

Ю.Г. Левина<sup>1,2</sup>, А.А. Алексеева<sup>1,2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1,2</sup>, А.Ю. Томилова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Особенности наружной терапии атопического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната

### Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания ФГБНУ «НЦЗД», доцент кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: levina@nczd.ru

Статья поступила: 16.04.2014 г., принята к печати: 17.09.2014 г.

Статья посвящена проблемам наружной терапии атопического дерматита у детей. Атопический дерматит — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, которое чаще всего служит первым проявлением атопического марша. Своевременная и адекватная патогенетическая наружная терапия этого заболевания с применением местных глюкокортикостероидов (МГКС) позволяет быстро и эффективно купировать симптомы заболевания, которыми проявляется аллергическое воспаление в коже. Стероидофобия, распространенная среди родителей пациентов, снижает приверженность терапии МГКС. Авторами статьи проведен анализ результатов оригинальных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности МГКС; представлены общие рекомендации по применению МГКС у детей с учетом морфофункциональных особенностей детской кожи; дана клинико-фармакологическая характеристика МГКС с наиболее благоприятным терапевтическим индексом метилпреднизолона ацепоната 0,1%. Метилпреднизолона ацепонат, представленный в 4 лекарственных формах, является оптимальным терапевтическим выбором при лечении атопического дерматита у детей с 4 мес.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дети, лечение, местные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность, метилпреднизолона ацепонат.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (5): 52–58)

### ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпаний и стадийностью, возникающее, как правило, в раннем

детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям. В структуре аллергических болезней АтД считается самым ранним и самым частым проявлением атопии и обнаруживается у 80–85% детей младшего возраста с аллергией [1–4].

Y.G. Levina<sup>1,2</sup>, A.A. Alexeyeva<sup>1,2</sup>, E.A. Vishnyova<sup>1</sup>, K.E. Efendiyeva<sup>1,2</sup>, A.Y. Tomilova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Peculiarities of External Therapy of Atopic Dermatitis in Children: Role of Methylprednisolone Aceponate

The article is dedicated to the issues of external therapy of atopic dermatitis in children. Atopic dermatitis is a chronic allergic inflammatory skin disease; in most cases, it is the first manifestation of atopic march. Timely and adequate pathogenetic external therapy of this disease using topical glucocorticosteroids (TGCSs) helps to quickly and effectively terminate symptoms of the disease and allergic inflammation of the skin. Steroid phobia, which is prevalent among parents of the patients, reduced adherence to the TGCS therapy. The authors analyzed results of the original studies of effectiveness and safety of TGCSs, present general recommendations on TGCS use in children with due regard to morphofunctional peculiarities of children's skin and clinical pharmacological description of the TGCSs featuring the most favorable therapeutic index of 0.1% methylprednisolone aceponate. Methylprednisolone aceponate available in 4 pharmaceutical forms is the optimal drug of choice for atopic dermatitis in children over 4 months of age.

**Key words:** atopic dermatitis, children, treatment, topical glucocorticosteroids, effectiveness, safety, methylprednisolone aceponate.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (5): 52–58)

Атопический дерматит является первым проявлением атопического марша и значимым фактором риска развития бронхиальной астмы у детей, поскольку эпикутанная сенсибилизация, формирующаяся при АтД, сопровождается не только локальным воспалением кожи, но и системным иммунным ответом с вовлечением в процесс различных отделов респираторного тракта [1–4].

Учитывая хроническое рецидивирующее течение атопического дерматита с обострениями и ремиссиями заболевания, присутствие хронического аллергического воспаления в коже, возникает необходимость в длительной терапии, направленной на уменьшение симптомов, поддержание контроля над заболеванием, предупреждение дальнейшего прогрессирования атопического марша.

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

### Местные глюкокортикостероиды

Обязательной и важной частью комплексного лечения АтД служит наружная терапия, целью которой является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей. Основные цели лечения атопического дерматита следующие: уменьшение клинических проявлений заболевания, снижение частоты обострений, повышение качества жизни больных и предотвращение инфекционных осложнений [1, 3, 4].

