

# К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных атопическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством

А.С.Един✉

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России. 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23  
✉anton7819@gmail.com

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности препарата Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения (ампулы 5,0 мг алимемазина тартрата в 1 мл, 5 мл) у взрослых больных атопическим дерматитом (АтД) средней степени тяжести в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством. В исследовании приняли участие 69 пациентов – 42% женщин (n=29) и 58% мужчин (n=40) – в возрасте 18–65 лет (в среднем 31,3 года) с диагнозом «АтД средней степени тяжести» (по шкале индекса зуда SCORAD) в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством (по Госпитальной шкале тревоги и депрессии – HADS), а также с установленным негативным влиянием заболевания на качество жизни пациента (по опроснику дерматологического индекса качества жизни). Пациенты получали курс лечения препаратом алимемазин (Тералиджен®) внутримышечно по 25 мг (5 мл) 2 раза в день. В рамках исследования также разрешалась наружная терапия (мази, кремы, гели, растворы для наружного применения и т.д.) препаратами, содержащими глюкокортикостероидные гормоны, антибактериальные, противовирусные и противогрибковые средства, а также мази, кремы и гели, смягчающие кожные покровы. Длительность приема Тералиджена составила 10 дней (начиная с момента введения первой дозы препарата) с дальнейшим периодом наблюдения 28±1 день. Все пациенты, получавшие терапию Тералидженом, отмечали постепенное улучшение состояния, заключающееся в уменьшении степени выраженности основных симптомов АтД. Среднее значение абсолютных значений шкалы индекса зуда (SCORAD) к 11-му дню уменьшилось в 18,7 раза ( $p<0,0001$ ), среднее значение индекса зуда (по шкале SCORAD) к 11-му дню терапии снизилось в 4,95 раза ( $p<0,0001$ ). Доля пациентов, достигших уровня индекса SCORAD 29 баллов и менее к 11-му дню, достигла 100% ( $p<0,0001$ ). Доля пациентов с исчезновением или уменьшением проявления симптома «кожный зуд» (2 балла и менее) к 11-му дню составила 98,4% пациентов. Доля пациентов с полным исчезновением кожного зуда к 11-му дню составила 71,9% ( $p<0,0001$ ). На терапии Тералидженом существенно уменьшилась сопутствующая тревожно-депрессивная симптоматика, значительно увеличилась доля пациентов, достигших целевого уровня 10 баллов или менее по уровню тревоги и депрессии по шкале HADS ( $p<0,0001$ ). Достигнутый к концу лечения низкий уровень тревоги и депрессии оставался практически неизменным весь период наблюдения (38±1 день). Пациенты отметили существенное уменьшение негативного влияния заболевания на социальную и функциональную активность. Кроме того, установлен высокий профиль безопасности исследованного препарата, у 3,1% (2 пациента) было выявлено только одно нежелательное явление – сонливость легкой степени. Таким образом, препарат Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения целесообразно применять для комплексной терапии АтД, сопровождающегося тревожно-депрессивными и иными психоневрологическими расстройствами.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, зуд, тревожно-депрессивное расстройство, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала индекса зуда, опросник дерматологического индекса качества жизни, терапия, алимемазин, Тералиджен®.

**Для цитирования:** Един А.С. К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных атопическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 145–150. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.145-150

## Original article

### To the question of the use of alimemazine (Teraligen®) in patients with atopic dermatitis in combination with anxiety-depressive disorder

A.S.Edin✉

A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Novikova, d. 23  
✉anton7819@gmail.com

#### Abstract

The purpose of this trial was to study the effectiveness and safety of the preparation Teraligen® (alimemazine) solution for intramuscular injection (ampoules 5.0 mg of alimemazine tartrate in 1 ml, 5 ml) in adults with moderate atopic dermatitis combined with anxiety-depressive disorder. The study involved 69 patients (42% women and 58% men, the average age was 31.3 years with a diagnosis of moderate atopic dermatitis (on the SCORAD index of itching), combined with anxiety (according to the Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), as well as with the negative impact of the disease on the quality of life of the patient (based on the Dermatology life Quality Index). Patients received a course of treatment with Teraligen® by intramuscular injection of 25 mg (5 ml) 2 times in day. The duration of alimemazine treatment was 10 days (starting with the first dose of the drug) with a further observation period of 28±1 days. All patients treated with Teraligen® (alimemazine) noted a gradual improvement in the condition, expressed by a decrease in the severity of the underlying symptoms of atopic dermatitis. The mean value of the absolute values of the SCORAD index of pruritus by the 11th day decreased by 18.7 times ( $p<0.0001$ ), the average value of the itching index (according to the SCORAD scale), by the 11th day of therapy decreased by 4.95 times ( $p<0.0001$ ). The proportion of patients who reached the level of SCORAD index of 29 points or less by day 11 reached 100%. The proportion of patients with disappearance or decrease in the manifestation of the symptom "skin pruritus" (2 points or less) by day 11 was 98.4% of patients. The proportion of patients with complete disappearance of skin pruritus by the 11th day was 71.9% ( $p<0.0001$ ). Therapy with Teraligen® marked a significant increase in the proportion of patients who have reached the target level of 10 points or less in terms of anxiety and depression (HADS);  $p<0.0001$ ; attained at the end of the treatment, the low level of anxiety and depression remained virtually unchanged throughout the observation period (38±1 days). Patients noted a significant decrease in the negative impact of the disease on social and functional activity. In addition, a high safety profile of the study drug was established, only one adverse event was identified – drowsiness of a mild degree 3.1% (in 2 patients). Thus, Teraligen® (alimemazine) is useful for complex therapy of atopic dermatitis, accompanied by anxiety-depressive and other psychoneurological disorders.

