидазного ферменти з подальшим підвищенням концентрації перекису водню, лізіс грибових клітин (фунгіцидний ефект).

Виражений клінічний ефект препарату Акрідерм ГК обумовлений високою терапевтичною активністю кожного компонента, вдалим поєднанням діючих почав в його складі, що створює ефект симбіозу, і доведений при цілому ряді захворювань: епідермофітії стоп з екзематизації, кандидозі шкірних складок, мікозах гладкої шкіри і слизових, кандидозному баланопоститі, атопічний дерматит, ірритантних і алергічному контактних дерматитах, себорейному і інтертригінозний дерматитах, дисгідрозі, екземі та ін., поверхневих підерміях, імпетиго, заїди, поверхневому панариції і ін.

Численні вітчизняні дослідження показали, що Акрідерм ГК має високу терапевтичної ефективністю при лікуванні дерматозів, ускладнених бактеріальною і мікотичною інфекцією. Препарат добре переноситься пацієнтами, не має побічних ефектів і ускладнень, зручний в застосуванні, не забруднює одяг, не має запаху. Одноразова аплікація крему Акрідерм ГК в комплексній терапії хворих на хронічні дерматози (n = 100) дозволила дослідникам відзначити зменшення або зникнення свербіння і відчуття печіння, зменшення явищ запалення, ексудації і імпетигенізації [7,8].

Доведено ефективність та безпечність застосування крему Акрідерм ГК в терапії дітей з алергічними дерматитами у віці від 1 до 16 років. Застосування препарату 2 рази на добу протягом 7 днів призвело до достовірного зменшення площі ураження шкіри і регресу бактеріально-алергічного запалення.

В результаті проведених досліджень відзначено позитивний клінічний ефект у 95% пацієнтів з розвитком клінічного лікування у 43% хворих, значного поліпшення у 30%, поліпшення у 43% хворих. Терміни дозволу основних симптомів захворювання коливалися в межах 5-7 днів з відмінною переносимістю препарату у 98% пацієнтів.

У дерматологічній клініці протягом декількох років з клінічним успіхом застосовували мазь і крем Акрідерм ГК в терапії хворих різкими стероїдчутливими дерматозами. Спочатку застосовували крем Акрідерм ГК 1 раз в день. Крем наносили тонким шаром на гострозапальні осередки шкіри протягом 3-4 днів, обережно втираючи. Потім продовжували зовнішню протизапальну терапію призначенням мазі Акрідерм ГК 1 раз в день протягом 5-6 днів на тлі стандартної комплексної терапії дерматозу.

Щодня проводилася оцінка клінічних результатів. На 3-4-й день терапії відзначалося зменшення свербіння, гіперемії та інфільтрації осередків ураження шкіри з наступним поступовим зникненням яскравою забарвлення, зменшенням запальної картини. В результаті послідовного застосування різних лікарських форм препарату Акрідерм ГК в поєднанні з варіантами комплексної терапії ми відзначили зниження активності запального процесу, проявів вторинної бактеріальної і мікотичної флори.

Побічних явищ відзначено не було. Переносимість препарату була хорошою. Ми рекомендуємо призначення Акрідерм ГК в терапії хворих на хронічні стероїдчутливими дерматозами, що дозволить підвищити ефективність і безпеку проведеної терапії, уникнути явищ звикання.

Таким чином, з огляду на роль вторинної мікробної і грибової флори в патогенезі хронічних стероїдчутливих дерматозів, крім традиційної зовнішньої терапії необхідне призначення антибіотиків і антимікотиків, при цьому перевагу слід віддавати комбінованим препаратам. Призначення комбінованих препаратів, містять топічні кортикостероїди і антибіотики, при бактеріальному ураженні досить часто провокує зростання сапрофітної кандидозної флори, що погіршує перебіг основного захворювання. Практично така ж картина складається при лікуванні мікозів. Тому найбільш ефективні в якості місцевої терапії комбіновані препарати, до складу яких крім ТГКС входять антибактеріальні і антимікотичні засоби, що дозволяє впливати одночасно на всі ланки патологічного процесу.

Численні дослідження показали, що комбінований препарат Акрідерм ГК має високу терапевтичної ефективністю при лікуванні хворих на хронічні дерматози, ускладненими бактеріальної та мікотичною інфекцією. Результати цих досліджень дозволяють відзначити скорочення тривалості терапії, подовження періодів ремісії і скорочення числа загострень, поліпшення прогнозу захворювань при відсутності побічних явищ.

Література.

1. Шахтмейстер І.Я., Шварц Г.Я. Нові лікарські препарати в дерматології. М, 2007; 58-59.
2. Шахтмейстер І.Я., Шимановський Н.А. Проблеми вдосконалення фармакотерапії запальних і алергічних дерматозів з допомогою зовнішніх лікарських засобів глюкокортикоїдної природи. Укр дерматол Венероль 1998; (2): 27-30.]
3. Монахов К.Н., Панов А.В., Соколовський Є.В. Застосування препаратів глюкокортикостероїдних гормонів в дерматології. Журн дерматовенерол косметолого 1997; (1): 63-68.]

4. Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013; 62 (2): 151-161.

5. Ertneeva I.Ia., Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Clinico-immunological indices in patients with atopic dermatitis over treatment with Akriderm preparations. *Clin Dermatol Venerol* 2008; 5: 39-44.

6. Takai T., Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int* 2011 року; 60: 25-35.

7. Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. Topical glucocorticosteroids and calcineurin inhibitors in dermatology. *Modern Probl Dermatovenerol, Immunol Clin Cosmetol* 2012; 1: 57-62.

8. Свірщевська Є.В., Матушевська Є.В. Застосування сильних топічних стероїдів в терапії псоріазу та атопічного дерматиту. Суч пробл дерматовенерол, імунолог лікар косметолог 2009 року; 4 (7): 71-72.]

9. Nutan Kanwar A.J., Bhunsali A., Parsad D., Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2011 року; 77 (3): 288-293.

10. Saraswat A., Lahiri K., Chatterjee H et al. Topical corticosteroid abuse on the face: a prospective, multicenter study of dermatology out patients. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2011 року; 77 (2): 160-166.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ.

Фомина Л.В.

В данной статье рассматривается комбинированная топическая терапия хронических дерматозов.

COMBINED TOPIC THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC DERMATOSES.

Fomina L.V.

This article discusses the combined topical therapy of chronic dermatoses.