Местные глюкокортикостероиды (МГКС) применяются в терапии атопического дерматита уже более 50 лет и являются «золотым стандартом» лечения этого заболевания. В 1952 г. M. B. Suizeberger и V. H. Witten впервые сообщили об успешном опыте наружного лечения кожного дерматоза ацетатом гидрокортизона [5, 6]. Применение топических стероидов первого поколения, в сравнении с новыми местными глюкокортикостероидами, часто было связано с высоким риском развития побочных эффектов, включая системные, из-за возможности их проникновения в системный кровоток. МГКС обладают комплексным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом. Они подавляют продукцию и высвобождение таких факторов, как цитокины, простагландины и лейкотриены, которые участвуют в аллергическом воспалении. Кроме того, местные глюкокортикостероиды обладают сосудосуживающим действием, уменьшают внутриклеточный отек и тканевую инфильтрацию [7].

Без сомнения, в настоящее время МГКС для лечения АтД у детей остаются наиболее доступным и эффективным средством: при их правильном использовании можно контролировать симптомы заболевания и улучшать качество жизни пациентов и их родителей. Однако, у 70–80% родителей детей с АтД, а иногда и у педиатров возникает стериоидофобия, связанная с боязнью побочных эффектов от МГКС, что часто становится причиной низкой приверженности терапии. Так, около 25% родителей отмечают, что не использовали назначенные МГКС из-за беспокойства о возникновении побочных эффектов.

Несмотря на то, что МГКС применяют в клинической практике уже более 50 лет, до сих пор недостаточно даны относительно их влияния на толщину кожи, супрессию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и возникновение других побочных эффектов при длительном (более чем несколько недель) сроке использования [8]. В то же время известно, что применение МГКС может сопровождаться такими местными побочными эффектами, как распространение сопутствующей инфекции, истончение кожи, стрии, акне, легкая депигментация кожи. Для того чтобы минимизировать возможные побочные эффекты, необходимо использовать менее сильные МГКС для контроля заболевания.

### Классификация МГКС

Современные топические кортикостероиды классифицируются как по силе воздействия (выделены четыре класса), так и по содержанию в молекуле кортикостероида атома фтора (фторированные и нефторированные). В зависимости от способности МГКС связываться с цитозольными рецепторами, блокировать активность фосфолипазы А2 и уменьшать образование медиаторов воспаления, а также с учетом концентрации действующего вещества МГКС по силе действия принято делить на классы активности (в Европе выделяют I–IV классы), объединенные в 4 группы (табл. 1) [3, 4]:

- очень сильные (класс IV);
- сильные (класс III);
- средние (класс II);
- слабые (класс I).

### Показания и противопоказания

Противопоказаниями к назначению МГКС являются индивидуальная гиперчувствительность к отдельным компонентам препарата, туберкулез кожи; вирусные,

Таблица 1. Классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности (Miller, Munro, 1980, с дополнениями)

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
IV (очень сильные)	Клобетазол (код АТХ D07AD01) 0,05% крем, мазь
III (сильные)	Бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, код АТХ D07AC01) 0,1% крем и мазь; 0,05% крем и мазь Гидрокортизон (гидрокортизона бутират, код АТХ D07BB04, D07AB02) 0,1% мазь, крем, эмульсия, раствор Метилпреднизолон ацепонат (код АТХ D07AC14) 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия Мометазон (мометазона фураат, код АТХ D07AC13) 0,1% мазь, крем, раствор Триамцинолон ацетонид (код АТХ D07AB09) 0,1% мазь Флуоцинолон ацетонид (код АТХ D07AC04) 0,025% мазь, крем, гель, линимент Флутиказон (флутиказона пропионат, код АТХ D07AC17) 0,005% мазь и 0,05% крем
II (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат, код АТХ D07AB10) 0,05% мазь, крем
I (слабые)	Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат, код АТХ D07AA02) 0,5%; 1% мазь Преднизолон (код АТХ D07AA03) 0,5% мазь

бактериальные, грибковые инфекции; акне, розацеа, беременность, период лактации, опухоли кожи.

Общие рекомендации по использованию МГКС у детей следующие.

- При тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с МГКС III класса; для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шея, складки) рекомендуется использовать ингибиторы кальциневрина или МГКС I класса.
- Для рутинного применения при локализации поражений на туловище и конечностях рекомендуются МГКС I или II класса.
- Не следует применять МГКС IV класса у детей до 14 лет [3, 4].

