

**Панкратов В.Г., Поплавская Н.Б., Панкратов О.В.**

*Белорусский государственный медицинский университет,*

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

**Наружная терапия аллергических и воспалительных дерматозов с использованием адвантана (0,1 % метилпреднизолона ацепоната)**

В дерматологии сравнительно редко случаются революционные изобретения, повышающие как минимум на порядок эффективность лечения тех или других заболеваний кожи. Внедрение топических стероидов в комплексную терапию дерматозов воспалительной и аллергической природы произвело именно такой эффект.

Топические стероиды, впервые введенные в клиническую практику в начале 50-ых годов, укрепляют свои лидирующие позиции в терапии наиболее распространенных дерматозов [1, 2, 3, 4, 8]. Эти препараты обладают довольно сильным комплексным воздействием на различные звенья патогенеза кожных заболеваний, характеризующихся воспалением, пролиферацией, аллергическими проявлениями, шелушением и т.д. [3, 5-10, 12]. Метаболические эффекты глюкокортикостероидных гормонов (ГКСГ) при их местном использовании объясняются тем, что:

- ГКСГ снижают продукцию простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, путем блокирования активности фосфолипазы А<sub>2</sub>;
- ГКСГ тормозят синтез глюкозаминогликанов, коллагена и эластина, уменьшают освобождение гистамина и других провоспалительных медиаторов, редуцируют тучные клетки, клетки Лангерганса;
- тормозят синтез нуклеиновых кислот (прежде всего ДНК) в иммунокомпетентных клетках, базального слоя эпидермиса и фибробластах.

Существует широкий спектр показаний для применения местных ГКСГ в лечении заболеваний кожи у детей и взрослых: себорейный дерматит, атопический дерматит, различные формы наследственной и приобретенной эритродермии, экземы, наследственный буллёзный эпидермолиз, псориаз, крапивница, красная волчанка, контактный и аллергический дерматиты и другие аллергодерматозы.

Кортикостероидные препараты проникают в кожу через роговой слой эпидермиса, волосяные фолликулы и железы кожи. Увлажнение кожи 100-кратно увеличивает её

проницаемость для глюкокортикостероидов [6]. На этом, в частности, основано применение окклюзионных повязок.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Беларуси имеется около 50 наименований наружных кортикостероидов, что создает определенные сложности для практикующего врача при выборе наружного ГКСГ для конкретного больного. При этом следует знать, что локальные ГКСГ по выраженности сосудосуживающего эффекта согласно Европейской классификации потенциальной активности местных кортикостероидов Miller-Munro подразделяются на 4 класса: слабые, умеренно сильные, сильные и очень сильные [ 2, 3, 4, 5, 8]. Терапевтический эффект местного ГКСГ зависит от правильности выбора лекарственной формы, определяющей глубину проникновения препарата в кожу, химической структуры и концентрации глюкокортикоида в препарате. Локальные глюкокортикостероидные препараты в виде мази проникают значительно лучше, чем в виде крема. Волосистая часть кожи головы, кожа лица лучше реагируют на применение лосьонов, плёнок или аэрозолей без традиционной жировой основы. Таким образом, степень проникновения ГКСГ в очаг поражения максимальна при использовании стероидной мази, меньше - при использовании крема и ещё меньше – при использовании лосьона (раствора), содержащего ГКСГ [3, 5, 9].

При хронических дерматозах, сопровождающихся сухостью, шелушением, лихенизацией, целесообразнее применять мази. При острых процессах с отёком, везикуляцией, мокнутием предпочтение отдаётся лосьонам, аэрозолям и кремам. На волосистую часть головы, лицо, складки кожи желательнее наносить лосьоны, аэрозоли и гели, не содержащие жировой основы. При сильно инфильтрированных процессах увеличение концентрации и глубины проникновения препарата в кожу можно достигнуть путём нанесения ГКСГ в виде компресса (под окклюзионную повязку) [8, 13, 16].

С повышением активности локальных стероидов увеличивается вероятность развития местных и общих побочных эффектов. Местные обычно обусловлены химической структурой препарата, а системные побочные эффекты – способностью локального ГКСГ всасываться в системный кровоток.

К местным побочным эффектам относятся атрофия кожи, стойкая эритема, телеангиэктазии, папулы и пустулы, стероидные угри, атрофические полосы кожи, гипертрихоз, изменения пигментации и, в редких случаях, контактная сенсibilизация. Кроме того, может наблюдаться замедление заживления эрозий и ран.

