

Можно ли контролировать течение атопического дерматита у детей?

По итогам научно-практической конференции

19-20 октября под патронатом Министерства здравоохранения Украины и Национальной академии медицинских наук Украины в рамках V Киевских дерматологических дней проходила научно-практическая конференция «Детская дерматология», в работе которой приняли участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области дерматологии. Тематика мероприятия имела практически-ориентированный характер и охватывала все области детской дерматологии, включая новообразования кожи, генетические, инфекционные, аллергические заболевания и другие, поэтому была интересной для врачей смежных специальностей – педиатров, семейных врачей, аллергологов, иммунологов, генетиков.

Доклад почетного гостя мероприятия профессора Арнольда Оранжа (Нидерланды) был посвящен проблеме активного лечения атопической экземы у детей.



– Атопическая экзема, или дерматит – это многофакторная аллергическая патология кожи, часто встречающаяся у детей, в возникновении которой ведущая роль принадлежит генетическим факторам: на сегодняшний день выявлено несколько генов, отвечающих за развитие экземы, которые отвечают также за формирование псориаза, однако не являются факторами, провоцирующими развитие другой аллергической патологии – бронхиальной астмы. Помимо наследственного компонента, провоцирующими агентами экземы признаны и некоторые экзогенные факторы, такие как пищевые и пылевые аллергены, некоторые виды бактерий и др. Распространенность атопической экземы в детской популяции велика: на первом году жизни эта патология встречается более чем у 25% младенцев, на втором году – у 15%, к 10 годам лишь 12% детей страдают атопической экземой (данные разных исследований). Локализация дерматита в первую очередь зависит от возраста ребенка: так, у младенцев до 9 мес поражения кожи расположены преимущественно в области паховых складок и ягодиц, живота, головы и шеи, подмышечных впадин; у детей в возрасте 1-2 лет экзема поражает преимущественно переднюю поверхность голени, кожу живота и головы, лица, предплечий и кистей рук. У детей старше двух лет пораженные участки сосредоточены чаще всего в сгибах суставов рук и ног, а также в области шеи. Тактика лечения экземы зависит от степени ее тяжести: в большинстве случаев течение заболевания легкой степени тяжести можно модифицировать, минимизировав контакт с провоцирующими агентами.

Наша справка

Профессор Арнольд Оранж является консультантом по дерматологии и детской дерматологии в медицинском центре «Эрасмус». Оранж был исполняющим директором департамента дерматологии и венерологии в 1999-2001 гг. и инициатором реорганизации базовой подготовки по дерматовенерологии в 2000 г. В настоящее время он – сотрудник кафедры педиатрии и директор отделения детской дерматологии, автор более 400 научных работ, из них 222 перечислены в PubMed и 266 – в Embase. Профессор Оранж – один из редакторов учебника детской дерматологии (Харпер, Оранж и Проуз, 2000 и 2006), а также редактор голландского журнала по детской дерматологии. Арнольд Оранж был неоднократно награжден за свои заслуги в области детской дерматологии.

Лечение среднетяжелой и тяжелой патологии требует значительных усилий, а успех, как правило, определяется возможностью лишь уменьшить выраженность аллергических реакций. С этой целью широко используют топические (а в отдельных случаях – системные):

- кортикостероиды;
- ингибиторы кальциневрина;
- смягчающие и увлажняющие кремы.

Выступление гостя конференции из ближнего зарубежья, заведующего кафедрой кожных и венерических болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, члена-корреспондента Российской академии естественных наук, профессора Николая Гавриловича Короткого было посвящено возможностям лечения одного из самых часто встречающихся кожных заболеваний в детском возрасте – атопического дерматита (АД).



– АД – это одна из наиболее распространенных дерматологических патологий у детей, имеющая хроническое рецидивирующее течение и возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующаяся кожным зудом, обусловленным гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. В возникновении АД значительная роль принадлежит наследственному фактору. Риск развития этой патологии у детей здоровых родителей составляет лишь 10-20%; если один из родителей страдает АД, риск его возникновения у детей – 50%; в случае, если АД выявляется у обоих родителей, вероятность унаследовать эту патологию достигает уже 60-80%. Этиопатогенез этого заболевания достаточно хорошо изучен. Сам термин «атопический дерматит» определяет иммунологическую или аллергическую концепцию течения заболевания, основанную на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выработке высокой концентрации общего и специфических IgE-антител в ответ на действие аллергенов окружающей среды. При воздействии на кожу аллергенов и других внешних раздражителей антиген-презентирующие клетки Лангерганса стимулируют активацию Т-хелперного звена иммунного ответа, который у пациентов с АД реализуется в основном за счет Т-хелперов 2 типа, что приводит к продукции большого количества цитокинов и других биологически активных веществ, активации В-лимфоцитов, эозинофилов, тучных клеток и макрофагов. В-лимфоциты продуцируют иммуноглобулин Е, тучные клетки высвобождают гистамин и простагландин, вследствие чего и возникают характерные для АД клинические признаки аллергического воспалительного поражения кожи. Однако в развитии этой патологии принимают участие не только специфические (иммунные), но и неспецифические (не иммунные) механизмы. Кожа детей, страдающих АД, отличается повышенной

