

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я 4
2014

*дерматовенерология
и дерматокосметология №1*

Клинические исследования

Эффективность изотретиноина в лечении тяжелых форм акне

Оптимальный выбор препарата при аллергодерматозах, осложненных бактериальной и грибковой инфекцией

Клиническая эффективность

Роль антигистаминных препаратов в терапии крапивницы

Медицинский форум

Актуальная тактика ведения пациентов с псориазом

Атопический дерматит: современная концепция патогенеза



Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям передаваемым половым путем (IUSTI)

При участии:
Национальной академии микологии
Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации



Международный форум дерматовенерологов и косметологов

International Forum of Dermatovenerologists
and Cosmetologists

Москва, «Крокус Экспо»
19-21 марта 2014 года

www.ifdc.pro

Международный форум дерматовенерологов и косметологов

2-3 октября 2014 года
Ростов-на-Дону

КЦ "ВертолЭкспо",
проспект Михаила Нагибина, д. 30

www.rostov.ifdc.pro



Технический организатор мероприятия:

ООО "КСТ Интерфорум"
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.ifdc.pro

Реклама

16+

Эффективная
фармакотерапия. 4/2014.
Дерматовенерология
и дерматокосметология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Дерматовенерология и дерматокосметология»:

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, М.А. ГОМБЕРГ,

В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,

Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА,

С.А. МАСЮКОВА, В.А. МОЛОЧКОВ,

А.В. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,

Е.С. СНАРСКАЯ, И.Б. ТРОФИМОВА,

А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,

А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Дерматовенерология

и дерматокосметология»

А. КОЧЕТКОВА (farmeffective@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналист С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры: Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (rodписка@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 15 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их

фрагментов возможно только с письменного

разрешения редакции журнала. Мнение редакции

может не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клинические исследования

А.В. СТАЦЕНКО, И.Э. БЕЛОУСОВА, В.Р. ХАЙРУТДИНОВ,
С.В. ВОЛКОВА, А.С. ЖУКОВ
Клинический опыт применения изотретиноина
в терапии тяжелых форм акне 4

А.В. СУХАРЕВ, А.В. ПАТРУШЕВ, И.Н. ТЕЛИЧКО, О.И. БОНДАРЬ
Пимафукурт – оптимальный выбор при лечении инфекций кожи
и воспалительных дерматозов 8

Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА
Эффективность рупатадина при кожных аллергических заболеваниях 16

Т.А. БЕЛОУСОВА, М.В. ГОРЯЧКИНА
Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора 24

Медицинский форум

VII Российская научно-практическая конференция «Санкт-Петербургские
дерматологические чтения»

Сателлитный симпозиум компании *AbbVie*
Переосмысление успеха терапии: лечение псориаза
как системного заболевания 32

XXXI Рахмановские чтения

Сателлитный симпозиум лаборатории «Биодерма»
Проблемы сухой и атопичной кожи 38

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.E. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

N.I. CHERNOVA, A.G. GADZHIGOROYEVA,

M.A. GOMBERG, V.I. KISINA,

A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,

A.A. KHRYANIN, S.V. KLYUCHAREVA,

N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA,

S.A. MASYUKOVA, V.A. MOLOCHKOV,

A.V. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,

Ye.S. SNARSKAYA, I.B. TROFIKOVA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

A. KOCHETKOVA

farmeffective@webmed.ru

Contents

Clinical studies

- A.V. STATSENKO, I.E. BELOUSOVA, V.R. KHAYRUTDINOV,
S.V. VOLKOVA, A.S. ZHUKOV
Clinical experience of administering isotretinoin in therapy of severe acne 4
- A.V. SUKHAREV, A.V. PATRUSHEV, I.N. TELICHKO, O.I. BONDAR
Pimafucort: optimal treatment choice for patients with skin infections
and inflammatory dermatoses 8

Clinical efficacy

- N.M. NENASHEVA
Efficacy of rupatadine in skin allergies 16
- T.A. BELOUSOVA, M.V. GORYACHKINA
Antibiotics in therapy of acne: a problem of rational choice 24

Medical forum

- VII Russian Research-to-Practice Conference Saint-Petersburg
Dermatological Readings*
Satellite Symposium by AbbVie
Re-thinking therapy success: management of psoriasis as a systemic disease 32
- XXXI Rakhmanov Readings*
Satellite Symposium by Laboratoire Dermatologique BIODERMA
Dry and atopic skin problems 38



ISAPS



Российский национальный
исследовательский
медицинский университет
имени Н.И.Пирогова



Кафедра пластической реконструктивной
хирургии, косметологии и клеточных
технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова



5-й ЮБИЛЕЙНЫЙ

международный
симпозиум
по пластической
хирургии

с курсом ISAPS

НОВЫЕ

ГОРИЗОНТЫ

В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ

МЕДИЦИНЕ

14-18 МАЯ 2014

Организаторы:

РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Кафедра пластической реконструктивной
хирургии, косметологии и клеточных
технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова
РОПРЭХ
РОХ

При поддержке:

Министерства здравоохранения
Департамента здравоохранения
г. Москвы

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР

НИКЕ  MED

Контактные телефоны: +7 (499)245-73-88

www.isapscoursemoscow2014.com

www.plastickafedra.com





Клинический опыт применения изотретиноина в терапии тяжелых форм акне

А.В. Стаценко, И.Э. Белоусова, В.Р. Хайрутдинов, С.В. Волкова,
А.С. Жуков

Адрес для переписки: Владислав Ринатович Хайрутдинов, haric03@list.ru

Наиболее эффективным способом лечения тяжелых форм акне является системное назначение изотретиноина. Целью исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Сотрет (изотретиноин) у больных с тяжелыми папуло-пустулезными, узловатыми и конглобатными формами акне.