К общим побочным эффектам относятся кушингоид, карликовость, стероидный диабет, повышенный катаболизм белков, нарушения электролитного баланса, артериальная гипертензия и остеопороз. Описаны случаи развития общего аддисоновского криза (тош-

ноты, анорексии, ортостатической гипотензии, сосудистого коллапса) при местном применении ГКСГ.

Частота и выраженность побочных эффектов увеличивается при использовании ГКСГ на больших площадях, наличии повреждений, дефектов, опрелости кожи, при использовании на "чувствительных" участках (лицо, подмышечные, паховые складки, мошонка) и особенно при наложении окклюзионных повязок, а также добавлении кератолитиков [3, 5, 8, 12, 13, 16]. Именно частота побочных эффектов, особенно при длительном и нерациональном применении топических стероидов, особенно в детской практике, привело к возникновению у родителей маленьких и взрослых пациентов синдрома так называемой «кортикофобии» [1].

Локальные ГКСГ можно применять всегда, когда ожидаемая польза от лечения превосходит повышенный риск осложнений от ГКСГ или когда речь идёт о жизненных показаниях к назначению глюкокортикоидных гормонов.

Мы согласны с мнением Г.И.Суколина и соавт., 2004 [13], что «галогеносодержащие глюкокортикостероиды – алклометазон и мометазон (содержат хлор), клобетазол, триамцинолон, флутиказон, флуоцинолона ацетонид, бетаметазон (содержат фтор) не должны использоваться длительное время». Они применяются или для купирования острого воспаления кожи, или для лечения «застарелых» инфильтратов, когда терапия менее сильными кортикостероидами не даёт эффекта. После уменьшения воспалительной реакции эти авторы рекомендуют переходить на индифферентные средства. Фторсодержащие локальные кортикостероиды не рекомендуется использовать при локализации очагов поражения на «проблемных» участках кожи: лицо, крупные складки, область половых органов.

Таким образом, выбирая локальный кортикостероид врач руководствуется принципом, что средство должно быть высокоэффективным и в то же время наиболее безопасным. *Таким требованиям в значительной мере отвечает негалогенизированный топический кортикостероид АДВАНТАН (0,1 % метилпреднизолона ацепонат).* Он относится к третьему классу препаратов с сильным действием. Адвантан отличается от других локальных стероидов тем, что его химическая структура с двойной эстерификацией в положениях C<sub>17</sub> и C<sub>21</sub> усиливает липофильность и улучшает распределение препарата в дерме накоплением в поражённой ткани; наличие метильной группы в положении C<sub>6</sub> обуславливает высокую активность препарата за счёт силы связывания с рецепторами в очаге воспаления и позволяет наносить его на очаг воспаления 1 раз в сутки; отсутствие атомов фтора или хлора в позициях C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub> или C<sub>21</sub> не только не замедляет инактивацию глюкокортикостероида, но и не снижает силы

связывания с транспортным белком транскортином, сводя к минимуму системные побочные явления [11, 16, 18].

Адваantan выпускается фирмой «Schering» (Германия) в 4 лекарственных формах: эмульсия, крем, мазь, жирная мазь, что значительно расширяет возможности врача использовать этот локальный кортикостероид в зависимости от характера поражения кожи и характера процесса (три первые лекарственные формы Адвантана зарегистрированы в Республике Беларусь и имеются на фармацевтическом рынке).

Поскольку «эмульсия Адвантан» - это суспензия «масло в воде» (с содержанием воды 67,55 %), то она не препятствует испарению воды с мокнущей воспаленной поверхности кожи и она может рекомендоваться к применению при остром воспалительном процессе на складки кожи, на лицо и шею, на участки кожи, покрытые волосами.

Крем Адвантан – это тоже эмульсия «масло в воде», но уже с содержанием воды 60,0 %, и назначается при острой (без мокнутья) и подострой стадиях воспаления.

Мазь Адвантан представляет собой эмульсию «вода в масле» с содержанием воды 30 % и показана при хроническом воспалительном процессе с выраженной инфильтрацией и шелушением кожи. При этом мазь уменьшает испарение жидкости с поверхности кожи, что способствует разрыхлению рогового слоя и улучшению проникновения гормона в воспаленный участок дермы.

Лекарственная форма Адвантана «жирная мазь» не содержит воды, создаёт на коже окклюзионный эффект, способствует сильному разрыхлению эпидермиса и лучшему проникновению глюкокортикоида в дерму. Жирная мазь «Адвантан» назначается при хроническом воспалительном процессе с явлениями гиперкератоза, лихенизации, шелушения [11].