### Правила и способы применения

Для повышения эффективности и улучшения приверженности терапии должны проводиться обучающие программы для пациентов. Пациенты и их родители должны быть проинформированы об определенных правилах применения МГКС: например, препарат наносится только на те участки кожи, на которых обострение атопического дерматита отмечалось в течение последних 48 ч или на активные очаги поражения [8]. Существуют некоторые сложности с определением необходимого количества крема или мази МГКС, которое должно наноситься на кожу. Использование слишком маленького количества препарата может привести к снижению его эффективности, а интенсивное применение — к возникновению нежелательных местных побочных эффектов. Для того чтобы определить оптимальное количество препарата, которое необходимо нанести на кожу ребенка с признаками аллергического воспаления, необходимо использовать правило фаланги пальца (finger tip unit, FTU, — единица, равная кончику пальца) (рис. 1).

Крем или мазь выдавливают из тюбика на концевую фалангу указательного пальца. Количество необходимых единиц FTU зависит от возраста ребенка и области тела, где локализуются проявления атопического дерматита [9] (табл. 2).

Кратность нанесения МГКС определяется особенностями фармакокинетики стероида: так, например, метилпреднизолона ацепонат и мометазона фуоат следует применять 1 раз в сут, флутиказон — 1–2 раза в сут, бета-метазон, преднизолон и гидрокортизона-17-бутират —

**Рис. 1.** Единица дозирования местных глюкокортикостероидов — FTU



Примечание. FTU (finger tip unit) — единица, равная кончику пальца.

1–3 раза в сут, гидрокортизон — 2–3 раза в сут. Назначение коротких курсов (3 дня) сильнодействующих МГКС у детей столь же эффективно, как и длительное применение (7 дней) слабых МГКС<sup>A1</sup>. Не рекомендуется разведение официальных топических МГКС индифферентными мазями при наружной терапии АД, поскольку состав образуемой смеси не гарантирует отсутствия побочных эффектов, что доказано данными рандомизированных контролируемых исследований<sup>C</sup>, но ее использование сопровождается значимым снижением терапевтической эффективности местных МГКС. При существенном уменьшении интенсивности клинических проявлений болезни МГКС можно применять интермиттирующим курсом (обычно 2 раза в нед) в сочетании с питательными средствами для поддержания ремиссии болезни, но лишь в том случае, если длительная терапия МГКС оправдана волнообразным течением болезни<sup>A</sup>. Следует учитывать, что длительная интермиттирующая терапия МГКС нежелательна в свете риска увеличения частоты побочных лекарственных реакций. Применение местных комбинированных препаратов ГКС и антибиотиков не имеет преимуществ перед МГКС<sup>A</sup> (при отсутствии инфекционного осложнения) [3, 4].

До настоящего времени ведутся дискуссии относительно очередности нанесения МГКС и эмолентов. Клинические рекомендации по терапии эмолентами, опубликованные Международной сестринской группой по уходу за кожей (International Skin Care Nursing Group, ISNG), свидетельствуют о том, что эмоленты должны впитаться до нанесения топических стероидов (кожа должна быть увлажненная). По данным клинического исследования, на основе которого выработаны эти рекомендации, хорошо увлажненная кожа требует меньшего количества кортикостероида (кортикостероидсберегающий эффект), а нанесение гормона противовоспалительного действия непосредственно перед эмолентом может привести к разведению продукта и распределению стероида в зоны, не требующие лечения [10].

### Эффективность и безопасность МГКС

Оценка соотношения уровня польза–риск (терапевтический индекс) для МГКС при лечении детей является предпочтительной в этой популяции. Более высокое отношение площади кожи к массе тела у пациентов раннего возраста приводит к быстрому всасыванию любых лекарственных средств, применяемых для наружной терапии; метаболизм лекарственного средства происходит у детей медленнее, чем у взрослых, и системные эффекты кортикостероидов могут быть более выражены (в частности, снижение уровня кортизола в сыворотке крови через подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы). Детская кожа находится в постоянном анатомо-физиологическом развитии. Быстрая физиологическая смена слоев эпидермиса, а также рыхлость расположения ороговевающих клеток у детей объясняются тем, что процесс митотического деления совершается интенсивно не только в базальном, но и в шиловидном и зернистых слоях [7, 11]. Чем моложе ребенок, тем тоньше у него кожа, и тем более она чувствительна к внешним воздействиям. Этому способствует несовершенство и лабильность иммунных процессов в детском организме, а также наличие в дерме большого количества тучных клеток. Последние играют важную роль в аллергической реакции немедленного типа, выделяя при распаде биологически

<sup>1</sup> A–C — степень убедительности, используемая в доказательной медицине.

