

Влияние локальной кортикостероидной терапии и такролимуса на морфофункциональные показатели кожи различных фототипов

И.Л. Шлилко, Г.А. Петрова, О.Е. Гаранина, М.С. Незнахина, Д.О. Эллинский, А.С. Максимова

Effect of the local corticosteroid therapy and Tacrolimus on the morphological and functional skin indices of different phototypes

I.L. SHLIVKO, G.A. PETROVA, O.YE. GARANINA, M.S.NEZHAKHINA, D.O. ELLINSKY, A.S. MAXIMOVA

об авторах: ►

И.Л. Шлилко — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
Г.А. Петрова — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
О.Е. Гаранина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
М.С. Незнахина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
Д.О. Эллинский — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
А.С. Максимова — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России

Цель. Оценить влияние локальной кортикостероидной терапии и такролимуса на морфофункциональные показатели кожи различных фототипов.

Материал и методы. Проведена комплексная оценка морфофункционального состояния кожи здоровых добровольцев различных фототипов под влиянием кортикостероидных средств и такролимуса. В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев (10 человек I, II фототипов кожи и 10 человек V, VI фототипов; 14 мужчин и 6 женщин, средний возраст 23 года). Морфологическое состояние кожи изучали с помощью оптического когерентного томографа (ИПФ РАН, Нижний Новгород), функциональные — с помощью многофункционального комбайна Multi Skin Test Center MC 750 (“Courage + Khazaka Cologne”, Германия).

Результаты. Установлено, что нанесение локальных кортикостероидов сопровождается достоверным уменьшением толщины эпидермиса, развивающимся в более ранние сроки у представителей V, VI фототипов, и параллельно наблюдающимся увеличением показателя трансэпидермальной потери воды и уменьшением показателя влажности рогового слоя. В зоне нанесения такролимуса зарегистрировано увеличение толщины рогового слоя у представителей всех фототипов, сопровождающееся увеличением показателя влажности. Мониторинг морфофункционального состояния кожи в процессе использования локальных кортикостероидов позволяет правильно выбрать тактику противовоспалительной терапии: определить оптимальную продолжительность кортикостероидной терапии и при необходимости продолжения противовоспалительной терапии осуществить своевременный переход на ингибиторы кальциневрина и таким образом добиться максимальной эффективности с минимальным риском развития осложнений.

Ключевые слова: топические кортикостероиды, такролимус, атрофия кожи, фототипы кожи, оптическая когерентная томография.

Objective. To assess the effect of local corticosteroid therapy and Tacrolimus on the morphological and functional skin indices of different phototypes.

Materials and methods. The authors conducted a complex assessment of the morphological and functional skin condition of different phototypes among healthy volunteers under the impact of corticosteroids and Tacrolimus. The study involved 20 healthy volunteers (10 people of the 1st and 2nd skin phototypes and 10 people of the 5th and 6th skin phototypes; 14 males and 6 females; mean age: 23 years). The morphological condition of the skin was assessed with the use of optical coherent tomography (Applied Physics Institute, Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod) while the functional condition was assessed with the use of Multi Skin Test Center MC 750 (Courage+Khazaka Cologne, Germany).

Results. The authors revealed that the application of local corticosteroids is accompanied with a reliable reduction in the epidermis thickness developing earlier in the subjects belonging to the 5th and 6th phototypes and, at the same time, increased transepidermal water loss and reduced corneous layer humidity. An increase in the corneous layer thickness accompanied by an increase in the humidity factor was registered in all phototypes in the areas where Tacrolimus was applied.

It is possible to select the correct tactics of the anti-inflammatory therapy on the basis of monitoring the morphological and functional skin condition in the process of applying local corticosteroids: to determine the optimum duration of the corticosteroid therapy and switch to calcineurin inhibitors on a timely basis when there is a need to perform an anti-inflammatory therapy to achieve the maximum efficacy with the minimum risk of complication development.

Key words: **topical corticosteroids, Tacrolimus, skin atrophy, skin phototypes, optical coherent tomography.**

■ Атрофия кожи — наиболее значимый побочный эффект наружной кортикостероидной терапии, при котором происходит истончение кожи, нарушение ее барьерной функции. Патогистологическими проявлениями атрофии, вызванной кортикостероидами, являются истончение рогового слоя и эпидермиса в целом, уплощение эпидермально-дермального соединения, уменьшение количества фибробластов, изменение волокон и их пространственной ориентации в дерме.

