

Клиническая эффективность различных лекарственных форм метилпреднизолона ацепоната в лечении хронических воспалительных заболеваний кожи у детей

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

Российский государственный медицинский университет, Москва

В статье представлены собственные клинические и терапевтические данные, касающиеся применения различных лекарственных форм метилпреднизолона ацепоната в лечении хронических воспалительных заболеваний кожи у детей. Показано, что метилпреднизолона ацепонат отвечает основным требованиям, предъявляемым к современным топическим глюкокортикостероидам – получение быстрого и выраженного терапевтического эффекта при минимуме побочных реакций.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кожи, дети, топические глюкокортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат, клиническая эффективность

Clinical efficacy of various medicinal forms of methylprednisolone aceponate in treatment of chronic inflammatory skin diseases in children

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

Russian State Medical University, Moscow

The authors present their own clinical and therapeutic findings concerning the use of various medicinal forms of methylprednisolone aceponate for treatment of chronic inflammatory skin diseases in children. It is demonstrated that methylprednisolone aceponate meets the basic requirements to modern topical glucocorticosteroids, namely, obtaining a fast and pronounced therapeutic effect with minimum side effects.

Key words: chronic inflammatory diseases of skin, children, topical glucocorticosteroids, methylprednisolone aceponate, clinical efficacy

Повышение эффективности наружной терапии является одной из актуальных задач детской дерматологии и требует дифференцированного подхода и рационального использования местных лекарственных средств и их различных форм с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса.

Местная терапия обязательно проводится с учетом стадии болезни, фазы воспаления и характера кожных проявлений. В раннем возрасте, особенно у грудных детей, вследствие высокой проницаемости кожных покровов традиционная наружная терапия включает в себя применение индифферентных паст, мазей, болтушек, содержащих противовоспалительные, кератолитические и кератопластиче-

ские средства. При отсутствии эффекта от их применения, а также при тяжелых формах хронических дерматозов возникает необходимость использования топических глюкокортикостероидов [1]. В настоящее время топические глюкокортикостероиды занимают лидирующие позиции, благодаря их более выраженному противовоспалительному, противоаллергическому, противозудному, и другим положительным свойствам по сравнению с традиционными средствами местной терапии.

Отношение к наружному использованию кортикостероидных препаратов при лечении хронических дерматозов у детей всегда было неоднозначным.

С одной стороны, применение галогенизированных, особенно фторированных кортикостероидных препаратов, нередко приводит к развитию нежелательных явлений, в частности, атрофии кожи и подкожножировой клетчатки, появлению телеангиэктазий, застойной гиперемии, стероидных акне, стрий и гипертрихоза, а нередко проявляется и системным действием. Перечисленные осложнения как раз и являются противопоказанием к широкому применению ряда кортикостероидных мазей в детской практике и приводят к воз-

Для корреспонденции:

Короткий Николай Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета и отделением дерматоаллергологии Российской детской клинической больницы

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (095) 434-4447

Статья поступила 05.01.2005 г., принята к печати 23.05.2005 г.

никновению «кортикофобии» как у врачей, так и у пациентов и их родителей.

С другой стороны, как показывает практика, применяемые в детской дерматологии топические стероиды высокоэффективны и нередко являются препаратами выбора для наружной терапии большинства дерматозов детского возраста.

В связи с этим, главной задачей ученых является максимальное снижение риска возникновения побочных реакций при применении топических глюкокортикостероидов при одновременном повышении их терапевтической эффективности.

Кортикостероиды оказывают многостороннее воздействие на патологический процесс в коже, ее морфофункциональное состояние и организм в целом. Их противовоспалительное действие обусловлено, главным образом, ингибированием выработки и/или высвобождения основных факторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов 1, 2, 3 и 6, компонентов комплемента, гистамина, фактора некроза опухоли альфа) [2, 3]. При этом кортикостероидные препараты тормозят иммунные процессы и задерживают пролиферацию фибробластов, клеток эпидермиса и синтез коллагена, что приводит к атрофии кожи. Кроме того, они снижают уровень растворимого и нерастворимого коллагена и гликозамингликановых фракций, воздействуя на кератиноциты и фибробласты [4].

Идеальный топический глюкокортикостероидный препарат должен обладать сильным противовоспалительным эффектом, низкой системной биодоступностью, быстрым началом действия и минимальными местными побочными реакциями. Этим требованиям в полной мере соответствует хорошо изученный в клинических условиях препарат метилпреднизолона ацепонат (Адвантан, Шеринг АГ, Германия).

