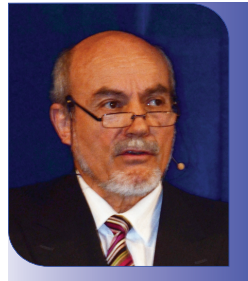


Эффективность и безопасность местной ме

В рамках Всемирного конгресса по аллергии и астме, проведенного под эгидой Всемирной аллергической организации (WAO) и Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) 22-26 июня в г. Милане, Италия, с докладами выступили всемирно известные специалисты в области дерматологии.

Среди прочих следует отметить доклад Йоханнеса Ринга, профессора, заведующего кафедрой дерматологии и аллергологии Мюнхенского технического университета, Германия.



— Атопический дерматит (АД; синонимы — экзема, атопическая экзема, нейродермит, эндогенная экзема) — хронический рецидивирующий зудящий дерматоз воспалительной природы, который часто ассоциируется с другими атопическими заболеваниями — бронхиальной астмой и аллергическим риноконъюнктивитом. АД является одним из самых распространенных заболеваний кожи — в большинстве стран мира им страдают до 20% детей и 1-3% взрослых. В последние десятилетия наблюдается стабильный рост заболеваемости АД как в развитых, так в развивающихся странах.

Помимо мощного влияния наследственности (80% конкордантность у монозиготных близнецов, 20% — у гетерозиготных), патофизиология АД имеет такие характерные особенности:

- иммунное отклонение в сторону Th2 в инициальной фазе с последующим повышением продукции IgE;
- дефицит барьерной функции (сухость) кожи вследствие нарушения метаболизма липидов и/или образования эпидермальных структурных белков (мутации филагрина, дефицит ингибитора протеазы и др.);
- патологическая колонизация патогенными микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus* и *Malassezia furfur* (в норме — *Staphylococcus epidermidis*), с последующим повышением предрасположенности к кожным инфекциям;
- явное сильное психосоматическое влияние с дисбалансом вегетативной нервной системы и повышением продукции медиаторов различными клетками, участвующими в воспалении, в частности эозинофилами.

Доказанно эффективными методами лечения АД являются восстановление кожного барьера (увлажняющие средства и т.п.), топические противовоспалительные препараты (кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина), антикирбинные средства, фототерапия (UVA-1, UVB, PUVA), системная терапия (иммуносупрессанты, антигистаминные препараты) и участие в обучающих программах (Ring et al., 2012).

В соответствии с Европейским руководством по лечению АД при легких и средне-выраженных симптомах показаны топические кортикостероиды (ТКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК).

ТКС все еще используются как препараты первой линии (за исключением чувствительных зон кожи), а также с целью купирования обострений. Большой проблемой применения этих средств являются страх побочных эффектов и сопутствующая ему тревога, которые негативно сказываются на приверженности к лечению и, следовательно, его эффективности. В частности, 80% родителей детей с АД обеспокоены возможным развитием гормонозависимых побочных эффектов.

Преимуществами ТИК являются непосредственное воздействие на ощущение зуда, способность восстанавливать нарушенный кожный барьер и высокая безопасность (могут без ограничений

применяться начиная с младенческого возраста).

ТИК рекомендуются в качестве первой линии терапии при локализации очагов в чувствительных зонах кожи (лицо, веки, шея, декольте, область половых органов).

Долгое время считалось, что пимекролимус в виде 1% крема, препарат группы ТИК, по эффективности уступает слабым и средней силы ТКС, несмотря на то что прямые сравнительные исследования этих препаратов отсутствовали. Кроме того, оставались некоторые вопросы относительно долгосрочной безопасности пимекролимуса, особенно у детей младше 2 лет, а также относительно влияния препарата на развитие иммунной системы. Наконец, многие врачи до сих пор отводят пимекролимусу второстепенную роль в лечении АД, полагая, что его следует использовать как препарат второй линии, после назначения ТКС. Все эти заблуждения были успешно разрешены в недавно завершившемся исследовании РЕТПТЕ, которое кардинальным образом изменило представления и подходы к лечению АД.