Первое описание атрофии кожи, вызванной локальным применением кортикостероидов, было опубликовано в 1963 г. N. Epstein и соавт. [1]. Авторы наблюдали 5 пациентов со стриями в паховой области, получавших комбинированный препарат, содержащий триамцинолона ацетонид.

Последующими исследованиями было установлено, что факторами, определяющими атрофогенность наружного стероидного препарата, являются его сила, продолжительность терапии [2], кратность нанесения [3], особенности транспортной среды [4]. Установлено также, что риск развития атрофии при использовании локальных кортикостероидов во многом определяется морфологическими особенностями кожи различной анатомической принадлежности [5].

Не исключено, что скорость развития атрофических изменений кожи в процессе локальной кортикостероидной терапии может быть связана и с морфофункциональными особенностями кожи, обусловленными половыми, возрастными, расовыми и индивидуальными отличиями. Так, известно, что кожа представителей V, VI фототипов отличается меньшей толщиной эпидермиса и более высокими показателями трансэпидермальной потери воды [6, 7].

Однако влияние наружной терапии на морфофункциональные параметры кожи в зависимости от фототипа не изучалось.

Риск развития атрофии при использовании локальных кортикостероидов ограничивает продолжительность их применения сроками, которые часто являются недостаточными для эффективной терапии, особенно при лечении хронических дерматозов.

На сегодняшний день альтернативой топическим кортикостероидным препаратам в лечении воспалительных дерматозов являются ингибиторы кальциневрина. Однако их применение ограничено степенью тяжести процесса. Считается, что эта группа препаратов наиболее показана для лечения атопического дерматита: пимекролимус для легкой и средней степени выраженности, тогда как такролимус — для среднетяжелого и тяжелого течения [8]. При высокой степени выраженности процесса ингибиторы кальциневрина рекомендуется использовать в качестве второго этапа терапии при переходе с сильных кортикостероидов. Своевременный переход с кортикостероидов на ингибиторы кальциневрина способствует увеличению эффективности терапии и минимизации побочных эффектов, в частности атрофии и нарушения барьерной функции кожи. Оптимальным моментом для перехода на ингибиторы кальциневрина является достижение максимального клинического эффекта при отсутствии признаков атрофии и сохранение барьерной функции кожи. Установлено, что морфологические признаки атрофии кожи предшествуют ее видимым клиническим проявлениям [9].

Основным методом идентификации начальных признаков атрофии является биопсия кожи, которая не может широко использоваться в практике для этих целей в силу инвазивности и невозможности мультиочаговых и повторных исследований [10]. На сегодняшний день в качестве альтернативы традиционной биопсии выступают прижизненные методы визуализации био-

тканей: высокочастотная ультразвуковая, магнитно-резонансная томография с использованием сильного магнитного поля и новейший из них — оптическая когерентная томография (ОКТ). Высокое разрешение (15—20 мкм) в сочетании с хорошей контрастностью изображений, достаточной глубиной исследования, простотой использования портативного оборудования и трактовки результатов определяют преимущества ОКТ при дерматологических исследованиях.

Метод ОКТ приближается по информативности к методу традиционной эксцизионной биопсии, способен дифференцированно визуализировать роговой и клеточный слои эпидермиса, сосочковый слой и верхнюю часть сетчатого слоя дермы и предоставлять информацию о морфологическом состоянии слоев в реальном времени [11].

Установлено, что благодаря возможности точных измерений метод ОКТ способен решить задачу прижизненной диагностики доклинических морфологических признаков атрофии кожи [9].

Цель настоящего исследования — установить влияние локальной кортикостероидной терапии и такролимуса на морфофункциональные показатели кожи различных фототипов с целью оптимизации наружной терапии с использованием метода ОКТ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев (14 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 20 до 30 лет: 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины, средний возраст 22 года) I, II фототипов кожи, 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины, средний возраст 23 года) V, VI фототипов кожи.

Критерием отбора участников явилось отсутствие системных заболеваний и заболеваний кожи, курения и злоупотребления алкоголем в анамнезе. На период исследования рекомендовались отказ от использования косметических и увлажняющих средств, проведение водных процедур 1 раз в неделю.

Фототип кожи определяли в соответствии с критериями Т. Фицпатрика [12].

