

Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов

Российский государственный медицинский университет, Москва
Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Применение антибактериальных и противогрибковых средств в наружной терапии детей с атопическим дерматитом различной степени тяжести, осложнённым вторичной инфекцией

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГЕНТАМИЦИН + БЕТАМЕТАЗОН + КЛОТРИМАЗОЛ (ТРИДЕРМ, ШЕРИНГ-ПЛАУ, США) В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ОСЛОЖНЁННОГО ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ. ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ НАХОДИЛОСЬ 40 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 17 ЛЕТ. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРОВОДИЛАСЬ С ПОМОЩЬЮ КОЭФФИЦИЕНТА SCORAD. ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ СОСТАВИЛ 3 НЕД. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ПО ИСТЕЧЕНИИ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ У 20 БОЛЬНЫХ ОТМЕЧЕНО ДОСТИЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, У 19 — ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УЛУЧШЕНИЕ, У 1 — УЛУЧШЕНИЕ. ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НЕ БЫЛО. ТАКИМ ОБРАЗОМ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЗВОЛЯЮТ РЕКОМЕНДОВАТЬ ШИРОКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ГЕНТАМИЦИН + БЕТАМЕТАЗОН + КЛОТРИМАЗОЛ.

76

Контактная информация:

Короткий Николай Гаврилович,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАЕН,
заведующий кафедрой кожных
и венерических болезней педиатрического
факультета Российского государственного
медицинского университета
Адрес: 117513, Москва,
Ленинский проспект, д. 117,
тел. (495) 434-44-47
Статья поступила 16.01.2007 г.,
принята к печати 29.03.2007 г.

Как известно, атопический дерматит (АД), это одно из наиболее распространённых в мире кожных заболеваний у младенцев и детей. На сегодняшний день морфология АД у детей характеризуется более ранними клиническими проявлениями в возрасте от 1 мес жизни и раньше, более тяжёлым течением заболевания с увеличением площади поражения, вплоть до развития эритродермии. Также мы отмечаем увеличение количества детей с непрерывно рецидивирующим течением АД и частым присоединением вторичной бактериальной, грибковой и вирусной инфекции [1].

Кожа детей, страдающих АД, отличается повышенной неспецифической гиперреактивностью на действие триггерных раздражителей, нарушением барьерной функции кожи, увеличением трансэпидермальной потери воды с развитием выраженной сухости, изменением микроциркуляции с парадоксальной сосудистой реакцией, а также повышенным уровнем обсеменённости различной микрофлорой. Так, например, 90% больных АД являются носителями *Staphylococcus aureus*, а у 60% больных обнаруживается ассоциация

N.G. Korotkiy, A.A. Tikhomirov, B.N. Gamayunov

Russian State Medical University, Moscow
Russian Children's Clinical Hospital, Federal Agency
for Healthcare and Social Development, Moscow

Application of the antibacterial and antifungal medications in the external therapy of the children with atopic dermatitis of various severity aggravated by the secondary infection

THE ARTICLE DEALS WITH THE RESEARCH FINDINGS OF THE CLINICAL EFFICIENCY AND TOLERANCE OF THE COMBINED MEDICATION GENTAMICIN + BETAMETHASONE + CLOTRIMAZOLE (TRIDERM, SCHERING-PLOUGH, USA) IN THE EXTERNAL THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS OF VARIOUS SEVERITY AGGRAVATED BY THE SECONDARY SKIN INFECTION. THE RESEARCHERS MONITORED 40 CHILDREN AGED BETWEEN 2 AND 17 YEARS OLD. THE EVALUATION OF THE DISEASE SEVERITY AND THERAPY EFFICIENCY WAS PERFORMED WITH THE AID OF THE SCORAD COEFFICIENT. THE MONITORING PERIOD MADE UP 3 WEEKS. THE RESEARCH FINDINGS SHOWED THAT AFTER THE MONITORING PERIOD ELAPSED, THE CLINICAL REMISSION OF ATOPIC DERMATITIS WAS OBSERVED AMONG 20 PATIENTS, WHILE 19 PATIENTS HAD A CONSIDERABLE IMPROVEMENT OF THE STATE, WHEREAS 1 PATIENT HAD AN IMPROVEMENT OF HIS STATUS. NO SIDE EFFECTS WERE REGISTERED.