На сегодня РЕТПТЕ — крупнейшее и наиболее продолжительное сравнительное исследование при АД. В этом рандомизированном исследовании 2439 детей из 191 клинического центра 28 стран на протяжении 5 лет получали пимекролимус 1% крем либо ТКС — гидрокортизона ацетат (слабый) или флутиказона пропионат (средней силы). Важно, что терапия проводилась в условиях реальной клинической практики. Главной задачей было оценить безопасность ТИК vs ТКС по таким параметрам, как частота побочных эффектов, влияние на иммунную систему и рост, а дополнительной целью было определить долгосрочную эффективность терапии.

В исследование включали младенцев в возрасте от 3 до 12 мес, страдающих легким или среднетяжелым АД (оценка IGA 2 или 3) с поражением $\geq 5\%$ поверхности тела. Родители всех детей предоставили письменное информированное согласие на участие.

Эффект от лечения проявлялся быстро — в пределах 3 нед в обеих группах. На протяжении 5 лет терапии пимекролимус и ТКС продемонстрировали сопоставимую эффективность: полный или почти полный контроль АД достигнут у $>85\%$ пациентов, полный или почти полный контроль АД с локализацией на чувствительных участках кожи — у $>95\%$ участников. Пимекролимус проявлял выраженный стероидсберегающий эффект: 36% детей, получавших этот препарат, не нуждались в назначении ТКС, при этом средняя продолжительность применения кортикостероидов составила 178 дней в группе ТКС и всего 7 дней в группе пимекролимуса.

Долгосрочная терапия пимекролимусом обладала благоприятным профилем безопасности. После 5 лет лечения не зафиксировано негативного влияния препарата на развитие, созревание и функционирование иммунной системы, как и на скорость роста. Одним из важных вопросов безопасности долгосрочной терапии АД является риск развития лимфомы. Благодаря очень низкой абсорбции ТИК (у 99% пациентов уровни препарата в крови не определяются либо являются экстремально низкими) при лечении этими препаратами вероятность системных побочных эффектов стремится к нулю. На сегодня ТИК пролечено более 7,5 млн пациентов, половина из которых —

дети. При этом наблюдалось всего 50 случаев развития лимфомы, и данный показатель значительно ниже, чем в общей популяции. В то же время применение ТКС ассоциируется с повышенным риском развития лимфомы (относительный риск — ОР — 1,46), при этом чем больше сила ТКС, тем выше риск (для сильных ТКС ОР составляет 1,80).

Таким образом, результаты исследования РЕТПТЕ, а также данные, полученные в других исследованиях у детей и взрослых пациентов с АД, свидетельствуют о том, что пимекролимус в виде 1% крема может считаться препаратом выбора в качестве первой линии терапии легкого и среднетяжелого АД, особенно в чувствительных зонах кожи (лицо, веки, шея, декольте, область половых органов).

В г. Донецке 11 сентября состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской и подростковой дерматологии», участниками которой стали дерматологи, аллергологи, педиатры и семейные врачи. Ведущие специалисты из Украины и России поделились своим опытом в области диагностики, лечения и профилактики различных кожных заболеваний. Много внимания уделялось проблемам аллергической и воспалительной патологии кожных покровов у детей.

С докладом «Атопический дерматит — начало атопического марша, взгляд аллерголога» выступила **главный аллерголог Донецкой области Ольга Алексеевна Федорченко.**



— Тяжесть и характер течения атопического дерматита (АД) напрямую зависят от того, в каком возрасте манифестируют клинические проявления заболевания. Если АД проявляется от 1 до 2 лет жизни ребенка, в 100% случаев следует прогнозировать тяжелое персистирующее течение в последующем. В 3-6 лет тяжелое течение наблюдается в 65% случаев, 7-12 и 12-18 лет — 50 и 40% соответственно. У людей старше 18 лет персистирующая форма определяется только в 30% случаев, в остальных же — заболевание имеет интермиттирующий характер. Таким образом, у детей с АД, проявления которого определяются в раннем