Оценивали морфофункциональное состояние кожи до и в процессе нанесения топических стероидов различной силы и ингибиторов кальциневрина в течение 49 дней: на 7, 21, 35 и 49-й дни.

Морфологическое состояние кожи исследовали прижизненно методом ОКТ с использованием оптико-когерентного томографа со следующими техническими характеристиками: длина волны излучения — 920 нм; мощность источника излучения — 1,5 мВт на выходе щупа: продольное разрешение — 20 мкм, поперечное — 25 мкм; центральная длина волны — 0,95 мкм; глубина сканирования — 1,5 мм; время получения изображения — 1,5—2 с. [13].

Исследования осуществляли без использования иммерсионных средств для исключения их влияния

на оптические и функциональные параметры кожи. Во время исследования проводили контроль силы и времени прижатия ОКТ-зонда к поверхности кожи для исключения влияния давления на характеристики получаемого ОКТ-изображения [14].

Для оценки ОКТ-изображений использовали параметры: высота слоев изображения, контраст между слоями ОКТ-изображения, глубина полезного сигнала, которые определялись полуавтоматически с помощью специальных программ, разработанных в лаборатории биофотоники ИПФ РАН (Н. Новгород) [15].

Толщину слоев кожи определяли путем измерения высоты эквивалентного слоя ОКТ-изображения с учетом коэффициента преломления 1,42.

Функциональные характеристики кожи — влажность рогового слоя, пигментация, трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) — определяли с помощью многофункционального комбайна Multi Skin Test Center MC 750 (“Courage+Khazaka Cologne”, Германия).

Результаты мексаметрии соответствовали диапазону показателей пигментации для каждого определенного фототипа в соответствии с инструкцией.

Исследования проводили в период с января по февраль при комнатной температуре 20—22 °С и влажности 40—60% согласно инструкции (<http://nicosmetics.ru>).

Исследовали кожу сгибательной поверхности предплечья в трех идентичных зонах, границы которых были зафиксированы путем использования жесткого трафарета, имеющего окна размером 2 × 3 см, расстояние между окнами составляло 1 см, что исключало смешивание препаратов.

На кожу первой зоны наносили клобетазола пропионат 0,05% мазь, на кожу второй зоны — гидрокортизона 17-бутират 0,1% мазь, на кожу третьей зоны — такролимус 0,1% мазь. Препараты наносили один раз в день очень тонким слоем. Рекомендовалось после нанесения в течение 2 ч. исключить контакт с одеждой. Исследование проводили ежедневно до нанесения препаратов с целью исключения их иммерсионного эффекта.

До включения в исследование каждый доброволец получил полную информацию о составе и возможных побочных эффектах используемых препаратов. У всех участников исследования было получено добровольное письменное согласие. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НИИКВИ (протокол № 12 от 01.10.04).

Для проверки гипотез использовали параметрические критерии Фишера, Стьюдента. Описание данных приводится медианами. Статистическую значимость приняли $p < 0,05$.

Результаты

В результате наблюдения за клиническим состоянием кожи только в зоне нанесения клобетазола про-

пионата были выявлены: признаки повышенной сухости в конце 1-й недели, складчатости по типу «смятой папиросной бумаги» и изменение пигментации — на 3-й неделе, западение в зоне по сравнению с уровнем окружающей кожи — на 5-й неделе эксперимента.

При исследовании морфологического состояния кожи зафиксировали достоверное уменьшение толщины рогового слоя эпидермиса в зоне нанесения клобетазола пропионата у представителей всех фототипов на 7-й день исследования (см. таблицу).

В зоне нанесения гидрокортизона 17-бутирата достоверное уменьшение толщины рогового слоя эпидермиса было зафиксировано на 7-й день исследования при V, VI фототипах кожи и лишь на 21-й день при I, II фототипах кожи.

Установлено достоверное увеличение толщины рогового слоя эпидермиса в зоне нанесения такролимуса при всех фототипах уже на 7-й день исследования.

Проведенные исследования не выявили изменений толщины клеточных слоев эпидермиса ни в одной из исследуемых зон ($p > 0,05$).

