

Тактика наружной терапии больных атопическим дерматитом с применением различных лекарственных форм топического глюкокортикостероида

Е. И. Стукова, М. М. Кохан, Н. В. Кунгуров, Н. П. Торопова, Ю. В. Кениксфест

До настоящего времени широкая распространенность атопического дерматита (АтД) фиксируется в развитых странах, в том числе и в Российской Федерации, а проблема эффективной и безопасной наружной терапии заболевания находится в фокусе внимания практических специалистов дерматовенерологов [1–3]. АтД — это мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [3–5].

Актуальные подходы к терапии больных АтД определены в отечественных [4] и зарубежных [5–7] клинических рекомендациях и включают следующие основные направления:

- профилактические стратегии (элиминационные мероприятия);
- гипоаллергенная диета;
- рациональный уход за кожей (умывание и купание, увлажнение);
- топическая, наружная терапия;
- противозудная терапия (топическая и системная);
- иммуносупрессивная терапия (системные глюкокортикостероиды (ГКС), иммунодепрессанты, в том числе генно-инженерные биологические препараты);
- противомикробная терапия (антибиотики, антимикотики, противовирусные препараты);
- фототерапия;
- аллерген-специфическая иммунотерапия;
- образовательные программы для детей, членов их семей и для взрослых пациентов.

Крайне важным из указанных направлений ведения больных АтД признается наружная противовоспалительная терапия, «первой линией» которой остаются топические глюкокортикостероидные (ТГКС) препараты, применяемые для купирования воспалительных проявлений АтД у детей и взрослых [4, 5, 8]. Среди современных ТГКС-препаратов последнего поколения присутствует метилпреднизолон ацепонат (МПА) (Адвантан®) — негалогенизированный топический глюкокортикостероид, относящийся к классу сильных ТГКС. Доказана высокая эффективность противовоспалительного действия МПА, особые механизмы которого заключаются в активации пролекарства в очаге воспаления за счет ферментов — эстераз; высокой скорости проникновения в кожу и быстром начале действия, благодаря высокой липофильности и сродству к рецепторам клеток — эффекторов воспаления. Активность МПА в составе Адвантана определяется количеством эстераз, таким образом кожа может сама регулировать необходимое количество МПП в зависимости от выраженности воспаления. Важным фактором является, что механизм биоактивации, равно как и данные по безопасности и эффективности молекулы были исследованы только для МПА в составе Адвантана. Добавление дополнительных компонентов к молекуле Адвантана не изучалось с точки зрения эффективности препарата. МПА имеет дальнейшее минимизированное проникновение (0,27–2,5%) в кровь и полную быструю инактивацию за счет связывания с глюкуроновой кислотой, благодаря компактности молекулы [9, 10].

Особые фармакологические свойства МПА определяют высокую степень противовоспалительного действия препарата, что сочетается с минимальными нежелательными явлениями. Проведены исследования по сравнительному анализу комплекса клинических и лабораторных данных различных ТГКС: эффективности — по балльной оценке степени вазоконстрикции, сравнительной эффективности ТГКС при АтД; а также степени выраженности нежелательных явлений — по возможному развитию атрофии кожи, влиянию на системный баланс ГКС, аллергическому потенциалу. Соотношение указанных «про» и «контра» факторов исчисляется как «терапевтический индекс» (ТИ, Therapeutic index — TI) ТГКС. Установлено, что МПА имеет один из самых высоких терапевтических индексов (ТИ 2,0), в сравнении с ТГКС более ранних поколений [11, 12].

В работе, представленной Европейским дерматологическим форумом и посвященной применению топических глюкокортикостероидов у беременных, подтверждаются данные об эффективности и безопасности МПА 0,1%, подчеркивается целесообразность однократного в течение суток применения наружной гормональной терапии [13]. В недавнем обзоре А. Torrello [14] анализируются данные нескольких клинических исследований МПА 0,1% при АтД, автор обоснованно указывает, что применение МПА 0,1% у младенцев и детей демонстрирует минимальные местные или системные побочные эффекты, даже при частых обострениях процесса и нанесении препарата на обширные участки кожи.

Уникальным для МПА (препарат Адвантан) является факт наличия четырех лекарственных форм препарата, содержащих 0,1% МПА, — эмульсии, крема, мази и жирной мази. В перечисленных лекарственных формах препарата Адвантан введено различное содержание воды: в эмульсии — 67,5%, в креме — 60% («масло в воде»), в мази — 30% («вода в масле»), а жирная мазь практически не содержит воды, при этом снижение содержания воды увеличивает липофильные свойства препарата и способствует скорости проникновения в эпидермис.

