



ДЕРМАТОЛОГІЯ

Огляд

Современные подходы к терапии atopического дерматита

29 мая в г. Киеве при поддержке фармацевтической компании «Меда» состоялся Совет экспертов по лечению пациентов с atopическим дерматитом (АД), в котором приняли участие ведущие специалисты в области дерматологии и аллергологии из Украины, Германии, Республики Беларусь, Армении, Грузии, Азербайджана, Казахстана и Узбекистана.

В рамках Совета экспертов обсуждались инновационные подходы к лечению АД. Ключевым событием мероприятия стала лекция профессора Томаса Люгера (Германия), посвященная результатам применения препарата Элидел (пимекролимус 1% крем) в терапии АД у взрослых пациентов, а также в педиатрической популяции.

АД является одним из самых распространенных заболеваний кожи и представляет собой хронический рецидивирующий зудящий дерматоз воспалительной природы, который часто ассоциируется с другими atopическими заболеваниями. В последние десятилетия наблюдается стабильный рост заболеваемости АД в глобальных масштабах, при этом наиболее высокая распространенность (более 25%) данной патологии отмечена среди младенцев.

Основным фактором развития АД является генетическая предрасположенность. Патопатология данного заболевания имеет следующие характерные особенности:

- дисбаланс со сдвигом в сторону Th2 в инициальной фазе с последующим повышением продукции IgE;
- нарушение барьерной функции кожи вследствие изменения метаболизма липидов и/или образования эпидермальных

структурных белков (мутации фила-ггрина, дефицит ингибитора протеазы и др.);

- патологическая колонизация патогенными микроорганизмами с последующим повышением предрасположенности к кожным инфекциям;

- явное и выраженное психосоматическое влияние с дисбалансом вегетативной нервной системы и повышением продукции медиаторов различными клетками, участвующими в воспалении, в частности эозинофилами.

Частым является сочетание АД с другими видами аллергопатологии. В раннем детском возрасте у пациентов с АД обычно наблюдаются только экзема и пищевая аллергия. Однако неконтролируемое течение АД может приводить к развитию бронхиальной астмы (БА) и инвалидизации больного. Если в первые два года течения заболевания наиболее часто встречаются кожные проявления аллергической патологии, то в последующем присоединяется аллергический ринит (его пик приходится на возраст 8 лет), БА (8-10 лет).

Таким образом, АД представляет собой мультифакторное хроническое заболевание, для которого характерны рецидивирующее течение, наследственная предрасположенность, экзематозные поражения



и лихенифицированные высыпания, дефекты Т-клеточного звена иммунитета и гиперчувствительность к иммунным и неиммунным стимулам.

Если пациент не получает адекватной терапии на ранних стадиях АД, то иммунные нарушения прогрессируют. В связи с этим основной задачей, стоящей перед врачом, является эффективный контроль симптоматики АД на ранних стадиях.

Наиболее важно начать терапию АД как можно раньше, уже при появлении первых признаков заболевания и/или проводить предупреждающую (проактивную) терапию обострений.

Поскольку в настоящее время не найдено метода полного излечения АД, современные подходы к терапии данной патологии являются симптоматическими.

Топическая терапия занимает ключевую позицию в лечении АД. К топическим препаратам, влияющим на патогенез воспаления, относятся топические кортикостероиды (ТКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК).

Однако применение ТКС связано с низким комплаенсом: у многих пациентов имеют место страх побочных эффектов и сопутствующая ему тревога, которые негативно сказываются на приверженности к лечению, а следовательно, и на его эффективности. По результатам двух исследований, количество участников, которые были обеспокоены возможностью применения ТКС, возросло с 72% в 2000 г. до 80% в 2011 г. При этом доля пациентов, которые отказываются от терапии по причине такой обеспокоенности, в 2000 г. составила 24%, а в 2011 г. — уже 36% (C.R. Charman et al., 2000; H. Aubert-Wastiaux et al., 2011). Таким образом, с каждым годом все больше лиц с АД отказываются от применения ТКС или используют их нерационально.

ТИК, напротив, зарекомендовали себя не только как эффективные патогенетические нестероидные средства для лечения АД, но и как препараты с высоким профилем переносимости и безопасности. ТИК, в частности пимекролимус 1% крем, был создан для длительной патогенетической терапии АД в отличие от ТКС. Эти лекарственные средства рекомендуются в качестве первой линии терапии при локализации очагов в чувствительных зонах кожи (лицо, веки, шея, декольте, область половых органов).

Благодаря избирательному механизму действия пимекролимус в виде 1% крема заслуживает особого внимания, так как действует избирательно на Т-клетки и тучные клетки кожи, изменяет иммунный ответ на триггеры, предупреждая обострение и сокращая количество рецидивов, купирует воспаление и способен восстановить нарушенный кожный барьер после применения стероидов, что позволяет применять его даже в младенческом возрасте.

