



Thomas Luger¹, Linda De Raeve², Carlo Gelmetti³, Talia Kakourou⁴,
Alessandra Katsarou⁵, Julien Lambert⁶, Marie-Anne Morren⁷, Arnold P. Oranje⁸,
Mireille Ruer⁹, Server Serdaroglu¹⁰, Antonio Torrelo¹¹, Thomas Werfel¹²

Рекомендации по применению пимекролимуса 1% крема для лечения атопического дерматита легкой и средней степени тяжести: от терапевтической необходимости к новому алгоритму лечения

Пимекролимус 1% крем является эффективным нестероидным противовоспалительным средством для местного лечения атопического дерматита (АД). Целью данной статьи было провести обзор клинических публикаций, в которых описано, как применяется пимекролимус согласно терапевтическим требованиям пациентов с АД.

Клинические исследования показали, что раннее применение пимекролимуса снижает темп прогрессирования заболевания и частоту наступления рецидивов, быстро уменьшает зуд и значительно улучшает качество жизни (КЖ). Пациенты отмечают, что

крем прост в применении, и это может улучшить их готовность соблюдать режим врачебных назначений. Пимекролимус, в отличие от топических кортикостероидов (ТКС), не вызывает атрофии кожи или нарушения кожного барьера и высокоэффективен в лечении АД чувствительных участков кожи. Более того, пимекролимус снижает частоту развития кожных инфекций по сравнению с КС и не вызывает других побочных эффектов, связанных с применением ТКС, таких как образование стрий, телеангиоэктазий и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Дополнительным преимуществом

¹Отделение дерматологии, Университет Мюнстера, ул. фон-Эсмарх, 58, 48149, Мюнстер, Германия.

²Отделение дерматологии, УЗ Брюссель, Свободный Университет Брюсселя, Лаарбеекклаан 101, 1090, Брюссель, Бельгия.

³Отделение патофизиологии и трансплантации, Университет Милана, Большой поликлинический госпиталь, Дерматологическая клиника, виа Паче, 9-20122, Милан, Италия.

⁴Первое отделение педиатрии, Университет Афин, Детская больница Агии Софии, 11527, Афины, Греция.

⁵Отделение дерматологии, Университет Афин, больница А. Сигроса, Драгуми, 5, 16121, Греция.

⁶Отделение дерматологии, Университетская больница Антверпена, Университет Антверпена, Вилрийкстраат 10, 2650 Эдегем, Бельгия.

⁷Отделение дерматологии, Университет Зекенхузен Люве и католический университет Люве, Капучийненвор 33, В-3000 Люве, Бельгия.

⁸Отделение педиатрии, подразделение педиатрической дерматологии, Эразмус МС – детская больница Софии, д-ра Молеватерплейн 60, 3015 GJ, Роттердам, Нидерланды.

⁹Медицинский центр Ле Бету-Бланк, Шемин де Парадиз, 13500, Мартигес, Франция.

¹⁰Отделение дерматологии, Медицинский факультет Серрафаза, Университет Стамбула, Фатих, 34098, Стамбул, Турция.

¹¹Отделение дерматологии, Детская больница младенца Иисуса, Авенида Менендес Пелайо 65, 28009-Мадрид, Испания.

¹²Отделение дерматологии и аллергии, Медицинская школа Ганновера, ОЕ 6600, ул. Карла-Нюберга 1, D 30625 Ганновер, Германия.

пимекролимуса является его выраженный эффект «экономии» КС.

На основании этих данных был предложен новый алгоритм лечения пациентов с АД легкой и средней степени тяжести, в котором пимекролимус рекомендуется в качестве терапии первой линии для пациентов с установленным АД легкой степени тяжести при первых признаках и симптомах заболевания. Пимекролимус также рекомендуется для лечения АД легкой и средней степени тяжести после предварительного лечения ТКС. После исчезновения очагов поражения поддерживающее лечение пимекролимусом может эффективно предотвратить последующие обострения заболевания. В общем, *клинический профиль пимекролимуса предполагает его применение в качестве препарата выбора для лечения АД легкой и средней степени тяжести у детей, а также взрослых, особенно на участках чувствительной кожи.*

АД является хроническим воспалительным рецидивирующим заболеванием кожи, которое сопровождается зудом [1–3]. Согласно оценкам, АД поражает до 25% детей и 2–10% взрослых, причем частота заболеваемости за последние 30 лет в промышленно развитых странах возросла в 2–3 раза [4, 5]. Заболевание значительно влияет на КЖ как пациентов, так и членов их семей [6].

Хотя патогенез АД до сих пор не полностью изучен, считается, что заболевание возникает в результате сложного взаимодействия между нарушением кожного барьера, иммунной дисфункцией и иницирующими факторами окружающей среды или агентами инфекционного характера [4, 7]. Нарушение эпидермального барьера приводит к трансэпидермальной потере жидкости и шелушению кожи, повышенной восприимчивости к кожным инфекциям и облегчению проникновения раздражающих веществ и аллергенов в кожу [4, 7, 8]. Более того, последние исследования показали, что разнообразие кожной микрофлоры (то есть микробиом) значительно уменьшено в очагах поражения кожи у пациентов с АД по сравнению с контролем и что изменения в микробном разнообразии наблюдаются во время рецидивов заболевания, наступление которых зависит от предыдущих методов лечения АД [9].