Отечественный опыт использования препарата Адвантан в клинической практике значителен и свидетельствует о высокой эффективности данного ТГКС, однако тактические вопросы дифференцированного назначения различных лекарственных форм МПА 0,1%, в зависимости от клинико-морфологических особенностей кожного процесса при АтД остаются до конца неизученными [15–17].

В клинике ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» осуществлена наблюдательная программа контроля эффективности и безопасности МПА 0,1% (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь) в терапии больных АтД.

Все пациенты (n = 25) были проинформированы о необходимости соблюдения гипоаллергенного режима и диеты, получали стандартную системную терапию в соответствии с тяжестью кожного процесса, при этом исключалось введение системных глюкокортикостероидных гормонов, иммуносупрессивных средств, других ТГКС. Лечение проводилось в стационарном и амбулаторном режимах.



Определение тяжести процесса до начала и в динамике лечения проводилось с использованием индекса EASI (Eczema area and severity index) [18]. Индекс EASI определялся по общепринятой методике, где врачом проводилась оценка заболевания по основным его проявлениям (Е — эритема; I — инфильтрация; Ex — экскориации; L — лихенификация), то есть фиксировалась интенсивность объективных симптомов АтД отдельно в 4 локализациях: верхние конечности (А), нижние конечности (В), туловище (С), голова/шея (D) с применением балльной оценки выраженности симптомов от 0 до 3 баллов. Проводилась оценка площади поражения кожи (S), которая также оценивалась по балльной системе с применением градаций: 0 — нет высыпаний; 1 балл < 10% площади кожи; 2 балла = 10–29%; 3 балла = 30–49%; 4 балла = 50–69%; 5 баллов = 70–89%; 6 баллов = 90–100% площади кожи.

Общий индекс EASI исчислялся как сумма показателей всех локализаций (табл. 1). Подсчет индекса EASI проводился до начала лечения, в процессе лечения (еженедельно) и через 4 недели после окончания терапии.

Методика определения индекса EASI					Таблица 1
№ п/п	Верхние конечности (А)	Нижние конечности (В)	Туловище (С)	Голова/шея (D)	
1	Сумма баллов по интенсивности симптомов E + I + Ex + L	Сумма баллов по интенсивности симптомов E + I + Ex + L	Сумма баллов по интенсивности симптомов E + I + Ex + L	Сумма баллов по интенсивности симптомов E + I + Ex + L	
2	S (балл)	S (балл)	S (балл)	S (балл)	
3	1 × 2	1 × 2	1 × 2	1 × 2	
4	Произведение 3 × 0,2	Произведение 3 × 0,4	Произведение 3 × 0,3	Произведение 3 × 0,1	
5	Индекс EASI = A (4) + B (4) + C (4) + D (4)				

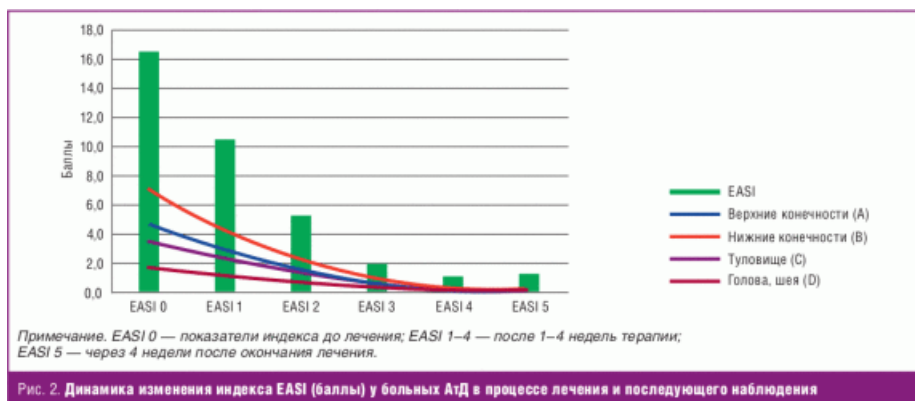
Выраженность зуда оценивалась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ зуда) от 0 до 10 баллов, лечащими врачами фиксировалось наличие пиогенных проявлений и возникновение побочных нежелательных явлений, переносимость терапии препаратом Адвантан.

В табл. 2 приведены характеристики наблюдаемых больных с АтД.

