

УДК 616.5-009.16:165.357.453]-053.2

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДВАНТАНА (МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТА) В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Н.Г. Короткий, А.В. Таганов, Н.Л. Шимановский

Российский государственный медицинский университет, Москва

Описаны фармакологические обоснования применения препаратов глюкокортикостероидов для наружной терапии atopического дерматита у детей. Проанализированы имеющиеся исследования, посвященные поиску новых препаратов этого ряда с целью достижения максимальной эффективности лечения без сопутствующих побочных реакций местного и системного характера. На примере нового глюкокортикостероидного средства – мази Адвантан (действующее вещество метилпреднизолон ацепонат) – продемонстрированы возможности лечения детей с atopическим дерматитом разной степени тяжести, в частности, при упорном течении и неэффективности традиционных средств для наружной терапии.

Ключевые слова: atopический дерматит, метилпреднизолон ацепонат.

The article presents the pharmacologic substantiation of atopic dermatitis treatment with topic glucocorticosteroids in children. The search for drugs with maximum efficacy and minimum adverse reactions is discussed. The results of clinical application of the new glucocorticosteroid, Advantan ointment (the active substance - methylprednisolone aceponate), for the topical treatment of children and infants with atopic dermatitis are demonstrated.

Key words: atopic dermatitis, methylprednisolone aceponate.

В последние годы наблюдается как увеличение числа детей с atopическим дерматитом, так и более тяжелое его течение, приводящее к ограничению жизнедеятельности и социальной дезадаптации. Эта проблема в настоящее время приобрела особую научно-практическую и социальную значимость [2, 3, 5].

Переход острых форм заболеваний в хроническую, требующую длительного применения наружного лечения, в том числе и стероидов, диктует необходимость выбора наиболее безопасного и эффективного топического глюкокортикостероида для использования в практике детского дерматолога. Кожа больных atopическим дерматитом детей претерпевает ряд значительных изменений и перестает выполнять многофункциональную роль в организме. Нарушается барьерная функция за счет эпидермальной гиперплазии рогового слоя, что приводит к повышению трансэпидермальной потери влаги, ведущей к сухости кожи. Также нарушается функция потовых желез (псевдогидроз, накопление пота под роговым слоем) и сальных желез - явления себостаза.

В коже регистрируются отложения иммунных комплексов и компонентов комплемента в эпидермисе, базальной мембране, сосудах дермы, а также скопление эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов и продуктов их деструкции в эпидермисе и дерме. Нарушается макро- и микроциркуляция, характеризующаяся парадоксальной сосу-

дистой реакцией, тенденцией к сужению мелких сосудов и перфузии капилляров сосочкового слоя дермы, в том числе, за счет гиперкоагуляции и патологии фибринолиза.

Эти и другие морфо-функциональные изменения в коже больных atopическим дерматитом генетически детерминированы или являются следствием нейроэндокринных, иммунных, метаболических и других нарушений, составляющих патогенетическую основу заболевания, и требуют коррекции, в том числе, и средствами для наружной терапии [1].

К применению топических стероидов у детей, особенно раннего возраста, обычно прибегают в случаях, когда традиционная наружная терапия не приносит заметного стойкого эффекта. Наружное лечение топическими стероидами при atopическом дерматите у детей имеет большое значение, являясь важной частью комплексной терапии, а при легких формах заболевания оно может выступать как монотерапия. Наступающее под влиянием местного лечения уменьшение, а в дальнейшем и исчезновение негативных субъективных ощущений (зуда, жжения и др.) благоприятно отражается на психоэмоциональном состоянии и общем состоянии наших пациентов.

Применяемые в детской дерматологической практике топические стероиды показали свою высокую эффективность и нередко занимают лидирующие позиции в выборе средств для наружной

терапии большинства дерматозов детского возраста. При проведении подобной фармакотерапии всегда следует внимательно подходить к выбору стероидного препарата и предпочтение отдавать средствам, сочетающим достаточно высокую эффективность с минимальным потенциалом вызывать местные и системные побочные реакции.