неспецифической гиперреактивностью на действие любых триггерных раздражителей, нарушением барьерной функции с увеличением трансэпидермальной потери воды с развитием выраженной сухости, изменением микроциркуляции с парадоксальной сосудистой реакцией. При этом настораживает тот факт, что в последние годы наблюдается увеличение количества больных тяжелыми формами АД, клиника которых часто отличается от стандартных форм заболевания, а ведение таких больных сопряжено с рядом сложностей, связанных с недостаточным ответом на лечение или его отсутствием, ухудшением прогрессирования патологии и развитием сочетанной патологии, требующей лечения, которое также может усугублять течение АД. К сожалению, переход заболевания в тяжелую форму в большинстве случаев обусловлен неправильно установленным диагнозом либо неправильным выбором стартовой терапии больных, в частности назначением препаратов с недостаточной эффективностью. Большинство случаев АД, развившегося в возрасте до 3 мес, остаются недиагностированными и попадают в поле зрения врача лишь при переходе в более тяжелую стадию. Поэтому следует помнить, что АД в половине случаев манифестирует уже на первом году жизни (как правило, в течение первых месяцев), почти в 30% – в возрасте до 5 лет, а после пятилетнего возраста начало заболевания отмечается достаточно редко.

Лечение АД является комплексным и требует применения базисной, местной, системной терапии, а также физиопроцедур. Топические кортикостероиды в течение длительного времени рассматривались как основная группа препаратов для лечения АД. Вместе с тем наблюдающаяся как среди родителей, так и медицинских работников стероидофобия приводит к недостаточной приверженности к лечению либо назначению только симптоматических средств, что также не способствует улучшению картины заболевания. Для детей с неконтролируемым АД характерны низкое качество жизни и частые госпитализации в связи с обострениями болезни, обусловливающими необходимость применения системных кортикостероидов. Это сопряжено с увеличением риска развития побочных эффектов, в частности подавления функции коры надпочечников, подавления роста ребенка, развития синдрома Иценко-Кушинга, карциномы, катаракты и глаукомы, артериальной гипертензии, выпадения волос и преждевременного старения кожи. Топические кортикостероиды также имеют ряд ограничений к применению, в частности:

- невозможность их длительного применения;
- развития обострений при резкой отмене;
- невозможность применения при нетяжелых формах АД (в связи с соблюдением принципа «польза-безопасность»).

В силу этого велика потребность в альтернативных средствах для лечения АД, не обладающих недостатками стероидов, однако имеющих сопоставимую с ними противовоспалительную эффективность.

В настоящее время существует хорошая альтернатива топическим кортикостероидам в лечении детей с АД – ингибитор

кальциневрина пимекролимус (1% крем Элидел), являющийся клеточно-селективным (избирательным) ингибитором воспалительных цитокинов, который был создан специально для длительной терапии АД. Не являясь стероидным средством, он не увеличивает риск атрофии кожи и при этом способствует быстрому уменьшению зуда (в течение 3-4 дней после начала применения). Реализация терапевтического эффекта препарата основана на торможении в Т-лимфоцитах экспрессии и высвобождения таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и др. У пимекролимуса выявлено ингибирующее действие на пролиферацию Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов.

Таким образом, пимекролимус селективно угнетает продукцию провоспалительных цитокинов, вызывающих типичные для АД патологические изменения дермы и эпидермиса, что позволяет эффективно купировать клинические проявления болезни (отек, гиперемия и зуд).

В отличие от кортикостероидов, Элидел не вызывает истощение клеток Лангерганса в коже, гораздо в меньшей степени проникает через кожу, что при длительном употреблении позволяет избежать местных и системных побочных эффектов, характерных для стероидов.