**Key words:** atopic dermatitis, pruritus, anxiety-depressive disorder, Hospital scale of anxiety and depression, itch index scale, questionnaire of dermatological quality of life index, therapy, alimamazine, Teraligen.

**For citation:** Edin A.S. To the question of the use of alimamazine (Teraligen®) in patients with atopic dermatitis in combination with anxiety-depressive disorder. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 145–150. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.145-150

## Введение

В настоящее время лечение атопического дерматита (АтД) остается актуальной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Проблема патогенетического лечения АтД не только не утрачивает своей актуальности, но и приобретает все большую значимость в связи с неуклонным ростом заболеваемости во всем мире, увеличением количества торпидных к традиционным методам лечения и часто рецидивирующих форм, приводящих к значительному снижению качества жизни (КЖ) больных и их социальной дезадаптации.

Согласно современным сведениям, распространенность АтД среди детей составляет 15–30%, а среди взрослых – 2–10% [1–3]. Самые высокие показатели заболеваемости АтД отмечаются в урбанизированных регионах. Начинаясь в раннем возрасте (у 45% детей АтД начинается в возрасте от 0 до 6 мес, у 60% – в течение первого года и у 85% – в течение первых 5 лет жизни [1–3]), АтД быстро принимает хроническое рецидивирующее течение, вызывает огромные страдания больного, значительно ухудшает КЖ и является экономическим, психологическим и социальным бременем как для самого пациента, так и для всех членов его семьи. Хроническое течение АтД, мучительный приступообразный или постоянный зуд, осознание больным и его родственниками невозможности окончательно избавиться от этого серьезного заболевания, сложности с питанием и бытом делают заболевание серьезной социальной проблемой.

На развитие АтД оказывает влияние целый ряд факторов: генетически обусловленные особенности иммунного статуса организма, дисбаланс регуляторных механизмов внутри клеток, психофизиологические и психосоматические особенности, отклонения в равновесии симпатической и парасимпатической нервных систем и др. [4–6]. Как уже говорилось, основным характерным признаком АтД является зуд, который иногда может сохраняться после исчезновения визуальных кожных проявлений и вызывать значительные неудобства для пациента, вплоть до психических расстройств, что, безусловно, сказывается на КЖ пациентов с АтД [7–9]. Стоит также отметить, что психогенные факторы в 44–81,3% случаев влияют соответственно на возникновение и обострение АтД [6, 9]. Справедливо и обратное: проявления АтД могут спровоцировать развитие или обострение психических расстройств, причем их наибольший процент выявлялся среди женщин в основном с поражением кожных покровов на открытых участках тела. Отмечается также, что наиболее частой реакцией на АтД являются тревожно-депрессивные (ТДР) и фобические расстройства (тревога, тревожная депрессия, ипохондрическая депрессия, фобия и др.), связанные со страхом относительно исхода заболевания и косметических дефектов [6, 7]. При этом прослеживается прямая зависимость между степенью тяжести АтД и выраженностью сопутствующего психического расстройства [6, 7, 10].

На сегодняшний день основное направление терапии при АтД – это локальное купирование воспаления кожных покровов и максимальное ослабление зуда [5]. При этом следует отметить, что в силу особенностей патогенеза более целесообразным является комплексный подход к лечению АтД, сочетающий и противозудное (на уровне как центральной, так и периферической нервной системы), и седативное, противотревожное действие [6]. Одним из таких препаратов является Тералиджен® (международное непатентованное наименование – алимемазин), противозудное действие которого проявляется вне зависимости от локализации зуда и причин его возникновения. Кроме этого, препарат обладает противотревожным и седативным действием, а также вегетокорректирующим, что в совокупности клинических эффектов позволяет успешно применять его в терапии кожных заболеваний, сопровождающихся зудом, в том числе и при АтД, в сочетании с имеющимися тревожными расстройствами и дисфункцией вегетативной нервной системы.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности препарата Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения у взрослых больных АтД средней степени тяжести в сочетании с ТДР.