Будучи диэфиром адвантан обладает оптимальной липофильностью и обеспечивает быстрое проникновение стероида в кожу. После проникновения в кожу МПА гидролизуется в метилпреднизолон-17-пропионат – метаболит с более высоким сродством к стероидным рецепторам кожи (почти в 6 раз выше, чем аналогичный показатель у гидрокортизона). При этом, процесс биоактивации метилпреднизолона протекает более активно в воспаленной коже [2, 10]. Именно высокое сродство метилпреднизолон ацепотата к стероидным рецепторам обеспечивает пролонгированное лечебное действие адвантана и позволяет использовать его 1 раз в сутки. Метилпреднизолон-17-пропионат довольно быстро инактивируется в организме, конъюгируясь с глюкуроновой кислотой и выводится из организма, что значительно уменьшает риск развития системного побочного эффекта [2, 10, 18]. Имеются наблюдения [10], что даже при обширном поражении

нанесение 40 г мази/крема адвантан в течение 8 дней не приводило у взрослого к подавлению секреции эндогенных глюкокортикоидов. E.Rampini [20] показал, что и у детей, больных атопическим дерматитом с поражением до 58 % поверхности тела, после семидневного курса лечения адвантаном супрессия выработки кортикостероидов не возникала. Лечение адвантаном, по данным J.P. Ortonne [19], практически не приводит к атрофии кожи.

Е.В.Дворянкова и соав. [1] сообщают о быстром (в течение 7-10 дней) клиническом эффекте при использовании адвантана у всех 35 пациентов с зудящими дерматозами (печесуха, атопический дерматит, обострение хронической экземы)

В статье О.Л.Иванова и М.А.Самгина [2] даётся обзор литературы по успешному применению адвантана в комплексном лечении детей и взрослых с атопическим дерматитом, других аллергодерматозов, при этом терапевтическая эффективность препарата была выявлена у 80-95 % случаев. Авторы дают ссылку на исследования Н. Mensing и В.Lorenz (1998), проведенном на 2059 больных в возрасте от 2 месяцев до 87 лет, согласно которым в среднем через 12 дней лечения адвантаном полный регресс симптоматики или значительное улучшение имел место у 92 % больных, страдающих атопическим дерматитом, экземой или контактным дерматитом. При этом переносимость препарата была очень хорошей или хорошей, а побочные реакции наблюдались менее чем у 1 % больных и носили местный характер. Здесь же [2] приведены результаты применения адвантана у 58 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет и у 115 взрослых, страдающих различными стероидчувствительными дерматозами (атопическим дерматитом, экземой, аллергическим дерматитом, себорейным дерматитом, псориазом) При псориазе адвантан применялся в основном на очаги, локализующиеся на коже лица. Наилучшие результаты были достигнуты при аллергическом дерматите, атопическом дерматите и экземе, где сыпь разрешалась в среднем за 2 недели. Авторы не наблюдали побочных реакций ни у одного больного. В более поздней публикации этих авторов [11] сообщается о результатах 6-летних наблюдений по лечению адвантаном 112 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет и 368 взрослых. Дети страдали атопическим дерматитом, а взрослые – атопическим дерматитом, экземой, аллергическим дерматитом, псориазом, себорейным дерматитом, осложнениями ПУВА-терапии. При себорейном дерматите адвантан применялся 5-7 дней, после чего переходили на 20 % крем или 15 % гель «Скинорен». При других дерматозах адвантан применяли в среднем 2 недели, что оказалось достаточным для разрешения сыпи. Авторы разработали оригинальное устройство в виде диска для выбора лекарственной формы адвантана в зависимости от остроты и характера воспалительной реакции и локализации процесса.

В статье [10] приведены данные об использовании адвантана в лечении 521 пациента, в том числе с атопическим дерматитом (нейродермитом) - 46,4 % больных, аллергическим дерматитом (24,6 %), себорейной экземой (15 %), истинной экземой (8,1 %), фотодерматозами (1,7 %). Средняя продолжительность курса лечения составила 17,3 дня. После лечения отсутствие симптомов было зарегистрировано у 66,3 % , явное улучшение – у 32,9 %, незначительное улучшение – 0,6 %, оценка «безрезультатно» зарегистрирована у 1 пациента (0,2 %). Переносимость лечения при атопическом дерматите была очень хорошей – у 89,3 %, хорошей – у 9,9 %, умеренной – у 0,4 %, при других дерматозах: очень хорошей – 89,2 %, хорошей – 10,8 %, плохой – 0,4 %.

В других многочисленных исследованиях адвантан хорошо зарекомендовал себя в лечении больных фотодерматитами [12], красной волчанкой [14], красным плоским лишаем [15], экземой [16].