Так как АД – это хроническое рецидивирующее заболевание, для его клинического ведения требуется комплексная долговременная терапия. Терапевтические задачи состоят в том, чтобы уменьшить выраженность признаков и симптомов заболевания, таких как экзема и зуд, восстановить нарушенный эпидермальный барьер и улучшить КЖ. Более того, лечение должно быть направлено на лежащую в основе заболевания иммунную дисфункцию, что может предупредить прогрессирование заболевания, ведущее к обострениям, и продлить периоды ремиссии [4, 7, 10].

Также рекомендован своевременный контроль заболевания, так как раннее начало и тяжесть течения заболевания могут рассматриваться как факторы риска для появления так называемого атопического марша, то есть последующего развития и устойчивости астмы и аллергического ринита [11]. Термин «атопический марш» был разработан, чтобы показать, что вовлечение в процесс кожи может предрасполагать к развитию других атопических заболеваний в зависимости от времени начала заболевания [7, 12]. Из-за хронической

природы заболевания топическое лечение АД также должно быть удобным в применении, безопасным и хорошо переноситься. В дополнение к лечению пациентам должны быть предложены образовательные курсы, поскольку такие программы могут улучшить длительное ведение АД [13].

На сегодняшний день применяется несколько методов лечения пациентов с АД. Стандартная основная терапия для всех пациентов с АД включает оптимальный уход за кожей, идентификацию и исключение контактов с факторами, иницирующими обострение [1, 3, 7]. Смягчающие средства в настоящее время являются основой поддерживающей терапии АД. Они помогают восстановить нарушенную барьерную функцию эпидермиса и таким образом облегчают зуд и уменьшают выраженность высыпаний [1, 3, 14, 15].

Противовоспалительное лечение АД включает применение ТКС и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) [3]. Благодаря широкому спектру противовоспалительного действия ТКС были краеугольным камнем топической терапии АД в последние 50 лет и рекомендованы для лечения обострений заболевания [3, 16]. С недавних пор для лечения АД стали применять два препарата группы ТИК [3, 14].

Пимекролимус 1% крем показан для лечения пациентов в возрасте 2 лет и старше с АД легкой и средней степени тяжести, когда лечение ТКС нежелательно или невозможно. Мазь такролимуса показана при АД средней и тяжелой степени тяжести у пациентов в возрасте 2 лет и старше, которые не отвечают на обычную терапию (применение ТКС) или не переносят ее. Существует 0,1% мазь для подростков 16 лет и взрослых, тогда как 0,03% мазь можно использовать у детей в возрасте 2 лет и старше.

ТИК обладают более специфическим механизмом действия, чем ТКС. Они избирательно угнетают активацию Т-клеток и тучных клеток и подавляют образование провоспалительных цитокинов, равно как и других медиаторов воспаления и зуда [17, 18].

Целью данной обзорной статьи было оценить клинические данные об использовании пимекролимуса 1% крема в ведении АД легкой и средней степени тяжести в соответствии с современными терапевтическими требованиями лечения пациентов и в сравнении с другими топическими методами лечения АД. На основании данного обзора публикаций и клинического опыта авторов был предложен новый практический алгоритм для лечения пациентов с АД легкой и средней степени тяжести.

Пимекролимус 1% крем и терапевтические требования для ведения АД легкой и средней степени тяжести

Снижение частоты рецидивов АД

Неприятной особенностью АД является его хроническое рецидивирующее течение, сопровождающееся экземой и зудом. Такие рецидивы заболевания оказывают существенное влияние на различные аспекты жизни пациентов с АД, влияя на их производительность труда и продуктивность в школе и на работе, вызывая нарушения сна и снижая самооценку, настроение и способность устанавливать и поддерживать отношения [20]. Короткие курсы терапии ТКС обычно используются как реактивная терапия первой линии для лечения

явных рецидивов АД, до тех пор пока проявления острого воспаления не уменьшатся [1, 3, 7, 21, 22].

Несколько исследований показали, что раннее лечение пимекролимусом при первых признаках и симптомах АД может замедлить прогрессирование заболевания и увеличить интервалы между рецидивами как у пациентов с активной фазой заболевания, так и в неактивной фазе [23–26]. Например, наблюдалось 50% снижение среднего числа рецидивов в течение 6 мес (0,84 по сравнению с 1,68, $p < 0,0001$) при применении пимекролимуса по сравнению с мазевой основой у детей и 30% снижение – у взрослых пациентов (0,97 по сравнению с 1,39, $p = 0,0014$) с АД легкой и средней степени тяжести, у которых наблюдалось полное или почти полное исчезновение активных проявлений на коже в начале исследования и которые применяли препарат при первых признаках и/или симптомах новых обострений. В обоих исследованиях среднее время до наступления первого рецидива было в три раза больше при применении пимекролимуса (дети: >190 дней по сравнению с 59 днями; взрослые: >190 дней по сравнению с 67 днями) [25, 26]. Преимущества препарата также проявляются в снижении потребности в ТКС как средствах неотложной помощи (подробнее рассматривается в разделе «Снижение частоты применения КС» ниже).

