

УДК 616.5-001/-00.2-056.3-085:615.26

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ БЕТАМЕТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

*В.Г. Коляденко, П.В. Чернышов*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

**Ключевые слова:** аллергодерматозы, топические глюкокортикостероиды, гентамицин, бетаметазон.

Аллергодерматозы, их лечение и негативное влияние на жизнь пациентов сегодня остаются важной проблемой не только для дерматологов, но и для национальных систем охраны здоровья многих стран мира [6]. Экзема считается наиболее частым дерматологическим заболеванием, встречающимся в общетерапевтической практике с частотой около 20—30% всех обращений по поводу жалоб на состояние кожи [4]. На долю атопического дерматита приходится 50—75% аллергических заболеваний. По данным ВОЗ, ежегодно атопическим дерматитом заболевают до одного миллиона человек [3]. Сообщается об участившихся в последние годы случаях сочетания аллергодерматозов со стрептодермией и грибковой инфекцией [1].

Топическое применение кортикостероидов является и сегодня стандартом лечения пациентов с аллергодерматозами, с которым сравнивают эффективность других терапевтических вмешательств [8].

Топический препарат для лечения аллергодерматозов должен соответствовать следующим критериям:

- терапевтический эффект должен быть мощным и наступать достаточно быстро;
- пролонгированное действие (кратность нанесения — не чаще двух раз в сутки);
- хорошая косметическая переносимость препарата;
- минимальный риск развития системных побочных реакций;

- для комбинированных препаратов — возможность эффективного лечения (профилактики) вторичного инфицирования.

Соответствие этим критериям обеспечивают 3 фактора:

- химическая структура препарата;
- лекарственная форма;
- методика применения.

От них зависит сила действия, скорость и глубина проникновения топического КС, что определяет эффективность/безопасность его действия.

Среди препаратов с различными химическими структурами, которые представлены на отечественном фармацевтическом рынке, особого внимания заслуживает группа бетаметазонов.

На сегодняшний день в нее входит 14 препаратов (в том числе комбинированных — с антибиотиком, антисептиком, антимикотиком и кератолитиком) от 10 компаний-производителей (как отечественных, так и зарубежных). Они представлены в трех лекарственных формах — лосьон, крем и мазь.

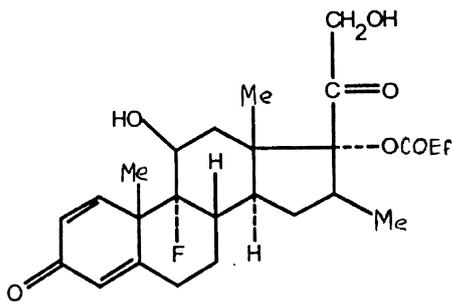
Интерес к группе бетаметазонов среди врачей-дерматологов, о чем свидетельствует достаточно большое количество препаратов в ней, вызван высокой эффективностью и безопасностью при адекватном применении (табл. 1).

Бетаметазон относится к фторированным ГКС длительного действия. Сила и продолжительность его действия обеспечивается не столько за счет

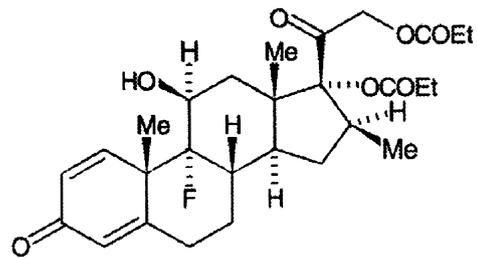
Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых топических КС

Действующее вещество	Противовоспалительная активность, у. е.*	Торможение секреции АКГГ, у. е.	Влияние на углеводный обмен, у. е.	Пороговая доза, при которой развивается с-м Кушинга, мг	Задержка натрия	Период полураспада, ч	Эквивалентная доза, мг
Гидрокортизон	1	3	1	30	++	8—12	20
Преднизолон	4	4	4	10	+	8—12	5
Метилпреднизолон	5	4	4	8	0	12—36	4
Триамцинолон	5	5	6	8	0	12—36	4
Бетаметазон	30	35	30	2	0	36—72	0,75

Примечание. \*Активность кортизона принята за 1 у. е.