В исследовании участвовали 50 больных акне в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст $24 \pm 4,16$ года): 23 (46%) женщины и 27 (54%) мужчин. Все пациенты получали монотерапию препаратом Сотрет (изотретиноин) в расчете 0,5–0,7 мг/кг/сут до достижения курсовой дозы 120 мг/кг. Нежелательных реакций, требующих отмены препарата, за отчетный период не выявлено. В результате лечения у всех больных достигнуто клиническое выздоровление. Полученные клинические результаты применения препарата Сотрет (изотретиноин) указывают на высокий уровень его безопасности и переносимости и позволяют рекомендовать препарат для лечения папуло-пустулезных акне тяжелой степени, узловатых и конглобатных акне.

Ключевые слова: акне, изотретиноин, Сотрет, ретиноиды, *acne vulgaris*

Введение

Акне встречается у 80–90% подростков – наиболее активных в социальном отношении людей. Поражаются преимущественно открытые участки кожи, что приносит пациентам эстетический дискомфорт. Игнорирование своевременного и полноценного лечения может приводить к формированию стойких вторичных

изменений – рубцов и гиперпигментных пятен, часто развиваются психоэмоциональные расстройства – смущение, стыд, депрессия, тревога, ипохондрический синдром [1, 2].

Как известно, в патогенезе акне главная роль принадлежит увеличению продукции кожного сала и дисбалансу липидов секрета сальных желез, фолликуляр-

ному гиперкератозу и обтурации протоков сальных желез комедонами, колонизации бактерий *Propionibacterium acnes* и формированию воспалительных изменений в области сально-волосяного фолликула. В последнее время появились сведения о том, что описанным событиям в области сальных желез предшествует развитие субклинического воспаления, триггерами которого могут быть микроорганизмы, липиды кожного сала, нейропептиды, высвобождаемые из нервных окончаний. Инициация воспалительного процесса посредством Толл-подобных рецепторов (TLR – Toll-like receptor), активируемых протеазами рецепторов (PAR-2 – protease-activated receptor-2), рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor), сопровождается миграцией и аккумуляцией лейкоцитов, продукцией провоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов, нарушением кератинизации в устьях сальных желез и формированием микрокомедонов [3–5]. Наиболее эффективным способом лечения тяжелых форм акне является системное назначение изотретиноина. Терапевтический эффект изотретиноина реализуется не только путем мощного угнетения функции себоцитов, уменьшения



размеров сальных желез, нормализации ороговения кератиноцитов в инфандибулярной зоне, но и за счет его выраженных противовоспалительного и иммуномодулирующего свойств (снижает экспрессию TLR2 на макрофагах, уменьшает продукцию медиаторов воспаления) [6, 7].

В европейских рекомендациях по лечению акне (2012 г.) монотерапия изотретиноином рассматривается как наиболее эффективный метод при тяжелых папуло-пустулезных, среднетяжелых и тяжелых узловатых и конглобатных формах заболевания [6]. В октябре 2011 г. в России был зарегистрирован препарат Сотрет – дженерик изотретиноина, идентичный по составу оригинальному препарату.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Сотрет (изотретиноин) у больных акне.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 50 больных акне в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст $24 \pm 4,16$ года): 23 (46%) женщины (средний возраст $25 \pm 5,27$ года) и 27 (54%) мужчин (средний возраст $22 \pm 3,74$ года). У 27 (54%) пациентов наблюдалась тяжелая папуло-пустулезная форма, у 12 (24%) – среднетяжелая узловатая форма, у 8 (16%) – тяжелая узловатая форма, у 3 (6%) – конглобатная форма акне. Критерии включения в исследование: желание больного участвовать в исследовании (подписание информированного согласия); отсутствие беременности и периода лактации при скрининге; использование адекватных методов контрацепции (не менее двух, включая барьерный метод) за месяц до лечения, на период проведения терапии и в течение месяца после лечения; возможность следовать требованиям протокола. Критерии исключения пациентов из исследования: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; беременность, в том числе планируемая, период лактации, отказ от

использования методов контрацепции по время лечения; наличие печеночной и тяжелой почечной недостаточности; выраженная гиперлипидемия; наличие данных о злоупотреблении алкоголем, наркотическими веществами; наличие других кожных заболеваний, способных помешать оценке акне.

Алгоритм обследования больных до начала лечения включал сбор медицинского анамнеза, оценку дерматологического статуса и проведение лабораторных исследований: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (липидограмма, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин), тест на беременность у женщин. Все пациенты получали монотерапию препаратом Сотрет в расчете $0,5–0,7$ мг/кг/сут до достижения курсовой дозы 120 мг/кг. Суточную дозу подбирали индивидуально, решение о коррекции рассматривали 1 раз в месяц, ориентируясь на тяжесть заболевания, динамику клинической картины и выраженность побочных явлений. Повторные лабораторные исследования всем больным проводили через 1 и 3 месяца от начала терапии и через 1 месяц после окончания лечения. Эффективность терапии препаратом Сотрет оценивали ежемесячно путем подсчета количества воспалительных и невоспалительных элементов на одной половине лица. Продолжительность лечения составила в среднем $6,8 \pm 0,52$ месяца.

Результаты

Нежелательных реакций, требующих отмены препарата, за отчетный период не выявлено. Побочные явления, развившиеся на фоне приема Сотрета, представлены в табл. 1.

При анализе биохимических показателей крови у больных через 1 месяц от начала лечения выявлены изменения липидограммы: общий холестерин увеличился на 38% у 18 (36%) больных, липо-

Таблица 1. Частота побочных эффектов, развившихся у пациентов на фоне терапии препаратом Сотрет

| Побочный эффект | Количество больных, абс. (%) |
|----------------------------|------------------------------|
| Хейлит | 50 (100) |
| Эритема лица | 44 (88) |
| Сухость кожи | 48 (96) |
| Зуд | 17 (34) |
| Сухость слизистой носа | 10 (20) |
| Сухость конъюнктивы | 8 (16) |
| Повышенное выпадение волос | 5 (10) |