Также проводились исследования с целью определить, способно ли упреждающее поддерживающее лечение противовоспалительными средствами эффективно и постоянно контролировать кожное воспаление и предупреждать рецидивы заболевания [27]. Поддерживающее лечение начинают при успешном устранении проявлений заболевания, оно состоит в длительном нанесении противовоспалительного средства на области локализации предшествующих поражений кожи [3]. Обоснованием для таких исследований было предположение, что нарушение барьерной функции и субклиническое воспаление присутствуют даже в нормальной на вид коже, без очагов поражения [4]. Хотя исследования показали, что поддерживающая терапия ТКС после стабилизации АД у пациента может быть благоприятной для профилактики рецидивов АД, ТКС не рекомендованы для длительной поддерживающей терапии из-за возможных побочных эффектов, которые проявляются при их длительном применении (см. раздел «Вопросы безопасности применения» ниже) [14, 28–32].

Было показано, что упреждающее поддерживающее лечение пимекролимусом эффективно и безопасно предотвращает рецидивы АД [33]. Пациенты общим числом 268, дети и подростки с АД, у которых наблюдалась ремиссия заболевания или уменьшение числа баллов по шкале IGA (Investigator Global Assessment – Всемирная оценка исследователей) минимум на один балл после лечения пимекролимусом с открытой маркировкой 2 раза в день в течение 6 нед, были распределены в две группы, одна из которых получала лечение пимекролимусом 1 раз в день, а другая – 2 раза в день в качестве поддерживающей терапии в течение 16 нед. Во время периода открытой маркировки у около половины пациентов наступила ремиссия, а во время поддерживающего лечения только у небольшого числа пациентов в каждой терапевтической группе наблюдался

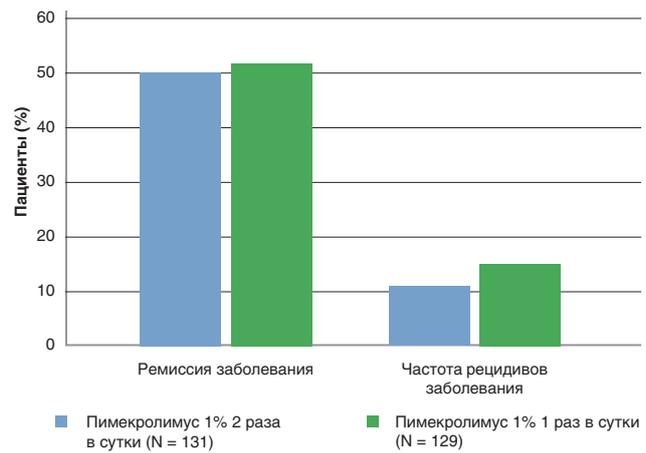


Рис. 1. Ремиссия заболевания во время активного лечения и частота рецидивов во время поддерживающего лечения пимекролимусом [33]

рецидив заболевания, который определялся как ухудшение течения АД до такого уровня, когда требуется применение ТКС (рис. 1).

Время до наступления рецидива незначительно отличалось между группами (скорректированная шкала риска – 0,64; ДИ=0,31–1,30; $p = 0,216$) [33]. На основании этих данных авторы предположили, что применение поддерживающей терапии пимекролимусом в режиме 1 раз в день после успешного лечения предшествующего обострения АД достаточно для предотвращения последующих рецидивов заболевания.

Быстрое облегчение зуда

Постоянный и интенсивный зуд является наиболее важным клиническим симптомом АД и может свидетельствовать о приближающихся рецидивах АД. Зуд также может приводить к бессоннице и стрессу как у пациентов, так и у членов их семей [14]. Зуд может приводить к расчесам, которые могут еще больше повреждать нарушенный кожный барьер, что проявляется в усугублении воспаления и последующем усилении зуда. В результате запускается порочный круг «зуд–расчесы». Интенсивное или постоянное расчесывание может вызывать эрозии и вторичное инфицирование. Поэтому устранение зуда – задача первостепенной важности, и при ее быстром решении может также улучшиться соблюдение пациентом режима врачебных назначений.

Недавно было обнаружено, что цитокин, интерлейкин-31 (ИЛ-31), вырабатываемый Th2-лимфоцитами, является сильным медиатором развития зуда [34, 35]. Это позволяет предположить, что ТИК, которые избирательно угнетают активацию Т-клеток и выработку цитокинов, могут быть более эффективными в устранении зуда, чем другие противозудные средства, такие как антигистаминные препараты (АГП).

Клинические исследования с участием как взрослых, так и детей с АД легкой и средней степени тяжести и умеренным/сильным зудом показали, что пимекролимус быстро снижает зуд в течение 48 ч после начала лечения [36, 37]. Например, в исследовании с участием 198 взрослых у более половины пациентов, получавших лечение пимекролимусом (56%), зуд исчезал или снижался до легкого через 48 ч. Это значительно быстрее, чем у пациентов, применявших мазевую основу (34%),

$p=0,003$). Значительная разница между терапевтическими группами сохранялась до конца 7-го дня исследования [36]. Эти данные подтверждаются результатами исследования в режиме «real-life» с участием более 10 000 пациентов, которые также показали заметное и быстрое улучшение симптомов АД при применении пимекролимуса в ежедневной практике [38–40]. В сравнительном исследовании пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази у незначительно большей части детей и взрослых с АД средней степени тяжести, получавших лечение пимекролимусом, зуд отсутствовал или был легким через 4 дня после начала лечения. Однако разница между результатами лечения не была статистически значимой (62% по сравнению с 49% соответственно, $p=0,182$) [41].