Истончение рогового слоя в зонах нанесения локальных кортикостероидов сопровождалось изменением функциональных параметров кожи при всех фототипах в те же сроки. Установлено достоверное уменьшение показателя влажности рогового слоя и увеличение показателя ТЭПВ в зоне нанесения клобетазола пропионата при всех фототипах на 7-й день исследования, в зоне нанесения гидрокортизона 17-бу-

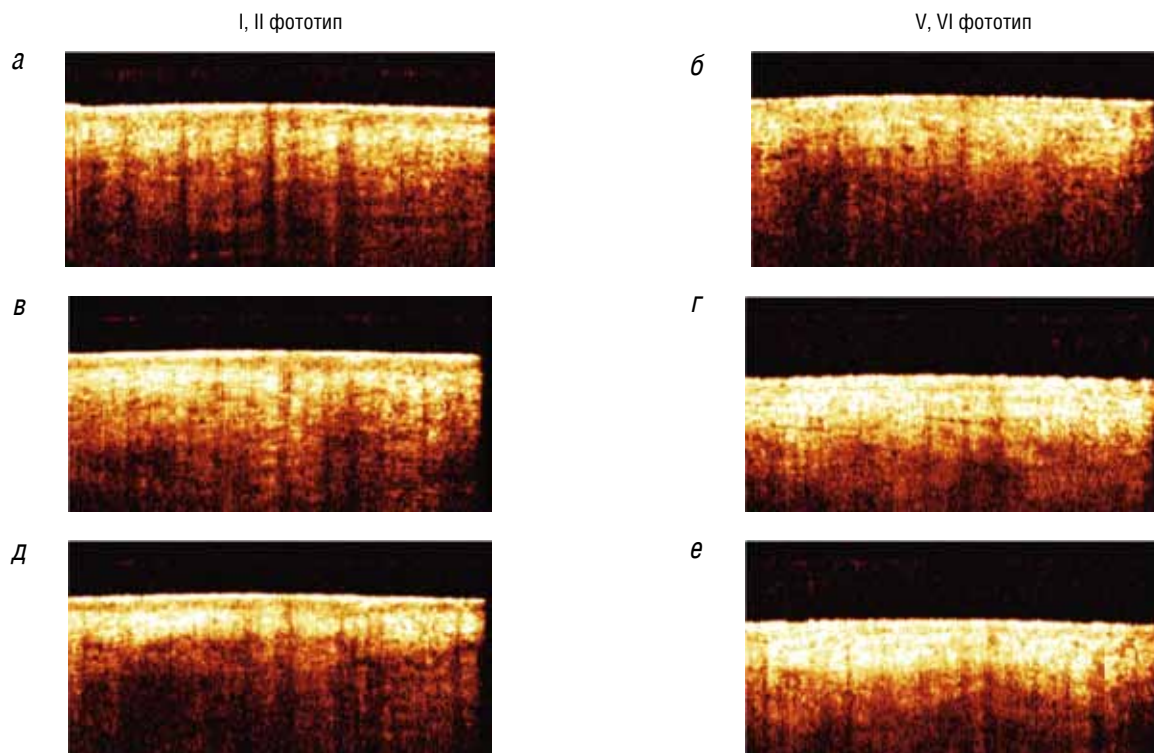
ТАБЛИЦА

Динамика морфофункциональных показателей кожи здоровых добровольцев различных фототипов в процессе нанесения топических противовоспалительных препаратов