**Таблица 2.** Дозирование местных глюкокортикостероидов (МГКС) для различных частей тела в зависимости от возраста

Площадь кожной поверхности	FTU, доза, ед.	МГКС, доза, г
<b>Возраст ребенка</b>		
<b>4–12 мес</b>		
Лицо + шея	1	0,5
Вся рука + кисть	1	0,5
Передняя поверхность грудной клетки + живот	1	0,5
Спина + ягодицы	1,5	0,75
Вся нога + ступня	1,5	0,75
<b>1–2 года</b>		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	1,5	0,75
Передняя поверхность грудной клетки + живот	2	1
Спина + ягодицы	3	1,5
Вся нога + ступня	2	1
<b>3–5 лет</b>		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	2	1
Передняя поверхность грудной клетки + живот	3	1,5
Спина + ягодицы	3,5	2
Вся нога + ступня	3	1,5
<b>6–10 лет</b>		
Лицо + шея	2	1
Вся рука + кисть	2,5	1,25
Передняя поверхность грудной клетки + живот	3,5	1,75
Спина + ягодицы	5	2,5
Вся нога + ступня	4,5	2,25
<b>Старше 11 лет</b>		
Лицо + шея	2,5	1,25
Вся рука + кисть	4	2
Передняя поверхность грудной клетки + живот	7	3,5
Спина + ягодицы	7	3,5
Вся нога + ступня	8	4

Примечание. FTU (finger tip unit) — единица, равная кончику пальца.

активные вещества (гистамин, гепарин, гиалуронидазы, протеазы и др.), способствующие повышению проницаемости сосудистых стенок и тканей.

В отличие от взрослых у детей в дерме преобладают соединительнотканые клетки (гистиоциты, фибробласты, мастоциты, меланобласты), а коллагеновые и эластичные волокна недоразвиты. При этом на фоне обильной васкуляризации кожи стенки сосудов имеют лишь один слой эндотелиальных клеток. Это определяет интенсивность пенетрации через кожу и поступления в организм лекарственных веществ, применяемых наружно [11].

#### Метилпреднизолона ацепонат

Модификация структуры МГКС III класса привела к тому, что их высокая сила действия не связана с повышением риска побочных эффектов, и они имеют высокий терапевтический индекс. Одним из МГКС III класса явля-

ется метилпреднизолона ацепонат 0,1% (Адвантан, Bayer Schering Pharma AG, Германия), продемонстрировавший высокую эффективность и хорошую переносимость у младенцев и детей. Из всех существующих МГКС, по данным Немецкого общества дерматологов, метилпреднизолона ацепонат имеет самый высокий терапевтический индекс, то есть хорошее соотношение риска побочных эффектов и терапевтической эффективности [12, 13] (табл. 3).

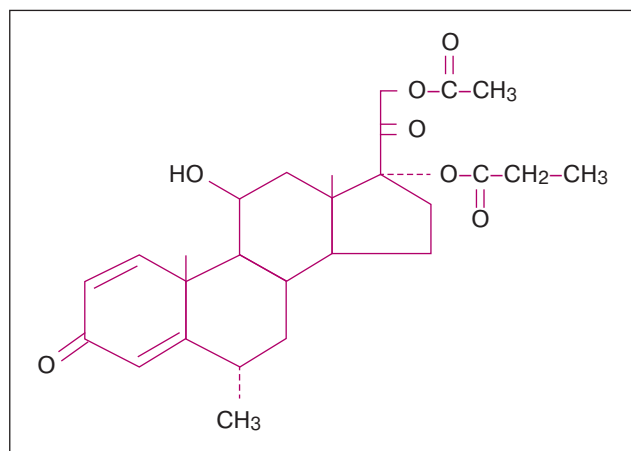
Метилпреднизолона ацепонат — это негалогенизированный диэстер 6 $\alpha$ -метилпреднизолона. Введение метильной группы в положение C6 обуславливает высокую активность метилпреднизолона ацепоната. Отсутствие фтора и хлора в положениях C6, C9 или C12, типичных для большинства сильных МГКС, дает возможность свести к минимуму местные и системные побочные эффекты. Двойная эстерификация (в положениях C17 и C21) обеспечивает оптимальную липофильность