**Цель исследования:** дать оценку клинической эффективности наружного применения различных лекарственных форм Адвантана (эмульсия, крем, мазь) в комплексном лечении детей, больных атопическим дерматитом, и взрослых, больных атопическим дерматитом, очаговым и диффузным нейродермитом, себорейным дерматитом, истинной и себорейной экземой, дискоидной красной волчанкой.

#### **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 24 ребенка (12 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 9 месяцев до 13 лет с диагнозом «атопический дерматит» и 94 взрослых (49 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 19 до 64 лет. Среди наблюдавшихся взрослых 94 больных диагноз атопический дерматит был установлен у 19 больных, очаговый нейродермит – у 14, диффузный нейродермит – у 12, дискоидная красная волчанка – у 8, себорейный дерматит – у 13, себорейная экзема – у 10, истинная экзема – у 18.

#### **Результаты и обсуждение**

Дети с атопическим дерматитом получали системную терапию согласно клинического протокола диагностики и лечения этого дерматоза, в качестве наружного лечения использовали адвантан (эмульсия, крем или мазь) с нанесением препарата на пораженные участки кожи 1 раз в день. Лечение длилось от 14 до 23 дней. Отсутствие симптомов болезни к концу курса лечения или клиническое выздоровление было отмечено у 13 из 24 детей, у остальных 11 больных детей имело место значительное улучшение, т.е разрешение 75-90 % высыпаний и исчезновение кожного зуда. Переносимость местного лечения адвантаном была хорошей у всех детей.

Взрослые больные с атопическим дерматитом, очаговым или диффузным нейродермитом получали общепринятую системную терапию в соответствии с

действующими клиническими протоколами по диагностике и лечению этих дерматозов без использования кортикостероидных гормонов внутрь или парентерально. Наружное лечение проводилось адвантаном 1 раз в день (чаще на ночь) в виде эмульсии или мази в зависимости от состояния очагов и их локализации. Средняя продолжительность лечения была 2,5 недели. При этом клиническое выздоровление или значительное улучшение у взрослых больных атопическим дерматитом наблюдалось у 15 из 19 больных, улучшение – у 2, и незначительное улучшение – у 2 больных. Среди больных очаговым или диффузным нейродермитом (всего 26 пациентов) ремиссия заболевания достигнута у 11 больных, значительное улучшение – у 8, улучшение – у 7 пациентов.

Больные дискоидной красной волчанкой (8 человек) получали плаквенил по 200 мг 2 раза в день курсами по 10 дней с 5-дневным перерывом (всего 2-3 курса), в сочетании с препаратами никотиновой кислоты, витамином В<sub>6</sub>, витаминами А, Е, С. Наружно назначался адвантан 1 раз в день в виде крема или мази в зависимости от локализации очагов волчанки и их состояния. Адвантан применялся на протяжении всех 25-40 дней системной терапии. Уже к 10-12-му дню лечения отмечалось значительное уменьшение гиперемии и инфильтрации в очагах, а к концу курса лечения гиперемия и фолликулярный гиперкератоз полностью разрешились у всех 8 больных, но сохранялась остаточная атрофия в очагах ( давность заболевания была от 2 до 7 лет).

Местное лечение больных с себорейным дерматитом проводилось адвантаном в виде эмульсии или крема 1 раз в день в течение 9-10 дней с последующим переходом на аппликации геля или крема скинорен. Манифестные проявления себорейного дерматита разрешались полностью к концу второй или третьей недели лечения.

Больные себорейной и истинной экземой получали общее лечение в соответствии с разработанными клиническими протоколами ведения этих больных. Ни один пациент системной терапии ГКСГ не получал. Наружная терапия проводилась адвантаном 1 раз в день (как правило, утром) в виде эмульсии, крема или мази в зависимости от состояния очагов воспаления и инфильтрации. Лечение длилось от 16 до 22 дней, лишь в 2 случаях оно продолжалось 28 дней. Уже к середине лечения зуд или прекращался или интенсивность его значительно уменьшалась; в очагах экземы прекращалась везикуляция, существенно уменьшалась гиперемия и инфильтрация, экскориации практически отсутствовали; псориазные папулы и бляшки бледнели, уменьшались инфильтрация и шелушение. К концу курса лечения клиническое выздоровление зарегистрировано у 7 из 10 больных себорейной экземой и у 11 из 18 больных истинной экземой. У остальных 10 больных отмечено значительное улучшение.

Все взрослые больные, получавшие наружную терапию адвантаном, лечение перенесли хорошо, ни в одном случае не было побочных реакций. Полученные нами результаты хорошо согласуются с наблюдениями различных авторов из других стран [1, 2, 10, 11, 14, 16, 17, 20].

