Алгоритм наружной терапии детей, страдающих атопическим дерматитом

И.В. ХАМАГАНОВА[1], Е.А. ЛОМАКИНА[2], Д.Ф. КАШЕВАРОВ[1], Ю.С. ФЕДОРОВА[2]

[1]ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова; [2]Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы

Topical therapy algorithm in children with atopic dermatitis

I.V. KHAMAGANOVA, E.A. LOMAKINA, D.F. KASHEVAROV, YU.S. FEDOROVA

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department

Представлен анализ данных литературы и результаты собственного опыта этапного применения *Адвантана* и средств серии *Дардиа* в комплексной терапии детей, страдающих атопическим дерматитом. Показана эффективность и безопасность проведенного лечения.

Ключевые слова: атопический дерматит, возрастные особенности, педиатрическая практика, метилпреднизолона ацепонат, Адвантан, средства серии Дардиа.

The authors analyze the data available in the literature and the results of their experience with the stepwise use of *Advantan* and *Dardia* agents in the combination therapy of children with atopic dermatitis. It shows the efficiency and safety of the treatment performed.

Key words: atopic dermatitis, age-related features, pediatric practice, methylprednisolone aceponate, Advantan, Dardia agents.

Согласно современным представлениям, наиболее эффективным подходом к лечению атопического дерматита (АтД) является комплексная терапия. У детей она включает гипоаллергенную диету, элиминацию факторов риска в быту, десенсибилизирующие, антигистаминные средства, по показаниям — пробиотики, пребиотики, ферментативные, седативные и вегетотропные препараты. При хорошей переносимости показаны повторные курсы витаминов А, Е, С [1].

Выбор наружных средств для лечения обусловлен возрастом ребенка, фазой заболевания, наличием осложнений. С целью купирования обострения процесса применяются топические глюкокортикоидные средства (ГКС) [1, 2]. Препараты признаны средствами первой линии терапии атопического дерматита, тогда как топические ингибиторы кальциневрина — второй линии в силу недоказанной безопасности [3]. Топические ГКС оказывают противовоспалительное, противоотечное, противозудное действие, уменьшают воспалительную клеточную инфильтрацию, миграцию лейкоцитов и лимфоцитов в область воспаления, являются оптимальным назначением с позиций доказательной медицины.

© Коллектив авторов, 2013

Галогенизированные топические средства обладают генотоксичностью *in vitro*, вызывают хромосомные аберрации периферической крови, не установлена безопасность у детей. Применение таких препаратов приводит к снижению синтеза фибробластов, коллагена, гликозаминогликанов, замедлению темпа деления клеток эпидермиса и дермы, что обусловливает развитие атрофии кожи. Длительная циркуляция в крови галогенизированных средств предопределяет подавление выработки и нарушение циркадного ритма эндогенного кортизола. Все перечисленное лежит в основе развития таких нежелательных явлений, как периоральный дерматит, стрии, гипертрихоз, акнеформный фолликулит, нарушения пигментации.

В педиатрической практике предпочтительнее использовать негалогенизированные топические средства. К ним относится метилпреднизолона ацепонат, обладающий высокой противовоспалительной активностью, липофильностью, улучшенной по сравнению с ранее созданными препаратами фармакокинетикой [4].

В России метилпреднизолона ацепонат известен под торговым названием *Адвантан*. Он относится к

[1]e-mail: clinderm11@gmail.com
[2]e-mail: jul_fe@mail.ru

сильным ГКС, т.е. в 100—150 раз эффективнее гидрокортизона. Корректный выбор оптимальной лекарственной формы препарата позволяет повысить эффективность терапии. При выборе формы необходимо учитывать такие морфофункциональные особенности кожи у детей, как постоянное анатомо-физиологическое развитие, быстрая смена слоев эпидермиса, рыхлость расположения ороговевающих клеток, интенсивный митоз не только в базальном, но и в шиповидном и зернистом слоях, повышенную чувствительность кожи к внешним воздействиям, обильную васкуляризацию, один слой эндотелиальных клеток у сосудов. *Адвантан* разрешен к использованию у детей с 4-месячного возраста. У пациентов первого года жизни предпочтительна эмульсия, в основе которой — 67,5% воды, до 3 лет — эмульсия и крем, в основе которого 60% воды. С 3 лет на очаги хронического воспаления может быть использована мазь, на очаги упорного хронического воспаления, в особенности на участках с выраженным роговым слоем, — жирная мазь [5—7]. Это обусловлено особенностями течения заболевания в разных возрастных группах.