В клиническом исследовании было показано, что препарат пимекролимус в виде

1% крема имеет значительно лучший профиль переносимости по сравнению с таким ТКС (H. Gollnick et al., 2008). Эффективность пимекролимуса подтверждена результатами множества масштабных клинических контролируемых исследований.

Включение Элидела в наружную терапию АД у детей по сравнению с использованием ТКС позволяет значительно увеличить период без обострений АД. Так, в группе пимекролимуса средний период без обострений составил более чем 365 дней, тогда как в контрольной группе — только 90 дней.

У взрослых пациентов были получены аналогичные результаты применения ТКС и эмолиентов, без пимекролимуса. Следует подчеркнуть, что в этих исследованиях пимекролимус применялся не на постоянной основе, а в режиме по требованию (D. Broneman et al., 2008). Ингибитор кальциневрина пимекролимус также зарекомендовал себя как наиболее эффективное средство данного класса для лечения АД в области головы и шеи.



Следует отметить, что в европейских странах долгое время сохранялись ошибочные представления о том, что пимекролимус в виде 1% крема по эффективности уступает слабым и средней силы ТКС, несмотря на то что прямые сравнительные исследования этих препаратов отсутствовали. Кроме того, оставались вопросы в отношении долгосрочной безопасности пимекролимуса, особенно у детей младше 2 лет, а также касательно 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 РЕТИТЕ, которое кардинальным образом изменило представления и подходы к лечению АД.

РЕТИТЕ является крупнейшим и наиболее продолжительным сравнительным исследованием с участием пациентов с АД. В рамках этого рандомизированного исследования 2439 детей из 191 клинического центра в 28 странах 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; дополнительной целью было определить долгосрочную эффективность терапии.

В исследовании включали младенцев в возрасте от 3 до 12 мес с легким или среднетяжелым АД (оценка IGA 2 или 3) с поражением ≥5% поверхности тела. Родители всех детей предоставили письменное информированное согласие на участие. На протяжении 5 лет терапии пимекролимус и ТКС продемонстрировали сопоставимую эффективность:

5 ПРИЧИН ВЫБРАТЬ ПИМЕКРОЛИМУС 1% КРЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АД ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ:

1. **Терапия первой линии для чувствительной кожи (Европейское и Немецкое руководства) ^{1,2}**
2. **Изменяет иммунный ответ на триггеры и сохраняет местный иммунитет ^{9,10,11}**
3. **Увеличивает период между рецидивами ^{3,4}**
4. **Снижает потребность в стероидах на 53% ³**
5. **Восстанавливает эпидермис после терапии ТКС ^{5,8}**



Состав: Действующее вещество: пимекролимус; 1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса. **Форма выпуска.** Крем для наружного применения. **Клинические характеристики.** Показания: Лечение пациентов в возрасте от двух лет с легким и средним atopическим дерматитом, если лечение кортикостероидами нежелательно либо невозможно. Это может быть при: непереносимости местных кортикостероидов; недостаточном эффекте от местных кортикостероидов; потребности в использовании на лице и шее, где длительный период применения кортикостероидов может быть не целесообразным. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к пимекролимусу или другим компонентам препарата. **Побочное действие.** Распространенные: ощущение жжения в месте нанесения крема, реакции в месте нанесения (раздражение, высыпания, эритема), кожные инфекции (фолликулит). **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения.** P.C.UA/7137/01/01 от 28.12.2012

REFERENCES:

1. Werfel T et al. German AWMF guideline atopical dermatitis J Dtsch Dermatol Ges 2009 Jan; 7 suppl 1: S1-S46.
2. Ring J et al. Guidelines for treatment of atopical eczema JEADV 2012; 26: 1045-1060.
3. Gollnick H et al. Br J Dermatol 2008; 158(5): 1083-1093.
4. Wahn U et al. Pediatrics 2002; 110: 1-4.
5. Murrell DF et al. Br J Dermatol 2007; 157(5): 954-959.
6. Gollnick H et al. JEADV 2008; 22(11): 1319-1325.
7. Kampers S et al. J Am Acad Dermatol 2004; 51(4): 515-525.
8. Ref. Jensen JM et al. J Allergy Clin Immunol 2009; 124 (3 Suppl 2): R19-R28.
9. Jensen JM et al. Allergy 2011; Aschhoff R et al. Exp Dermatol 2008; 18(1): 24-29.
10. Fitzpatrick T. et al. Chapter 221, pp. 2317-19.
11. Arayayev N.L. et al. Atopic dermatitis in pediatrician's practice, Kiev, 2007, p. 65.