Улучшение КЖ

АД в значительной степени оказывает влияние на КЖ пациентов и их семей [6, 42, 43]. Исследования показали, что это заболевание влияет на повседневную жизнедеятельность, включая учебу в школе, работу и социальные отношения, и что пациенты с АД могут испытывать беспокойство, страдать от депрессии и других психологических проблем из-за заметных поражений на коже [42]. Интенсивный зуд, который продолжается в течение дня и ухудшается ночью, приводит к бессоннице у 60% пациентов, что в свою очередь вызывает слабость и утрату трудоспособности [42, 44].

Несколько кратковременных и длительных исследований показали, что применение пимекролимуса значительно улучшает КЖ пациентов с АД и их родителей по сравнению с контролем – мазевой основой [23, 40, 45–48]. Например, в 4-недельном исследовании с участием 190 детей первого года жизни с АД, у участников, получавших лечение пимекролимусом, наблюдалось значительное улучшение, по мнению их родителей, следующих показателей КЖ по сравнению с теми, кто применял мазевую основу: психосоматическое здоровье – 14,6% по сравнению с 6,2%; влияние на социальную жизнь – 6,7% по сравнению с 2,3%; уверенность в лечении – 10,0% по сравнению с 3,7%; эмоциональная адаптация – 16,1% по сравнению с 6,5%; осознание заболевания – 19,6% по сравнению с 7,0% [46].

Данные о сравнении КЖ при применении ТИК и ТКС ограничены. Результаты одного 4-месячного наблюдательного исследования показали, что 77% пациентов, получавших лечение пимекролимусом, отмечали улучшение КЖ по сравнению с 42% пациентов, применявших ТКС [49].

Поддержание соблюдения режима лечения

Так как пациентам с АД необходимо лечить кожные проявления на протяжении нескольких лет, терапия АД наряду с адекватной эффективностью должна способствовать хорошему комплаенсу. Соблюдение последовательности в лечении важно для обеспечения успешного режима.

Факторы, которые могут оказывать влияние на последовательность лечения, включают характеристики состава препарата и особенности его нанесения. Сравнение пимекролимуса и ТКС в масштабном

наблюдательном исследовании с участием 3 200 пациентов показало, что пациенты в два раза чаще охотнее применяют пимекролимус крем, чем ТКС [49].

Безопасность и переносимость также влияют на соблюдение режима лечения. Известно, что применение ТКС сопровождается кортикофобией, которая приводит к нерегулярному режиму лечения у многих пациентов [14]. Исследования показали, что более 70% родителей и тех, кто ухаживает за больными детьми с АД, осведомлены о побочных эффектах ТКС, что может приводить к ухудшению соблюдения режима этого метода лечения [50–53]. Дополнительная информация о безопасности топических методов лечения АД приведена ниже в разделе «Вопросы безопасности применения».

Не вызывает атрофии кожи или нарушения эпидермального барьера

Лечение АД не должно вызывать атрофию кожи и повреждать и без того нарушенный кожный барьер, чтобы предотвратить проникновение и распространение раздражителей и аллергенов в кожу. Длительное применение ТКС может вызвать атрофию кожи, в основном в результате угнетения функции фибробластов и последующего снижения выработки коллагена [54]. Пимекролимус, напротив, обладает более избирательным механизмом действия и не вызывает атрофии кожи, так как не воздействует на фибробласты в клинически значимых концентрациях [55].

Результаты нескольких клинических исследований подтвердили, что, в отличие от ТКС, пимекролимус не вызывает развития кожной атрофии или нарушения кожного барьера. Рандомизированное 4-недельное исследование показало, что триамцинолона ацетонид и бетаметазона-17-валерат вызывали значительное уменьшение толщины кожи по сравнению с пимекролимусом (12,2% и 7,9% соответственно ($p<0,001$) со значительной разницей, проявляющейся всего лишь после 8 дней лечения [56]. Другое 6-недельное клиническое исследование показало, что пимекролимус может обратить вспять вызванную ТКС атрофию кожи. У значительно большей доли пациентов, получавших лечение пимекролимусом, наблюдалась реверсия кожной атрофии по сравнению с теми, кто применял мазевую основу (46,5% по сравнению с 17,6%, $p=0,002$) [57]. Еще одно 3-недельное исследование показало, что эпидермальный барьер улучшился при применении пимекролимуса, но не при применении бетаметазона-17-валерата. После лечения пимекролимусом в роговом слое наблюдались нормальные и непрерывные экстрацеллюлярные липидные двухслойные структуры, тогда как после применения бетаметазона-17-валерата структуры кожного барьера и липидные двухслойные формирования значительно отличались от нормальных [58].