детском возрасте, отмечается тяжелое течение заболевания. Неконтролируемое течение АД может быть первой ступенью манифестации атопического марша с присоединением бронхиальной астмы (БА) и инвалидизацией больного. Атопический марш — это наследственно обусловленное конституционное состояние человека, связанное с шокным поражением органов-мишеней. И если в первые два года течения заболевания наиболее часто встречаются кожные проявления аллергической патологии, то в последующем присоединяются аллергические риниты, пик которых приходится на возраст 8 лет, аллергические заболевания дыхательных путей и легких (БА 8-10 лет) в период, когда идет накопление иммуноглобулинов в крови. На сегодня доказана прямая корреляция между тяжестью течения атопического дерматита и бронхиальной астмы.

Ведущими причинами развития аллергического заболевания признаны генетическая предрасположенность и влияние экзогенных факторов окружающей среды, различные сочетания которых приводят к большому разнообразию клинических форм и проявлений.

В механизме развития АД и сенсibilизации кожи большое значение придается мутациям белкового комплекса филагрина, при которых у пациентов наблюдаются нарушения кожного барьера, что проявляется более высокой трансэпидермальной потерей жидкости, повышенным уровнем pH кожи, измененной экспрессией керамидов в роговом слое. Также отмечается нарушение клеточного и гуморального иммунитета. Большая роль в патогенезе контактного дерматита принадлежит клеткам Лангерганса, которые не только участвуют в формировании кожного барьера, но и являются мощным источником медиаторов воспаления, а также способны активировать T-хелперы 2 типа. В результате развития аллергической реакции в дерме формируется лимфоидно-макрофагальный инфильтрат и развивается иммунное повреждение кожи. Клинически это проявляется сильным зудом в месте контакта с аллергеном. При этом клеточная инфильтрация кожи более



ной терапії при atopическом дерматите

интенсивно выражена в местах проникновения и локализации аллергена, а также периваскулярно, где преобладают хелперно-индукторные Т-лимфоциты. Фаза иммунной альтерации, как правило, включает повреждение эндотелия сосудов, что приводит к тромбозу капилляров, стазу крови, пропотеванию плазмы в межклеточное пространство и развитию микроциркуляторных расстройств. Под влиянием цитокинов, вырабатываемых макрофагами и Т-клетками, происходит гибель клеточных элементов кожи — развивается некроз. Кожа теряет структурно-функциональную полноценность. Нарушение кожного барьера приводит к еще большему проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, чужеродные белки попадают в организм человека и вызывают выраженную аллергизацию организма.

Входными воротами для попадания аллергенов и сенсibilизации организма часто служат кожные покровы, поэтому к косметическим средствам, применяемым в первый год жизни ребенка, следует относиться с особой ответственностью и тщательно подбирать исход из состава. На примере белка арахиса, непереносимость которого наблюдается у многих детей европейских стран и США, было показано, что сенсibilизация происходит уже в первые шесть месяцев жизни и напрямую связана с тем, что целый ряд косметических средств по уходу в своем составе содержат масло арахиса. Кроме того, в составе домашней пыли часто обнаруживается активная форма белка арахиса, которая является внешним фактором, приводящим к сенсibilизации грудного ребенка. Наличие корочек и повреждений на кожных покровах ребенка в пять раз снижает их барьерную функцию.

Несмотря на достижения современной генетики, на сегодня нельзя говорить о возможности профилактики и лечения аллергических заболеваний на генном уровне. В основе современной стратегии профилактики лежит уменьшение действия внешних факторов. В связи с этим основная цель аллергологии — выявление влияния факторов окружающей среды и снижение тяжести проявлений аллергического заболевания.

Терапия АД у детей должна начинаться как можно раньше и желателно на фоне пищевой десенсibilизации. Последнее направление пока очень ограниченно работает в нашей стране, так как существует ряд требований к назначаемым в этом случае пищевым белкам. У детей раннего возраста со склонностью к АД необходимо придерживаться следующих правил: кормление грудью — не менее 6 мес, как можно более позднее введение чужеродного молочного белка. Яичный и рыбный белок должен вводиться не ранее чем через 2 и 3 года соответственно.