Материал для раздачи на конференциях и круглых столах

Меда Фармасьютикалс Сентралсайд Тейх
Представительство в Украине и странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, 37, 6,
Тел.: (044) 482 15 51
www.meda.ua

МЕДА



Рекомендации по подходам к лечению пациентов с АД

Консенсус Совета экспертов

Киев, 29 мая 2015 года

полный или почти полный контроль АД был 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 в течение 5-летнего исследования 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 как на развитие, созревание и функционирование иммунной системы, так 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 средствами вероятность системных побочных эффектов стремится к нулю. На сегодня с использованием ТИК пролечено более 7,5 млн пациентов, половина из которых — дети. При этом наблюдалось всего 50 случаев развития лимфомы; данный показатель значительно ниже, чем в общей популяции. Кроме того, крупные постмаркетинговые исследования с участием 19 млн пациентов не выявили связи между применением ТИК и риском лимфомы (Е.С. Siegfried et al., 2013). В то же время применение ТКС ассоциируется с повышенным риском развития лимфомы (относительный риск — ОР — 1,46), и чем больше сила ТКС, тем выше риск (для сильных ТКС ОР составляет 1,80).

Таким образом, результаты исследования РЕТТЕ, а также данные, полученные в других испытаниях с участием детей и взрослых с АД, свидетельствуют о том, что пимекролимус 1% крем может рассматриваться как препарат выбора для первой линии терапии легкого и среднетяжелого АД, особенно в чувствительных зонах (лицо, веки, шея, декольте, область половых органов).

Периодическое возобновление терапии пимекролимусом при развитии ранних признаков АД позволяет контролировать симптоматику заболевания в течение длительного времени. При использовании пимекролимуса у новорожденных не наблюдается повышенного риска инфекционных заболеваний.

Важно отметить, что общее количество участников клинических исследований пимекролимуса составляет 55 тыс., в том числе 4 тыс. детей в возрасте до 2 лет, 27 тыс. — от 2 до 17 лет и 16 тыс. взрослых пациентов (Е.С. Siegfried et al., 2013). Столь обширная доказательная база позволяет рассматривать пимекролимус как наиболее изученный препарат в группе ингибиторов кальциневрина.

Включение Элидела в схему терапии пациентов с АД уже во время первого визита позволяет уменьшить зуд, купировать воспаление, снизить потребность в стероидах, предупреждает развитие синдрома отмены после применения ТКС. В отличие от ТКС Элидел не вызывает иммуносупрессивного эффекта (не подавляет местный иммунитет), более того, препарат изменяет иммунный ответ на триггеры, что очень важно для контроля обострений АД. Элидел способствует восстановлению эпидермального барьера и благоприятно влияет на функциональную способность кератиноцитов угнетать рост *Staphylococcus aureus*.

Подготовил **Игорь Кравченко**

Данный консенсус носит рекомендательный характер и отражает актуальные вопросы эффективной и безопасной наружной терапии atopического дерматита (АД), а также возможности и перспективы длительного контроля АД для улучшения качества жизни пациентов и членов их семей.