THUS, THE RESEARCH FINDINGS ALLOW ONE TO RECOMMEND THE WIDE APPLICATION OF THE MEDICATION IN THE CHILDREN'S DERMATOLOGIC PRACTICE.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, TREATMENT, GENTAMICIN + BETAMETHASONE + CLOTRIMAZOLE.

стафилококка и стрептококка. При локализации высыпаний на коже лица и шеи специфические IgE антитела к белкам *Malassezia furfur* обнаруживаются в 100% случаев [1–3].

Можно выделить несколько причин инфекционных осложнений АД: изменение состава эпидермальных липидов (снижение содержания ненасыщенных жирных кислот); наличие входных ворот для инфекции вследствие зуда и полостных элементов; экссудация на поверхность кожи белков плазмы крови; изменения иммунного ответа (сдвиг в сторону Th2-типа иммунного ответа, снижение секреции IgA и продукции интерферона γ); изменения pH на поверхности кожи в сторону алкалоза и др. У 60% больных с АД выделенные штаммы *Staphylococcus aureus* продуцируют суперантигены (энтеротоксины A, B, C, D), которые в свою очередь вызывают непосредственную стимуляцию антиген-презентирующих клеток и кератиноцитов, поликлональную активацию Т лимфоцитов, стимуляцию Т-клеточной пролиферации с инфильтрацией кожи Т лимфоцитами. Стафилококковые суперантигены действуют в качестве классических аллергенов, на которые идёт образование специфических IgE, оказывают прямое повреждающее действие на кожу [4].

Среди инфекционных осложнений АД выделяют:

- бактериальные (импетиализация, пустулизация);
- вирусные (варицеллеформный пустулез Капоши);
- грибковые (чаще это поверхностная грибковая инфекция, вызываемая *Trichophyton rubrum* и *Malassezia furfur* или *Pityrosporum orbiculare*);
- кандидозные (часто встречающиеся у детей).

К наиболее часто встречающимся пиококковым осложнениям АД относятся эритематозно-сквамозная стрептодермия, щелевидное импетиго, микробный хейлит, микробный фолликулит, стрептококковое импетиго и др. [3]. Наружная терапия применяется в комплексном лечении всех пиодермий, однако при поверхностных формах пиодермий обычно ограничиваются только местным лечением. При этом наиболее выраженный эффект достигается использованием комбинированных препаратов.

Основными принципами наружной терапии поверхностных пиодермий у больных с АД являются:

- рациональное воздействие на очаг: подавление инфекции — наружные антибактериальные препараты широкого спектра действия (гентамицин и др.);
- препятствие диссеминации процесса;
- купирование воспаления и, как следствие, зуда, боли, отёка, предотвращение сенсibilизации (топический глюкокортикостероид);
- включение в состав наружной терапии антимикотиков, т.к. применение антибиотиков подавляет размножение бактерий, создавая благоприятные условия для активизации грибковой флоры.

Поливекторное патогенетическое действие при инфекциях кожи оказывает комбинированный препарат Тридерм (Шеринг Плау, США), активными компонентами которого являются топический глюкокортикостероид сильной группы бетаметазона дипропионат 0,05%, антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов гентамицина сульфат 0,1% и противогрибковый препарат из группы азолов с выраженным фунгицидным действием клотримазол 1%. Гентамицин обладает бактерицидным действием, высокоактивен в отношении аэробных грамположительных кокков — стафилококков (в том числе устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам) и стрептококков, а также в отношении аэробной

грамотрицательной флоры, в т.ч. протей, кишечной палочки, сальмонелл (является одним из основных средств борьбы с тяжёлой гнойной инфекцией). Следует отметить, что резистентность микроорганизмов к гентамицину развивается крайне медленно. Наружное применение гентамицина показано в лечении пиодермий различной этиологии, вторичного бактериального инфицирования при хронических воспалительных заболеваниях кожи, а также в терапии гнойных ран, ожогов, трофических язв и других. Механизм действия противогрибкового компонента препарата — клотримазол заключается в торможении синтеза эргостерола, необходимого для построения клеточной мембраны грибов. При наружном применении высокоактивен в отношении грибов: *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Candida*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale* и *orbiculare*), *Aspergillus* и других [5].