Исходные демографические и клинические характеристики больных		Таблица 2
Характеристика пациентов		АтД
Число больных		25
Возраст ($M \pm m$; min – max) лет		$16,7 \pm 3,0$ 18–42
Средняя длительность заболевания ($M \pm m$; min – max) лет		$12,1 \pm 2,8$ 9–22
Средний показатель индекса EASI до начала лечения ($M \pm m$; min – max) баллы		$16,6 \pm 4,8$ 7,7–33,2

Назначение лекарственных форм МПА 0,1% и препаратов для ухода за кожей проводилось лечащими врачами дифференцированно в зависимости от клинико-морфологического характера проявлений и при различных локализациях процесса, при этом учитывались рекомендации, отражающие базовые принципы проведения наружной терапии дерматозов [4, 5].

До начала лечения средний показатель индекса EASI в группе больных АтД составил $16,6 \pm 4,8$ балла, при этом локальная составляющая индекса EASI, характеризующая тяжесть процесса на нижних конечностях (B), достигала $7,1 \pm 2,2$ балла, а в области головы/шеи (D) — $1,7 \pm 0,6$ балла (рис. 2). В процессе проведения терапии общий индекс EASI снижался при пропорциональном уменьшении всех его локальных составляющих: в области верхних и нижних конечностей, туловища, головы и шеи.



К окончанию срока терапии, продолжавшейся от 7 до 28 дней, отмечалось практически полное очищение кожи от высыпаний, общий среднегрупповой индекс EASI (EASI 4) составил менее 1,0 балла. При осмотре через месяц после прекращения лечения полный регресс высыпаний сохранялся у всех пациентов с АтД, а индекс EASI 5 также был менее 1,0 балла.

Анализ динамики регресса симптомов АтД при проведении топической терапии МПА 0,1% (Адвантан), исчисляемый по отношению к исходному показателю EASI, показал, что после первой недели лечения происходило снижение выраженности симптомов заболевания во всех локализациях: в области кожи головы/шеи на 41,2%, конечностей и туловища на 34,3–40,7% от исходного (табл. 3).

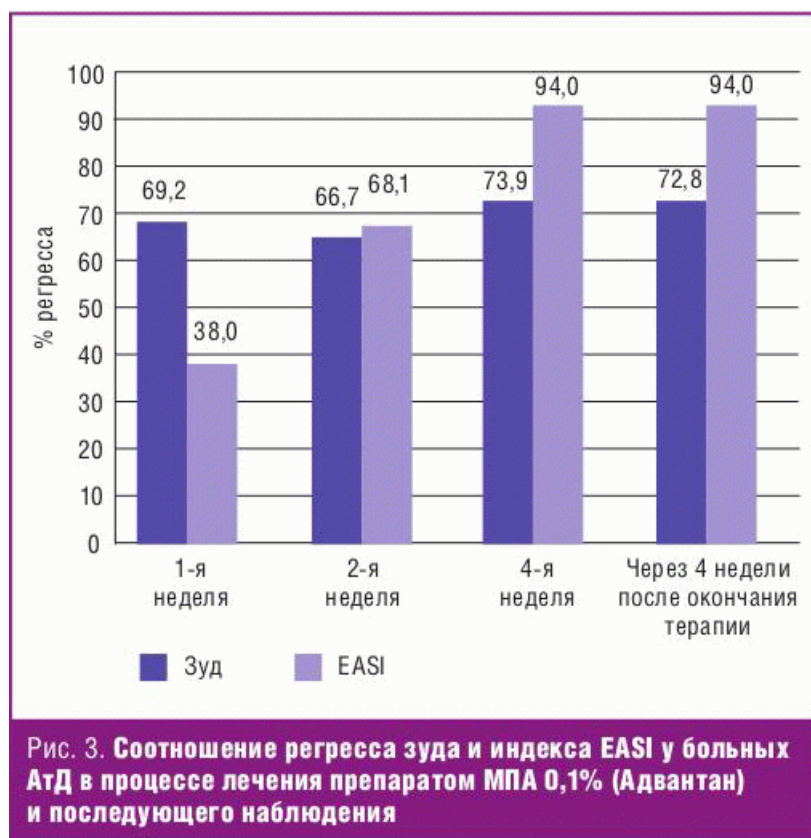
Динамика регресса индекса EASI и его локальных составляющих в процессе терапии больных АтД препаратом МПА 0,1% (Адвантан) и последующего наблюдения (баллы, % регресса)					
EASI в динамике	EASI общий	Верхние конечности (А)	Нижние конечности (В)	Туловище (С)	Голова, шея (D)
EASI 0	16,7/-	4,3/-	7,1/-	3,5/-	1,7/-
EASI 1	10,3/38,0%	2,6/40,7%	4,4/38,1%	2,3/34,3%	1/41,2%
EASI 2	5,3/68,1%	1,3/58,8%	2,4/66,2%	0,9/74,3%	0,7/58,8%
EASI 3	1,9/88,6%	0,4/91,7%	1/86,0%	0,3/91,5%	0,2/88,2%
EASI 4	1/94,0%	0,2/93,5%	0,3/95,8%	0,3/91,5%	0,2/88,2%
EASI 5	1/94,0%	0,2/93,5%	0,3/95,8%	0,3/91,5%	0,2/88,2%

Примечание. EASI 0 — показатели индекса до лечения; EASI 1—4 — после 1—4 недель терапии; EASI 5 — через 4 недели после окончания лечения.