Согласно недавно полученным данным, предполагают, что пимекролимус может восстанавливать эпидермальный барьер благодаря своему свойству воздействовать на экспрессию генов, необходимых для нормальной барьерной функции кожи, тогда как ТКС в целом обладают менее благоприятным влиянием на эти гены (табл. 1) [59, 60]. Например, было показано,

Таблиця 1. Аналіз профіля експресії генів в образцях шкіри с очагами АД після топического лічення пимекролімусом 1% кремом или бетаметазоном-17-валератом [60]

Показатели	Пимекролімус	Бетаметазон-17-валерат
Маркеры иммунных клеток и воспаления	(↓)	↓↓↓
Филаггрин и лорикрин	↑	↑
Инволюкрин и мелкие протеины, богатые пролином (связываются с керамидами)	+0	↓↓↓
Ферменты для синтеза липидов	+0	↓↓↓

Примечание: ↓↓↓ – значительное снижение; (↓) – минимальное снижение; ↑ – легкое повышение; +0 – минимальный эффект.

что бетаметазон-17-валерат, в отличие от пимекролімуса, вызывает значительную экспрессию инволюкринина и мелких протеинов, богатых пролином (которые связываются с керамидами), в образцах кожи с очагами АД [60].

Лечение участков чувствительной кожи

АД обычно возникает на участках тонкой и чувствительной кожи, таких как лицо (веки, периоральная область), шея, область гениталий, подмышечные впадины и паховые складки. Так как ТИК не вызывают атрофии кожи, они лучше подходят для лечения АД на таких участках, и рекомендованы Европейскими руководствами в качестве терапии первой линии для лечения таких участков кожи [1, 3, 61]. Дополнительным преимуществом ТИК при лечении дерматита век, который поражает около 80% пациентов, является то, что их применение не связано с повышенным риском развития катаракты или глаукомы [57].

Несколько рандомизированных клинических исследований и исследований в режиме «реальной жизни» с участием более 3 500 пациентов показали, что пимекролімус высокоэффективен при лечении дерматита лица как у взрослых, так и у детей [38, 57, 62–64]. Соответственно, у значительно большей части взрослых исчезли или почти исчезли признаки и симптомы дерматита лица (47% по сравнению с 16%, $p < 0,001$) и дерматита век (45% по сравнению с 19%, $p < 0,001$) через 6 нед лечения пимекролімусом по сравнению с мазевой основой [57]. Подобным образом, 6 нед лечения пимекролімусом у детей привели к исчезновению или почти полному исчезновению признаков и симптомов АД у большего числа пациентов по сравнению с применением мазевой основы (74,5% по сравнению с 51%, $p < 0,001$) [62].

Результаты сравнительного исследования пимекролімуса 1% крема и такролімуса 0,03% мази у пациентов с АД средней степени тяжести позволяют предположить, что пимекролімус может быть более эффективен при лечении поражений области головы и шеи. При лечении пимекролімусом наблюдалось уменьшение кожных симптомов АД в области головы и шеи на 54%, по сравнению с таковым при применении такролімуса — 35%, хотя разница между результатами лечения не была статистически значимой [41].

Снижение частоты развития кожных инфекций

Известно, что пациенты с АД более восприимчивы к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям кожи, чем те, кто не страдает этим заболеванием [65, 66]. Из-за нарушенной барьерной функции кожи и сниженной экспрессии антимикробных белков при острой экземе эпидермис колонизируется высоким числом микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, которые являются наиболее часто встречающимися бактериальными патогенами [67]. Недавние исследования показали, что во время обострений заболевания снижается нормальное многообразие микробиома кожи, в итоге приводящее к повышению распространенности *S. aureus* [9]. Лечение, направленное на устранение проявлений экземы, приводит к восстановлению многообразия кожного микробиома [9].

Мощное противовоспалительное действие ТКС может увеличить восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям согласно животным моделям, которые показали нарушение функции дендритных клеток и значительное снижение экспрессии антимикробных пептидов [68–70]. В отличие от ТКС, пимекролімус не угнетает функцию дендритных клеток. Более того, он может улучшать экспрессию антимикробных протеинов в кератиноцитах и усиливать их способность угнетать рост *S. aureus* [69, 71]. Соответственно, применение пимекролімуса не сопровождается увеличением риска развития кожных инфекций. Результаты клинического исследования показали, что развитие кожных инфекций наблюдалось в 2 раза реже у пациентов, получавших лечение пимекролімусом в течение 12 мес, по сравнению с пациентами, применявшими ТКС (15,4% по сравнению с 29,7%) [72]. Эти данные подтверждаются результатами исследования в режиме «real-life», которые показали, что у пациентов, получавших лечение пимекролімусом в течение 6 мес, уровень развития кожных инфекций был ниже, чем ожидаемый у пациентов с АД (табл. 2)[38].

При появлении кожных инфекций, в зависимости от тяжести и распространенности процесса, необходимо кратковременное лечение топическими антисептиками или системными антибиотиками/противовирусными препаратами [3].

Вопросы безопасности применения

Безопасность лечения АД является вопросом исключительной важности, из-за хронического и рецидивирующего характера заболевания, что означает, что лечение будет продолжаться регулярно в течение многих лет.