### Задачи исследования:

1. Оценить эффективность препарата Тералиджен® (алимемазин) по влиянию на тяжесть основного проявления заболевания (кожный зуд) при симптоматическом лечении АтД (динамика среднего значения шкалы индекса зуда SCORing Atopic Dermatitis – SCORAD\*).
2. Оценить влияние препарата Тералиджен® (алимемазин) на выраженность тревоги и депрессии у больных АтД по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), а также по шкале тревоги Спилберга и по опроснику депрессии Бека (Beck Depression Inventory).
3. Оценить влияние терапии Тералидженом на КЖ больных АтД по опроснику дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).
4. Оценить безопасность и переносимость препарата Тералиджен® (алимемазин) у больных АтД.

### Материалы и методы

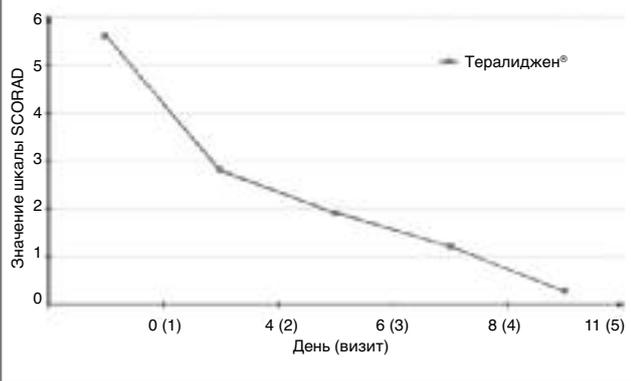
Клиническое исследование проводилось на базе областных клинических кожно-венерологических диспансеров Липецка, Челябинска и Рязани.

Критерии включения пациентов:

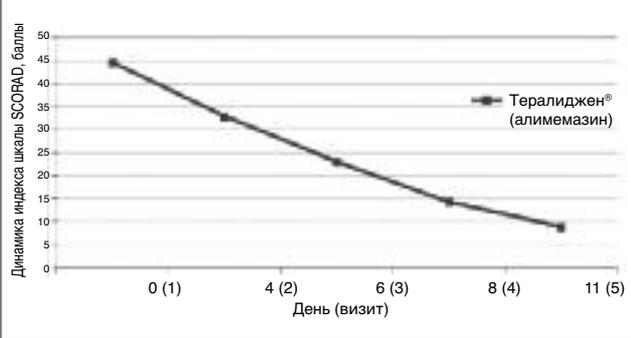
1. Возраст 18–65 лет.
2. Установленный диагноз АтД средней степени тяжести не менее чем в течение 1 года.
3. Наличие кожного зуда с 3 признаками и более:
  - типичная локализация кожного поражения – локтевые сгибы, подколенные ямки, передняя поверхность лодыжек, шея, лицо;

\*Для оценки тяжести АтД используется шкала SCORAD. Она основана на объективных и субъективных (интенсивность дневного кожного зуда и нарушение сна) критериях. Объективные критерии – интенсивность 6 признаков: 1) эритема (гиперемия); 2) отек/папулообразование; 3) мокнутие/корки; 4) экскориация; 5) лихенификация; 6) сухость. Каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие, 1 – легкая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – сильная выраженность). Общий балл 0 баллов – свидетельствует об отсутствии зуда, 18 баллов – максимальный зуд. Оценивается также распространенность кожных поражений (%) по правилу «девятки» и детально изображается на оценочном листе на рисунках контуров тела спереди и сзади. Субъективные признаки – интенсивность зуда и степень нарушения сна – оцениваются каждый отдельно по 10-балльной шкале (от 0 до 10). Значение индекса рассчитывается по формуле и варьирует от 0 – нет заболевания до 103 – максимально тяжелое течение АтД.

**Рис. 1. Динамика абсолютных средних значений шкалы SCORAD в течение терапии Тералидженом (алимемазин); дни 0–11, визиты 0–5.**



**Рис. 2. Динамика средних значений индекса зуда (по шкале SCORAD) в течение терапии Тералидженом (алимемазин); дни 0–11, визиты 0–5.**



- семейный анамнез: наличие бронхиальной астмы, или поллиноза, или любого atopического заболевания у близких родственников;
  - склонность к сухой коже, особенно в течение последнего года;
  - видимые признаки дерматита в области сгибов;
  - манифестация заболевания в раннем детстве (до 2 лет).
4. Наличие выраженности кожного зуда от 3 до 7 баллов по субшкале индекса зуда SCORAD.
  5. Наличие от 30 до 60 баллов по индексу SCORAD.
  6. Наличие от 6 до 20 баллов по опроснику ДИКЖ (максимальное значение индекса – 30, чем больше значение, тем более негативно заболевание сказывается на КЖ пациента).
  7. Наличие от 11 до 18 баллов по каждой из подшкал (тревоги и депрессии) HADS [11 и более баллов по каждой из подшкал свидетельствует о клинически выраженной (очень значимой) тревоге или депрессии, 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия»/значимая тревога или депрессия).
  8. Для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции в течение всего периода лечения в исследовании и в течение 1 нед после завершения периода лечения; для мужчин – согласие придерживаться адекватных методов контрацепции в течение всего периода лечения в исследовании и в течение 1 нед после завершения периода лечения.

