



Thomas Luger<sup>1</sup>, Linda De Raeve<sup>2</sup>, Carlo Gelmetti<sup>3</sup>, Talia Kakourou<sup>4</sup>,  
Alessandra Katsarou<sup>5</sup>, Julien Lambert<sup>6</sup>, Marie-Anne Morren<sup>7</sup>, Arnold P. Oranje<sup>8</sup>,  
Mireille Ruer<sup>9</sup>, Server Serdaroglu<sup>10</sup>, Antonio Torrelo<sup>11</sup>, Thomas Werfel<sup>12</sup>

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

**П**имекролимус 1% крем является эффективным нестероидным противовоспалительным средством для местного лечения atopического 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

<sup>1</sup>Отделение дерматологии, Университет Мюнстера, ул. фон-Эсмарх, 58, 48149, Мюнстер, Германия.

<sup>2</sup>Отделение дерматологии, УЗ Брюссель, Свободный Университет Брюсселя, Лаарбееклаан 101, 1090, Брюссель, Бельгия.

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

<sup>4</sup>Первое отделение педиатрии, Университет Афин, Детская больница Агии Софии, 11527, Афины, Греция.

<sup>5</sup>Отделение дерматологии, Университет Афин, больница А. Сигроса, Драгуми, 5, 16121, Греция.

<sup>6</sup>Отделение дерматологии, Университетская больница Антверпена, Университет Антверпена, Вилрийкстраат 10, 2650 Эдегем, Бельгия.

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

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

<sup>9</sup>Медицинский центр Ле Бету-Бланк, Шемин де Парадиз, 13500, Мартигес, Франция.

<sup>10</sup>Отделение дерматологии, Медицинский факультет Серрафаза, Университет Стамбула, Фатих, 34098, Стамбул, Турция.

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

<sup>12</sup>Отделение 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

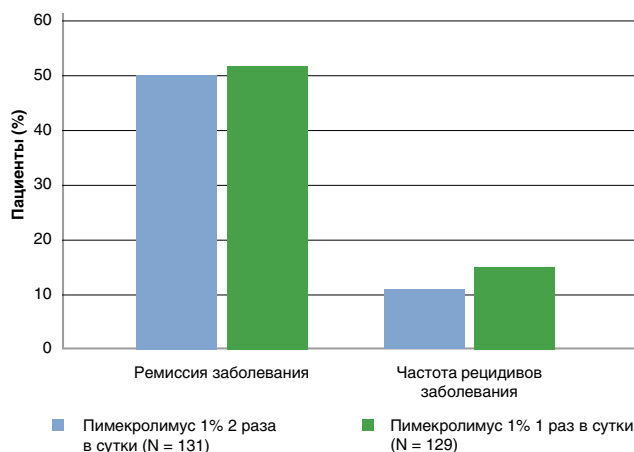


Рис. 1. Ремиссия заболевания во время активного лечения и частота рецидивов во время поддерживающего лечения пимекролимусом [33]

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 коже. 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].

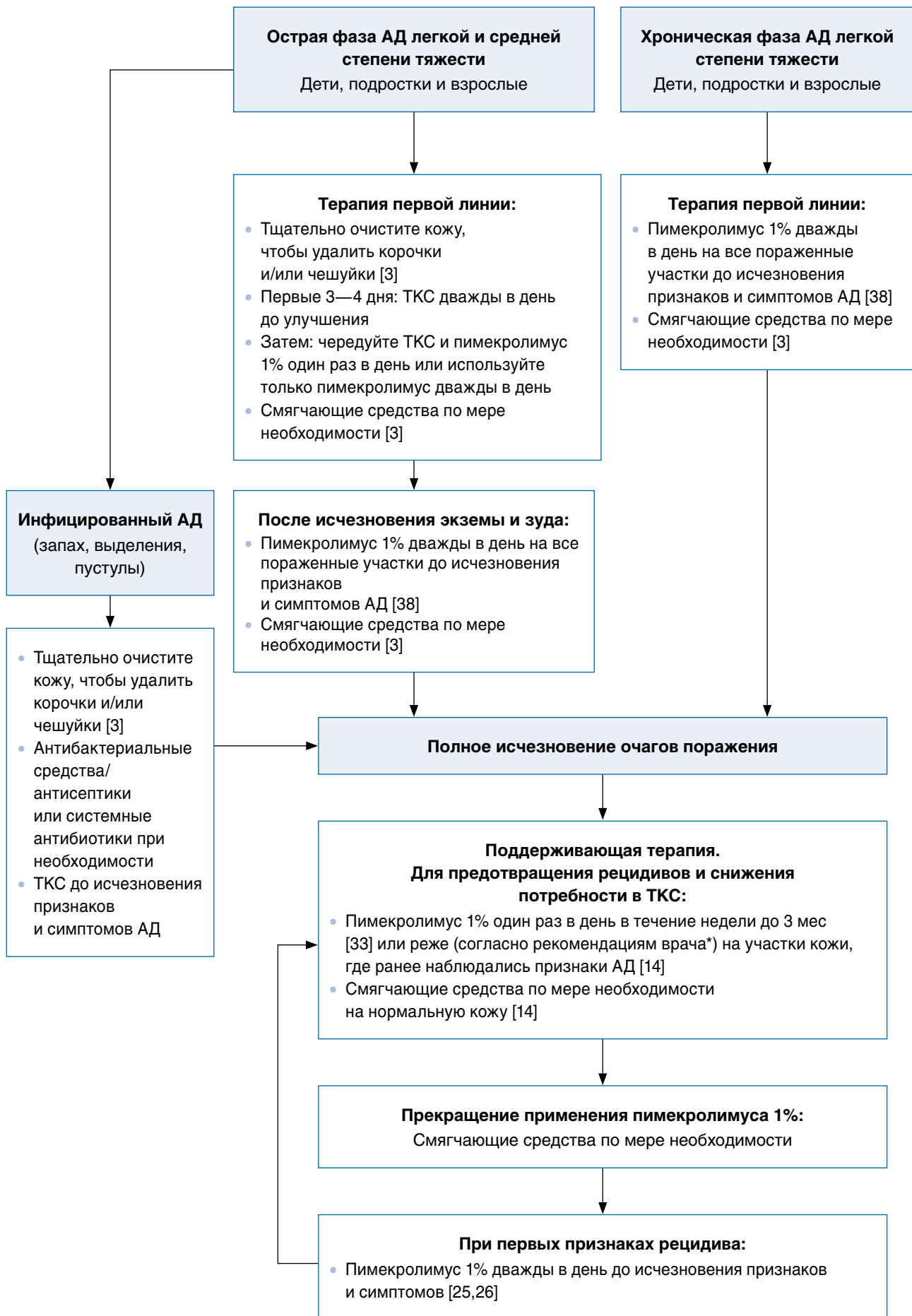
### Снижение частоты применения КС

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

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