Таблиця 2. Частота возникновения кожных инфекций (КИ) при применении пимекролімуса по сравнению с ожидаемой частотой у пациентов с АД

Кожные инфекции	Пимекролімус (% пациентов)	Ожидаемая частота КИ с АД (% пациентов)
<i>Herpes simplex</i>	2,1 [72]	6–10 [92–4]
<i>Molluscum contagiosum</i>	1,2 [72]	4–13 [93, 95]
Вирусные бородавки (папилломавирус человека)	0,3 [72]	4–17 [92, 93]

Побочные эффекты, связанные с применением ТКС, зависят от вида применяемого ТКС, силы его действия и места нанесения, и считается, что они объясняются неспецифическим механизмом действия этих противовоспалительных средств [73, 74]. Эффекты в месте нанесения, связанные с длительным применением ТКС, включают атрофию кожи, образование стрий, петехий, телеангиоэктазий и акне [7, 73]. Системные побочные эффекты, такие как угнетение гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы, встречаются редко и обычно проявляются только при применении сильных или очень сильных ТКС [3, 7, 73].

Распространенным побочным действием при применении ТИК является чувство тепла или жжения в месте нанесения в первые дни лечения [75–77]. Также новые данные показывают, что ТИК могут напрямую воздействовать на нервы кожи путем модулирования функции ионных каналов, таких как TRPV1 (transient receptor potential subtype vanilloid 1), первоначально ведущего к высвобождению субстанции Р и в последующем подавляющего ее реаккумуляцию. Это может объяснить чувство жжения, возникающее после нанесения ТИК в начале лечения, опосредованное субстанцией Р, а также их последующее противозудное действие [78, 79]. Также в пользу важной роли субстанции Р как медиатора зуда при АД говорят полученные данные, свидетельствующие о том, что направленное действие на рецепторы субстанции Р (нейрокинин рецептор 1 – neurokinin receptor 1 (NRK1) апрепитантом, специфическим ингибитором NKRI, приводит к значительному облегчению зуда у пациентов с АД [80].

Реакции в месте нанесения, связанные с применением ТИК, встречаются реже и длятся меньше при применении пимекролимуса, чем такролимуса, что может улучшить готовность пациентов соблюдать режим лечения. В исследовании с участием 141 педиатрического пациента частота возникновения эритемы/раздражения на 4-й день лечения была значительно ниже при применении пимекролимуса 1% крема, чем при лечении такролимусом 0,03% мазью (8% по сравнению с 19%, $p=0,039$). Более того, пациенты, получавшие лечение пимекролимусом, значительно реже испытывали эти побочные эффекты более 30 мин по сравнению с теми, кто применял такролимус 0,03% мазь (0% по сравнению с 85%, $p<0,001$) [41].

Из-за большего молекулярного веса и липофильности ТИК намного меньше проникают через кожу, чем ТКС, и поэтому обладают намного меньшим риском развития системных побочных эффектов [75, 81]. Фармакокинетические исследования пимекролимуса показали минимальную системную нагрузку независимо от возраста пациента и распространенности заболевания [82–84]. Если сравнить ТИК, то обнаруживается, что пимекролимус в 8 раз более липофильный, чем такролимус; это усиливает его сродство к коже и приводит к десятикратному уменьшению проникновения через эпидермис, что обеспечивает намного более низкую системную нагрузку [81, 85]. Такая низкая системная нагрузка при применении пимекролимуса, в конечном счете, приводит к более благоприятному профилю безопасности по сравнению с такролимусом.

Длительные клинические и эпидемиологические исследования показали, что применение пимекролимуса не сопровождается увеличением риска развития

рака, видимо, благодаря отсутствию системной аккумуляции [75, 86]. Например, когортное исследование типа «случай–контроль» когорты из 293 253 пациентов с АД, у 294 из которых развилась лимфома, показало, что риск развития лимфомы не увеличен у пациентов, получавших лечение пимекролимусом (отношение рисков: 0,8; 95% ДИ 0,4–1,6) или такролимусом (отношение рисков: 0,8; 95% ДИ 0,4–1,7). У пациентов, принимавших КС перорально, напротив, риск развития лимфомы был повышенным (отношение рисков: 1,5; 95% ДИ 1,0–2,4) [87]. Кроме того, недавно проведенное исследование показало, что частота развития лимфомы у пациентов, применявших пимекролимус, в 54 раза ниже, чем в целом в популяции США [88]. Хотя встречались случайные сообщения о развитии кожной лимфомы у пациентов, лечившихся ТИК, считается, что у этих пациентов либо был неправильно установлен диагноз АД, либо на самом деле кожная лимфома у них существовала до лечения [89]. Более того, на сегодняшний день не существует доказательств того, что применение ТИК, таких как пимекролимус, сопровождается увеличенным риском развития меланомы или немеланомного рака кожи [90].