Показатель	День исследования	Зона нанесения клобетазола пропионата				Зона нанесения гидрокортизона 17-бутирата				Зона нанесения такролимуса			
		I — II фототип		V — VI фототип		I — II фототип		V — VI фототип		I — II фототип		V — VI фототип	
		p	медиана	p	медиана	p	медиана	p	медиана	p	медиана	p	медиана
Толщина рогового слоя, мкм	Исходно		70		63		66		56		73		59
	7-й	0,03	70; 66	0,01	63; 56	0,1	66; 65	0,02	56; 49	0,007	73; 77	0,02	59; 66
	21-й	0,02	70; 63	0,03	63; 49	0,02	66; 63	0,03	56; 47	0,005	73; 88	0,03	59; 66
	35-й	0,02	70; 63	0,008	63; 49	0,02	66; 63	0,04	56; 47	0,002	73; 91	0,04	59; 65
	49-й	0,001	70; 56	0,008	63; 42	0,04	66; 59	0,006	56; 45	0,007	73; 98	0,06	59; 68
Влажность рогового слоя	Исходно		24		29		28		22		20		19
	7-й	0,01	24; 22	0,04	29; 25	0,2	28; 27	0,01	22; 18	0,01	20; 26	0,005	19; 24
	21-й	0,03	24; 22	0,03	29; 24	0,007	28; 24	0,02	22; 17	0,01	20; 26	0,03	19; 24
	35-й	0,04	24; 21	0,04	29; 24	0,04	28; 24	0,01	22; 16	0,01	20; 28	0,02	19; 24
	49-й	0,02	24; 20	0,02	29; 23	0,04	28; 22	0,04	22; 14	0,0008	20; 28	0,001	19; 28
Показатель ТЭПВ	Исходно		1		1		1		2		1		4
	7-й	0,02	1; 3	0,01	1; 2,5	0,2	1; 1	0,02	2; 5	0,08	1; 1	0,1	4; 2
	21-й	0,01	1; 3	0,02	1; 2,5	0,007	1; 2	0,01	2; 5	0,05	1; 1	0,2	4; 3
	35-й	0,01	1; 3	0,04	1; 2,5	0,01	1; 4	0,01	2; 4,5	0,05	1; 1	0,4	4; 3
	49-й	0,001	1; 4	0,02	1; 3	0,009	1; 3,5	0,01	2; 5	0,07	1; 1	0,1	4; 2,5
Показатель пигментации	Исходно		10		96		11		99		10		99
	7-й	0,02	10; 15	0,02	96; 91	0,5	11; 10	0,1	99; 98	0,06	10; 11	0,06	99; 99
	21-й	0,02	10; 16	0,01	96; 90	0,02	11; 14	0,3	99; 96	0,2	10; 9	0,09	99; 98
	35-й	0,04	10; 16	0,03	96; 91	0,03	11; 16,5	0,3	99; 93	0,05	10; 12	0,1	99; 99
	49-й	0,04	10; 17	0,02	96; 88	0,04	11; 17	0,5	99; 92	0,05	10; 10	0,05	99; 98

Примечание. $p = 0,01$ — выявлены статистически значимые величины; $p = 0,1$ — выявлены тенденции.