#### Критерии исключения:

1. Необходимость назначения системной глюкокортикоидной терапии.
2. Применение глюкокортикоидных гормонов перорально или парентерально в течение последнего месяца до включения в исследование.

3. Вакцинация за последнюю неделю до включения в исследование.
4. Закрытоугольная глаукома.
5. Гиперплазия предстательной железы.
6. Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
7. Паркинсонизм.
8. Миастения.
9. Синдром Рейе.
10. Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы и/или их применение в предшествующие 14 дней до включения в исследование.
11. Порфирия.
12. Беременность, период родовой деятельности, период лактации.
13. Синдром апноэ во сне.
14. Коматозные состояния или другие виды глубокого угнетения центральной нервной системы.
15. Алкогольная интоксикация, острые интоксикации седативными, снотворными лекарственными препаратами, наркотическими анальгетиками.
16. Алкогольная и/или наркотическая зависимость в анамнезе.
17. Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.
18. Наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза.
19. Положительный результат анализа крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С.
20. Повышенная чувствительность к активным и вспомогательным компонентам препарата Тералиджен® (алимемазин), а также к фенотиазинам.
21. Участие пациента в любом другом клиническом исследовании в последние 30 дней.

В исследовании приняли участие 69 пациентов – 42% (29) женщин и 58% (40) мужчин, средний возраст 31,3 года – с диагнозом АтД средней степени тяжести по шкале SCORAD в сочетании с ТДР по HADS, а также с установленным негативным влиянием заболевания на КЖ пациента (по опроснику ДИКЖ) согласно критериям включения. Аллергологический анамнез был в норме у 60,9% (n=42) и отягощен у 39,1% (n=27) пациентов. Удовлетворяли не всем критериям включения/невключения и были исключены из анализа эффективности 5 (3,6%) пациентов. Поскольку данные пациенты приняли по крайней мере 1 дозу препарата, то они были включены в ИТТ-популяцию (Intention-To-Treat analyses) и для них была проведена оценка параметров безопасности.

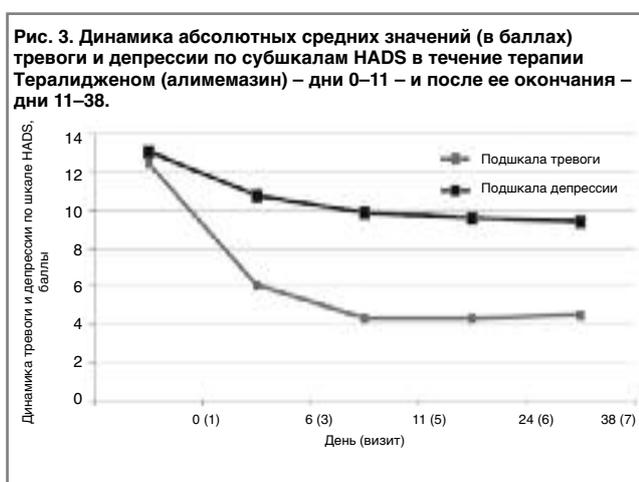
Пациенты получали курс лечения препаратом Тералиджен® (алимемазин) раствор для внутримышечного введения (ампулы 5,0 мг алимемазина тартрата в 1 мл, 5 мл). Тералиджен® вводили внутримышечно по 25 мг (5 мл) 2 раза в день. Длительность приема алимемазина составила 10 дней (начиная с момента введения первой дозы препарата) с дальнейшим периодом наблюдением 28±1 день, таким образом с учетом периода скрининга длительность исследования для каждого пациента составляла 39±1 день. Разрешенной в рамках настоящего исследования являлась наружная терапия (мази, кремы, гели, растворы для наружного применения и т.д.) препаратами, содержащими глюкокортикоидные гормоны, антибактериальные, противовирусные и противогрибковые средства, а также мази, кремы и гели, смягчающие кожные покровы.

После скрининга и рандомизации (визит 0–1) в период лечения было запланировано еще 6 визитов, во время которых проводилась оценка клинического статуса и исследуемых параметров, включающая физикальное обследование пациентов с указанием значений жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и температуры.