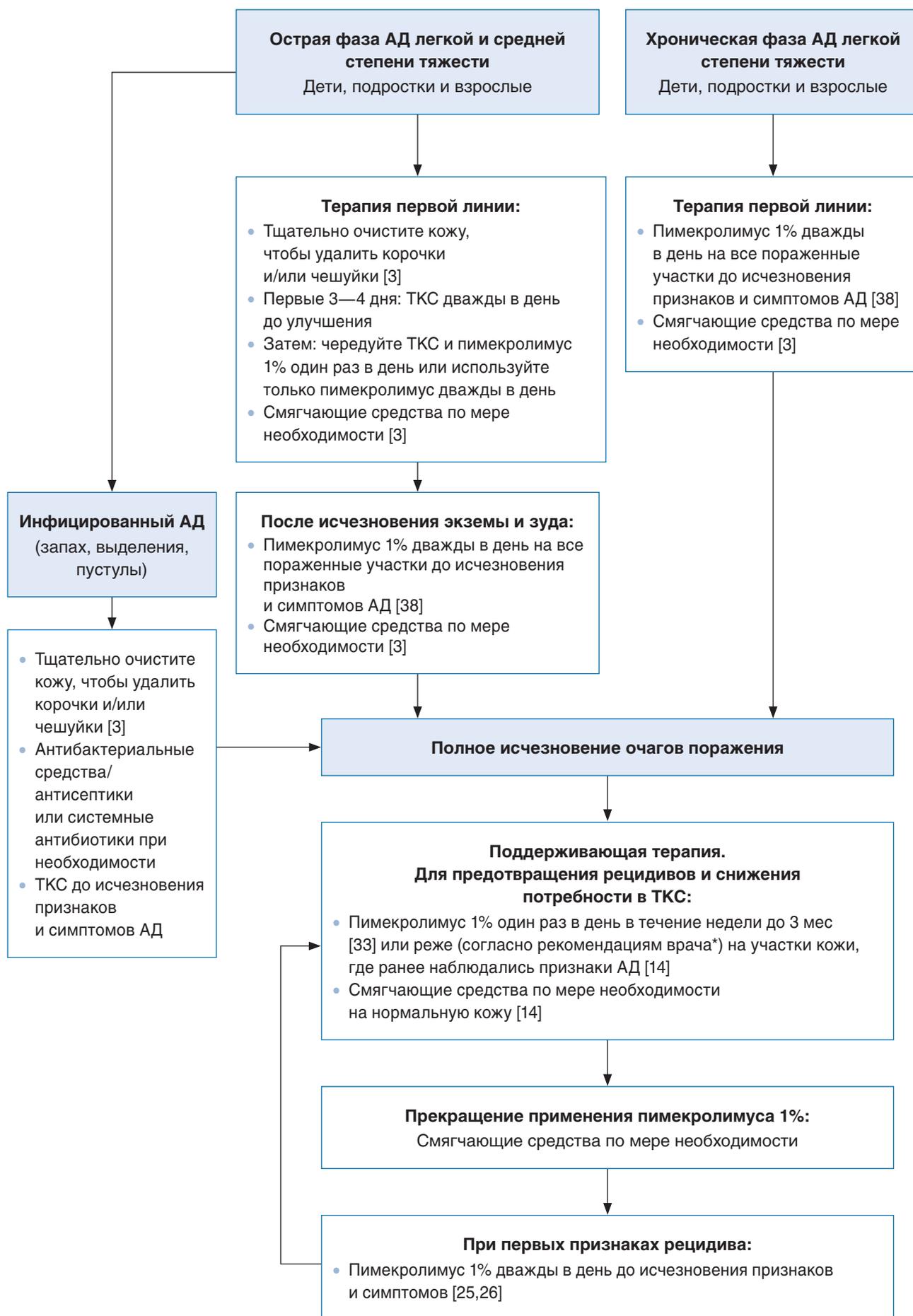
Снижение частоты применения КС

Другим потенциальным преимуществом применения ТИК является их эффект «экономии» КС. Хотя ТКС остаются главным направлением в лечении АД, побочные эффекты, сопровождающие их длительное применение, могут приводить к нежеланию их использовать, что может в свою очередь выражаться в несоблюдении режима врачебных назначений и последующих неудачах в лечении [20, 50–53]. Кроме того, многие пациенты с АД могут иметь сопутствующие заболевания, такие как астма и аллергический ринит, которые также требуют лечения КС [11, 91].

Клинические исследования и исследования в режиме «real-life» кратковременного и длительного с перерывами применения пимекролимуса у детей и взрослых однозначно свидетельствуют о снижении потребности в ТКС [23–26, 38]. Такой эффект «экономии» КС проиллюстрирован исследованием с участием 713 детей с АД, которые применяли пимекролимус или мазевую основу при первых признаках или симптомах обострения АД. В течение 12 мес 57,4% пациентов, получавших лечение пимекролимусом, не нуждались в лечении ТКС для контроля обострений заболевания по сравнению с 31,6% пациентов, применявших мазевую основу [24]. Кроме того, 5-летнее исследование с открытой маркировкой, которое сравнивало применение пимекролимуса 1% мази и слабых и средних ТКС у детей в возрасте от 3 до 12 мес с АД легкой и средней степени тяжести («изыщное» исследование), показало, что оба метода лечения обладают сходной эффективностью, хотя применение пимекролимуса сопровождалось существенным эффектом «экономии» КС (данные информационного архива компании «Меда»).

Новый алгоритм лечения АД

Чтобы помочь врачам, занимающимся лечением пациентов с АД легкой и средней степени тяжести, авторы разработали новый алгоритм лечения этого заболевания с помощью пимекролимуса, основываясь на



*Не указано в «Краткой характеристике препарата» для пимекролимуса.