В разных странах проведены исследования свойств метилпреднизолона ацепоната. Также накоплен опыт эффективного применения *Адвантана* в отечественной педиатрической практике [8].

Помимо снятия зуда и уменьшения выраженности воспаления, терапия препаратом приводит к улучшению общего состояния, в частности, устраняет расстройства сна, что весьма существенно при ведении детей, страдающих АтД [9, 10].

Адвантан обладает высокой эффективностью при лечении АтД у подростков [11, 12]. Также *Адвантан* быстро купирует зуд при стероидчувствительных дерматозах: на 2-е сутки лечения — у 46% пациентов, на 3-и — у 83% пациентов.

Помимо противовоспалительного и противозудного эффекта, необходимы гидратация кожных покровов, профилактика вторичного инфицирования, улучшение барьерных функций кожи [13—15].

АтД характеризуется подавлением продукции липидов, дефицитом церамидов 1-го и 3-го типов, снижением активности кислой и нейтральной сфингомиелиназы — ключевого фермента синтеза церамидов. Доказано, что препараты серии *Дардиа* способны восстанавливать целостность кожного барьера, устранять трансэпидермальную потерю воды, поддерживать ранее достигнутый противовоспалительный и противозудный эффект, предупреждать развитие ксероза. Восстановление водно-липидной мантии кожи предотвращает инфицирование, трансэпидермальное проникновение аллергенов [15].

В состав линии *Дардиа* входят гидрофильные и гидрофобные компоненты. Гидрофильная группа включает следующие компоненты: вода (крем, молочко), глицерин и его производные (крем, молочко), молочная кислота (крем, молочко), лактат натрия (крем, молочко), стеараты (крем, молочко), кукурузный крахмал (бальзам), мочевина (молочко, бальзам). Гидрофобная группа включает: каприловый триглицерид, дикаприлиловый эфир (крем, молочко), белый воск (крем), воск микрокристаллический (бальзам), олеилаэрукат (бальзам), жидкий парафин (бальзам), вазелин (крем), цетиарилэтилгексаноат (крем, молочко). Крем и молочко содержат также стабилизатор — сульфат магния.

Крем и молочко серии *Дардиа* основаны на структурной форме по типу «вода в масле», бальзам *Дардиа* имеет безводную основу.

Молочко и бальзам содержат микрокристаллическую мочевину, которая оказывает увлажняющий, протеолитический, кератолитический, гигроскопический и противозудный эффекты.

Крем и молочко содержат цетиарилэтилгексаноат — природное вещество (производное холестерина), которое создает дополнительный защитный слой на поверхности кожи, способствуя равномерному распределению компонентов увлажняющих средств. Цетиарилэтилгексаноат образует защитную пленку, предотвращая излишнее высушивание кожи.

Крем и молочко содержат лактат натрия, обладающий высокими увлажняющими качествами. Лактат натрия улучшает барьерные свойства рогового слоя и предотвращает раздражение кожи, поддерживает pH за счет L-(+)-молочной кислоты.

Другие компоненты серии *Дардиа* оптимально сбалансированы, гипоаллергенны.

В педиатрической практике липокрем *Дардиа* может использоваться без возрастных ограничений, липомолочко и липобальзам — с 1-го года.

Цель нашего исследования — изучение эффективности и безопасности комплексной терапии, включающей метилпреднизолона ацепонат и средства линии *Дардиа*, при АтД у детей.