Оптимальное сочетание высокой местной активности и слабого системного действия удалось получить путем включения эфирных боковых цепей (а не галогенов) в структуру метилпреднизолона. Являясь диэфиром, Адвантан характеризуется высокой липофильностью, что позволяет ему легко проникать через роговой слой кожи. Попадая в дерму, препарат, под влиянием содержащихся там эстераз, подвергается диэстерификации по положению С-21 стероидной структуры с образованием метилпреднизолон-17-пропионата [3]. Затем происходит неэнзиматическое превращение 17-пропионата в промежуточное соединение 21-пропионат, гидролизующее с образованием свободного метилпреднизолона. Метилпреднизолон-17-пропионат (по сравнению с метилпреднизолона ацепонатом и дексаметазоном) сильнее связывается со стероидными внутриклеточными рецепторами (соответственно в 2,4 и 1,4 раза). Важно подчеркнуть, что процесс биоактивации метилпреднизолона ацепоната 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 возможность однократного применения препарата в сутки. Возникновение указанных стероидов из кожи в кровь незначительно, время их полужизни в крови коротко.

Как известно, в плазме крови существует специальный транспортный белок переносящий кортикостероиды – транс-

кортин. 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 реакций. Попадая в печень, метилпреднизолон и его производные конъюгируют с глюкуроновой кислотой, что также уменьшает риск развития нежелательных эффектов [5].

У метилпреднизолона ацепоната отсутствие способности влиять на циркадный ритм уровня эндогенного глюкокортикоида очень важно для педиатрической дерматологии, так как у детей более велико отношение поверхности тела к его массе и, как правило, слабее, чем у взрослых, развита система метаболизма экзогенных стероидов [5].

Таким образом, из всех существующих глюкокортикоидов метилпреднизолона ацепонат имеет оптимальное соотношение риска возникновения побочных реакций и терапевтической эффективности.

В многочисленных экспериментальных работах показано, что метилпреднизолона ацепонат обладает более выраженной противовоспалительной, антиаллергической, антиэкссудативной и противозудной активностью, по сравнению с другими современными глюкокортикоидами [1–3].

Указанные свойства Адвантана, как «пролекарства» позволяют наносить его 1 раз в день. Они объясняют также его незначительно выраженную способность вызывать атрофию кожи, при длительном применении практически полное отсутствие влияния на уровень эндогенного кортизола в плазме крови пациентов, хорошую переносимость.

Согласно Европейской классификации, метилпреднизолона ацепонат относится к группе препаратов с выраженной активностью, в то же время по безопасности, что особенно важно в детской дерматологии, приближается к гидрокортизону.

Еще одним из важных преимуществ Адвантана является то, что он выпускается в четырех лекарственных формах: эмульсия, крем, мазь и жирная мазь. Это позволяет использовать его в очагах поражения любой локализации и при любой остроте воспалительного процесса.

Противопоказаниями к применению топических глюкокортикостероидов являются: туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата, вирусные инфекции, розовый лишай, периоральный дерматит.

Все изложенное выше дало нам основание применить различные лекарственные формы Адвантана для наружного лечения пациентов с атопическим дерматитом ($n = 115$), детской экземой ($n = 32$), стропулюсом ($n = 17$), хронической крапивницей ($n = 12$) и вульгарным псориазом ($n = 6$). Лечение проводилось на фоне использования антигистаминных и седативных препаратов. Системная и местная терапия другими глюкокортикостероидами не применялась.

Адвантан-эмульсию мы использовали при островоспалительном кожном процессе, в том числе при образовании везикул и мокнутии, крем – при острых и подострых воспалительных явлениях, нередко протекающих на фоне сухости кожи. Мазь и жирную мазь Адвантан – применяли при хроническом воспалении с выраженной инфильтрацией и лихенизацией. Препарат наносили 1 раз в сут, в утренние часы, и в зависимости от степени тяжести заболевания применяли в течение 7–21 дней.

Таблица 1. Распределение больных атопическим дерматитом по группам в зависимости от значения коэффициента SCORAD (кS) (n = 115)

Группы больных	Степень тяжести заболевания (кS)	Среднее значение (кS)	Число больных
I	легкая/ 0–20	17,4	29
II	средняя/ 20–40	32,5	40
III	тяжелая/ > 40	54,7	46
Итого			115

Как уже было сказано, под нашим наблюдением находилось 115 детей с атопическим дерматитом, в возрасте от 2 до 15 лет и с длительностью заболевания от 1 года 8 мес до 14 лет. Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и оценки результатов проводимой терапии у них использовался коэффициент SCORAD (кS) [6, 7]. Последний объединяет площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и/или нарушение сна) симптомов.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, без эффекта, ухудшение и отражали в виде графика изменения значения SCORAD во времени на 7, 14 и 21 день от начала исследования.

В соответствии с полученными значениями кS мы разделили всех детей с атопическим дерматитом (n = 115) на 3 группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 1).