Терапия	День 1 (визит 1)	День 4 (визит 2)	День 6 (визит 3)	День 8 (визит 4)	День 11 (визит 5)
Тералиджен®	0/64 (0,0%)	22/64 (34,4%)	55/64 (85,9%)	63/64 (98,4%)	64/64 (100%)

	День 1 (визит 1)	День 4 (визит 2)	День 6 (визит 3)	День 8 (визит 4)	День 11 (визит 5)
Исчезновение симптома (0 баллов)	0/64 (0,0%)	0/64 (0,0%)	2/64 (3,1%)	11/64 (17,2%)	46/64 (71,9%)
Уменьшение симптома ( $\leq 2$ баллов)	0/64 (0,0%)	25/64 (39,1%)	51/64 (79,7%)	92/64 (96,9%)	63/64 (98,4%)

	День 1 (визит 1)	День 6 (визит 3)	День 11 (визит 5)
Уменьшение уровня тревоги	0/64 (0,0%)	63/64 (98,4%)	64/64 (100,0%)
Уменьшение уровня депрессии	0/64 (0,0%)	22/64 (34,4%)	39/64 (60,9%)



Эффективность назначенной терапии оценивалась в динамике и на 11-й день (следующий день после прекращения лечения) по влиянию на продолжительность и тяжесть проявлений АтД и ТДР (по основным и дополнительным критериям эффективности), а также дополнительно изучался на 24±1 день и 38±1 день (от момента начала терапии, соответственно 6 и 7-й визиты) уровень тревоги по HADS и шкале тревоги Спилбергера и уровень депрессии по опроснику депрессии Бека.

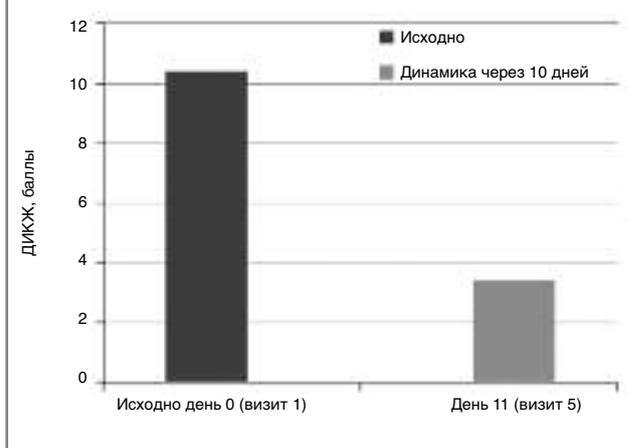
Основными критериями эффективности (первичные конечные точки эффективности), которые оценивались в динамике и к 11-му дню от момента начала лечения, были:

1. Изменение среднего значения шкалы SCORAD.
2. Изменение среднего уровня тревоги и депрессии по HADS.

Также оценивались дополнительные критерии эффективности:

1. Сроки уменьшения индекса SCORAD до 29 баллов и менее.
2. Доля пациентов с уменьшением индекса SCORAD до 29 баллов и менее к 4, 6, 8 и 11-му дням от момента начала лечения.
3. Доля пациентов с исчезновением/уменьшением симптома «кожный зуд» по шкале SCORAD от момента начала лечения (0 баллов/2 балла к 4, 6, 8 и 11-му дням от момента начала лечения).
4. Изменение среднего значения индекса КЖ пациентов (по опроснику ДИКЖ исходно и на 11-й день, 5-й визит).
5. Изменение среднего значения уровня тревоги по шкале тревоги Спилбергера и среднего значения уровня де-

**Рис. 4. Изменение ДИКЖ на терапии Тералидженом (алимемазин) на 11-й день исследования (визит 5) по отношению к визиту скрининга.**



прессии по опроснику депрессии Бека (исходно и на 3, 5-й визиты – 10 дней терапии, а также 6-й – 24±1 день – и 7-й визиты – 38±1 день).

6. Возможное возникновение нежелательных явлений (в том числе серьезных), контроль витальных функций (измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела, частоты дыхательных движений).
7. Оценка сопутствующей терапии.

### Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили как с учетом, так и без учета преждевременно выбывших испытуемых (PP – per protocol – и ИТТ-анализ). Параметры эффективности были проанализированы для всех пациентов, закончивших исследование без существенных отклонений от протокола и имеющих к 11-му дню лечения данные оценок по шкалам SCORAD и HADS (PP-популяция, n=64), а параметр безопасности – для всех пациентов, которые приняли по крайней мере 1 дозу препарата и у которых хотя бы для одной временной точки имелись данные по оценке безопасности после его приема (ИТТ-популяция, n=69). Для демографических, лабораторных параметров эффективности и др. в зависимости от типа переменной вычислялись значения минимальных и максимальных значений, арифметического среднего, стандартного отклонения, 95% доверительного интервала для среднего, медианы, межквартильного размаха и доли (в %). Для анализа основных критериев эффективности применялись соот-

ветствующие параметрические и непараметрические тесты. Динамику изменения показателей к различным визитам от начала лечения оценивали с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями (RM-ANOVA). При сравнении сроков уменьшения индекса SCORAD до 29 баллов и менее (time-to-event) применяли метод Каплана–Мейера и регрессию Кокса. Анализ безопасности по отсутствию статистически значимых различий между визитом скрининга и визитом 5 по лабораторным и жизненно важным показателям в зависимости от типа распределения данных осуществлялся с использованием параметрического (парный t-тест Стьюдента) и непараметрического тестов (критерий Уилкоксона).