Наружное лечение АД зависит от стадии и остроты процесса и должно воздействовать на все звенья патогенеза. Обязательно применение базисных препаратов, основной целью применения которых является смягчение и увлажнение кожи. Необходимо обращать внимание родителей и пациентов на правильность применения данной группы препаратов и соблюдение режима и кратности нанесения. Базисного ухода в виде монотерапии достаточно, когда пациент с сухой ксерозной кожей. При появлении первых признаков воспаления необходимо присоединить патогенетическое противовоспалительное лечение, и сегодня для этого представлено два класса препаратов: ТКС и ТИК.

Топические кортикостероиды (ТКС) занимают важное место в лечении АД, действуя на иммунные комплексы и снижая

на клеточном и тканевом уровне выработку провоспалительных цитокинов. При этом препараты могут проникать через кожный барьер и производить минимальный системный эффект. К сожалению, у многих пациентов существует предвзятое отношение к этой группе препаратов. Кроме того, на фоне их неконтролируемого применения иногда могут возникать осложнения. В некоторых случаях из-за влияния на фибробласты развивается атрофия кожи; угнетение клеток Лангерганса приводит к частым присоединениям вторичной (бактериальной, грибковой и вирусной) инфекции.

Благодаря избирательному механизму действия препараты из группы ингибиторов кальциневрина заслуживают особого внимания, так как действуют патогенетически и только на Т-клетки и тучные клетки, при этом не затрагивая полезные клетки кожи. Таким образом, **пимекролимус обладает патогенетическим и селективным (избирательным) противовоспалительным действием, имеет высокий профиль безопасности, может использоваться длительно, начиная с трех месяцев жизни ребенка, применяется на любые участки кожи (даже чувствительные — лицо, веки, шея, складки, область половых органов), увеличивает длительность ремиссии, снижает потребность в ТКС и способен восстанавливать кожный барьер после длительного их использования.** Ранее и патогенетическое лечение АД у детей позволяет снизить вероятность возникновения других проявлений atopического марша — atopической ринита и БА.

Главный врач дерматокосметологической клиники, кандидат медицинских наук Евгений Юрьевич Ерошкин в докладе «Подход к наружной терапии эстетически значимых участков кожи при различных дерматозах» осветил современные направления в лечении воспалительных кожных заболеваний.



— Разнообразные по клиническим проявлениям и тяжести течения кожные заболевания (АД, экзема, псориаз, узловатая почесуха, системная красная волчанка и т.д.) можно объединить в одну группу по единственному признаку — воспалительному процессу.

Внедрение в практику ТКС кардинально изменило тактику терапии этих заболеваний, в значительной степени улучшив эффективность лечения. На основе ТКС создано большое количество лекарственных форм (мази, кремы, лосьоны и т.д.). Топические стероиды в целом хорошо купируют воспалительный процесс в коже, однако обладают рядом недостатков, с которыми практикующий врач часто сталкивается в своей клинической практике (короткая ремиссия после курса терапии, синдром отмены, системное действие, постоянный контроль лечения, избирательность применения, ограничения по возрасту, наличие целого ряда побочных эффектов).

С открытием в 90-х годах ингибиторов кальциневрина врачам удалось в значительной степени преодолеть многие проблемы, обусловленные использованием ТКС. История их создания была связана с производными макролактама аскомицина, обладающего антибактериальными свойствами. На сегодня известно, что ингибиторы кальциневрина являются селективными ингибиторами воспалительных цитокинов, обладают избирательным действием на

Т-клетки и относятся к группе нестероидных иммуномодулирующих средств.

К преимуществам препаратов данной группы можно отнести отсутствие синдрома отмены, возможность длительного применения и использования на любых участках кожи как у взрослых, так и у детей с трехмесячного возраста. Кроме того, уникальным свойством действующего вещества является его доказанная эффективность в отношении ингибирования чувствительности рецепторов, что дает возможность в значительной степени продлить период ремиссии при АД на фоне хорошей переносимости препарата. ТКС воздействуют на большое количество структур кожи, тогда как ингибиторы кальциневрина обладают специфичным действием в отношении определенных клеточных элементов. При терапии АД всегда следует помнить о том, что страдает барьерная функция кожи. В то же время уникальный препарат Элидел, действующим веществом которого является пимекролимус, обладает всеми преимуществами ингибиторов кальциневрина и не воздействует на клетки Лангерганса. Кроме всего прочего, пимекролимус, благодаря своей липофильности хорошо проникает в эпидермис и при этом не оказывает системного действия (Gschwind et al., 2008).