Как следует из таблицы, большинство больных атопическим дерматитом представлено в группах со средним и тяжелым течением заболевания. Это обусловлено тем, что в отделение дерматоллергологии Российской детской клинической больницы, в основном, поступают только «тяжелые» дети из всех регионов Российской Федерации, в состоянии резко выраженного обострения кожного процесса, когда необходима адекватная, местная противовоспалительная терапия.

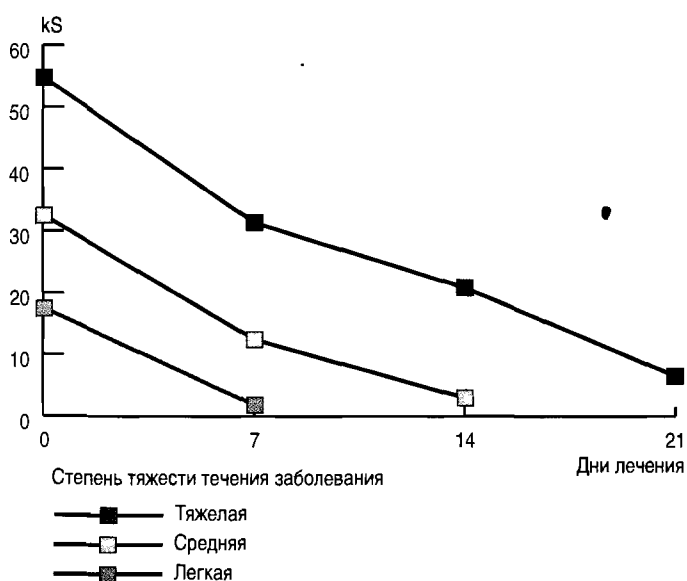


Рис. 1. Динамика коэффициента SCORAD (кS) у детей, страдающих атопическим дерматитом в процессе применения Адвантана (n = 115).

В процессе лечения Адвантаном среднее значение кS у детей с тяжелым течением атопического дерматита (n = 46) составлявшее к началу лечения – 54,7, к 7-му дню соответствовало – 31,4, к 14-му дню – 20,8, и к 21-му дню снижалось до 6,5 (рис. 1).

У больных со среднетяжелым течением (n = 40) среднее значение кS к началу лечения, составляло 32,5, к 7-му дню – 12,4, и к 14-му дню – 2,9.

У пациентов с легким течением атопического дерматита (n = 29) отмечалось уменьшение кS с 17,4 до 1,8 к 7-му дню терапии.

В процессе использования Адвантана у всех пациентов оценивали также динамику основных клинических симптомов атопического дерматита – (эритема, отек, папулы/лихенификация, шелушение, зуд и сухость и других оценочных критериев).

У большинства больных зуд при тяжелом течении атопического дерматита значительно уменьшался к 7-му дню и исчезал к 11–15 дню лечения. При легкой и средней степени тяжести течения заболевания уменьшение или исчезновение зуда происходило соответственно на 3 или 5-ый день. Сухость кожных покровов ликвидировалась или при тяжелом течении уменьшалась к 17 дню, при среднетяжелом – к 10-му дню от начала лечения. При легком течении атопического дерматита на 7-ой день терапии у 24 из 29 больных регистрировали нормальную влажность кожных покровов. Отек кожи у пациентов с легким течением болезни полностью исчезал на 3-й день, со среднетяжелым на 5-й, а с тяжелым – на 7 день применения Адвантана. Папулезная инфильтрация разрешалась при легком течении атопического дерматита к 5-му дню, при среднетяжелом – к 12-му дню и при тяжелом к 16–21-му дню. Эритема при легком течении заболевания исчезала или значительно уменьшалась к 3-му дню, при среднем течении – к 5 дню, при тяжелом – к 9–10-му дню. Шелушение ликвидировалось при легком течении атопического дерматита к 5–7-му дню от начала терапии. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни значительное уменьшение шелушения на фоне применения Адвантана отмечали к 10-му дню, полное исчезновение к 15–17 дню.

Применение Адвантана в различных лекарственных формах оказалось безопасным и высокоэффективным также у 32 пациентов с детской экземой, у 17 со строфулюсом, у 12 с хронической крапивницей и у 6 больных с вульгарным псориазом.

Результаты оценки клинической эффективности использования различных форм Адвантана (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь) у детей с хроническими воспалительными заболеваниями кожи представлены в сводной таблице (табл. 2).

Обобщая результаты применения препарата Адвантан в терапии больных с различными хроническими воспалительными заболеваниями кожи, мы констатировали клиническую ремиссию у 46 (25,2%) детей, значительное улучшение у 66 (36,3%) человек, улучшение у 70 (38,5%) пациентов. Случаев отсутствия эффекта или ухудшения кожного процесса у наблюдаемых нами пациентов не было.