Бетаметазона валерат



Бетаметазона дипропионат

Рисунок. Химическая структура бетаметазона

фторирования, сколько за счет тройного метилирования и этерификации, что обеспечивает высокую безопасность. Так, по противовоспалительной активности он превосходит триамцинолон в 6 раз, при этом эффективная доза препарата (в весовом эквиваленте) соответственно в 4—6 раз меньше.

По химической структуре группа бетаметазона представлена двумя его вариантами: бетаметазон в виде валерата и в виде дипропионата (рисунок).

Из представленных химических формул видно, что эти два изомера отличаются только количеством эфирных цепочек: у валерата она одна, у дипропионата — две. Этот незначительный, на первый взгляд нюанс, вносит достаточно серьезные отличия в эффекты действия бетаметазона. Рассмотрим этот вопрос более подробно.

Скорость всасывания топических КС зависит от лекарственной формы (мазь, крем, лосьон) и от липофильности. Чем она выше, тем большая концентрация создается в клетках кожи и меньшая — в крови.

Стероидные эфиры сами по себе имеют невысокое сродство с рецепторами, но присутствие в коже эстераз, которые расщепляют эфирные связи, приводит к активизации стероида в месте действия. Попадая в дерму, он под влиянием содержащихся в ней эстераз подвергается дизэтерификации с образованием конечных продуктов, обладающих высоким сродством со стероидными рецепторами. Необходимо подчеркнуть, что процесс биоактивизации бетаметазона в воспаленной коже происходит значительно быстрее, чем в нормальной. Таким образом, чем больше выражено воспаление, тем более быстрое и мощное действие оказывает бетаметазон.

Следовательно, можно сделать вывод: чем выше степень этерификации топического КС, тем выше его липофильность, а следовательно — скорость и глубина проникновения в очаг воспаления, с одной стороны, и с другой — сила и длительность действия. В данном случае бетаметазона дипропионат, являясь дизэфиром, должен иметь более высокие показатели, чем бетаметазона валерат (моноэфир) по всем этим критериям (информация предоставлена компанией-производителем).

Подтверждение этому мы находим в разработанной в США классификации, которая выделяет

7 классов топических кортикостероидов по силе действия. Топические стероиды по группам распределяли на основании вазоконстрикторных тестов, проводимых среди добровольцев, и результатов клинических исследований. В первую группу входят наиболее сильные препараты, и сила действия уменьшается в каждой последующей группе. Таким образом, в седьмой — наиболее слабые топические стероиды.

Согласно этой классификации 0,1% бетаметазона валерат в виде лосьона и крема относятся к пятой группе, 0,1% бетаметазона валерат в виде мази и 0,05% бетаметазона дипропионат в виде крема — к третьей, а 0,05% бетаметазона дипропионат в виде мази — ко второй. Следовательно, он является наиболее сильнодействующим представителем топических стероидов группы бетаметазона. Согласно вазоконстрикторным тестам и клиническим исследованиям 0,05% бетаметазона дипропионат более сильный, чем 0,1% бетаметазона валерат [7]. Расположение топических стероидов в соответствии с указанной классификацией приведено в табл. 2. Частота побочных эффектов при использовании препаратов, содержащих 0,1% бетаметазона валерат и 0,05% бетаметазона дипропионат, не имела статистически достоверных отличий [9].