1. Атопический дерматит — мультифакторное хроническое заболевание, для которого характерны рецидивирующее течение, наследственная предрасположенность, экзематозные поражения и лихенифицированные высыпания, дефекты Т-клеточного звена иммунитета и гиперчувствительность к иммунным и неиммунным стимулам. Ведение пациента с АД предполагает длительную комплексную терапию.
2. Задачи здравоохранения, в т. ч. дерматовенерологической службы, — обеспечить выздоровление пациента при сокращении сроков терапии, финансовых затрат государства и самого пациента, что обосновывает необходимость повышения эффективности лечения.
3. АД оказывает существенное влияние на качество жизни пациента и их семей, тяжелые формы заболевания способствуют формированию психосоматических нарушений. По степени негативного влияния АД превосходит псориаз и сопоставим с такой серьезной патологией, как сахарный диабет.
4. Важен своевременный контроль заболевания, поскольку раннее начало и средняя степень дерматоза могут рассматриваться как факторы риска реализации так называемого атопического марша, то есть последующего развития астмы и аллергического ринита, устойчивых к терапии. Термин «атопический марш» акцентирует внимание на этапном развитии клинических признаков атопического синдрома: от АД к аллергическому риниту и бронхиальной астме.
5. Терапевтические задачи заключаются в устранении симптомов, таких как воспаление и зуд, и их предупреждении, восстановлении нарушенного эпидермального барьера, удлинении периода ремиссии и сокращении количества рецидивов, а также в улучшении качества жизни пациента.
6. Наружная терапия должна быть направлена на коррекцию иммунной дисфункции как основного механизма развития заболевания с целью предупреждения его прогрессирования, обострений и продления периодов ремиссии.
7. Согласно европейским и отечественным протоколам лечения АД ведение пациентов с данным заболеванием включает базовый уход за кожей (эмолиенты), идентификацию и исключение триггеров, провоцирующих обострение, а также наружную противовоспалительную терапию. В зависимости от степени тяжести заболевания, локализации и возраста пациента противовоспалительное лечение АД подразумевает применение топических кортикостероидов (ТКС) и/или топических ингибиторов кальциневрина (ТИК).
8. С учетом длительного хронического течения АД препараты для наружной терапии должны быть удобными в применении, безопасными и обладать хорошей переносимостью. В дополнение к медикаментозному лечению пациентов следует мотивировать к участию в образовательных программах, поскольку в результате повышения осведомленности о заболевании увеличивается длительность периодов безрецидивного течения АД и улучшается качество жизни больного.
9. ТКС должны применяться коротким курсом. Нерациональное применение ТКС пациентами (самостоятельное увеличение длительности, частоты использования и разовой дозы препарата, а также бесконтрольное применение на чувствительных участках кожи), с одной стороны, дискредитирует эти препараты, а с другой — повышает риск осложнений и побочных реакций, таких как нарушение эпидермальной функции, атрофия, стероидные акне, присоединение вторичной инфекции и др.
10. С целью повышения комплаенса и эффективности наружной терапии члены Совета экспертов считают необходимым сделать особый акцент на важности использования нового алгоритма терапии и на роли пимекролимуса в лечении пациентов с АД, в том числе с хроническими дерматозами. Избирательность противовоспалительного и иммуномодулирующего действия пимекролимуса позволяет предложить новую концепцию подхода к лечению иммуноопосредованных дерматозов.
11. Одновременное применение ТКС и пимекролимуса с первых дней терапии (чередовать их применение с кратностью 1 р/сут), ставшее возможным в рамках нового алгоритма, позволяет патогенетически влиять на воспаление и при этом уменьшить стероидную нагрузку в острый период; избирательно моделировать ответ на триггеры и безопасно проводить поддерживающую терапию без ограничений по длительности, разовой дозе нанесения, локализации, возрасту пациента.
12. Исследования подтверждают эффективность проактивного (превентивного) и поддерживающего лечения противовоспалительными средствами в обеспечении постоянного контроля кожного воспаления и предупреждении рецидивов заболевания.
13. Поддерживающее лечение состоит в длительном нанесении противовоспалительного средства на область локализации предшествующих поражений кожи. Основанием для подобной рекомендации являются данные о том, что нарушение барьерной функции и субклиническое воспаление имеют место даже в отсутствие очагов поражения, когда визуально состояние кожи оценивается как нормальное. У пациентов с АД после стабилизации состояния поддерживающая терапия ТКС также может быть эффективной профилактической опцией в отношении рецидивов АД; тем не менее данные препараты согласно инструкции по применению не рекомендованы для длительного приема в связи с возможностью развития побочных эффектов.
14. Доказанная эффективность топического пимекролимуса (сдерживание развития заболевания в так называемой зоне контроля) позволяет считать его болезньюмодифицирующим препаратом в терапии хронических воспалительных дерматозов.
15. Включение Элидела в схему терапии пациентов с АД уже во время первого визита позволяет уменьшить зуд, купировать воспаление, снизить потребность в стероидах, предупреждает развитие синдрома отмены после применения ТКС. В отличие от ТКС Элидел не вызывает иммуносупрессивного эффекта (не подавляет местный иммунитет), более того, препарат изменяет иммунный ответ на триггеры, что очень важно для контроля обострений АД. Элидел способствует восстановлению эпидермального барьера и благоприятно влияет на функциональную способность кератиноцитов угнетать рост *Staphylococcus aureus*. Для чувствительных участков кожи рассматривается как терапия первой линии. Последние исследования подтверждают, что пимекролимус так же эффективен, как ТКС (низко- или среднепотенциальные), в лечении начальных симптомов АД и при этом уменьшает потребность в стероидах.

Совет экспертов считает, что положениями данного консенсуса целесообразно руководствоваться врачам-дерматологам, педиатрам, аллергологам и врачам общей практики — семейной медицины в их практической деятельности.

Профессор Томас Люгер, Германия

Профессор Лидия Калюжная, Украина

Профессор Александр Литус, Украина

Профессор Светлана Возианова, Украина

Профессор Людмила Болотная, Украина

Профессор Олег Каденко, Украина

Профессор Татьяна Святенко, Украина

Профессор Олег Панкратов, Беларусь

Профессор Владимир Адашкевич, Беларусь

Профессор Майя Готуа, Грузия

Профессор Гульнара Маммедова, Азербайджан

Профессор Софья Нурушева, Казахстан

Профессор Хачик Хачикян, Армения

Профессор Леся Беш, Украина

Д.м.н. Улугбек Сабилов, Узбекистан

Д.м.н. Инна Гогунская, Украина

К.м.н. Ольга Зыкова, Беларусь

К.м.н. Евгений Ерошкин, Украина

К.м.н. Олег Ниточко, Украина

К.м.н. Оксана Белинская, Украина