Клобетазона пропионат



Такролимус

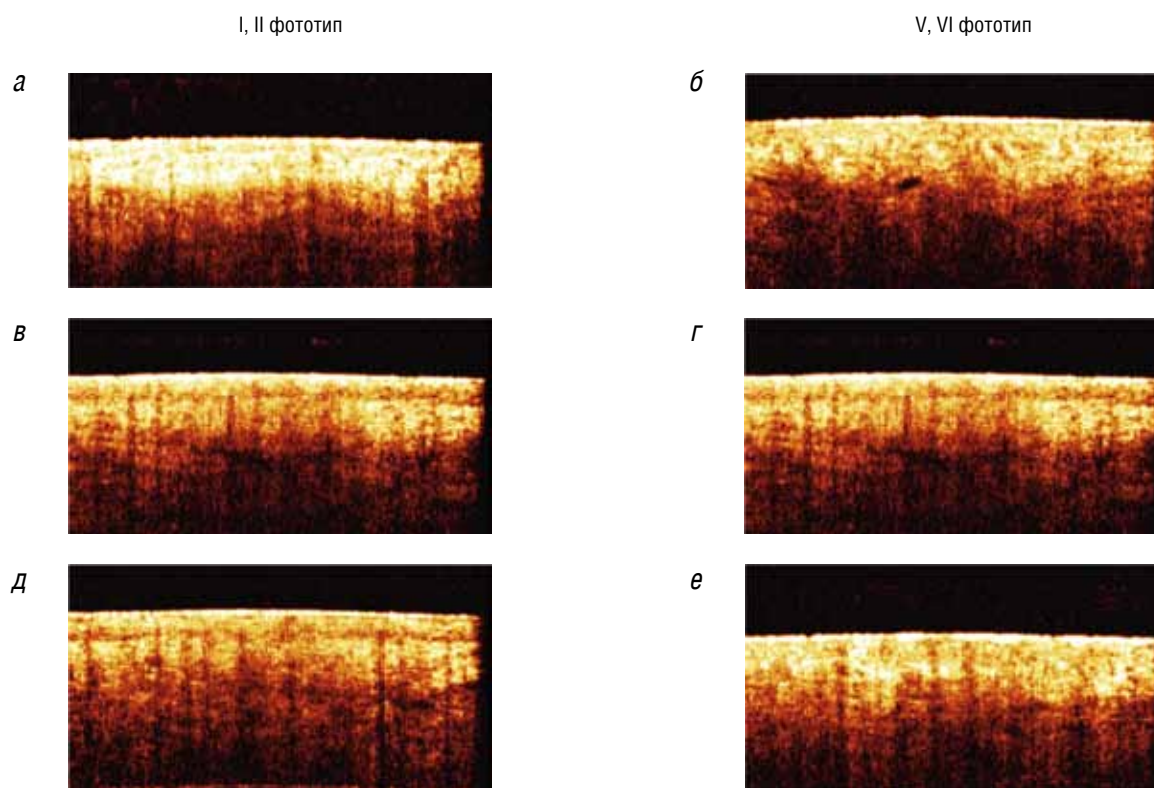


Рис. ОКТ-изображение кожи сгибательной поверхности предплечья представителей I, II и V, VI фототипов в зоне нанесения клобетазона пропионата и в зоне нанесения такролимуса: *a*, *б* — до начала исследования; *b*, *г* — на 21-й день исследования; *d*, *е* — на 49-й день исследования

тирата — на 7-й день исследования при V, VI фототипах и на 21-й день при I, II фототипах.

Увеличение толщины рогового слоя в зоне нанесения такролимуса сопровождалось достоверным увеличением влажности рогового слоя у представителей всех фототипов на 7-й день исследования.

Установлено, что нанесение клобетазола пропионата на клинически здоровую кожу вызывает достоверные изменения пигментации уже на 7-й день: увеличение при I, II фототипах и уменьшение при V, VI фототипах. В зоне нанесения гидрокортизона 17-бутирата изменения пигментации были аналогичными, но при V, VI фототипах носили недостоверный характер. В зоне нанесения такролимуса изменений пигментации не отмечалось.

Заключение

Как явствует из результатов прижизненных исследований морфологии кожи методом ОКТ, топическое применение стероидов сопровождается истончением рогового слоя эпидермиса, что, очевидно, является результатом подавления пролиферативной активности кератиноцитов и может расцениваться как начальные проявления атрофии кожи. Результаты исследований подтвердили более раннее развитие морфологических проявлений атрофии при использовании клобетазола пропионата по сравнению с гидрокортизоном 17-бутиратом. Клинические проявления атрофии в зоне нанесения клобетазола пропионата были зафиксированы только на 5-й неделе исследования, а в зоне нанесения гидрокортизона 17-бутирата клинические признаки атрофии не определялись до конца срока эксперимента.

Установлено, что морфологические проявления атрофии, вызванные локальным применением стероидов, при V, VI фототипах развиваются в более ранние сроки по сравнению с I, II фототипами. Это, вероятно, связано с меньшей толщиной эпидермиса при V, VI фототипах и непременно должно учитываться при определении продолжительности безопасного использования локальных кортикостероидов при данных фототипах.

Морфологические проявления атрофии кожи при локальном нанесении кортикостероидов сопровождаются параллельным увеличением ТЭПВ и уменьшением показателя влажности рогового слоя. При этом изменения функциональных показателей кожи, свидетельствующие о нарушении барьерной функции эпидермиса, регистрируются раньше у представителей V, VI фототипов. Результаты проведенных исследований

свидетельствуют о необходимости менее продолжительного использования локальных кортикостероидов при лечении пациентов V, VI фототипов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о способности локальных кортикостероидных препаратов негативно влиять на степень пигментации кожи (уменьшать при V, VI фототипах и увеличивать при I, II фототипах), менее выраженной у гидрокортизона 17-бутирата, и отсутствии нарушений пигментации при использовании такролимуса, что непременно должно учитываться при выборе тактики наружной противовоспалительной терапии и определении оптимальной продолжительности терапии локальными стероидами.