Таким образом, комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол (Тридерм), благодаря своим активным компонентам, оказывает выраженное антибактериальное, фунгицидное и противовоспалительное действие. Комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол разрешён к применению у детей, начиная с 2-х лет, он выпускается в двух лекарственных формах — крем и мазь, что позволяет использовать его на любых стадиях воспалительного процесса.

С целью оценки клинической эффективности и переносимости, мы использовали комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол в наружной терапии АД у детей лёгкой, средней и тяжёлой степени, осложнённого вторичным инфицированием кожи.

Под нашим наблюдением находились 40 детей в возрасте от 2-х до 17 лет, которые имели подтверждённый диагноз АД, осложнённого вторичной инфекцией, и были в состоянии обострения кожного процесса с лёгкой, средней или тяжёлой степенью тяжести заболевания.

Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии у наблюдаемых нами детей мы использовали коэффициент SCORAD (kS). Этот коэффициент объединяет площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул / везикул, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и/или нарушение сна) симптомов. При максимальной распространённости процесса и выраженности объективных и субъективных симптомов значение коэффициента SCORAD = 103 баллов, а при их полном отсутствии — 0.

Используя kS, объективно оценивали степень тяжести течения кожного процесса у каждого обследуемого ребёнка: $0 \leq kS \leq 20$ баллов — лёгкая степень, $20 \leq kS \leq 40$ баллов — средняя степень, $kS > 40$ баллов — тяжёлая степень заболевания.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, без эффекта, ухудшение и отражали в виде графика изменения значения kS во времени по истечении 1-й, 2-й и 3-й нед от начала лечения. В соответствии с полученными значениями kS при первичном осмотре до начала лечения препаратом Тридерм мы разделили всех участвовавших в исследовании детей на 3 группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, I группу больных (с лёгкой степенью течения заболевания,

Таблица 1. Распределение больных атопическим дерматитом на группы в зависимости от значения коэффициента SCORAD (кS) на первичном осмотре

| Группы больных | Степень тяжести заболевания (кS) | Среднее значение кS | Число больных |
|----------------|----------------------------------|---------------------|---------------|
| I | Лёгкая/ 0–20 | 17,8 | 12 |
| II | Средняя/ 20–40 | 32,6 | 20 |
| III | Тяжёлая/ > 40 | 48,5 | 8 |
| Всего | | | 40 |

кS ≤ 20 баллов) — составили 12 больных со средним значением кS в целом по группе — 17,8 баллов. Во II группу вошли 20 пациентов со средней степенью тяжести кожного процесса. Среднее значение кS в целом по группе было равным 32,6 баллам. 8 больных составили III группу с тяжёлым течением заболевания (кS > 40 баллов). Среднее значение кS в этой группе равнялось 48,5 баллов.

Клиническая картина АД у больных I группы (с лёгкой степенью течения заболевания) в общем, характеризовалась ограниченной площадью поражения кожных покровов. Патологический процесс локализовался в локтевых сгибах, подколенных ямках, периоральной области и был представлен слабо выраженной эритемой, единичными мелко-папулезными элементами, эксфолиациями, серозно-гнойными корками, умеренно выраженной сухостью кожи и мелко пластинчатым шелушением. Кроме этого отмечался незначительный зуд кожи и лихенификация в очагах поражения.

Среди преобладающих симптомов у пациентов II группы (средней тяжести заболевания) мы выделили более интенсивный зуд кожи по сравнению с предыдущей группой больных, в ряде случаев сопровождающийся нарушением сна. Кожный процесс носил распространённый характер и локализовался на коже лица (периорбитальная и периоральная области), передней поверхности шеи, локтевых сгибах, сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, подколенных ямках. Отмечалась более выраженная острота воспалительной реакции: умеренно выраженные эритема и отёк, папулезные элементы ярко-красного цвета, пустулезные элементы, серозно-геморрагические и гнойные корки, эксфолиации, трещины на фоне очагов лихенификации, выраженной сухости кожи и значительного шелушения, как в очагах АД, так и на непоражённой коже.

У детей из III группы (с тяжёлым течением заболевания), патологический процесс локализовался на коже лица, передне- и заднебоковых поверхностях шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, где на фоне значительно выраженной отёчной эритемы отмечались многочисленные папулезные и пустулезные элементы, серозно-геморрагические и гнойные корки, эксфолиации, трещины, выраженная лихенификация кожи. Больные отмечали более интенсивный зуд кожи, сопровождающийся нарушением сна.