## Результаты

### *Влияние алимемазина на интенсивность и распространенность кожных поражений АтД*

Включенные в анализ 64 (100,0%) пациента, получавшие терапию препаратом Тералиджен® (алимемазин), закончили исследование без отклонения от протокола. На фоне терапии раствором алимемазина все пациенты отмечали улучшение состояния – уменьшение степени выраженности симптомов как АтД, так и ТДР. Редукция зуда и других проявлений заболевания, свидетельствующая об улучшении состояния, наблюдалась уже на 4-й день лечения (данные шкалы SCORAD; рис. 1). Среднее значение абсолютных значений шкалы SCORAD к 4-му дню (визит 2) уменьшилось в 2 раза – с 5,6 до 2,8, к 8-му дню (визит 4) – в 4 раза – до 1,2 и к 11-му дню от начала лечения составило  $0,3 \pm 0,6$  балла, достоверно уменьшившись в итоге в 18,7 раза (первичная конечная точка эффективности);  $p < 0,0001$ .

Аналогичным образом наблюдалась положительная динамика среднего значения индекса зуда (по шкале SCORAD), он снизился в 4,95 раза (с 44,63 до 9,01 балла) к 11-му дню терапии ( $p < 0,0001$ ), что также свидетельствует о значительном системном улучшении клинического течения АтД (рис. 2).

Также при лечении алимемазином было отмечено статистически значимое увеличение доли пациентов, достигших со временем уровня индекса SCORAD 29 баллов и менее ( $p < 0,0001$ ), так, уже на 6-й день доля пациентов составила 85,9% ( $n=55$ ), а к 11-му дню достигли этого уровня все 100% ( $n=64$ ) пациентов (табл. 1).

Кроме этого, установлена существенно выраженная положительная динамика, проявляющаяся в росте доли пациентов с исчезновением или уменьшением проявления симптома «кожный зуд» (2 балла и менее). Так, к 6-му дню лечения она наблюдалась в 79,7% ( $n=51$ ) случаев, к 11-му – 98,4% ( $n=63$ ) соответственно. Доля пациентов с полным исчезновением кожного зуда к 11-му дню составила 71,9% ( $n=46$ ), что свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте от проводимой терапии ( $p < 0,0001$ ); табл. 2.

### **Анализ уменьшения уровня тревоги и депрессии**

На терапии Тералидженом отмечалось значительное увеличение доли пациентов, достигших целевого уровня 10 баллов или менее по уровню тревоги и депрессии по HADS ( $p < 0,0001$ ); табл. 3.

Согласно данным динамики шкалы HADS значительный эффект от терапии алимемазином отмечался уже на 6-й день лечения, это выражалось в увеличении доли пациентов до 98,4% с субклиническим уровнем тревоги, а депрессии – соответственно до 34,4% (снижение уровня тревоги и депрессии до 10 баллов и менее, свидетельствующее об уменьшении тяжести на 1 уровень в сравнении с исходным), а уже к 11-му дню все 100% пациентов отметили снижение уровня тревоги и 60,9% – уменьшение выраженности депрессии до субклинического (см. табл. 3).

Среднее изменение уровня тревоги и депрессии к 11-му дню исследования составило -8,2 и -3,2 балла соответ-

ственно. Таким образом, к концу лечения (на 11-й день) количество баллов по субшкале тревоги HADS составило 4,3 и 9,9 балла по субшкале депрессии (рис. 3). Следует обратить особое внимание на то, что в данном клиническом исследовании был подтвержден длительный терапевтический эффект алимемазина в отношении редукции ТДР, так как достигнутый к концу лечения уровень тревоги и депрессии оставался практически неизменным весь период наблюдения до конца исследования – он составил на 38-й день 4,5 балла по субшкале тревоги и 9,4 балла по субшкале депрессии шкалы HADS (рис. 3).

Также наблюдалась положительная динамика редукции тревожно-депрессивной симптоматики по шкале тревоги Спилбергера и опроснику депрессии Бека: количество баллов существенно снизилось на 11-й день лечения и составило соответственно 38,1 балла (исходно 43,2) и 1,0 балла (исходно 6,4); табл. 4. Причем соответственно у 57,8% ( $n=37$ ) и у 82,8% ( $n=53$ ) пациентов не изменился достигнутый на терапии сниженный уровень тревоги и депрессии и не наблюдалось увеличения этих показателей (на 1 балл и более по шкале Спилбергера и опроснику Бека) в течение всего периода наблюдения (38-й день).