Рис. 1. Больной А. до лечения



Рис. 2. Больной А. через 6 месяцев лечения



Рис. 3. Больной К. до лечения



Рис. 4. Больной К. через 7 месяцев лечения

протеины низкой плотности (ЛПНП) – на 36% у 16 (32%), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) – на 28% у 6 (12%), триглицериды – на 22% у 7 (14%) пациентов. Через 3 месяца терапии Сотретом изменения в биохимических показателях крови носили сходный характер: общий холестерин был повышен на 33% у 19 (38%) больных, ЛПНП – на 34% у 17 (34%), ЛПОНП – на 25% у 6 (12%), триглицериды – на 21% у 8 (16%) пациентов. У 6 (12%) больных в период лечения отмечались транзиторные изменения уровня АЛТ, АСТ, ГГТ – повышение на 20–30% по сравнению с нормой. Специальная коррекция данных изменений не проводилась. Однако пациентам, которые имели



Таблица 2. Показатели количества элементов сыпи у больных акне на фоне терапии препаратом Сотрет

| Элементы сыпи | Среднее количество высыпаний на коже*, $\mu \pm \sigma^{**}$ | | | |
|-------------------|--|------------|-----------|------------|
| | 0-й день | 30-й день | 90-й день | 180-й день |
| Закрытые комедоны | 11,8 ± 2,3*** | 10,4 ± 2,1 | 8,2 ± 1,1 | 3,9 ± 0,7 |
| Открытые комедоны | 22,3 ± 3,4*** | 17,2 ± 3,0 | 4,8 ± 0,7 | 1,1 ± 0,2 |
| Папулы | 24,3 ± 3,1*** | 18,8 ± 2,8 | 5,6 ± 0,8 | 1,2 ± 0,2 |
| Пустулы | 14,7 ± 2,4*** | 11,6 ± 1,9 | 2,9 ± 0,4 | 0 |
| Узлы | 2,4 ± 0,4*** | 1,6 ± 0,2 | 0 | 0 |

* Подсчет элементов проводили на одной половине лица.

** μ – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

*** Различия между 0-м и 90-м днем, $p < 0,05$.

подъем уровней холестерина и ЛПНП, было рекомендовано резко уменьшить потребление животных жиров. Через 1 месяц после окончания курса лечения все биохимические показатели крови вернулись к исходным значениям. В общеклиническом анализе крови и мочи отклонений не выявлено.

В результате лечения у всех больных достигнуто клиническое выздоровление (рис. 1–4). На фоне терапии препаратом Сотрет наблюдался быстрый регресс высыпаний на коже. Различия в среднем количестве открытых (22,3 ± 3,4) и закрытых комедонов (11,8 ± 2,3), папул (24,3 ± 3,1), пус-

тул (14,7 ± 2,4) и узлов (2,4 ± 0,4) до начала лечения и уже через 90 дней терапии (4,8 ± 0,7, 8,2 ± 1,1, 5,6 ± 0,8, 2,9 ± 0,4, 0 соответственно) были статистически достоверны ($p < 0,05$ при каждом сравнении). Динамика количества элементов сыпи у больных акне на фоне терапии Сотретом представлена в табл. 2.

Выводы

Полученные клинические результаты применения препарата Сотрет (изотретиноин) указывают на высокий уровень его безопасности и переносимости и позволяют рекомендовать его для лечения папуло-пустулезных акне тяжелой степени тяжести, узловатых и конглобатных акне.

Сотрет (изотретиноин) является высокоэффективным и безопасным средством терапии акне. ●

Литература

- Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. Vol. 49. Suppl. 1. P. S1–37.
- Dawson A.L., Dellavalle R.P. Acne vulgaris // BMJ. 2013. Vol. 8. № 346.
- Knutsen-Larson S., Dawson A.L., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment // Dermatol. Clin. 2012. Vol. 30. № 1. P. 99–106.
- Tanghetti E.A. The role of inflammation in the pathology of acne // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2013. Vol. 6. № 9. P. 27–35.
- Nakatsuji T., Kao M.C., Zhang L. et al. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130. № 4. P. 985–994.
- Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. Suppl. 1. P. 1–29.
- Wolverton S.E., Harper J.C. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne // Am. J. Clin. Dermatol. 2013. Vol. 14. № 2. P. 71–76.

Clinical experience of administering isotretinoin in therapy of severe acne

A.V. Statsenko, I.E. Belousova, V.R. Khayrutdinov, S.V. Volkova, A.S. Zhukov

S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, Saint-Petersburg

Contact person: Vladislav Rinatovich Khayrutdinov, haric03@list.ru

Systemic administration of isotretinoin is considered to be the most effective therapeutic approach for treatment of severe acne. Current study was aimed at evaluating efficacy, safety and tolerability of medicinal preparation Sotret (isotretinoin) in patients with severe papulopustular, nodular and conglobate acne. In the current study 50 patients with acne were enrolled, aged 18 to 37 years (average age 24 ± 4.16 years): 23 (46%) women and 27 (54%) men. All patients received monotherapy with Sotret (isotretinoin) per 0.5–0.7 mg/kg/day until reaching a course dose 120 mg/kg. No adverse reactions requiring discontinuation of the drug were documented during the reporting period. There was found that the administered treatment resulted in clinical recovery of all patients. Clinical results obtained after using Sotret (isotretinoin) suggest that it has a high safety and tolerability profile, thus, allowing it to be recommended for treatment of severe papulopustular acne as well as nodular and conglobate acne.

Key words: acne, isotretinoin, Sotret, retinoids, acne vulgaris

 **Сотрет**
Изотретиноин

RANBAXY
Trusted medicines. Healthier lives

Сотрёт изъяны...

**Лечение тяжелых
и не поддающихся другим
видам терапии форм акне**



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ СМОТРИТЕ
В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова
Министерства
обороны Российской
Федерации,
Санкт-Петербург

Пимафукорт – ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР при лечении инфекций КОЖИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

А.В. Сухарев, А.В. Патрушев, И.Н. Теличко, О.И. Бондарь

Адрес для переписки: Александр Владимирович Патрушев, alexpat2@yandex.ru

В статье представлен обзор результатов клинических исследований препарата Пимафукорт в России. Приведены актуальные данные, касающиеся эпидемиологии, классификации, дифференциальной диагностики и лечения интертриго грибковой этиологии.