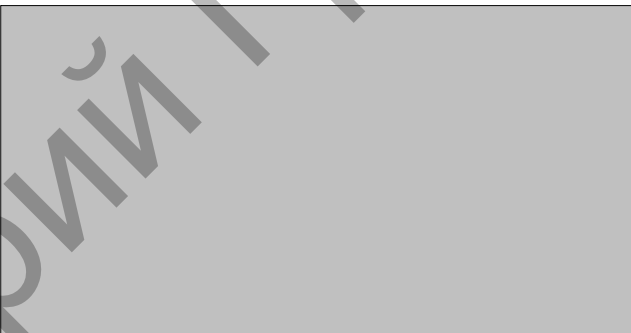
Применение фторированных кортикостероидных препаратов нередко приводит к развитию нежелательных явлений, в частности, атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки, развитию телеангиэктазий, застойной гиперемии, стероидным акне, появлению стрий и гипертрихозу, а нередко проявляется системным действием. Перечисленные осложнения как раз и являются противопоказанием к широкому применению ряда кортикостероидных мазей в детской практике и приводит к возникновению «кортикофобии» как со стороны доктора, так и пациента. В то же время, как показала практика лечения детей с аллергодерматозами, без кортикостероидов в большинстве случаев нельзя обойтись. В этой связи следует отметить, что в последние годы ученым удалось создать новые стероидные препараты (например, Адвантан) для наружного применения, которые в терапевтических дозах не вызывают видимых побочных эффектов.

Кортикостероиды оказывают многостороннее воздействие на патологический процесс в коже, ее морфофункциональное состояние и организм в целом. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов, главным образом, обусловлено ингибированием выработки и/или высвобождения основных медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов 1, 2, 3 и 6, компонентов комплемента, гистамина, фактора некроза опухолей альфа) [7, 8]. При этом кортикостероидные препараты тормозят иммунные процессы и задерживают пролиферацию фибробластов, клеток эпидермиса и синтез коллагена, что приводит к атрофии кожи. Как и глюкокортикоиды сравнения (предникарбат, бетаметазона валерат), Адвантан (метилпреднизолон ацепонат) ингибирует высвобождение цитокинов (интерлейкины - 1, 3 и 8, фактор некроза опухолей альфа) тучными клетками человека, вызываемое фторбол-12-миристал-13-ацетатом или кальциевым ионофором [14].

При сравнении эквимоларных доз сходных по своему противовоспалительному действию метилпреднизолон ацепоната (Адвантан), бетаметазона валерата (Целестодерм В) и клобетазола пропионата (Дермовейт), наносимых на кожу доброволь-

цев в больших количествах (40 г/день в течение 8 дней), было выявлено, что, если галогенизированные препараты клобетазола пропионат и бетаметазона валерат вызывают выраженное, практически до нуля снижение эндогенного уровня кортизола в крови, то негалогенизированный препарат метилпреднизолон ацепонат влияет на уровень эндогенного кортизола незначительно и сохраняет циркадный ритм изменения его секреции [6].

При сравнении местной противовоспалительной активности Адвантана с глюкокортикоидом, относящимся к группе препаратов с очень сильным действием - Дермовейтом (клобетазола пропионат) и с глюкокортикоидом, относящимся к группе препаратов с умеренно сильным действием - Локоидом (кортизон бутират), было выявлено, что Адвантан близок по своей фармакологической активности к Дермовейту и превышает противовоспалительное действие Локоида в 3 раза (табл. 1).



Такие положительные характеристики Адвантана (оптимальное сочетание высокой местной активности и слабого системного действия) обусловлены его химической структурой, а именно наличием боковых цепей, соединенных эфирными связями со стероидным скелетом. Благодаря этому Адвантан обладает способностью быстро проникать через роговой слой кожи. Присутствие в коже эстераз, которые расщепляют эфирные связи, приводит к активации стероида в месте действия, т.е. Адвантан, как стероидный эфир, можно рассматривать в качестве **пролекарства**. Попадая в дерму, препарат под влиянием эстераз подвергается деэстификации по положению С-21 стероидной структуры с образованием метилпреднизолон-17-пропионата [20].

Затем происходит неэнзиматическое превращение 17-пропионата в промежуточное соединение 21-пропионат, которое гидролизуетсся с образованием свободного метилпреднизолон. Метилпреднизолон-17-пропионат по сравнению с метилпреднизолон ацепонатом и дексаметазоном сильнее связывается со стероидными внутриклеточными

рецепторами (соответственно в 2,4 и 1,4 раза). Важно подчеркнуть, что процесс биоактивации метилпреднизолона ацепоната в коже при воспалении происходит значительно быстрее, чем в нормальной коже. Благодаря этому имеет место отчетливое и длительное подавление воспалительных, аллергических и гиперпролиферативных реакций. Пролонгированная активная связь метилпреднизолона и его пропионатов с рецепторами кожи продлевает лечебный эффект, обеспечивая однократное применение препарата в сутки. Проникновение указанных стероидов из кожи в кровь незначительно, время полужизни в крови мало.

Как известно, для кортикостероидов существует специальный транспортный белок плазмы крови - транскортин. Так как стероидные гормоны только в свободной форме способны проявлять свою биологическую активность, прочное связывание транскортина с метилпреднизолоном и его пропионатами определяет практическое отсутствие системных побочных эффектов у препарата. Попадая в печень, метилпреднизолон и его производные конъюгируют с глюкуроновой кислотой, что также уменьшает риск развития их побочных эффектов.