**Таблица 3.** Классификация топических глюкокортикоидов по соотношению эффективность/безопасность

Топические глюкокортикоиды	Противовоспалительная активность	Риск развития атрофии	Терапевтический индекс
Идеальный глюкокортикоид	4	1	4
Метилпреднизолон ацетонат	3	1	3
Мометазон фуроат	3	2	1,5
Клобетазол пропионат	4	4	1
Бетаметазон дипропионат	3	3	1

*Примечание.* Противовоспалительная активность: 1 — слабая, 2 — средняя, 3 — сильная, 4 — очень сильная. Атрофогенность: 1 — низкая, 2 — средняя, 3 — высокая, 4 — очень высокая.

**Рис. 2.** Химическая структура метилпреднизолон ацетоната



молекулы, быстрое проникновение через эпидермис и высокую концентрацию в дерме [12, 14–17] (рис. 2).

Атрофогенный потенциал, определяемый истончением кожи и возникновением телеангиоэктазий, у исследуемого препарата ниже или сравним с другими представителями III класса, такими как бетаметазон валерат 0,1% и мометазон фуроат 0,1%. Тем не менее у некоторых здоровых волонтеров, применявших 30 г 0,1% мази метилпреднизолон ацетонат в течение 5 дней под окклюзионную повязку, отмечалось снижение уровня кортизола в плазме крови. Снижения гипофизарно-надпочечниковой функции у пациентов с различными дерматозами, получавших метилпреднизолон ацетонат, не отмечалось даже после 4-месячной терапии [17]. Отсутствие способности у метилпреднизолон ацетоната влиять на циркадный ритм уровня эндогенного глюкокортикоида чрезвычайно важно в педиатрической практике [12]. Так, в клинических исследованиях при лечении экземы у детей (0,1% мазь ежедневно наносилась на 5–20% поверхности

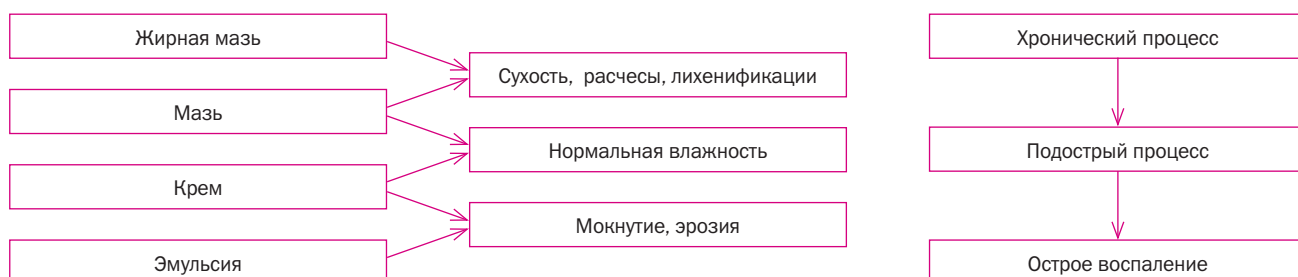
тела) в течение 7 дней не обнаружено ингибирования функции системы гипофиз–надпочечники, хотя имели место выраженные терапевтические эффекты [18].

В результате метаболизма из метилпреднизолон ацетоната в коже образуется активный метаболит — 6 $\alpha$ -метилпреднизолон-17-пропионат, который связывается с глюкокортикоидными рецепторами внутри клетки, что в свою очередь стимулирует ряд биологических процессов, одним из которых является образование макрокортина. Последний тормозит высвобождение арахидоновой кислоты и снижает выработку маркеров воспаления, таких как простагландины и лейкотриены. Попадая в кровотока в минимальных концентрациях (0,27–2,5%) метилпреднизолон ацетонат быстро и полностью связывается с глюкуроновой кислотой и инактивируется в печени [14].

Особенно важным для педиатрической практики является то, что метилпреднизолон ацетонат разрешен к применению у детей уже с 4-месячного возраста. Благодаря депонированию в эпидермисе и средству к ГКС-рецепторам клеток кожи, препарат может использоваться 1 раз в день: наноситься на участок воспаления тонким слоем. Длительность применения у детей не должна превышать 4 нед. Адвантан выпускается в 4 формах: крем, мазь, жирная мазь и эмульсия, что в сочетании с его высоким терапевтическим индексом удовлетворяет потребностям маленьких пациентов и их родителей. Выбор лекарственной формы осуществляется в зависимости от стадии и проявлений атопического дерматита (рис. 3) [14].