Достижение состояния клинической ремиссии с регрессом индекса EASI на 75% и более от исходного наблюдалось между 2-й и 3-й неделей лечения, а при последующих осмотрах (EASI 4) и через 4 недели после окончания терапии (EASI 5) снижение выраженности проявлений АтД достигало 88,2–94,0% от исходного, то есть сохранялось полное очищение кожи во всех локализациях.

До начала терапии выраженность зуда кожи у больных АтД по данным ВАШ зуда фиксировалась от 4 до 10 баллов, в среднем по группе $8,1 \pm 1,9$ балла. В динамике терапии уже после 1 недели лечения среднегрупповые показатели ВАШ оценки зуда снизились до $2,5 \pm 0,7$ балла, в последующие недели показатель зуда не превышал 2,0–2,2 балла.

Сопоставление динамики регресса выраженности зуда и индекса EASI (рис. 3) показало, что уменьшение чувства зуда происходило раньше, чем регресс других симптомов и площади поражения кожи, после 2 недели лечения эти показатели не отличались, через 4 недели и после окончания терапии — объективные симптомы регрессировали полностью (на 94% от исходного), а зуд носил минимальный остаточный характер.



Анализ показал, что для терапии проявлений АтД в области головы и шеи более половины специалистов (56%) рекомендовали использование лекарственной формы эмульсии Адвантана, а в 40% — крема (рис. 4). При локализации высыпаний в области кожи туловища врачи назначали практически с одинаковой частотой (40% и 48%) Адвантан в форме крема и мази, эмульсию использовали реже (8%). Терапия высыпаний на коже верхних конечностей проводилась преимущественно кремом и мазью Адвантан (48% и 32%), а у 8% больных АтД врачи использовали лекарственную форму жирной мази. Большинство дерматологов (52%) назначали для терапии высыпаний в области нижних конечностей мазь Адвантан и крем (24%), 16% специалистов проводили терапию АтД в данной локализации жирной мазью Адвантан.



Лечащие врачи отмечали, что с учетом многообразия проявлений АтД у взрослых, когда в одних локализациях преобладали гиперемия, отечность, очаги мокнутия, а в других — инфильтрация различной степени выраженности, лихенификация, фиссуризация, пациентам назначались дифференцированно несколько лекарственных форм препарата Адвантан: например, на кожу лица и шеи — эмульсия, на кожу конечностей — мазь или жирная мазь.

Результаты проведенной работы, клинический опыт позволили разработать алгоритм применения эмульсии, крема, мази и жирной мази Адвантан в зависимости от характера проявлений кожного процесса (острый, хронический), локализации поражений и основных, преобладающих симптомов заболевания (рис. 5).



В процессе терапии и в течение 4 недель после ее окончания больным АтД проводился уход за кожей с использованием эмолиентов, что обеспечивало восстановление липидного состава эпидермиса, комплексное увлажнение кожи.

В процессе проведения наружного лечения препаратом МПА 0,1% (Адвантан) лечащими врачами фиксировалось возникновение нежелательных явлений и побочных эффектов терапии: усиление зуда, гиперемии на начальном этапе терапии у 2 больных, появление пиогенных, вирусных осложнений у 2 пациентов. Явлений атрофии кожи, гипертрихоза, сосудистых нарушений зафиксировано не было.

Заключение

Анализ фактических данных, полученных в ходе наблюдательной программы, свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата МПА 0,1% (Адвантан) в терапии больных АтД, характеризовавшейся достижением клинической ремиссии у больных АтД после 3 недель лечения с регрессом индекса EASI на 88,6% от исходного уровня. Практически полное очищение кожи, минимальная выраженность зуда или его отсутствие сохранялись у всех больных в течение 4 недель после окончания лечения. Значимым, определяющим дополнительную результативность лечения, является дифференцированный подход к назначению различных лекарственных форм МПА 0,1% (Адвантан), когда эмульсия и крем применяются при локализации высыпаний в проблемных зонах в условиях преобладания симптомов гиперемии, отека; мазь — в терапии высыпаний на коже туловища и конечностей при наличии очагов воспалительной инфильтрации, жирная мазь — в случае формирования стойких поражений кожи в области нижних конечностей, присутствия плотной инфильтрации, лихенификации, гиперкератоза. Клинические наблюдения показали, что редукция чувства зуда при топическом лечении МПА 0,1% (Адвантан) предшествует регрессу объективных симптомов в первые недели терапии.