Представлены результаты собственного исследования, в котором участвовали 50 пациентов с диагнозом «микоз крупных складок» (35 мужчин и 15 женщин). Крем Пимафукорт наносили на очаги поражения 2 раза в день в течение 10 дней. Отмечена высокая суммарная частота выздоровления и значительного клинического улучшения (90%).

Ключевые слова: Пимафукорт, интертриго, микоз крупных складок, воспалительные дерматозы

Различные воспалительные дерматозы, такие как атопический и себорейный дерматиты, нейродермит, пруриго, экзема, на определенном этапе течения могут осложняться присоединением бактериальной (стрептодермия, стафилодермия) и микотической (кандидоз, дерматофитии) инфекций [1, 2].

При этом даже в отсутствие клинических проявлений инфекционного поражения, по данным многих авторов, констатируется высокая обсемененность в очагах поражения кожи различными видами стафилококков, стрептококков и дрожжеподобных грибов, которые могут вызывать рецидивы заболевания и поддерживать воспалительную реакцию [3, 4–7]. В то же время многие инфекционные заболевания кожи сопровождаются местной воспалительной реакцией и при определенных условиях вызывают сенсibilизацию к возбудителю и приводят к развитию микробной экземы [7–9].

В связи с этим патогенетически обоснованным средством при наружной терапии таких состояний считаются комбинированные топические глюкокорти-



костероиды (КТГКС), в состав которых входят антибактериальный и противогрибковый компоненты [10]. Терапевтическое воздействие на оба звена развития заболевания (инфекцию и воспаление) ускоряет достижение клинической ремиссии и разрывает порочный круг. Однако нельзя забывать о частых побочных эффектах, возникающих при наружном нанесении ГКС. Это атрофия кожи, ксероз, дисхромии, телеангиэктазии, стероидозависимый дерматит, гипертрихоз, обострение вирусной, бактериальной и грибковой инфекции. Выраженность побочных эффектов прямо коррелирует со степенью активности действующего вещества (топического ГКС) в составе препарата [9, 11, 12].

КТГКС, представленные на фармацевтическом рынке, в подавляющем большинстве содержат ГКС с высокой или умеренной активностью (II–III класс по Европейской классификации), что в свою очередь накладывает определенные ограничения на их применение. Во-первых, эти препараты нельзя использовать на участках тела с нежной кожей (лицо, шея, крупные складки, половые органы) из-за возможности быстрого развития атрофии. Во-вторых, в результате резорбции в системный кровоток и угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы данные ГКС противопоказаны детям раннего возраста, беременным и кормящим матерям. В-третьих, длительность применения этих средств не должна превышать 2 недели.

Эффективным и безопасным современным КТГКС является трехкомпонентный препарат Пимафукорт (крем/мазь), содержащий следующие активные компоненты (на 1 г основы): натамицин 10 мг, неомицина сульфат 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг. Гидрокортизон оказывает противовоспалительное и сосудосуживающее действие. В связи с мягким действием (отно-

сится к слабым ГКС – I класс по Европейской классификации) гидрокортизон разрешен к применению у новорожденных. Кроме того, его можно использовать на чувствительных участках кожи. Натамицин – антимикотик группы полиеновых макролидов, активен в отношении дрожжевых, дрожжеподобных, плесневых грибов и некоторых дерматофитов. Резистентность к натамицину формируется редко вследствие ограниченности механизмов ее развития у грибов. Более того, резистентные к натамицину мутанты отличаются сниженной жизнеспособностью и вирулентностью. Неомицин – антибиотик группы аминогликозидов, обладает бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий. Системная абсорбция неомицина минимальна, у натамицина она отсутствует. Преимущество Пимафукорта по сравнению с другими комбинированными препаратами, в состав которых входят галогенизированные ГКС (бетаметазон, триамцинолон), заключается в том, что его можно применять на особо чувствительных участках кожи, в том числе в кожных складках, а также у детей. Длительность терапии определяется с учетом характера заболевания. Учитывая хороший профиль безопасности препарата, длительность терапии может быть увеличена до 4–6 недель. При этом необходимо соблюдать ряд ограничений: у детей наносить препарат следует на ограниченные участки кожи, не применять окклюзионные повязки. При назначении Пимафукорта в период беременности надо учитывать теоретический риск ототоксического действия неомицина на плод, в связи с чем нельзя применять препарат длительно и наносить его под окклюзию [9, 13, 14]. В проведенных в России клинических исследованиях Пимафукорт продемонстрировал

высокую эффективность и безопасность в лечении различных дерматозов. Так, Е.В. Шибаева и Е.И. Пышкина (2013) показали, что при включении Пимафукорта в комплексную терапию больных микробной экземой полный регресс высыпаний отмечался в 83,3% случаев и значительное улучшение в 16,7%. Не наблюдалось ни одного случая, требующего дополнительного назначения системной антибактериальной терапии и/или противогрибковых средств. При этом авторы констатировали хорошую переносимость и безопасность препарата при применении на область лица, наружных гениталий, в кожных складках и на обширных участках кожи, в том числе у детей и беременных [15]. В исследовании Т.В. Соколовой и соавт. (2006) была показана высокая эффективность Пимафукорта в качестве эмпирической терапии воспалительных заболеваний кожи, вызванных смешанной или неидентифицированной флорой [7].

А.Л. Бакулев (1998) обобщил результаты успешного применения мази Пимафукорт у 25 пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих экземой, диффузным нейродермитом и псориазом. Установлено, что активные компоненты препарата обеспечивают отчетливый противозудный, противовоспалительный, антиаллергический эффект, позволяют ликвидировать имеющуюся вторичную пиококковую и кандидозную инфекцию кожи, хорошо переносятся пациентами и не вызывают побочных эффектов [16]. Н.М. Махнова и соавт. (2013) рекомендовали Пимафукорт как препарат выбора при лечении кандидозного интертриго у детей раннего возраста [17].