Для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на разные аспекты жизни больного (отношения в семье с родственниками, с друзьями, коллегами по работе, занятия спортом, сексом, социальная активность и т.д.) в исследовании был использован русифицированный вариант специфического опросника ДИКЖ. ДИКЖ также используется как критерий оценки тяжести состояния больного и эффективности проводимой терапии. Согласно данным ДИКЖ на фоне терапии алимемазином пациенты отмечали существенное улучшение, что соответственно выражалось в уменьшении количества баллов с  $10,4$  до  $3,4$  ( $-7,1 \pm 2,8$ ) на 11-й день лечения (визит 5); рис. 4. Таким образом, фармакотерапия препаратом Тералиджен® изменила влияние заболевания на КЖ пациентов с «умеренного» уровня градации на «незначительное», что, безусловно, свидетельствует об эффективности и позитивном восприятии данной терапии пациентами.

Что касается вопроса безопасности терапии алимемазином, то следует отметить, что в ходе клинического исследования у пациентов было зафиксировано только одно нежелательное явление – сонливость легкой степени тяжести, которая была выявлена у 2 (3,1%) пациентов, связь этого нежелательного явления с приемом назначенного препарата была отмечена врачом-исследователем как вероятная.

## Выводы

Все пациенты, получавшие терапию Тералидженом (алимемазин) раствор для внутримышечного введения, отмечали постепенное улучшение состояния, заключающееся в уменьшении степени выраженности основных симптомов АтД. Редукция зуда и других проявлений заболевания, показывающая динамику улучшения состояния, наблюдалась уже на 4-й день лечения, среднее значение абсолютных значений шкалы индекса зуда SCORAD к 4-му дню уменьшилось в 2 раза, с 5,6 до 2,8, к 8-му дню – в 4 раза – до 1,2 и к 11-му дню составило  $0,3 \pm 0,6$  балла, уменьшившись в итоге в 18,7 раза ( $p < 0,0001$ ). Аналогичным образом наблюдалась положительная динамика среднего значения индекса зуда (по шкале SCORAD) – к 11-му дню терапии он снизился в 4,95 раза (с 44,63 до 9,01 балла;  $p < 0,0001$ ), что также свидетельствует о значительном системном улучшении клинического течения АтД. Также был отмечен статистически достоверный тренд увеличения доли пациентов, достигших уровня индекса SCORAD 29 баллов и менее ( $p < 0,0001$ ), уже на 6-й день доля пациентов составила 85,9% ( $n=55$ ), а к 11-му дню достигли этого уровня все 100% ( $n=64$ ) пациентов. Кроме этого, установлена положительная динамика, проявляющаяся в значимом увеличе-

Таблица 4. Динамика редукции (в баллах) тревожно-депрессивной симптоматики по шкале тревоги Спилбергера и опроснику депрессии Бека (0–38-й день, визиты 0, 3, 5 и 7)					
Шкалы	Скрининг	День 6 (визит 3)	День 11 (визит 5)	День 38 (визит 7)	
	Баллы	Баллы (изменение)	Баллы (изменение)	Пациенты без увеличения уровня тревоги и депрессии на $\geq 1$ балл по шкалам	
				абс.	%
Шкала тревоги Спилбергера	43,2	40,3 (-2,9)	38,1 (-5,0)	37	57,8
Опросник депрессии Бека	6,4	2,6 (-3,8)	1,0 (-5,4)	53	82,8

нии доли пациентов с исчезновением или уменьшением проявления симптома «кожный зуд» (2 балла и менее). Так, к 6-му дню лечения она наблюдалась в 79,7% (n=51) случаев, к 11-му дню – 98,4% (n=63), соответственно почти у всех пациентов. Доля пациентов с полным исчезновением кожного зуда к 11-му дню составила 71,9% (n=46), что, безусловно, также свидетельствует о значительном эффекте от проводимой терапии (p<0,0001).

На терапии Тералиджем существенно уменьшилась сопутствующая тревожно-депрессивная симптоматика. Среднее изменение уровня тревоги и депрессии к 11-му дню исследования составило -8,2 и -3,2 балла – значение составило 4,3 и 9,9 балла по субшкалам HADS, отмечалось значительное увеличение доли пациентов, достигших целевого уровня (10 баллов или менее) тревоги и депрессии по HADS (p<0,0001). Стоит отметить, что значительный эффект от терапии отмечался уже на 6-й день лечения (по шкале HADS), это сопровождалось увеличением доли пациентов с субклиническим уровнем тревоги до 98,4% и депрессии – до 34,4%, свидетельствующим об уменьшении тяжести на 1 уровень в сравнении с исходным. А уже к 11-му дню все 100% пациентов отметили снижение уровня тревоги и 60,9% – уменьшение выраженности депрессии до субклинического. Также положительная динамика была показана и по шкале тревоги Спилбергера (количество баллов снизилось с 43,2 до 38,1), и по опроснику депрессии Бека (с 6,4 баллов до 1,0). Существенно важным представляется то, что достигнутый к концу лечения низкий уровень тревоги и депрессии оставался практически неизменным весь период наблюдения (38 дней исследования), он составил 4,5 балла по субшкале тревоги и 9,4 балла по субшкале депрессии шкалы HADS. Аналогично в течение всего периода исследования постоянный, сниженный от исходного уровень тревоги и депрессии (без повышения на 1 балл и более) наблюдался соответственно по шкале Спилбергера и опроснику Бека у 57,8% (n=37) и у 82,8% (n=53) пациентов. В итоге можно сделать вывод, что в данном клиническом исследовании был подтвержден как быстрый, так и пролонгированный терапевтический эффект алимемазина в отношении редукции ТДР.