Таким образом, Адвантан отвечает основным требованиям, предъявляемым к современным топическим стероидам – получение быстрого и выраженного терапевтического эф-

Таблица 2. Оценка клинической эффективности применения Адвантана в терапии детей с хроническими дерматозами

Результаты лечения	Нозологические формы					Всего детей
	Атопический дерматит (n = 115)	Экзема (n = 32)	Строфулюс (n = 17)	Хроническая крапивница (n = 12)	Вульгарный псориаз (n = 6)	
Клиническая ремиссия	24	14	5	2	1	46
Значительное улучшение	40	8	7	8	3	66
Улучшение	51	10	5	2	2	70
Без эффекта	–	–	–	–	–	–
Ухудшение	–	–	–	–	–	–
Всего детей	115	32	17	12	6	182

фекта при минимуме побочных реакций, а благодаря наличию нескольких лекарственных форм (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь) препарат может с успехом применяться при любых стадиях воспалительного процесса в коже.

Литература

1. Короткий Н.Г., Таганов А.В. Применение стероида Адвантана (метилпреднизолон ацепоната) при лечении аллергодерматозов у детей. Вестник дерматологии и венерологии 2000; (3): 61–3.
2. Короткий Н.Г., Таганов А.В. Атопический дерматит у детей: принципы наружной терапии. Пособие для педиатра. Серия: аллергические болезни. М., 51.
3. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А., Стрельчук О.Г. Изменение индекса SCORAD у детей страдающих атопическим дерматитом, получавших Адвантан в качестве монотерапии. Материалы региональной научно-практической конференции к 40-летию кафедры дерматовенерологии ВГМУ и 10-летию МУП «Врачебная косметологическая лечебница». Владивосток, 2001; 28–32.
4. Miller J.A., Munro D.D. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1980; 119–34.
5. Kecskes A., Jahn P., Matthes H., Kuhlmann R.K., Lange L. Systemic effects of topically applied methylprednisolone aceponate in healthy volunteers. Am Acad Dermatol 1993; 28(Pt.1): 789–92.
6. Kecskes A., Heger-Mahn., Kuhlmann R.K., Lange L. Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone fuorate applied as ointments with equal antiinflammatory activity. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 576–80.
7. Bos J.D., Smitt J.H. Atopic Dermatitis. J Eur Derm Venerol 1996; 7(2): 101–14.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Топические кортикостероиды при атопическом дерматите – клинические и экономические преимущества однократного применения перед более частым

В настоящее время топические кортикостероиды остаются основными препаратами для лечения атопического дерматита. Тем не менее, имеются разногласия, касающиеся клинических и экономических преимуществ кратности их применения. Целью проведенного анализа явилась сравнительная оценка клинической и экономической эффективности однократного и более частого применения одинаковых по силе действия топических кортикостероидов. Для этого были проведены систематический обзор литературы по данной проблеме и анализ минимизации затрат.

По этой проблеме имеется очень небольшое количество исследований, поэтому обзор литературы был сделан на основании одного предыдущего систематического обзора и 10 рандомизированных контролируемых исследований. Публикаций, посвященных сравнению экономических аспектов лечения, обнаружено не было. Все рандомизированные контролируемые исследования были посвящены оценке эффективности сильных топических кортикостероидов; исследований эффективности слабых кортикостероидов, отвечающих требованиям доказательной медицины, найдено не было.

Отмечалась большая гетерогенность методов исследований, поэтому авторы обзора оценивали результаты по следующим параметрам: 1. положительный ответ на терапию или 50% улучшение; 2. полное исчезновение или достижение контроля над симптомами атопического дерматита.

Результаты анализа не показали значительных различий клинической эффективности между однократным и более частым нанесением кортикостероидов. Имеющиеся данные по применению сильных и средней силы топических кортикостероидов не позволяют отдать предпочтение однократному или более частому использованию топических кортикостероидов, однако некоторые преимущества более частого использования кортикостероидов были все же выявлены. В одном рандомизированном контролируемом исследовании эффективности очень сильного топического стероида наилучшая клиническая эффективность была показана при применении 3 раза в сутки, но при оценке минимального положительного ответа на проводимую терапию разницы числа положительного ответа. При применении подхода минимизации расходов для оценки экономической эффективности мы использовали те же параметры, что и для оценки клинической эффективности; при этом мы оценивали наименее дорогой вариант лечения. Анализ минимизации затрат был затруднителен в связи с большими колебаниями в ценах на препараты. Тем не менее, решающим фактором при оценке стоимости лечения все-таки в конечном итоге оказалась частота применения препарата.

Таким образом, систематический обзор не выявил четких различий между однократным и более частым нанесением топических кортикостероидов. Авторы рекомендуют врачам по возможности назначать топические кортикостероиды для лечения атопического дерматита 1 раз в сутки.

Источник: Green C., Colquitt J.L., Kirby J., Davidson P. Br J Dermatol. 2005; 152(1): 130–41.