Материал и методы

Под нашим наблюдением с мая 2012 г. по февраль 2013 г. находились 28 пациентов (16 девочек, 12 мальчиков) в возрасте от 4 мес до 15 лет, страдавших АтД. У всех пациентов имелись признаки экзацербации кожного процесса, постоянный зуд, повышенная возбудимость, беспокойство. У 18 детей сильный зуд приводил к расстройству сна. Давность впервые установленного диагноза — от 2 нед до 14,5 года. При сборе анамнеза в 22 случаях выявлены указания на аллергические заболевания у родственников. У 23 пациентов отмечено ухудшение течения кожного процесса в холодное время года, улучшение — в летнее. У 5 пациентов выраженной зависимости кожного процесса от времени года не отмеча-

лось, но у 2 из них наблюдалось значительное улучшение состояния после морских купаний в летнее время. Ранее 26 из 28 пациентов получали повторные курсы терапии, включавшие антигистаминные, десенсибилизирующие препараты, пробиотики, пребиотики, наружные противовоспалительные средства, в том числе топические ГКС. Два 4-месячных пациента ранее лечения не получали.

Критериями включения в исследование являлись:

1) клинические признаки АтД в стадии обострения;

2) степень тяжести АтД 20—60 баллов по стандартной шкале тяжести и распространенности кожного процесса (SCORAD);

3) возраст старше 4 мес.

Критериями исключения являлись:

1) состояние эритродермии;

2) гиперчувствительность к компонентам применяемых средств;

3) возраст младше 4 мес;

4) наличие любого состояния, которое может создать неоправданный риск нанесения вреда здоровью пациента;

5) терапия в течение предшествующих 4 нед системными ГКС, топическими ингибиторами кальциневрина, увлажняющими средствами и восстанавливающими целостность кожного барьера;

6) терапия топическими кортикостероидными препаратами в течение предшествующих 3 нед.

В ходе исследования регистрировали любые нежелательные явления для дальнейшей оценки безопасности *Адвантана* и средств серии *Дардиа*.

Лечение всем пациентам проводилось амбулаторно.

Адвантан применяли на очаги поражения, препараты серии *Дардиа* — на весь кожный покров в соответствующей лекарственной форме. Метилпреднизолона ацепонат в виде эмульсии применяли всем детям в возрасте от 4 мес до 3 лет, а также пациентам старше 3 лет (на очаги, расположенные на лице, а также участки поражения с выраженными экссудативными явлениями). На другие очаги поражения детям старше 3 лет применяли *Адвантан* в виде крема. Эмульсию или крем применяли в виде аппликаций 1—2 раза в сутки.

Детям до 1 года после достижения выраженного улучшения состояния назначали крем *Дардиа*. Пациентам старше 1 года после регресса островоспалительных проявлений применение метилпреднизолона ацепоната (1 раз в сутки) чередовали с препаратами серии *Дардиа* (липокремом на лицо, молочком — на туловище и конечности, липобальзамом на колени, ладони, подошвы 1 раз в день).

Индекс SCORAD снижался до 4—8 баллов.

Помимо наружной терапии, все пациенты получали внутрь антигистаминные, десенсибилизирующие средства в возрастных дозировках в течение первых 10 сут терапии.

Результаты

У всех пациентов отмечено выраженное уменьшение зуда, эритемы, отечности на 2-е сутки терапии, в дальнейшем регресс высыпаний постепенно продолжался. Самочувствие детей улучшалось, уменьшалось беспокойство. Через 7—10 сут применения *Адвантана* в виде эмульсии или крема отмечен полный регресс островоспалительных явлений, ночной сон был восстановлен **(см. рисунок)**. На 12—14-е сутки у всех пациентов отмечено значительное улучшение.

Применение средств серии *Дардиа* способствовало выраженному уменьшению ксероза кожи, сопровождалось высокой субъективной оценкой пациентов и/или родителей.

Терапию все пациенты переносили хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае не отмечено.

Не отмечено отрицательного воздействия терапии на показатели периферической крови, мочи.