**Эмульсии** легко наносятся, особенно на поврежденную кожу; обладают подсушивающим и охлаждающим свойством, что усиливает противовоспалительный и противоаллергический эффект основного действующего вещества — кортикостероида. Эмульсия метилпреднизолон ацетоната 0,1% обладает указанными свойствами, а также оказывает дезинфицирующий (обеспечивает полиоксиэтиленстеариловые спирты) и дер-

**Рис. 3.** Лекарственные формы метилпреднизолон ацетоната



**Таблица 4.** Содержание воды в лекарственных формах метилпреднизолона ацепоната (%)

Эмульсия (67,5)	Крем (60)	Мазь (30)	Жирная мазь (0)
Острое воспаление с мокнутием	Острое/подострое воспаление без мокнутия	Подострое/хроническое воспаление	Длительное хроническое воспаление

матопротективный (обусловлен наличием в основе глицерола) эффект [19]. Эмульсию метилпреднизолона ацепоната 0,1%, благодаря входящему в основу софтизану (способствует восстановлению гидролипидной мантии кожи), можно использовать до полного излечения при обострении атопического дерматита, сопровождающегося нарушением целостности кожного покрова [20].

При остром воспалении обосновано применение топических кортикостероидов в виде крема. **Крем** метилпреднизолона ацепонат 0,1% обладает выраженным противовоспалительным действием, которое, так же как и в эмульсии, потенцируется благодаря особенностям состава основы: цетостеариловый спирт способствует синтезу жиров клеточных мембран, децилолеат улучшает текстуру и пластичность препарата, смягчая поверхность кожи.

При хроническом воспалении, когда необходимы дополнительное смягчение и увлажнение сухой кожи, требуются мазевые лекарственные формы топических кортикостероидов. **Мазь** метилпреднизолона 0,1% обеспечивает быстрый эффект, а также смягчающее, защитное и ранозаживляющее действие за счет жидкого парафина и белого пчелиного воска [21–23]. Длительное хроническое воспаление, сопровождающееся выраженным гиперкератозом, инфильтрацией, лихенизацией, требует применения топического кортикостероида, обладающего окклюзионными свойствами. Метилпреднизолона ацепонат 0,1% способствует быстрому сокращению воспаления, а безводная основа **жирной мази** смягчает кожу и восстанавливает естественный уровень увлажненности благодаря касторовому гидрогенизированному маслу, а с помощью микрокристаллического воска создает на коже прочную защитную пленку [24].

Эффективность местных глюкокортикостероидных препаратов зависит от скорости их проникновения в эпидермис и дерму. Увеличению проницаемости кожных покровов для МГКС способствует увлажнение кожи, увеличение концентрации препарата и уровень его липофильности. Чем выше данный уровень, тем большая концентрация создается в клетках кожи и меньшая — в крови. Наиболее оптимальная величина липофильности стероидов (коэффициент распределения октанол/вода), обеспечивающая их быстрое проникновение через биомембраны, лежит в области значений от 2000 до 3000. Например, у метилпреднизолона ацепоната этот коэффициент около 2500, а у гидрокортизона бутирата (Локоид) — 160 [25, 26]. При снижении содержания воды в лекарственной форме увеличивается скорость его проникновения через эпидермис (табл. 4).

Многочисленные международные [17] и отечественные [11, 27] клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата у детей. Сравнительные исследования показали, что топический метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь или жирная мазь были так же эффективны, как бетаметазона валерат 0,1%, гидрокортизона бутират 0,1% в аналогичных формах выпуска. Около 90% детей, получавших метилпреднизолона ацепонат, достигли ремиссии или значительного улучшения симптомов

уже через 1–3 нед терапии, полная ремиссия отмечалась у 45–65% пациентов [17].