По данным литературы, частота микоза складок кожи в общей структуре грибковых заболеваний кожи может достигать 10–15% [18, 19]. Из возбудителей микозов поражения кожных складок вызывают:



- дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Epidermophyton floccosum* и в единичных случаях грибы рода *Microsporum*);
- дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

При поражениях складок, вызванных дерматофитами (паховый дерматомикоз *tinea scuris*), заражение может происходить путем непосредственной передачи возбудителя от больного человека здоровому. Однако чаще отмечается непрямой путь инфицирования через предметы, поверхность которых загрязнена чешуйками кожи больного. Передача патогенных грибов может происходить при использовании необеззараженных медицинских предметов, подкладных суден, мочеиспускателей, белья, полотенец, одежды [2]. У мужчин часто поражаются паховые складки, чему способствуют повышенная поверхностная температура и высокая влажность кожи этих анатомических локализаций, мацерация, ношение грубого белья. Кроме того, сопутствующее поражение патогенными грибами кожи других областей (особенно стоп) служит резервуаром инфекции

и источником аутоинокуляции возбудителей в область складок [8]. Обычно микотическое поражение выходит за пределы паховых складок и распространяется на внутреннюю поверхность бедер, промежность, перианальную область и межъягодичную складку. При развитии грибковой инфекции мошонки кожа может выглядеть абсолютно нормальной или слегка воспаленной. При ношении тесной одежды при высокой температуре и влажности окружающей среды может развиться острое воспаление. В результате аутоинокуляции или первичного инфицирования пораженными могут оказаться аксиллярные впадины, локтевые сгибы и подколенные ямки, у женщин – складки под молочными железами, а также любой участок кожного покрова, в том числе волосистая часть головы [1, 20].

Первоначальные проявления микотического интертриго представлены небольшими, слегка отечными воспалительными пятнами красного цвета, имеющими кольцевидные очертания и четкие границы. Пятна увеличиваются в размерах и сливаются друг с другом, образуя

сплошной очаг с фестончатыми контурами, склонный к периферическому росту. Краевая зона покрыта пузырьками, папулами, пустулами, эрозиями, чешуйками и корочками и в виде воспалительного валика отчетливо выступает над его центральной частью и окружающей кожей. Иногда формируются очаги поражения разнообразных конфигураций, захватывающие обширные участки кожного покрова. Больных беспокоит зуд – от умеренного до сильного. Постепенно интенсивность воспаления в очагах микоза угасает (появляется шелушение, в окраске начинают преобладать буроватые тона) или разрешается, если устраняется влажная среда [21]. При упорном хроническом течении (в ряде случаев процесс затягивается на несколько лет) возникает инфильтрация кожи в глубоких складках, зуд становится интенсивным, из-за расчесов появляются многочисленные эскориации. Необходимо отметить, что микоз паховых складок, вызванный *Epidermophyton floccosum*, традиционно выделяют в отдельную форму заболевания – паховую эпидермофитию (*eczema marginatum*) из-за особенностей течения и клинической картины [18].

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* поражают как крупные, так и мелкие кожные складки. На участках кожного покрова, где имеется повышенная влажность, отсутствует кислая реакция кожной поверхности, нередко возникает мацерация, создаются условия для сапрофитирования, а при наличии предрасполагающих факторов проявляются патогенные свойства дрожжеподобных грибов. Заболевание развивается либо путем экзогенного заражения грибами из внешней среды, либо вследствие активации собственной кандидозной инфекции, источником которой у большинства больных является кишечник или слизистая оболочка полости рта [13, 22]. В крупных складках появля-

NB

Препарат Пимафукорт: фармакодинамика

- ✓ Неомидин является антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов, активен в отношении ряда грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.) и грамотрицательных (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli* и др.) бактерий
- ✓ Натамицин относится к противогрибковым препаратам полиенового ряда, оказывает фунгицидное действие в отношении дрожжевых и дрожжеподобных грибов, особенно *Candida* spp. Дерматомицеты к натамицину менее чувствительны
- ✓ Гидрокортизон обладает противовоспалительным и сосудосуживающим действием
- ✓ Устраняет воспалительные явления и зуд, сопровождающие различные виды дерматозов



ются мелкие (размером с просыное зерно) пузырьки и пустулы, которые вскрываются с образованием эрозий. Вследствие периферического роста эрозии быстро увеличиваются в размерах, сливаются, образуя обширные участки поражения. Очаги темно-красного цвета с бордовым оттенком имеют блестящую и влажную поверхность, неправильные очертания, бордюр отслаивающегося эпидермиса по периферии. Вокруг основного очага поражения часто наблюдается появление новых поверхностных (субкорнеальных) пузырьков и пустул. У детей, особенно ослабленных, из складок поражение распространяется на кожу бедер, ягодиц, живота, иногда на весь кожный покров. В глубине складок могут возникать болезненные трещины. У взрослых заболевание может проявляться в виде эритематозных пятен с шелушением в центре и мелкими пузырьками по периферии. Кандидоз мелких складок (межпальцевая эрозия) чаще возникает в 3-м и 4-м межпальцевых промежутках кистей, реже стоп и характеризуется образованием эрозированных очагов с влажной, но немокнувшей гладкой блестящей поверхностью темно-вишневого цвета и отслаивающимся воротничком рогового слоя эпидермиса по периферии. Межпальцевая кандидозная эрозия наблюдается преимущественно у лиц, имеющих длительный контакт с водой, работников кондитерского, плодоовощного и подобных производств [23]. Субъективные ощущения при кандидозной инфекции характеризуются зудом, жжением, а при наличии трещин болезненностью. Течение заболевания хроническое, с частыми рецидивами. Лечение интертригинозного микоза проводится в соответствии с установленной этиологией заболевания. При этом учитываются патогенетические факторы, способствовавшие развитию дерматоза. Назначаются наружные антифунгальные пре-

параты (производные аллиламинов, азолов и полиены), а при распространенных процессах применяют системные антимикотики (тербинафин, итраконазол, флуконазол) [8, 24]. Часто течение заболевания осложняется бактериальной инфекцией, что усиливает воспалительную реакцию в очагах поражения и требует применения антибиотиков. Поэтому перспективным представляется использование комбинированных препаратов, сочетающих в себе помимо антимикотического противовоспалительный и антибактериальный компоненты. Они обеспечивают патогенетический эффект и этиотропное действие в отношении широкого спектра возбудителей, удобны в применении и повышают приверженность пациентов лечению.