Всем больным, в зависимости от выраженности воспалительного процесса и его распространённости наносили комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол в форме крема или мази, ежедневно тонким слоем 2 раза в сут на поражённые участки кожи. Общая продолжительность применения препарата составила 3 нед и включала первичный осмотр с контрольными осмотрами после окончания 1-й, 2-й и 3-й

нед от начала лечения. Кроме этого в процессе лечения некоторые больные с тяжёлым и среднетяжёлым течением АД получали антигистаминные препараты, седативные средства. Какие-либо другие традиционные средства местной терапии, антибактериальные и противогрибковые препараты в процессе лечения не использовались.

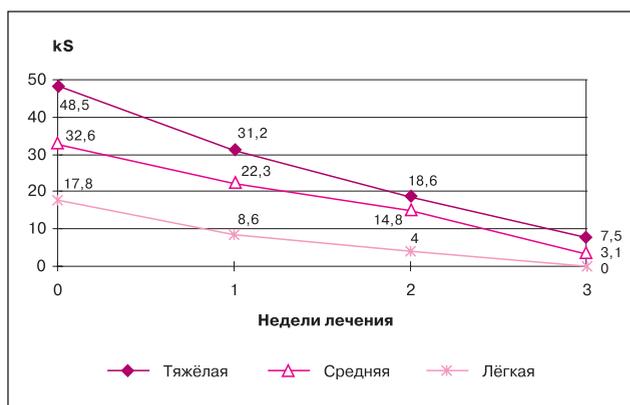
Применение комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в сроки от 1-й до 3-х нед оказалось высокоэффективным у всех наблюдаемых нами пациентов (рис. 1).

Снижение среднего значения кS на фоне наружной терапии комбинированным препаратом гентамицин + бетаметазон + клотримазол отмечалось нами уже с первых дней лечения и отражало положительную динамику как со стороны разрешения основных проявлений АД, так и со стороны купирования признаков вторичной инфекции кожи.

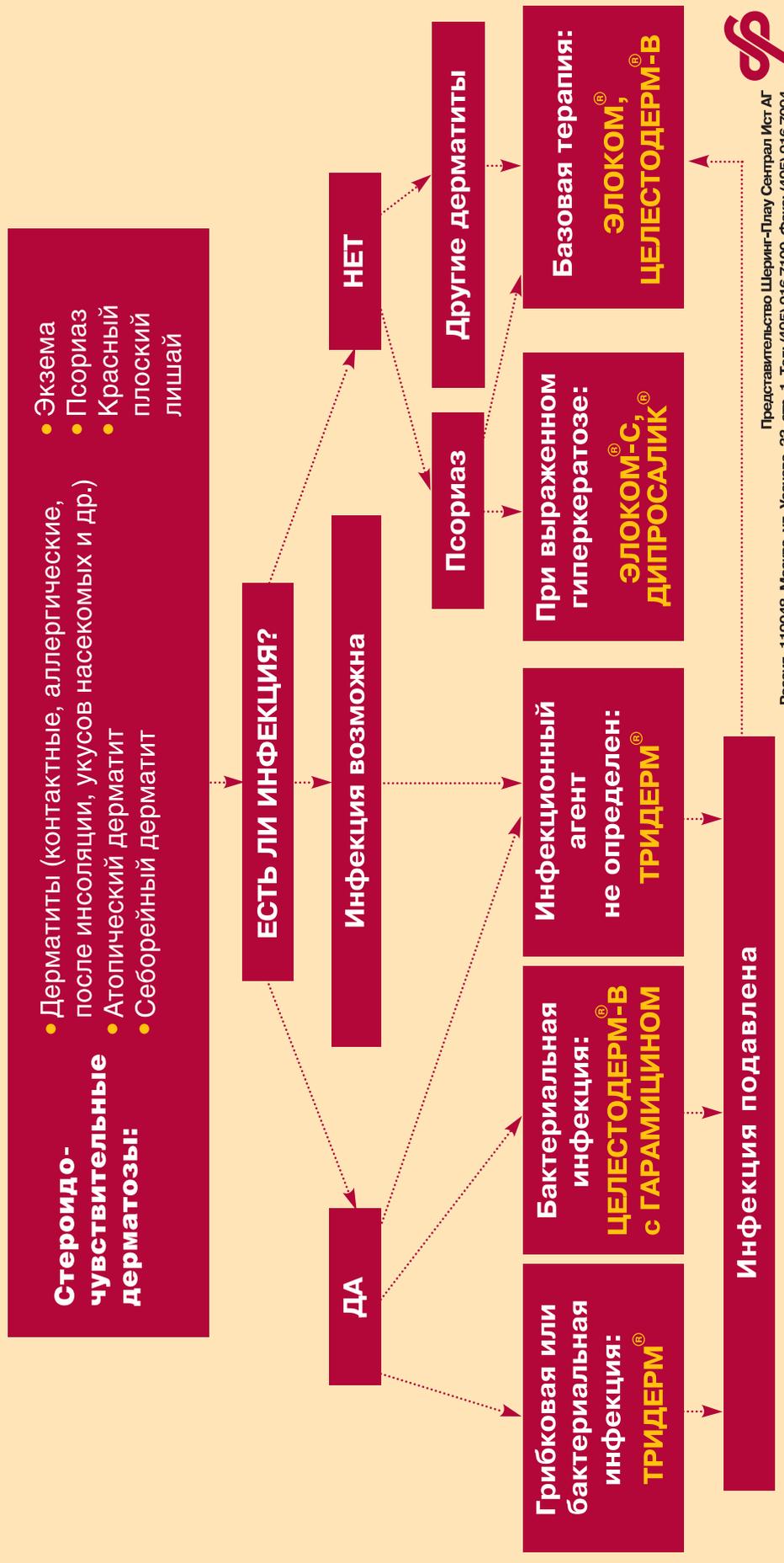
Обобщая результаты 3-недельного применения комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в форме крема и мази в терапии детей, больных атопическим дерматитом легкой, средней и тяжёлой степени тяжести заболевания, с наличием вторичной инфекции мы констатировали клиническую ремиссию у 20 (50%) пациентов, значительное улучшение у 19 (47,5%) больных, улучшение у 1 (2,5%) больного. случаев отсутствия эффекта и ухудшения в течении заболевания на фоне проводимой терапии нами не зарегистрировано (табл. 2).