Эффективность ингибитора кальциневрина пимекролимуса в лечении АД у детей и взрослых показана в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. В рандомизированном исследовании, проведенном М. Meurer и соавт. с участием 1092 детей, показано, что использование 1% крема Элидел с базисной терапией АД позволяет значительно снизить количество обострений заболевания и уменьшить потребность в топических кортикостероидах. Авторы исследования отметили, что у 67,6% детей, получавших Элидел в базисной терапии в течение двух лет, обострения заболевания отсутствовали и топические кортикостероиды не применялись. В то же время у 70% детей, не применявших этот препарат, возникла периодическая необходимость в топических кортикостероидах. Последующие клинические исследования подтвердили эффективность использования пимекролимуса в терапии АД у детей и взрослых и установили, что долгосрочное (в течение 6-12 месяцев) применение Элидела способствует контролю над заболеванием и предотвращает развитие выраженных обострений АД. В то же время препарат не вызывает значимых побочных явлений, таких как пиогенная или вирусная суперинфекция (Karr A. et al., 2002; Wahn U. et al., 2002; Meurer M. et al., 2002). Важным результатом терапии с использованием Элидела было достоверное предотвращение тяжелых и очень тяжелых обострений заболевания. У пациентов всех возрастных групп, получавших препарат, через 6 мес лечения было отмечено выраженное уменьшение количества таких обострений. При этом среди младенцев, получавших лечение Элиделом, у 68% больных против 30% контрольной группы не было отмечено тяжелых и очень тяжелых обострений АД (в группе детей – у 61 против 34%; в группе взрослых – у 45 против 19% соответственно). Положительная динамика сохранялась даже спустя год после завершения исследования: у 57% младенцев и 51% детей из группы Элидела не отмечалось ухудшение клинической картины после достижения ремиссии.

Помимо уменьшения количества обострений АД, регулярное (2 раза в неделю) применение 1% крема пимекролимуса также способствует увеличению интервала между ними, что только подтверждает целесообразность поддерживающей терапии у пациентов с АД. Результаты рандомизированного клинического исследования E. Siegfried и соавт. с участием 192 детей подтвердило возможность достижения длительной ремиссии заболевания, причем продолжительность интервалов между обострениями у детей, получавших пимекролимус, по сравнению с пациентами из группы контроля увеличивалась в 2 раза ($p=0,02$). Аналогичные данные были получены этой же группой авторов в более позднем исследовании с участием 275 детей.

Зуд, являющийся одним из основных симптомов заболевания, оказывает наибольшее влияние на качество жизни детей и лиц, ухаживающих за ними (увеличивает раздражительность, ухудшает качество сна, провоцирует дневную сонливость). Поэтому уменьшение выраженности этого симптома является первоочередной целью терапии АД. В клиническом исследовании, проведенном J. Fowler и соавт. (2004), показано убедительное преимущество Элидела перед увлажняющими средствами в уменьшении выраженности зуда минимум на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем уже на второй день применения; преимущество ингибитора кальциневрина сохранялось в течение всех дней наблюдения (с 3-го по 7-й, показатель p для всех был достоверным). В другом исследовании M. Meurer и соавт. (2002) также продемонстрирована эффективность препарата в уменьшении зуда у взрослых уже на третий день лечения по сравнению с неактивной основой.

Хотя Элидел может использоваться при всех стадиях АД без увеличения риска побочных эффектов, наиболее убедительные результаты от использования крема достигались при лечении умеренных и среднетяжелых форм АД с локализацией очагов в области лица и шеи у младенцев 3-23 месяцев и у детей 2-17 лет (Eichenfield et al., 2002). Важным условием эффективности терапии является достаточная дозировка препарата. В исследовании Van Leen и соавт. (1996) продемонстрировано, что Элидел был более эффективным при применении 2 раза в сутки. Такой способ применения препарата способствовал достоверному уменьшению симптомов у 71,5% больных по сравнению с 37,7% лиц, наносивших крем лишь 1 раз в сутки. Помимо непрерывной терапии, эффективность показала и схема интермиттирующего применения. При этом применение препарата Элидел по требованию (при появлении самых первых симптомов АД) 2 раза в сутки в течение 26 дней сопровождалось увеличением времени до рецидива в 5 раз по сравнению с контрольной группой (Meurer M. et al., 2002).

Лечение Элиделом, как правило, хорошо переносится пациентами. Обобщенные данные нескольких клинических исследований с общим количеством пациентов более 1200 человек показали отсутствие каких-либо побочных эффектов у 88% больных, получавших лечение препаратом, в том числе и в течение продолжительного времени. У 12% больных отмечалось наличие побочных эффектов, при этом большинство из них были легкими или средней тяжести и не требовали отмены препарата. Среди наиболее распространенных нежелательных реакций на нанесение 1% крема Элидел у младенцев отмечалась эритема, частота которой была сопоставима с таковой контрольной группы, а у детей и взрослых — жжение, при этом в группе детей также не было выявлено достоверной разницы по частоте развития этого побочного эффекта с контролем (Wahn, 2002; Meurer, 2002). Применение Элидела одновременно с увлажнением кожи позволяет минимизировать или полностью исключить такие субъективные ощущения.