Целью работы, проведенной на кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, стала оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Пимафукурт в форме крема в терапии интертригинозной грибковой этиологии.

Материал и методы

В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 18–60 лет с установленным клиническим диагнозом интертригинозного микоза. Диагноз устанавливали на основании характерной клинической картины (в области складок эритематозные, отежные пятна с шелушением на поверхности, явлениями мокнутия, мацерация эпидермиса, трещины) и жалоб на неприятные субъективные ощущения (зуд, боль, жжение). Микроскопический и микробиологический методы диагностики проводили до начала и в конце терапии.

В исследовании не включались пациенты, которые одновременно участвовали в других клинических исследованиях и которым требовалось системное применение антибактериальных и/или

противогрибковых препаратов, иммуносупрессантов и цитостатиков, пациенты с гиперчувствительностью к одному или нескольким компонентам препарата в анамнезе, а также те, которым показано оперативное вмешательство. Кроме того, в исследовании не участвовали больные с вирусными инфекциями кожи, поражениями кожи туберкулезной и сифилитической этиологии, ВИЧ-инфекцией, психическими заболеваниями.

Диагностические мероприятия включали микроскопическое и культуральное исследование патологического материала, полученного из очага поражения (чешуек кожи), исследование крови на ВИЧ-инфекцию, сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку дерматологического статуса, регистрацию побочных явлений.

Оценку эффективности проводили по клинической картине, результатам клинического и микробиологического исследования, субъективным ощущениям пациента. Учитывалось также мнение больных об эффективности и удобстве применения препарата.

Результаты

Нами была набрана группа пациентов из 50 человек (35 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 20 до 58 лет (средний возраст $41,2 \pm 7,8$ года). У больных были установлены следующие диагнозы:

- паховая эпидермофития (15 пациентов);
- подмышечная руброфития (6);
- руброфития межъягодичной складки (5);
- руброфития паховых и подмышечных складок (4);
- руброфития складок под молочными железами (4);
- эпидермофития паховых складок и кожи мошонки (4);
- руброфития подмышечных складок и складок под молочными железами (3);
- эпидермофития паховых и подмышечных складок (2);

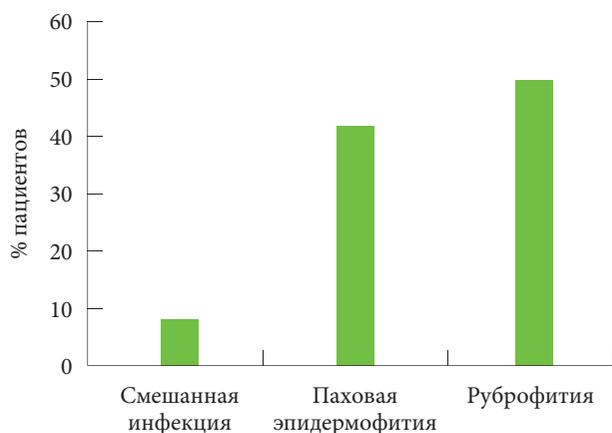


Рис. 1. Этиологическая структура интертригинозного микоза в обследованной группе больных

- руброфития паховых и межъягодичной складок (2);
- паховая руброфития (1);
- эпидермофития паховых складок и складок под молочными железами, кандидоз (1);
- эпидермофития паховых и межъягодичной складок, кандидоз (1);
- паховая эпидермофития, кандидоз (1);
- руброфития складок под молочными железами, кандидоз (1 пациент) (рис. 1).

Как видно из диаграммы, более 90% всех случаев заболевания приходилось на дерматофитии (50% – руброфития и 42% – паховая эпидермофития) и только 8% на смешанную инфекцию (дерматофиты и грибы рода *Candida*). Из этого следует, что основную роль в этиологии микоза крупных складок, по данным нашего исследования, играют *T. rubrum* и *E. floccosum*, в меньшей степени *Candida spp.*

Все пациенты наносили крем Пимафукурт 2 раза в день на очаги поражения (утром и вечером) в течение 10 дней. На 5-й день лечения предварительно оценивали эффективность и переносимость препарата. Значительное улучшение отмечалось у 44 больных (88%), клиническое выздоровление у 1 (2%), незначительное улучшение у 4 (8%). У 1 (2%) пациента динамика отсутствовала. Все пациенты, за исключением

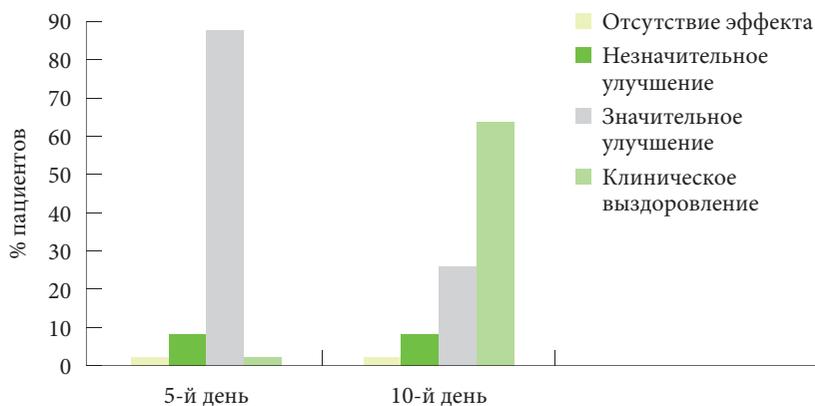


Рис. 2. Эффективность препарата Пимафукурт при лечении микоза крупных складок на 5-й и 10-й дни терапии (% от всего количества больных для каждого показателя)

одного, отмечали исчезновение субъективных жалоб. Ни у одного больного за данный период исследования не было выявлено каких-либо нежелательных явлений.

По окончании 10-дневного курса лечения проводилась итоговая оценка эффективности и переносимости препарата. У 32 (64%) пациентов отмечалось полное излечение как клиническое, так и микробиологическое. У 13 (26%) пациентов наблюдалось значительное улучшение. Незначительное улучшение было достигнуто в 4 (8%) случаях. И лишь у 1 (2%) больного динамика заболевания отсутствовала (рис. 2).