Проблема бактериальных, грибковых и вирусных осложнений представляет неотъемлемую часть лечения больных с аллергодерматозами. Хорошо известно, что у пациентов с его хроническими формами, в частности атопическим дерматитом, наблюдаются значительные изменения микрофлоры кожи, что приводит к росту бактериальных и микотических инфекций среди данной группы пациентов. Пиококковая инфекция может проявляться не только пустулизацией, но и эритематозно-сквамозными поражениями, усугублением мокнутия, образованием корок и другими признаками. Применение комбинированных средств, согласно данным исследований проф. Я.Ф. Кутасевич, нормализует биоценоз кожи больных аллергодерматозами, снижает риск развития пиококковых осложнений, которые значительно утяжеляют течение заболевания и могут требовать системного применения антибиотиков [2]. Именно поэтому некоторые препараты содержат комбинацию антибиотиков и кортикостероидов. При выборе лекар-

Таблиця 2. Класифікація кортикостероїдів для місцевого застосування

Група	Діююче речовина	Торгове називання	Форма випуску	Концентрація діяль. в-ва, %
<b>Очень сильные</b>				
I	Клобетазола пропіонат	«Дермовейт»	Крем, мазь	0,05
		«Кловейт»	Крем, мазь	0,05
		«Делор»	Крем, мазь	0,05
<b>Сильные</b>				
II	Бетаметазона дипропіонат	«Бетадерм», «Тридерм», «Бетасалик», «Дипросалик»	Мазь	0,05
	Мометазона фууроат	«Элоком»	Мазь	0,1
	Метилпреднізолон ацепонат	«Адвантан»	Мазь	0,1
	Флуоцинонід	«Кремген»	Мазь	0,05
	Флутиказон	«Кутивейт»	Мазь	0,05
III	Бетаметазона дипропіонат	«Бетадерм», «Тридерм», «Бетаметазон», «Триакутан»	Крем	0,05
	Флуоцинонола ацетонід	«Флуцар-Дарниця»	Крем	0,1
	Дифлукортонола валерат	«Травокорт»	Крем	0,1
	Флуоцинонола ацетонід	«Флуцинар», «Флуцинар N», «Синафлан»	Мазь	0,025
	Бетаметазона валерат	«Целестодерм-В», «Целедерм»	Мазь	0,1
	Флутиказон	«Кутивейт»	Крем	0,05
<b>Средней силы</b>				
IV	Мометазона фууроат	«Элоком»	Крем	0,1
	Метилпреднізолон ацепонат	«Адвантан»	Крем	0,1
	Флуметазона пивалат	«Лоринден А», «Лоринден С»	Мазь	0,02
	Флуоцинонола ацетонід	«Флуцидерм»	Крем	0,025
	Гидрокортизон бутират	«Латикорт», «Локоид»	Мазь	0,1
	Триамцинонола ацетонід	«Полькортолон», «Фторокорт», «Тримистин-Дарниця»	Мазь	0,1
V	Мометазона фууроат	«Элоком»	Лосьон	0,1
	Бетаметазона дипропіонат	«Дипросалик»	Лосьон	0,05
	Бетаметазона валерат	«Целестодерм-В», «Целедерм», «Бетаметазон-Дарниця», «Мезодерм», «Фузидерм-Б»	Крем	0,1
	Метилпреднізолон ацепонат	«Адвантан»	Емульсія	0,1
	Флуоцинонола ацетонід	«Флуцинар»	Гель	0,025
	Гидрокортизон бутират	«Латикорт», «Локоид»	Крем	0,1
	Триамцинонола ацетонід	«Полькортолон», «Фторокорт», «Тримистин-Дарниця»	Крем	0,1
<b>Слабые</b>				
VI	Гидрокортизон	Мазь «Кортомицетин»	Мазь	5
	Гидрокортизон	«Оксикорт», «Гиоксизон», «Пимафукорт», «Кортонитол-Дарниця»	Мазь	1
	Преднізолон	«Преднізолон», «Дермозолон», «Предникарб-Дарниця»	Мазь	0,5
VII	Гидрокортизон	«Пимафукорт»	Крем	1

ства следует иметь в виду, что некоторые антибиотики часто вызывают контактный дерматит, а препараты, содержащие гентамицин, лишены этого недостатка [5]. Гентамицин является антибиотиком широкого спектра действия, резистентность микроорганизмов к которому развивается крайне медленно [2]. Традиционное для дерматологической практики — сочетание гентамицина именно с топическими стероидами группы бетаметазона. В то же время нельзя забывать, что те случаи, когда топические стероиды данной группы в виде монопрепаратов не рекомендованы, относятся и к комбинированным препаратам.