В рандомизированном двойном слепом исследовании T. Bieber и соавт. проводилась сравнительная оценка эффективности метилпреднизолона ацепоната и такролимуса у детей с тяжелым и очень тяжелым течением атопического дерматита. Исследование подтвердило, что метилпреднизолона ацепонат является препаратом первой линии в терапии детей с атопическим дерматитом. Пациенты ( $n = 265$ ) были рандомизированы в группу метилпреднизолона ацепоната ( $n = 129$ ) или такролимуса ( $n = 136$ ); 257 пациентов закончили исследование. Препараты применялись на протяжении 2–3 нед, а также в течение 7 дней после очищения кожи. При необходимости разрешалось применять эмоленты. Метилпреднизолона ацепонат 0,1% мазь при нанесении на пораженную поверхность тела 1 раз в день обеспечила быстрое и значимое клиническое улучшение. Такролимус 0,03% мазь, применявшаяся 2 раза в день, показала аналогичную эффективность по шкале изменения индекса Глобальной исследовательской оценки (Investigators Global Assessment, IGA). Полное или практически полное очищение кожи от проявлений атопического дерматита отмечалось у 2/3 пациентов. При одинаковой эффективности обоих средств в группе метилпреднизолона ацепоната было больше детей с абсолютно чистой кожей к окончанию исследования (37,2 против 29,4%, соответственно). Кроме того, метилпреднизолона ацепонат превосходил такролимус по влиянию на индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI), зуд и сон. Нежелательные явления, связанные с препаратами, наблюдались только в группе такролимуса: 4 детей этой группы были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями. Медицинские затраты были значительно ниже в группе метилпреднизолона ацепоната [28].

#### Проактивная терапия АД

Долгое время наружная терапия противовоспалительными препаратами традиционно применялась только в период обострения заболевания, при наличии видимых воспалительных изменений на коже. Новая стратегия лечения подразумевает так называемый проактивный подход к терапии атопического дерматита, особенно тяжелого течения с частыми обострениями, в течение длительного времени.

Проактивный подход к лечению предполагает использование интенсивной терапии МГКС до очищения кожи от проявлений атопического дерматита с дальнейшим интермиттирующим нанесением низкой дозы противовоспалительного препарата на кожу, где ранее отмечались элементы атопического дерматита, для предотвращения обострения заболевания. Иммунобиологическое оправдание такого проактивного подхода базируется на том факте, что при эстетическом внешнем виде кожа пациента с атопическим дерматитом на самом деле имеет нарушенную барьерную функцию [29], субклиническое воспаление [30] и повышенную экспрессию высокоаффинного IgE-рецептора на клетках Лангерганса [31].

Если обострения атопического дерматита возникают чаще 2–3 раз в мес, возможно применение интермиттирующей терапии МГКС 2 раза в нед для предотвращения частых обострений заболевания, до достижения контроля над заболеванием. Такая стратегия должна быть рассмотрена через 3–6 мес [8].

Плацебоконтролируемые исследования эффективности проактивной терапии для предупреждения обострений атопического дерматита были проведены с применением топического такролимуса, флутиказона пропионата и метилпреднизолона ацепоната. Так, 16-недельное исследование продемонстрировало превосходство метилпреднизолона ацепоната и отсутствие обострения заболевания у 87,1% пациентов в сравнении с плацебо (65,8%). Метилпреднизолона ацепонат был также эффективнее эмолентов в отношении частоты рецидивов, интенсивности зуда и дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) у детей [32].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Баранова Л. С., Куличенко Т. В., Боровик Т. Э., Макарова С. Г., Новик Г. А., Петровский Ф. И., Вишнёва Е. А., Алексеева А. А. Атопический дерматит: руководство для врачей. Сер. «Болезни детского возраста от А до Я». Москва: ПедиатрЪ. 2014. 71 с.
2. Spergel J. M., Paller A. S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112 (Suppl. 6): 118–127.
3. Аллергология и иммунология. Под общей ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. Москва: Союз педиатров России. 2011. 248 с.
4. Намазова-Баранова Л. С. Аллергия у детей: от теории к практике. Москва. 2010. 668 с.
5. Sulzberger M. B., Witten V. H. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1952; 19: 101–102.
6. Шахтмейстер И. Я. Проблемы рационального использования наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы в педиатрической практике. *Детский доктор.* 1998; 1.
7. Алексеева А. А., Левина Ю. Г., Вишнёва Е. А., Аршба С. К. Применение топических кортикостероидов в стандартной схеме терапии атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (6): 146–150.
8. Atopic Eczema in Children. Management of Atopic Eczema in Children from Birth up to the Age of 12 years. NICE Clinical Guidelines, № 57. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2007. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG57>
9. Long C. C., Mills C., Finlay A. Y. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 293–296.
10. Ersser S., Maguire S., Nicol N. et al. A best practice statement for emollient therapy. *Dermatological Nursing.* 2007. P. 1–19.
11. Гребенюк В. Н., Балаболкин И. И. *Педиатрия.* 1998; 5: 88–94.
12. Zaumseil R.-P., Fuhrmann H., Kecskes A., Taeuber U., Toepert M. Methylprednisolone aceponate (Advantan) — an effective topical corticoid therapy with few side effects. *Jahrb Dermatol.* 1992; 3: 247–263.
13. Luger T. A., Loske K. D., Elsner P., Kapp A., Kescher M., Korting H. C. et al. Topical dermatological therapy with glucocorticoids — therapeutic index. *JDDG.* 2004; 2: 629–634.
14. Топические стероиды. Адвантан. Информация о препарате. М. 2001.
15. Meffert H., Schuppler J. Methylprednisolone aceponate lotion for treatment of acute eczema. *Zeitschrift fur Hautkrankheiten.* 1999; 74: 88–94.
16. Волкова Е. Н., Ланге Д. А., Родина Ю. А., Тарасова М. В. Метилпреднизолона ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010; 5: 84–88.
17. Haria M., Balfour J. A. Methylprednisolone aceponate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уменьшение симптомов АтД с помощью топических кортикостероидов III класса, например метилпреднизолона ацепоната, — это оптимальный терапевтический выбор при лечении детей и младенцев, учитывая высокий терапевтический индекс и разнообразие форм препарата. В целях улучшения эффективности терапии, преодоления стериоидофобии и увеличения приверженности терапии необходимо регулярное проведение образовательных программ для пациентов и родителей, разъяснение в устной и письменной формах основных правил применения средств наружной терапии, используемых для лечения атопического дерматита.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обозначить.