Подтверждена безопасность использования препарата МПА 0,1% (Адвантан) в терапии больных АтД, отсутствие формирования побочных эффектов при лечении в указанные сроки. Представляется обоснованным широкое использование препарата МПА 0,1% (Адвантан) для топического применения у больных АтД, при этом достаточные сроки наружного лечения, обоснованное дифференцированное назначение эмульсии, крема, мази и жирной мази, а также адекватный уход за кожей обеспечивают высокую клиническую результативность терапии и сохранение ремиссии.

Литература

1. Bieber T. Atopic Dermatitis // *Ann. Dermatol.* 2010; 22 (2): 125–137.
2. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., Ta'eb A., Werfel T., Oranje A., Gelmetti C., Svensson A., Deleuran M., Calza M., Giusti F., Ring J. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *JEADV.* 2010; 24: 317–328.
3. Голдсмит Л. А., Кац С. И., Джилкрест Б. А. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / Пер. с англ. под общ. ред. Потекаева Н. Н., Львова А. Н. Изд. 2-е. Издательство Панфилова, 2015. Т. 1, с. 182–200.
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
5. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M. et al. GUIDELINES Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *JEADV.* 2018, 32: 657–682.
6. Calzavara Pinton P., Cristaudo A., Foti C., Canonica G. W., Balato N. et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of dermatology and Venereology (SidemaSt), the Italian association of Hospital dermatologists, the Italian Society of allergy, asthma and Clinical immunology (SiaaiC), and the Italian Society of allergological, environmental and occupational dermatology (SidaPa) // *Giornale italiano di dermatologia e Venereologia.* 2018; 153 (2): 133–145.
7. Ilgen Ertan, Özlem Su, Sibel Alper, Hayriye Saricaoglu, Ayse Serap Karadag et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis — 2018 // *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology.* 2018; 52: 6–23.
8. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В., Кашеева Я. В., Куклин И. А. Оптимизация наружной терапии стероидчувствительных дерматозов // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2007; 4: 45–51.
9. Haria M., Balfour J. A. Methylprednisolone aceponate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the topical treatment of eczema // *Clin Immunother.* 1995; 3: 241–253.
10. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use // *Am J. Clin. Dermatol.* 2002; 3: 47–58.
11. Luger T., Loske K., Elsner P. et al. Topical skin therapy with glucocorticosteroids — therapeutic index // *J Deutsch Dermatol Ges.* 2004; 7: 629–634.
12. Luger T. A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate // *JEADV.* 2011; 25: 251–258.
13. Chi C. C., Kirtschig G., Aberer, Gabbud J.-P., Lipozencic J., Karp S. et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy // *JEADV.* 2017; 31: 761–773.
14. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis // *Int J Dermatol.* 2017; 56 (6): 691–697.
15. Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Новиков Г. М. Эффективность сочетанного применения наружных средств терапии и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2007; 4: 55–60.
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: 97–102.
17. Дворянкова Е. В., Корсунская И. М., Сакания Л. Р., Невозинская З. А. К вопросу о рациональном выборе топической терапии при атопическом дерматите // *Consilium medicum. Дерматология,* 2015; 1: 70–74.
18. Hanifin J. M., Thurston M., Omoto M., Cherill R., Tofte S. J., Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis // *EASI Evaluator Group. Exp Dermatol.* 2001; 10 (1): 11–18.

Н. В. Кунгуров, доктор медицинских наук, профессор
М. М. Кохан¹, доктор медицинских наук, профессор
Ю. В. Кениксфест, доктор медицинских наук
Е. И. Стукова
Н. П. Торопова, доктор медицинских наук, профессор

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

¹ Контактная информация: mkokhan@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.47.23.009

Тактика наружной терапии больных атопическим дерматитом с применением различных лекарственных форм топического глюкокортикостероида/ Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, Е. И. Стукова, Н. П. Торопова
Для цитирования: Лечащий врач № 2/2020; Номера страниц в выпуске: 58-63
Теги: кожа, высыпания, аллергия, воспаление

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права защищены.