Таким образом, согласно данным литературы, гентамицин предпочтительнее использовать в комбинированных с топическими кортикостероидами препаратах, так как он значительно реже вызывает контактный дерматит в местах аппликации. Сочетание гентамицина с бетаметазоном оправдано, что доказывает многолетний успешный опыт применения таких препаратов в дерматологической практике и их популярность, как среди дерматологов, так и среди пациентов. По результатам клинических исследований и вазоконстрикторных тестов, кортикостероид бетаметазона дипропионат действует сильнее, чем бетаметазона валерат.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Каложная Л.Д. Принципиально новое направление в наружной терапии атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 42—45.
2. Кутасевич Я.Ф. Новые возможности лечения аллергодерматозов // Кліні. імунол. Алергол. Інфектол.— 2006.— № 3.— С. 58—62.
3. Рыжко П.П., Сафронова Я.Н., Рощенко Л.В. Рациональность применения нового нестероидного крема элидел в лечении атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 46—49.
4. Холден К., Олстер Л. Экзема и контактный дерматит.— М.: МЕДпресс-информ, 2005.— 112 с.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины представлено 3 вида комбинаций бетаметазона дипропионата (табл. 2):

- с антисептиком («Бетасалик», «Дипросалик»);
- с антибиотиком («Бетадерм»);
- с антибиотиком и антимикотиком («Триакутан», «Тридерм»).

Таким образом, единственным препаратом бетаметазона дипропионата в комбинации с антибиотиком является препарат «Бетадерм» (производитель — польский фармзавод «Ельфа» АО), который выпускается в форме крема и мази. Оптимальная концентрация действующего вещества (бетаметазона дипропионат 0,05% и гентамицина сульфат 0,1%) и сбалансированная основа обеспечивают быстрое наступление терапевтического эффекта, мощное пролонгированное действие, хорошую косметическую переносимость и минимальную выраженность местных и системных побочных эффектов для данной группы препаратов. Поэтому препарат «Бетадерм» можно рекомендовать как препарат выбора при лечении и неосложненных аллергодерматозов, когда целью ставится снижение риска развития пиококковых осложнений, а также нормализация биоценоза кожи, и аллергодерматозов, осложненных вторичной инфекцией.

5. Хабиф Т. Кожные болезни: Диагностика и лечение.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 672 с.
6. Barbeau M., Lalonde H. Burden of atopic dermatitis in Canada // Int. J. Dermatol.— 2006.— N 45.— P. 31—36.
7. Cornell R.C., Stoughton R.S. The use of topical steroids in psoriasis // Dermatologic Clinics.— 1984.— Vol. 2.— P. 397—409.
8. Hanifin J., Cooper K., Ho V. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2004.— N 50 (3)— P. 391—404.
9. Salde L., Lassus A. Systemic side-effects of three topical steroids in diseased skin // Curr. Med. Res. Opin.— 1983.— N 8 (7)— P. 475—480.

#### КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ ГРУПИ БЕТАМЕТАЗОНУ В ЛІКУВАННІ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ

**В.Г. Коляденко, П.В. Чернишов**

При місцевій терапії алергодерматозів комбінованими препаратами, що містять антибіотики, доцільніше використовувати гентаміцин через меншу вірогідність виникнення контактного дерматиту. Бетаметазону дипропионат є потужнішим стероїдом, ніж бетаметазону валерат, що підтверджують клінічні дослідження та вазоконстрикторні тести.

#### COMBINED PREPARATIONS OF BETAMETHASONE IN THE TREATMENT OF ALLERGIC DERMATOSIS

**V.G. Kolyadenko, P.V. Chernyshov**

It is better to use gentomycin in topical treatment by combined preparations because of less frequent appearance of contact dermatitis. Bethamethasone dipropionate is more potent steroid then betamethasone dipropionate according to clinical studies and vasoconstriction tests.