Элидел обладает незначительной системной абсорбцией: при проведении фармакокинетических исследований наблюдались устойчиво низкие концентрации препарата в крови независимо от возраста, степени распространенности поражения, подвергавшихся обработке кремом (10-90% площади поверхности тела), времени забора анализов после нанесения препарата на кожу, а также продолжительности терапии (вплоть до года). При этом в 97% случаев концентрация Элидела в крови составляла менее 2 нг/мл, отсутствовал эффект накопления препарата и не наблюдались системные побочные реакции (Harper, 2001; Van Leen 2001, 2002).

Таким образом, несмотря на то что АД является хроническим заболеванием, практически не поддающимся полному излечению, его течение можно эффективно контролировать. Наиболее эффективным и безопасным средством для лечения АД

показал себя наружный ингибитор кальциневрина негормональный крем пимекролимус (Элидел), позволяющий в течение длительного времени достигать стойкой ремиссии. К преимуществам препарата относятся:

- избирательное противовоспалительное действие;
 - нетоксичность;
 - отсутствие атрофического воздействия на кожу при длительном применении;
 - возможность использования у больных разных возрастных групп (в том числе и у младенцев с 3-х месяцев).
- Регулярное нанесение Элидела позволяет быстро достичь купирования основных симптомов АД:
- уменьшить зуд, гиперемиию и площадь поражения кожи;
 - увеличить интервал между обострениями;
 - значительно снизить потребность в топических и системных кортикостероидах.

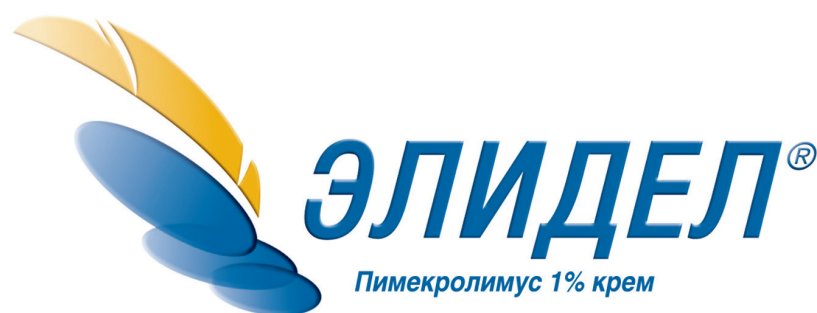
Лечение Элиделом следует начинать при первых проявлениях заболевания. Препарат 2 раза в сутки наносят тонким слоем на пораженную поверхность кожи и втирают до полного впитывания.

Элидел можно наносить на кожу любых частей тела, включая голову и чувствительные участки (лицо, веки и шею), а также на области опрелостей.

Крем следует применять до полного исчезновения симптомов. После прекращения лечения с целью профилактики последующих обострений при первых признаках рецидива АД терапию следует возобновить. Смягчающие и увлажняющие средства можно применять сразу после нанесения Элидела. Применение 1% крема Элидел может вызывать незначительные преходящие реакции в месте нанесения, такие как чувство тепла или жжения, которые не требуют отмены терапии и быстро проходят.

Подготовила Татьяна Сприняк

3



РЕАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ!

ЭЛИДЕЛ
Наиболее избирательное
лечение atopического
дерматита легкой и средней
степени тяжести***



Ваш пациент с atopическим дерматитом

легкий

среднетяжелый

тяжелый



ТКС* кратковременно

Сразу при появлении первых признаков АД**
(зуд, покраснение, почесывание)

Наносите ЭЛИДЕЛ крем дважды в день

Базисное лечение можно применять сразу после ЭЛИДЕЛА



* ТКС-топические кортикостероиды

** АД-атопический дерматит

*** Grassberger et al. Br J Dermatol 1999;141:264-73; Zuberbier et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:275-80; Meingassner et al. Br J Dermatol 1997; 137:568-76; Cheer et al. Am J Clin Dermatol 2001;2: 389-406; Goodwin et al. J Clin Invest 1986; 77:1244-50.

Состав: действующее вещество: пимекролимус; 1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса; Форма выпуска. Крем для наружного применения. Клинические характеристики. Показания. Атопический дерматит (экзема). Кратковременное (острый период) лечение или длительная терапия признаков и симптомов atopического дерматита (жжение). Противопоказания. Повышенная чувствительность к пимекролимусу или другим компонентам препарата. Дети грудного возраста до 3 месяцев. Побочные действия. Распространение: ощущение жжения в месте нанесения крема, реакция в месте нанесения (раздражение, высыпания, эритема), кожные инфекции (фолликулит). Условия отпуска. По рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения.

Р.С. № UA/7137/01/01 от 25.12.2012

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Сдано в печать 01.10.2012.

МЕДА

Меда Фармасьютикалз Свинтселенд ГмбХ
Представительство в Украине и странах СНГ 01054,
г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, эт. 6. Тел.: (044) 482 15 51

www.meda.ua