За время своего существования препарат зарекомендовал себя как очень эффективное средство для лечения АД, что подтверждается результатами крупных многоцентровых исследований. В одном из них были показаны эффективность и безопасность курса (6 нед) применения пимекролимуса у лиц с атрофическими изменениями кожи на

фоне приема ТКС (Aschov R. et al., 2011). В случае применения пимекролимуса определялось улучшение состояния кожных покровов более чем у 50% пациентов, тогда как в контрольной группе такое улучшение отмечали менее 20%. Кроме того, пимекролимус восстанавливал эпидермальный барьер, практически не влияя на маркеры иммунных клеток и воспаления.

В Европейских рекомендациях четко показано место ингибиторов кальциневрина в комплексном лечении АД. Довольно часто высказывается ошибочное мнение, что ТКС и ингибиторы кальциневрина нельзя объединять, используя при этом препараты только одной группы. На самом деле у каждой группы препаратов существует определенная ниша, и в терапии АД следует использовать все возможные средства. В Европейских рекомендациях четко показано, что при легких формах следует назначать базисное лечение и ингибиторы кальциневрина. При более тяжелых формах АД необходимо начинать со стероидных препаратов и далее использовать поддерживающую терапию ингибиторами кальциневрина.

Таким образом, если требуется длительное и безопасное противовоспалительное лечение, особенно на чувствительных участках кожи (лицо, веки, шея, область половых органов и складки), препарат пимекролимус 1% крем (Элидел) является наиболее подходящим, особенно в случае хронической патологии.

Подготовил **Владимир Савченко**

37



ЕЛИДЕЛ®
Пимекролимус 1% крем

РЕАЛЬНА ДОПОМОГА!

ЕЛИДЕЛ
Найбільш вибірково лікування atopического дерматиту легкого та середнього ступеня важкості***

Ваш пацієнт з atopическим дерматитом

легкий	середньо важкий	важкий
↓	↓	↓
		ТКС* короткочасно

Відразу при появі перших ознак АД**
(свербіж, почервоніння, поколювання)

Наносити ЕЛИДЕЛ крем двічі на день

Базисне лікування можна застосовувати **одразу після ЕЛИДЕЛУ**



* ТКС — системні кортикостероїди
** АД — atopический дерматит
*** Gschwind et al. In: J Dermatol 1995; 141:264–73; Dabek et al. J Allergy Clin Immunol 2003; 108: 275–80; Wehrmann et al. In: J Dermatol 1997; 127: 588–94; Schem et al. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 89–94; Schem et al. Clin Invest 1998; 77:244–52.

Склад: базисне лікування: Т-клетки містять 10 мг пимекролімуса. Форма випуску: крем для локального застосування. Клінічні характеристики: Ляшко. Алергічний дерматит (екзема). Короткочасне (острий період) лікування обох домінуючих проявів свербіж та системна atopический дерматит (екзема). Фізіологічне. Підвищує чутливість до ультрафіолетового випромінювання. Для зручності крему 20 г. Близько док. Лікарські препарати повинні бути віддалені від місця застосування препарату. Для зручності крему 20 г. Близько док. Лікарські препарати повинні бути віддалені від місця застосування препарату.

Р.С. НАЙЛІКАРІЙШИЙ КРЕМ ДЛЯ atopического ЗАСТОСУВАННЯ

Інформація для професійної діяльності: медичники і фармацевтичні працівники.
Задано в дні 01.10.2012.

МЕДА
Медіа Фармасвітс Україна Свістемс ГЛПХ
Представництво в Україні та країнах СНС 01054,
м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, мов. 6. Тел.: (044) 482 15 51
www.meda.ua