Обсуждение

Полученные нами результаты подтверждают ранее описанную высокую терапевтическую эффективность и безопасность наружной терапии с применением соответствующих лекарственных форм метилпреднизолона ацепоната в педиатрической практике [4—14]. Средства серии *Дардиа* позволяют стабилизировать достигнутый терапевтический эффект, устраняют явления ксероза. В педиатрической практике нашли применение разные лекарственные формы (детям в возрасте до 1 года и на очаги поражения на лице показан крем, детям с 1 года молочко



Пациент *А.*, 11 мес: клиническая картина АтД до — а (слева) и через 7 сут — б (справа) применения метилпреднизолона ацепоната в виде эмульсии.

— на туловище и конечности, липобальзам — на колени, ладони, подошвы). Курс лечения способствовал быстрому регрессу островоспалительных явлений, восстановлению ночного сна, устранению зуда и беспокойства.

Выводы

Адвантан в виде эмульсии эффективен у пациентов в возрасте от 4 мес до 3 лет, а также у старших детей (на очаги, расположенные на лице, а также участки поражения с выраженными экссудативными явлениями).

Адвантан в виде крема эффективен при применении у детей старше 3 лет с острым/подострым воспалением в очагах поражения.

Средства серии *Дардиа* могут применяться как в чередовании, так и после курса метилпреднизолона ацепоната с целью устранения ксероза и стабилизации достигнутого улучшения. Пациентам в возрасте до 1 года целесообразно назначать крем *Дардиа*, старше 1 года — крем на лицо, молочко — на туловище и конечности, липобальзам — на колени, ладони, подошвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М: ГЭОТАР-Медиа 2011.
2. *Carbone A., Siu A., Patel R.* Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management. Ann Pharmacother 2010; 44: 1448—1458.
3. *Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P., Hamid Q., Kapp A., Leung D.Y., Lipozencic J., Luger T.A., Muraro A., Novak N., Platts-Mills T.A., Rosenwasser L., Scheynius A., Simons F.E., Spergel J., Turjanmaa K., Wahn U., Weidinger S., Werfel T., Zuberbier T.* Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1: 152—169.
4. *Luger T.A.* Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25: 251—258.
5. *Blume-Peytavi U., Wahn U.* Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25: 508—515.
6. *Schmitt J., Von Kobyletzky I., Svensson A. et al.* Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Br J Dermatol 2011; 164: 415—428.
7. *Blume-Peytavi U., Metz M.* Atopic dermatitis in children: management of pruritis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26: Suppl 6: 2—8.
8. *Кулагин В.И., Хамаганова И.В., Войнич З.В., Шекрота А.Г.* Опыт применения мази «Адвантан» в детской дерматологической практике. Вестн дерматол и венерол 2000; 6: 50.
9. *Machado S.* Effective use of methylprednisolone aceponate 0,1% in a 9-month-old infant with atopic eczema and sleep disturbance. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26 (Suppl 6): 14—15.
10. *Torrelo A.* Successful treatment of widespread eczema and sleep disruption in a 7-month-old infant with methylprednisolone aceponate 0,1%. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26: Suppl 6: 16—17.
11. *Bieber T., VickK., Fölster-Holst R., Belloni-Fortina A., Städtler G., Worm M., Arcangeli F.* Efficacy and safety of methylprednisoloneaceponate 0,1% compared to tacrolimus 0,03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. Allergy 2007; 62: 184—189.
12. *Khamaganova I.* Alleviation of a severe pruritic flare-up in a 13-year-old child with chronic atopic dermatitis treated with methylprednisolone aceponate 0,1%. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26: Suppl 6: 20—21.
13. *Peserico A., Städtler G., Sebastian M. et al.* Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient:a multicenter, randomized, double-blind, control study. Br J Dermatol 2008; 158: 801—807.
14. *Torrelo A.* Methylprednisolone aceponate 0,1% in the treatment of pruritic lichenified eczema in a 3-year-old child with chronic atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26: Suppl 6: 16—17.
15. *Кохан М.М., Кёникфест Ю.В., Новиков Г.М.* Эффективность сочетанного применения наружных средств терапии и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом. Вестн дерматол и венерол 2007; 4: 50.