Переносимость комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в форме крема и мази у детей в возрасте от 2-х до 17 лет, больных атопическим дерматитом, на протяжении всего курса лечения оценена нами как очень хорошая и хорошая.

Рис. Динамика коэффициента SCORAD (кS) у детей, страдающих АД, осложнённым вторичной инфекцией, в процессе применения комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол



АЛГОРИТМ ЗДОРОВОЙ КОЖИ



Представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ
Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, 33, стр. 1. Тел: (495) 916 7100. Факс: (495) 916 7094

Подробную информацию о препаратах см. в инструкции по медицинскому применению.
Инструкция предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

Таблица 2. Клиническая эффективность применения комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в терапии детей с атопическим дерматитом, различной степени тяжести, осложнённым вторичной инфекцией

| Результат лечения | Степень тяжести заболевания | | | Всего |
|------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------|-------|
| | лёгкая (n = 12) | средняя (n = 20) | тяжёлая (n = 8) | |
| Клиническая ремиссия | 12 | 7 | 1 | 20 |
| Значительное улучшение | – | 13 | 6 | 19 |
| Улучшение | – | – | 1 | 1 |
| Без изменений | – | – | – | – |
| Ухудшение | – | – | – | – |
| Всего | 12 | 20 | 8 | 40 |

Таким образом, в ходе 3-х недельной терапии, была продемонстрирована высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Тридерм в лечении атопического дерматита у детей разных возрастных

групп с лёгкой, средней и тяжёлой степенью тяжести заболевания, осложнённого вторичной инфекцией, что позволяет рекомендовать его к широкому использованию в детской дерматологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). — Тверь: «Губернская медицина», 2001. — 528 с.
2. Федоров С.М., Селицкий Г.Д., Кулагин В.И. Вклад русских исследователей в учение о пиодермитах // Вестн. дерматол. и венерол. — 1995. — № 6. — С. 54–56.
3. Скрипкин Ю.К., Зверькова Ф.А., Шарапова Г.Я. Руководство по детской дерматовенерологии. — Л.: Медицина. 1983. — 474 с.
4. Skov-L., Baadsgaard-O. Bacterial superan-tigens and inflammatory skin diseases // Clin. Exp. Dermatol. — 2000. — V. 25. — P. 57–61.
5. Rasmussen B.A., Bush K., Tally F.P. Anti-microbial resistance in anaerobes // Clin. Infect. Dis. — 1997. — V. 24, Suppl. 1.