Длительное нанесение такролимуса на клинически здоровую кожу не вызывает морфофункциональных признаков нарушения барьерной функции кожи и изменения пигментации. Наоборот, некоторое увеличение толщины рогового слоя и улучшение показателя влажности в зоне нанесения такролимуса позволяют рекомендовать использование препарата в том числе и для уменьшения последствий локальной кортикостероидной терапии.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что скорость развития атрофических изменений кожи и нарушение ее функциональных показателей при локальном использовании кортикостероидов определяются в том числе и индивидуальными свойствами кожи. Возможность прижизненного использования, многократных и мультиочаговых исследований, возможность регистрации доклинических проявлений атрофии кожи позволяют рекомендовать метод ОКТ для мониторинга морфологического состояния кожи в процессе локальной кортикостероидной терапии, персонализации продолжительности терапии для достижения максимального терапевтического эффекта и исключения при этом побочных эффектов в виде атрофии и нарушения барьерной функции кожи. Регистрация начальных доклинических признаков уменьшения толщины эпидермиса в процессе ОКТ-мониторинга, а также негативной динамики функциональных показателей кожи может служить показанием для своевременного перехода с кортикостероидной терапии на ингибиторы кальциневрина, что позволит индивидуализировать терапию, увеличить ее эффективность и минимизировать возможность развития осложнений в каждом конкретном случае.

Благодарность. Работа выполнена при финансировании гранта Российского фонда фундаментальных исследований 11-04-01848-а. ■

Литература

1. Epstein N.N., Epstein W.L., Epstein J.H. Atrophic striae in patients with inguinal intertrigo. Arch Dermatol 1963; 87: 450—457.
2. Garbe C., Wolf G. Topische Therapie. In: Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H., Burgdorf W., Landthaler M., eds. Dermatologie und Venerologie. Berlin: Springer, 2005: 1431—1461.
3. Smith E.W., Haigh J.M., Surber C. Quantification of corticosteroid-induced skin vasoconstriction: visual ranking, chromameter measurement or digital imaging analysis. Dermatology 2002; 205: 3—10.
4. Kolbe L., Kligman A.M., Schreiner V., Stoude-mayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. Skin Res Technol 2001; 7: 73—77.
5. Luger T., Loske K.D., Elsner P. et al. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden Therapeutischer Index. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2: 629—634.
6. Berardesca E., de Rigal J., Leveque J.L., Maibach H.I. In vivo biophysical characterization of skin physiological differences in races. Dermatologica 1991; 182: 2: 89—93
7. Петрова Г.А., Чекалкина О.Е., Шливно И.Л. и др. Оптическая когерентная томография: зависимость параметров изображения от степени пигментации кожи. Мед. альманах 2010; 2: 310—313.
8. Reitamo S., Rustin M., Harper J. et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. Br J Dermatol 2008; 159: 942—951.
9. Петрова Г.А., Шливно И.Л., Эллинский Д.О. и др. Первый опыт неинвазивной диагностики доклинических морфологических признаков атрофии кожи при использовании топических противовоспалительных препаратов. Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол. 2010; 4: 9—14.
10. Woodbury R., Kligman A.M. The hairless mouse model for assaying the atrophogenicity of topical corticosteroids. Acta Derm Venereol 1992; 72: 403—406.
11. Руководство по оптической когерентной томографии / Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М: ФИЗМАТ-ЛИТ 2007; 35—44.
12. Вульф К., Сюрмонд Д., Джонсон Р. Дерматология по Томасу Фицпатрику: Пер. с англ. М: Практика 2007; 356—357.
13. Петрова Г.А., Дерпалюк Е.Н., Гладкова Н.Д., Петрова К.С. Прижизненное исследование морфологии кожи методом оптической когерентной томографии в норме и при патологических состояниях: новая медицинская технология. Н. Новгород: агентство по здравоохран. и соц. разв. РФ, ГОУ ВПО НижГМА Росздрава, ФГУ ННИКВИ; 2008.
14. Kirillin M.Yu., Agrba P.D., Kamensky V.A. In vivo study of the effect of mechanical compression on formation of OCT images of human skin. J Biophotonics 2010; 3: 12: 752—758.
15. Gladkova N.D., Petrova G.A., Nikulin N.K. et al. In vivo optical coherence tomography imaging of human skin: norm and pathology. Skin Res Technol 2000; 6: 1: 6—16.

УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РИБАВИРИНА
В ФОРМЕ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

ДЕВИРС®
рибавирин
крем для наружного применения 7,5% 15 г



- Синергический эффект в отношении возбудителя (при совместном применении с системной терапией)
- Преодоление резистентности к основной терапии
- Быстрое купирование рецидива
- Отсутствие резорбтивного действия

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ЗАО «Вертекс» Россия, 199026, Санкт-Петербург, В. О., 24-Линия, д. 27А, т./ф.: +7 (812) 329-30-42
Горячая линия: 8-800-2000-305 (звонок по России бесплатный) www.vertex.spb.ru