На фоне фармакотерапии алимемазином (Тералиджен®) пациенты отметили существенное уменьшение негативного влияния заболевания на социальную и функциональную активность (отношения в семье с родственниками, друзьями, коллегами по работе; занятия спортом, сексом и т.д.) с «умеренного» уровня градации на «незначительное» (по опроснику ДИКЖ на 11-й день лечения количество баллов уменьшилось с 10,4 до 3,4 – -7,1±2,8 балла). Таким образом, на фоне терапии алимемазином в исследовании, безусловно, показаны существенное улучшение КЖ и позитивное восприятие данной терапии пациентами – все

пациенты завершили терапию препаратом и последующее наблюдение.

Кроме того, установлен высокий профиль безопасности исследованного препарата, у пациентов было выявлено только одно нежелательное явление – сонливость легкой степени (у 2 пациентов).

Таким образом, на фоне терапии все пациенты отмечали улучшение состояния, причем уменьшение степени выраженности симптомов как АтД, так и сопутствующего ТДР. Результаты проведенного клинического исследования указывают на высокую (достоверную) эффективность, безопасность, хорошую переносимость и высокую комплаентность терапии препаратом Тералиджен® (алимемазин) у больных АтД средней степени тяжести в сочетании с ТДР. Следовательно, препарат Тералиджен® (алимемазин) целесообразно применять для комплексной терапии АтД, сопровождающегося ТДР и иными психоневрологическими расстройствами.

#### Литература/References

1. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. МЗ РФ. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2016. / Atopicheskii dermatit. Klinicheskie rekomendatsii. MZ RF. Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov, 2016. [in Russian]
2. Bieber T. Atopic Dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22 (2): 125–37.
3. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под общ. ред. Р.М.Хайтова, Н.И.Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Allergologia i immunologia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod obshch. red. R.M.Khaitova, N.I.Ilnoi. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
4. Информационно-методическое письмо Министерства здравоохранения Московской области «Атопический дерматит». Московский областной кожно-венерологический диспансер. Красногорск, 2008. / Informatsionno-metodicheskoe pis'mo Ministerstva zdravookhraneniia Moskovskoi oblasti «Atopicheskii dermatit». Moskovskii oblastnoi kozhno-venerologicheskii dispanser. Krasnogorsk, 2008. [in Russian]
5. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии. Рус. мед. журн. 2004; 12 (18): 1076–81. / Kochergin N.G. Atopicheskii dermatit: sovremennye aspekty patogeneza i terapii. Rus. med. zhurn. 2004; 12 (18): 1076–81. [in Russian]
6. Миченко А.В. Атопический дерматит: аспекты психосоматических расстройств, их классификация и комплексная терапия. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Michenko A.V. Atopicheskii dermatit: aspekty psikhosomaticheskikh rasstroistv, ikh klassifikatsiia i kompleksnaia terapiia. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. [in Russian]
7. Смудевич А.А., Дороженко И.Ю., Иванов О.Л., Львов А.Н. Проблемы психодерматологии: современные аспекты. [https://www.rlsnet.ru/articles\\_405.htm](https://www.rlsnet.ru/articles_405.htm) / Smulevich A.A., Dorozhenko I.Yu., Ivanov O.L., Lvov A.N. Problemy psikhodermatologii: sovremennye aspekty. [https://www.rlsnet.ru/articles\\_405.htm](https://www.rlsnet.ru/articles_405.htm) [in Russian]
8. Chrostowska-Plak D, Salomon J, Reich A, Szepletowski JC. Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients. Acta Dermatovenerologica 2009; 89: 379–83.
9. Slattery MJ, Essex MJ, Paley EM et al. Depression, Anxiety, and Dermatologic Quality of Life in Adolescents with Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2011; 128 (3): 668–71.
10. Lim VZ, Ho RC, Tee S et al. Anxiety and Depression in Patients with Atopic Dermatitis in a Southeast Asian Tertiary Dermatological Centre. Ann Acad Med Singapore 2016; 45 (10): 451–5.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Един Антон Сергеевич – канд. мед. наук, начальник отд. клинических исследований, ФГБУ «ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна». E-mail: anton7819@gmail.com