Рис. 2. Алгоритм лечения АД легкой и средней степени тяжести

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. **Увеличивает период между рецидивами ^{3, 4}**
3. **Снижает потребность в ТКС на 53% ³**
4. **Восстанавливает кожу при атрофии, вызванной применением ТКС ⁵**
5. **Охотнее применяется пациентами в сравнении с ТКС ⁶ и такролимусом ⁷**



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 атопическим 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 atopic dermatitis J Dtsch Dermatol Ges 2009 Jan; 7 suppl 1: S1-S46.
2. Ring J et al. Guidelines for treatment of atopic 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: 1-8.
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. Kempers S et al. J Am Acad Dermatol 2004; 51(4): 515-525.

Материал для раздачи на конференциях и круглых столах

Меда Фармасьютикалз Свитселенд 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

MEDA

данных, приведенных в статье, и их собственном клиническом опыте (рис. 2). Авторы также рекомендуют мероприятия по общему уходу за кожей для всех пациентов, такие как мытье в теплой воде в течение 5 мин каждый день или через день, поскольку это способствует увлажнению и очищению кожи, а также удалению корочек и/или чешуек [3]. Средства, увлажняющие и смягчающие кожу, можно наносить после того, как кожу больного промокнули полотенцем, чтобы не допустить потери жидкости и высушивания кожи [3]. Авторы настойчиво рекомендуют регулярно проводить осмотр пациентов, чтобы оценить эффективность и переносимость лечения.

Данный алгоритм лечения рекомендует применение пимекролимуса 1% крема дважды в день в качестве терапии первой линии для пациентов с установленным диагнозом легкого АД в хронической фазе при первых признаках и симптомах заболевания. Это обосновано данными исследования пимекролимуса в режиме «реальной жизни», которые, в частности, показали улучшение показателей по шкале IGA в течение одной недели после начала лечения у 43% пациентов с легкой формой заболевания [38].

У пациентов с острой фазой АД легкой и средней степени тяжести рекомендуется применение ТКС дважды в день в первые 3–4 дня для быстрого подавления воспаления. После этого ТКС и пимекролимус 1% крем следует применять один раз в день или необходимо начать применение пимекролимуса 1% крема дважды в день после прекращения лечения ТКС. Такие рекомендации основаны на клиническом опыте авторов. Как только выраженность симптомов экземы и зуда уменьшается, рекомендуется применение пимекролимуса 1% крема дважды в день до исчезновения признаков и симптомов заболевания.

Для пациентов с рецидивирующим АД пимекролимус 1% крем следует применять в качестве поддерживающей терапии на ранее пораженных участках кожи после полного исчезновения симптомов либо один раз в день в течение недели до 3 мес или реже, согласно рекомендациям лечащего врача. Вышеупомянутый режим показан для эффективного предотвращения последующих обострений заболевания после успешного лечения фазы активных поражений АД [33]. Для пациентов в неактивной фазе рекомендуется раннее лечение признаков и симптомов обострения АД пимекролимусом 1% кремом дважды в день, так как было показано, что при таких условиях замедляется прогрессирование заболевания и развитие рецидивов, снижается нагрузка от ТКС и продлевается ремиссия [25, 26].

В заключение авторы рекомендуют пациентам с инфицированным АД легкой и средней степени тяжести применять при необходимости кратковременно топические антисептики или системные антибиотики/

противовирусные препараты и продолжать использовать ТКС до исчезновения признаков и симптомов (см. рис. 2). Как было показано выше, пациенты с АД более подвержены бактериальной, грибковой и вирусной инфекции кожи, и эти инфекции могут привести к ухудшению состояния кожных поражений [1, 7, 14].

Выводы

АД является распространенным заболеванием кожи, которое может оказывать значительное влияние на КЖ пациентов. Лечение АД требует быстрого контроля симптомов заболевания, улучшения КЖ и предотвращения обострений. Вследствие хронического и рецидивирующего характера заболевания лечение должно способствовать надлежащему соблюдению режима врачебных назначений и хорошо переноситься.

Пимекролимус рекомендован в нашем новом алгоритме лечения для пациентов с АД легкой и средней степени тяжести после начального лечения ТКС и может также применяться в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидивов заболевания. Пимекролимус улучшает качество жизни пациентов и обладает эффектом «экономии» КС, что особенно важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как астма и аллергический ринит, для лечения которых также используют КС.

В отличие от ТКС пимекролимус не вызывает дисфункции эпидермального барьера или атрофии кожи, что позволяет применять его на участках чувствительной кожи, таких как кожа лица, век, в области суставов. По сравнению с ТКС пимекролимус обладает более благоприятным профилем безопасности, не повышает вероятность развития инфекций кожи и предпочитается пациентами. Пимекролимус также отличается более низкой частотой развития побочных реакций в месте нанесения и обладает более низкой системной нагрузкой по сравнению с такролимусом.

Полученные данные позволяют предположить, что **пимекролимус 1% крем может рассматриваться как препарат выбора для лечения пациентов с АД легкой и средней степени тяжести у детей и взрослых, особенно для применения на участках чувствительной кожи.**

Список литературы находится в редакции.

Реферативный обзор статьи «Recommendations for Pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm» Luger T. et al. *European Journal of Dermatology, Volume 23, Number 6, November-December 2013, p. 758–66*

①