Отсутствие способности у метилпреднизолона ацепоната влиять на циркадный ритм уровня эндогенного глюкокортикоида очень важно для педиатрической дерматологии, поскольку у детей более высокое отношение поверхности тела к его массе и у них, как правило, слабее, чем у взрослых, развита система метаболизма экзогенных стероидов [13].

Из всех существующих глюкокортикоидов Адвантан имеет самый низкий терапевтический индекс, то есть хорошее соотношение риска побочных эффектов и терапевтической эффективности [6].

В многочисленных экспериментальных работах показано, что действующее вещество Адвантана - негалогенизированный синтетический стероид метилпреднизолона ацепонат - обладает противовоспалительной, антиаллергической, атиэкссудативной и противоэрозивной активностью, по выраженности которой он превосходит преднизолон, гидрокортизон в 500 раз [20], дексаметазон и ряд других современных глюкокортикоидов, применяемых местно [4, 9, 10 - 12, 16 - 19]. Согласно данным Kecskes A. и соавт. [11], при сравнении противовоспалительной активности, местных и системных побочных эффектов метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) с мометазона фуроатом (Элоком),

кортикостероидным препаратом, показавшим хорошие результаты во многих клинических испытаниях, имеет место примерно одинаковая степень противовоспалительного действия (торможение образования эритемы после воздействия ультрафиолетового облучения у добровольцев) и сходное изменение уровня кортизола в плазме, но более сильная атрофия кожи, большая частота появлений телеангиэктазий и степень их тяжести после применения мометазона фуроата. Можно согласиться с мнением авторов, что причина более низкого атрофогенного действия метилпреднизолона ацепоната по сравнению с мометазона фуроатом заключается в специфической метаболической активации или инактивации этих глюкокортикоидов в коже, т.е. с наличием процессов биоактивации (они сильнее выражены в воспаленной коже) метилпреднизолона ацепоната, представляющего собой пролекарство.

Несмотря на минимальные побочные явления, согласно Европейской классификации [15], Адвантан относится к 3-й группе (препараты с выраженной активностью).

В клинике кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ под наблюдением находилось 38 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с атопическим дерматитом различной степени тяжести, получавших Адвантан мазь Шеринг АО (Германия). Выбор данного препарата проводился с учетом ожидаемого терапевтического эффекта и возможностью воздействия на некоторые звенья патогенеза атопического дерматита. Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от тяжести течения атопического дерматита.

В первую группу (легкое течение атопического дерматита) включены 11 пациентов, у которых индекс SCORAD находился в пределах от 0 до 20.

Вторую группу (среднетяжелое течение атопического дерматита) составили 17 больных, где индекс SCORAD был от 20 до 40.

Третью группу составили 7 больных с тяжелым течением атопического дерматита (индекс SCORAD 40-60 и более). Адвантан (0,1% мазь) применяли открытым способом, легко втирая в очаги поражения 1 раз в сутки, обычно во второй половине дня.

Длительность приема зависела от тяжести течения патологического кожного процесса и составляла у 11 пациентов (1 группа) с легким течением - 9 дней, со среднетяжелым течением у 17 пациентов (2-ая группа) - 9-14 дней и при тяжелом тече-

нии у 10 пациентов (3-я группа) - 21 день.

Все пациенты в группах наблюдения получали наружно только Адвантан (мазь), т.е. системная и местная терапия другими топическими стероидами не проводилась. Динамику клинических показателей регистрировали ежедневно.

Среднее значение индекса **SCORAD** у детей с тяжелым течением атопического дерматита (1 группа) составляло к началу лечения - 48,5, к 5-му дню - 31,9, а к 9-му дню - 21,2, при продолжении лечения у детей с особо тяжелым течением к 21 дню - 3,1.

Во второй группе среднее значение индекса **SCORAD** составляло 28,5 к началу лечения, к 5-му дню - 15,3, к 9-му дню значения - 10,7, а при продолжении лечения к 14-му дню - 2,8.

В третьей группе значение индекса **SCORAD** составляло к началу лечения - 15,4 и линейно снижалось к 9-му дню до 2,8.

В процессе лечения оценивалась динамика основных клинических симптомов атопического дерматита в группах наблюдения - (эритема, отек, папулы/ лихенификация, шелушение, зуд и сухость).