Информация Союза педиатров России

Продолжение. Начало на стр. 14.

Учитывая основные европейские и международные тенденции в фармации, можно ожидать оптимизации программы ДЛО путём введения «пределной цены возмещения» государством определённого МНН, а также участие пациента в оплате выбранного им ЛС, появление новых программ, таких как высокотехнологичные дорогостоящие методы терапии, финансирование госпитального сектора, развитие системы добровольного медицинского страхования, усовершенствование ОМС.

Заведующая лабораторией фармакоэкономики ММА им. И.М. Сеченова, доктор фармацевтических наук, профессор Р. Ягудина в докладе определила основные перспективы использования фармакоэкономических исследований в России, подчеркнув их возрастающую необходимость. Крайне низкая информационная доступность результатов отечественных ФЭИ наводит на мысль о применении результатов зарубежного фармакоэкономического анализа, но здесь возникают методологические проблемы России: различный уровень экономического развития регионов; отсутствие единых стандартов лечения на практике; свои особенности российского фармацевтического рынка (преобладание генерических препаратов, широкая распространённость «традиционных» препаратов, большой процент синонимии). Сложившаяся ситуация предопределила создание Лаборатории фармакоэкономики в ММА им. И.М. Сеченова. В число решаемых ею задач входят: разработка методологических основ проведения ФЭИ, методические основы ценообразования ЛС по программе ДЛО, анализ зарубежного опыта государственного возмещения за ЛС и теоретическое обоснование системы управления качеством лекарственной помощи российским гражданам, имеющим право на государственную социальную поддержку, а также проведение обучающих семинаров по современным требованиям к проведению фармакоэкономического анализа.

В современных условиях востребованность фармакоэкономических исследований для руководителей всех звеньев системы здравоохранения, для ученых, для специалистов фармацевтических и дистрибуторских компаний неуклонно растет. Экономическая оценка наравне с клиническими исследованиями представляет собой рациональный метод создания условий, позволяющих распределять ресурсы наиболее экономичным способом.

Президент ISPOR, директор Центра экономики здравоохранения Йоркского университета (Великобритания) проф. Майкл Драммонд в своем выступлении рассказал о требованиях к качеству современных фармакоэкономических исследований и дал методические рекомендации. Он подчеркнул наличие различного набора критериев качества проведения ФЭИ в разных странах, а также противоречия в руководствах: согласованность методологии проведения ФЭИ в разных странах составляет около 75% за счёт перспектив исследований (например, включение немедицинских расходов), экономических результатов (годы сохраненной качественной жизни QALY), методологических ошибок. Национальный институт здоровья и клинического Excellence (NICE, Великобритания) в 2004 г. начал разработку стандартных требований к ФЭИ, которые нашли бы решение следующих методологических, практических и стратегических задач: непрямы сравнения (при отсутствии клинических исследований с прямым сравнением); экстраполяция за пределы продолжительности клинических исследований; анализ международных клиничко-экономических исследований; учёт аспектов справедливости (социально-экономический статус и состояние здоровья пациента). Он отметил важность проведения собственных клиничко-экономических исследований для стран с ограниченными ресурсами и существование факторов, ограничивающих возможность обобщения экономических исследований (различная демографическая ситуация и эпидемиология заболевания, различная клиническая практика, специфика оценки состояния здоровья и медицинской помощи в популяции в целом, относительная разница в цене препаратов).

Алан Верненегре — профессор университета СНУ (Франция) изложил в своем докладе специфику французского здравоохранения, а также привел структуру затрат на пациентов с онкологической патологией. Несмотря на высокие ставки возмещения и высокие больничные сборы, ежегодно фиксируемый Парламентом бюджет, общие размеры финансирования для каждой категории здравоохранения и регулирование цен, полный контроль расходов на медицинскую помощь пока не достижим. В своем выступлении он подчеркнул неизбежность общей экономической оценки и её перспективы, часто наличие недостаточного количества информации при сравнении затрат и результатов и необходимость включения экономических аспектов в клинические исследования.

Продолжение — см. стр. 91.