Таким образом, адвантан может рекомендоваться для наружной терапии всех клинических форм распространенных аллергических дерматозов, хронической красной волчанки, нейродермита у взрослых и детей.

### **Литература**

1. Дворянкова Е.В., Адвантан в терапии зудящих дерматозов./ Е.В. Дворянкова, З.Ф.Добрянян., Е.А. Ротанова, И.М. Корсунская // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2005. № 3. – С. 78-79.
2. Иванов О.Л., Самгин М.А. Адвантан – препарат выбора для наружной терапии аллергодерматозов у детей / О.Л. Иванов, М.А.Самгин // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* -2000. - № 3. – С. 28-30.
3. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов. / Н.Г. Короткий, А.В. Таганов, А.А. Тихомиров – Тверь, 2001. – с. 528.
4. Кочергин Н.Г. К вопросу о местной кортикостероидной терапии. /Н.Г.Кочергин, Т.А. Белоусова // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* – 2001. -№ 2. – С. 28-31.
5. Кочергин Н.Г. Выбор наружного стероидного средства – где истина? / Н.Г.Кочергин, Л.М. Смирнова, Л.В. Траксель. // *Клин. дерматол. венерол.* -2003. -№ 3. – С.74-76.
6. Монахов К.Н. Применение препаратов глюкокортикостероидных гормонов в дерматологии. 2. Тактика лечения./ К.Н.Монахов, А.В.Панов, Е.В.Соколовский // *Журнал дерматовенерологии и косметологии.* – 1997 - № 1. – С. 66 – 68.
7. Монахов К.Н. Применение препаратов глюкокортикостероидных гормонов в дерматологии. 3. Тактика применения при различных дерматозах. / К.Н.Монахов, А.В.Панов, Е.В.Соколовский // *Журнал дерматовенерологии и косметологии.* – 1997. - № 2. – С. 32-34.
8. Панкратов В.Г. Местные глюкокортикоидные средства в дерматологической практике./ В.Г.Панкратов, О.В.Панкратов // *Мед. знания.* – 2003. - № 2. – С. 12-15.

9. Панкратов В.Г. К вопросу о наружной терапии «застарелых» хронических дерматозов, резистентных к действию большинства топических стероидов. / В.Г.Панкратов, О.В.Панкратов // Мед. панорама. – 2005. -№ 6 (52). – С. 40-42.
10. Руцка Т. Эффективность и переносимость метил-преднизолонаацепоната (адвантана) при лечении аллергических дерматозов с поражением лица. / Т. Руцка, Р.-П. Цаумзель // Клин. дерматол. венерол. -2003. - № 2. –С. 68-73.
11. Самгин М.А. Адвантан в терапии воспалительных дерматозов. / М.А.Самгин, О.Л.Иванов, С.А. Монахов. // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2005. - № 2. – С.30-33.
12. Смирнов К.В. Эмульсия адвантана в лечении фотодерматитов / К.В.Смирнов // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2003. - № 2. – С.33-35.
13. Суколин Г.И., Плахова К.И., Имаева Н.А., Суколина О.Г. Топические кортикостероиды в современной терапии дерматозов. // Клин. дерматол. венерол. – 2004. - № 3. – С. 95-97.
14. Хамаганова И.В. Применение адвантана в комплексной терапии красной волчанки / И.В.Хамаганова , С.А.Буренчева // Вестн. дерматол. венерол. – 2002. - № 6. – С. 32-33.
15. Хамаганова И.В. Адвантан (метилпреднизолона ацепонат) в комплексном лечении красного плоского лишая / И.В.Хамаганова // Вестн. дерматол. венерол. – 2004. -№ 3. – С. 53-54.
16. Шахтмейстер И.Я. Новые лекарственные препараты в дерматологии./ И.Я. Шахтмейстер, Г.Я. Шварц– М., 1995. – С. 5-21.
17. Fritsch P. Clinical experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in eczema./ P. Fritsch // J. Dermatol. Treatm. - 1992. - Vol. 3. – Suppl. 2. – P. 17-19.
18. Kecskes A. Systemic effects of topically applied methylprednisolone aceponate in healthy volunteers. / A. Kecskes, H. Jahn, R. Matthes, L. Lang // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. –Vol. 28. - P. 789-792.
19. Ortonne J.P. Skin atrophogenic potenyial of methylprednisolone aceponate. / J.P. Ortonne // J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol. - 1994. – Vol. 3. – Suppl. 1. – P. 13-18.
20. Rampini E. Methylprednisolone aceponate (MPA) – use and clinical experience in children. / E. Rampini // J. Dermatol. Treatm. -1992. – Vol. 3. – № 2. – P. 27-29.