Зуд значительно уменьшался к 9-му дню и исчезал к 14-му дню при тяжелом течении, при легкой и средней тяжести течения атопического дерматита зуд исчезал к 3-5-му дню. Сухость кожных покровов у больных атопическим дерматитом, получавших Адвантан, исчезала: при тяжелом течении к 21-му дню, при среднетяжелом течении к 10-14-му дню, а при легком течении к 5-му дню регистрировали нормальную влажность кожных покровов. Отёки у пациентов с легким течением полностью исчезали к 5-му дню, а при среднетяжелом и тяжелом течении - к 9-му дню. Папулезная инфильтрация разрешалась при легком течении к 5-му дню, среднетяжелом - к 9-му дню и при тяжелом течении к 14-21-му дню. Эритема при легком течении заболевания исчезала к 3-4-му дню, при среднем течении - к 3-4 дню, при тяжелом - к 8-му дню. Шелушение исчезало при легком течении к 3-5-му дню. В остальных случаях применение Адвантана значительное уменьшение шелушения отмечали к 9-му дню, которое полностью исчезало к 10-12-му дню.

Применение Адвантана (метилпреднизолона ацепоната) характеризовалось максимальным уменьшением клинических симптомов атопического дерматита во всех группах наблюдения и пролонгированным положительным терапевтическим эффектом.

Побочных явлений после применения Адвантана (мазь) не выявлено. Переносимость препарата хорошая. Это свидетельствует о высокой эффективности и безопасности современного негалогенизированного топического стероида Адвантана (метилпреднизолона ацепоната) в лечении атопического дерматита у детей различных возрастных групп, начиная с 2 месяцев [13].

Полученные нами и литературные данные позволяют заключить, что широкое внедрение в практику детского дерматолога нового топического кортикостероида Адвантана (метилпреднизолона ацепоната) существенно расширяет возможности наружной терапии и значительно повышает её эффективность в лечении детей с атопическим дерматитом, особенно при упорном течении и неэффективности традиционных средств и поэтому может широко использоваться в детской дерматологии.

Литература

1. Гребенюк В.Н., Балаболкин И.И. // Педиатрия. - 1998. №5. - С. 88-94.
2. Гребенюк В.Н., Торопова Н.П., Кулагин В.И. // Российский съезд дерматологов и венерологов, 7-й. Казань. - 1996. - С. 4-5.
3. Зверькова Ф.А. // Болезни кожи детей раннего возраста. Санкт-Петербург. - 1994.
4. Рыжиков В. И., Гладыко В. В., Трубин А. Б. // Воен. Мед. Журн. — 1997. - №9. — С. 28—30.
5. Суворова К.Н. Антоньев А.А., Довжанский С.И., Писаренко М.Ф. / Атопический дерматит. Саратов: Изд-во Саратовского университета. - 1989. - С.168.
6. Шахтмейстер И. Я. // Новые лекарственные препараты в дерматологии. — М. - 1995. — С. 5—22.
7. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1998. - № 2. - С. 27-30.
8. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1999. - № 2. С. - 51-53.
9. Elsner P. // Akt. Dermatol. - 1995. - Vol. 21. - P. 3-6.
10. Giannotti B., Haneke E. // Eczema. — London. - 1995. — P. 74
11. Kecskes A., Heger-Mahn, Kuhlmann R. K., Lange L. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1993. — Vol. 29. — P. 576—580.
12. Kecskes A., Jabn P., Matthes Y. et al. // Am. Acad. Dermatol. - 1993. - Vol. 28 (Pt.1). - P. 789-792.
13. Kersch J.M., Porting H.C., Acta Bos J.D., Sillevius S. // European Acad. Dermatol. Venerol. - 1996. - Vol. 7. - P. 101-114.
14. Lippert U., Welker P., Kruger-Krasagakes S. et al // Skin Pharmacol. - 1996. - Vol.9. - P. 93-98.
15. Miller J.A., Munro D.D. // Drugs. - 1980. Vol. 19. - P. 119-134.
16. Mori M., Pimpinelli N., Giannotti B. // Drug Saf. - 1994. - Vol. 10. - P. 406-412.
17. Nilssen E.F., Henning C.G., Magnusson J.J. // Am Acad Dermatol. - 1992. - Vol.27. - P.29-34.
18. Rampini E. J. // Dermatol. Treat. — 1992. — №3. — Suppl 2. — P. 27—29
19. Tauber U. J. // Europ. Acad. Dermatol. - 1994. - Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 23—31.
20. Topert M., Olivari A., Opitz D. J. // Dermatol. Treat. - 1990. Vol.1. - P 5-9.

Материал для публикации предоставлен
Представительством Шеринг АО (Германия)
в Республике Беларусь
Адрес: г. Минск, пр-т Газеты «Правда» 11-Б,
тел. (017) 272-20-91, 272-98-19