Отметим, что все случаи поражения кожи грибами рода *Candida* в сочетании с дерматофитами (их было 4) завершились полным выздоровлением (100%). Из 21 случая поражения *E. floccosum* полное выздоровление достигнуто у 16 (76,2%) пациентов, а из 25 случаев *T. rubrum* – в 12 (48%) случаях. Обобщая результаты, можно сказать, что наиболее эффективно препарат действовал при поражении кожи *E. floccosum*, а также смешанной инфекции (*E. floccosum* + *Candida spp.*), несколько ниже была эффективность в отношении *T. rubrum*.

За все время проведения исследования ни одного случая нежелательных явлений зарегистрировано не было. Отмечена хорошая

приверженность больных лечению. Переносимость и косметическая приемлемость препарата оценивались как отличная 34 (68%) пациентами, хорошая – 15 (30%) и удовлетворительная – 1 (2%) пациентом.

Заключение

Обзор литературных данных показывает, что Пимафукурт достаточно эффективен и безопасен в лечении как воспалительных дерматозов, осложненных вторичным грибковым и бактериальным поражением, так и инфекций кожи, протекающих с выраженной воспалительной реакцией. Дополнительным положительным свойством препарата является возможность нанесения на любые участки тела, в том числе лицо, шею, крупные складки, половые органы, а также использование в терапии детей с первого года жизни и беременных.

Результаты проведенного нами клинического исследования препарата Пимафукурт в форме крема показали, что данное наружное средство обладает одновременно высокой безопасностью и широким спектром применения, что обеспечивает успех его применения при лечении микозов крупных складок, о чем свидетельствует высокая суммарная частота выздоровления и значительного клинического улучшения (90%). ●



Вместе – сила

**Комбинированный препарат для терапии
аллергодерматозов, осложненных бактериальной
и/или грибковой инфекцией⁴**

- Компоненты сохраняют высокую активность в условиях роста резистентности микроорганизмов^{1, 2, 3}
- Подходит для использования на чувствительных участках (лицо, складки)* и у детей с рождения (с осторожностью)⁴

**В 1 г: натамицин 10 мг,
неомицин 3 500 ЕД,
гидрокортизон 10 мг⁴**

1. Jones R.N. et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54:63–71
2. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Акушерство и Гинекология №4, 2009; стр.44-46
3. Решедько Г.К. Автореф. дис.канд.мед.наук. Смоленск, 1997.
4. До 1 года с осторожностью. Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафукорт Р РУ ПИ012689/01 от 13.10.2008 и ПИ012689/02 от 13.10.2008.

* В форме крема.



astellas
Свет, ведущий к жизни

Представительство компании Астеллас Фарма Юроп Б.В.
Москва, ул. Марксистская, 16, тел.+7(495) 737 07 55

Пимафукорт®

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



Литература

1. Самцов А.В., Барбинов В.В. Дерматовенерология. Учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит, 2008.
2. Кожные и венерические болезни. Справочник / под ред. О.И. Иванова. М.: Медицина, 2007.
3. Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И. и др. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 6. С. 3–6.
4. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей в 4 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина, 1995.
5. Хамаганова И.В., Савина М.И., Симонова А.В. Микрофлора кожи и молекулярная характеристика иммунокомпетентных клеток у больных атопическим дерматитом // Материалы V междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика», 2002. С. 45.
6. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т. 11. № 3. С. 107–112.
7. Соколова Т.В., Григорян С.А., Мокроносорова М.А. Роль топических антимикотиков при лечении больных микробной экземой, ассоциированной с кандидозом кожи и слизистых оболочек // Проблемы медицинской микологии. 2006. Т. 8. № 4. С. 23–31.
8. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000.
9. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
10. Проценко О.А., Проценко Т.В. Особенности наружной терапии при осложненных формах аллергических заболеваний кожи // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2009. № 3 (34). С. 32–36.
11. Дерматология Фицпатрика в клинической практике в 3 т. / пер. с англ., под общ. ред. А.А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова, БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.
12. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 371–374.
13. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / под ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуорт (регистрационный номер П № 012689/02).
15. Шибаева Е.В., Пышкина Е.И. Наружная терапия инфицированных дерматозов: адекватный подход к выбору препарата // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 1 (8). С. 10–15.
16. Бакулев А.Л. Пимафуорт в терапии хронических дерматозов у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. 1998. № 1. С. 23–24.
17. Махнова Н.М., Дорошенко Н.Н., Шперлинг Н.В. и др. Опыт лечения кандидозного интертриго у детей раннего возраста // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т. 11. № 1. С. 98–102.
18. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006.
19. Тарасенко Г.Н. Современные аспекты практической микологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 6. С. 49–61.
20. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Winkelmann R.K. Dermatology. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.
21. Шапошников О.К., Павлов С.Т., Самцов В.И., Ильин И.И. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1985.
22. Runeman B., Faergemann J., Larkö O. Experimental Candida albicans lesions in healthy humans: dependence on skin pH // Acta Derm. Venereol. 2000. Vol. 80. № 6. P. 421–424.
23. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бином-Пресс, 2004.
24. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / под ред. Н.Г. Короткого. Тверь: Губернская медицина, 2001.

Pimafucort: optimal treatment choice for patients with skin infections and inflammatory dermatoses

A.V. Sukharev, A.V. Patrushev, I.N. Telichko, O.I. Bondar

S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg

Contact person: Aleksandr Vladimirovich Patrushev, alexpat2@yandex.ru

The article reviews the results of clinical studies of Pimafucort in Russia. Current data on epidemiology, classification, differential diagnosis and management of fungal intertrigo are presented together with the results of own study of Pimafucort in 50 patients (35 males and 15 females) with mycosis of large skin folds. In the study, Pimafucort cream was applied twice daily during 10 days. Therapy with Pimafucort was associated with high overall frequency of skin lesions repair/significant clinical improvement (90%).