- the topical treatment of eczema. *Clin Immunother.* 1995; 3: 241–253.
18. Giannotti B., Haneke E. Eczema. *England.* 1995. 74 p.
  19. Free C. L., Simon A., Ohlmeyer H. et al. Prevention of stratum corneum lipid phase transitions in vitro by glycerol — an alternative mechanism for skin moisturisation. *J Soc Cosmet Chem.* 1990; 41: 51–65.
  20. Йоффе Д. В. Жиры. В кн.: Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. 1990. С. 155–157.
  21. Nguyen S. H., Dang T. P., Maibach H. I. Comedogenicity in rabbit: some cosmetic ingredients/vehicles. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007; 26 (4): 287–292.
  22. Mao-Qiang M., Brown B. E., Wu-Pong S. Exogenous Nonphysiologic vs Physiologic Lipids. *Arch Dermatol.* 1995; 131 (7): 809–816.
  23. Fulton J. R. Comedogenicity of irritancy of common used ingredients. *J Soc Cosmet Chem.* 1989; 4: 321–333.
  24. Корсунская И. М., Дворянкова Е. В. Роль формы топического глюкокортикоидного средства в достижении оптимального эффекта терапии стероидчувствительных дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2012; 4: 3.
  25. Петрова Г. А. Наружная кортикостероидная терапия дерматозов. Нижний Новгород: НГМА. 2000.
  26. Кубанова А. А., Самсонов В. А., Авербах Е. В. и др. Элоком в лечении больных псориазом и атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1996; 5: 10–12.
  27. Короткий Н. Г., Таганов А. В., Шимановский Н. Л. Опыт применения Адвантана (метилпреднизолона ацепоната) в детской дерматологической практике при лечении атопического дерматита. *Москва: Журнал ГГМУ.* 2005; 3.
  28. Bieber T. I., Vick K., Folster-Holst R., Belloni-Fortina A., Stadler G., Worm M., Arcangeli F. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0,1% compared to tacrolimus 0,03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2007 Feb; 62 (2): 184–9.
  29. Proksch E., Foelster-Holst R., Jensen J. M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci.* 2006; 43: 159–169.
  30. Mihm M. C., Soter N. A., Dvorak H. F. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 1976; 67: 305–312.
  31. Wollenberg A., Wen S., Bieber T. Phenotyping of epidermal dendritic cells: clinical applications of a flow cytometric micromethod. *Cytometry.* 1999; 37: 147–155.
  32. Pesarico A., Stadler G., Sebastian M., Suarez Fernandez R., Vick K., Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 801–807.