Key words: Pimafucort, intertrigo, mycosis of large skin folds, inflammatory dermatoses

октябрь-ноябрь
2014 года



III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния



***Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:***

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

***принять участие в работе III Съезда детских
аллергологов, иммунологов России***

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке съезда обращаться
в оргкомитет: тел. (495) 518-31-09

Информация о съезде в интернете на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru



Эффективность рупатадина при кожных аллергических заболеваниях

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

В статье обсуждаются методы лечения острой и хронической крапивницы. Отмечается, что препаратами первого выбора для лечения крапивницы являются неседативные антигистаминные препараты второго поколения в обычных или повышенных дозах. Преимуществом обладают антигистаминные препараты, способные оказывать антагонистическое действие не только по отношению к H₁-гистаминовым рецепторам, но и другим медиаторам, которые также участвуют в формировании уртикарных элементов. Одним из таких препаратов является рупатадин, эффективность и безопасность применения которого у пациентов с острой, хронической и приобретенной холодовой крапивницей была подтверждена в клинических исследованиях.

Ключевые слова: крапивница, гистамин, антигистаминные препараты, рупатадин

Введение

Кожные аллергические заболевания включают атопический дерматит, контактный аллергический дерматит, острую и хроническую крапивницу. Следует отметить, что генез этих заболеваний различен, однако все они сопровождаются более или менее выраженным кожным зудом и раз-

нообразными морфологическими кожными элементами. Поэтому антигистаминные препараты часто назначают для терапии этих заболеваний, хотя их применение патогенетически обосновано при острой и хронической крапивнице, в механизме формирования которой наиболее значима роль гистамина.

Основными симптомами крапивницы (от лат. urtica – крапива) являются уртикарные, волдырные элементы на коже, схожие с теми, которые образуются после ожога крапивой (рис. 1). Волдырь представляет собой ограниченный отек поверхностных слоев дермы, имеет бледно-розовый цвет с покраснением по периферии, сопровождается интенсивным зудом, сохраняется на коже в течение нескольких часов и разрешается, как правило, без каких-либо следов. Иногда крапивница сопровождается ангиоотечком, развивающимся в результате отека глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки или слизистых тканей. В отличие от волдыря ангиоотек может сохраняться дольше 24 часов и разрешаться в течение 72 часов.

Согласно классификации, предложенной в международных рекомендациях 2006 г., выделяют спонтанную, физическую и другие формы крапивницы (табл. 1) [1]. Спонтанная крапивница считается острой, если продолжается менее 6 недель, и хронической в случае персистенции высыпаний более 6 недель. Именно высо-



кая распространенность острой спонтанной крапивницы обуславливает медико-социальное значение заболевания. Считается, что почти у 25% населения хотя бы раз в жизни развивается острая крапивница. Хроническая крапивница встречается существенно реже (от 0,1 до 3%) [2]. Крапивницей страдают люди преимущественно трудоспособного возраста. Только у 50% больных острой крапивницей удается установить этиологический триггер высыпаний, а доля идиопатической хронической крапивницы еще выше. Тем не менее в любом случае следует предпринять тщательный диагностический поиск причины кожных высыпаний.

Патофизиология крапивницы

В патофизиологии крапивницы ключевую роль играют тучные клетки кожи, активация которых иммуно- или неиммунообусловленными триггерами приводит к высвобождению из них преформированных и вновь образованных медиаторов. Гистамин, брадикинин, лейкотриен С₄, простагландин D₂ и фактор активации тромбоцитов (ФАТ) (platelet-activating factor, PAF) – лишь основные биологически активные вещества, секретируемые тучной клеткой. Эти медиаторы вызывают экстравазацию плазмы в дерму, что и приводит к формированию волдыря. В результате активации гистамином немиелинизированных С-волокон нервных окончаний в коже этот процесс сопровождается интенсивным зудом.

Гистамин является естественным лигандом для четырех типов связанных с мембраной рецепторов (H₁, H₂, H₃, H₄), из которых наиболее изучены H₁- и H₂-рецепторы. H₁-рецепторы (постсинаптические) представлены на клетках гладких мышц бронхов, пищеварительной системы, мочевого пузыря, сердца и сосудов, головного мозга. H₂-рецепторы (постсинаптические) локализируются на клетках слизистой оболочки желудка, матки, головного мозга. Активация H₁-рецепторов

гистамина на эндотелиальных и гладкомышечных клетках приводит к увеличению проницаемости капилляров, а активация H₂-рецепторов – к вазодилатации артериол и венул.

Хорошо известно, что гистамин – важнейший медиатор аллергических реакций немедленного типа, который обладает широким спектром биологической активности, осуществляемой путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Свободный гистамин вызывает повышение проницаемости сосудов, отек, гиперсекрецию и спазм гладкой мускулатуры. Собственно, именно эти эффекты гистамина блокируют антигистаминные препараты (рис. 2). Однако из тучной клетки высвобождаются и другие медиаторы, которые также являются фармакологически активными субстанциями и участвуют в формировании уртикарных элементов. Вероятно, что именно это объясняет случаи неэффективности антигистаминных препаратов при крапивнице. В частности, таким фармакологически активным медиатором тучной клетки является ФАТ.

ФАТ – семейство структурно родственных физиологически активных фосфолипидов, синтезируемых клетками воспаления (базофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки) под воздействием бактерий и вирусов, иммунных комплексов, компонентов комплемента (С3А, С5А), а также в результате IgE-опосредованной стимуляции тучных клеток и базофилов. ФАТ обладает следующими свойствами:

- вызывает агрегацию тромбоцитов, активирует тучные клетки легких человека;
- вызывает дегрануляцию эозинофилов мышей и человека; привлекает эозинофилы и нейтрофилы, активирует их;
- при ингаляционном пути введения может вызвать кратковременную бронхиальную гиперреактивность и бронхоконстрикцию;



Рис. 1. Крапивница

- повышает сосудистую проницаемость, причем это действие в 1000 раз более сильное, чем у гистамина;
- стимулирует биосинтез циклооксигеназных (тромбоксан А₂) и липоксигеназных (цис-лейкотриены) продуктов [3–6].

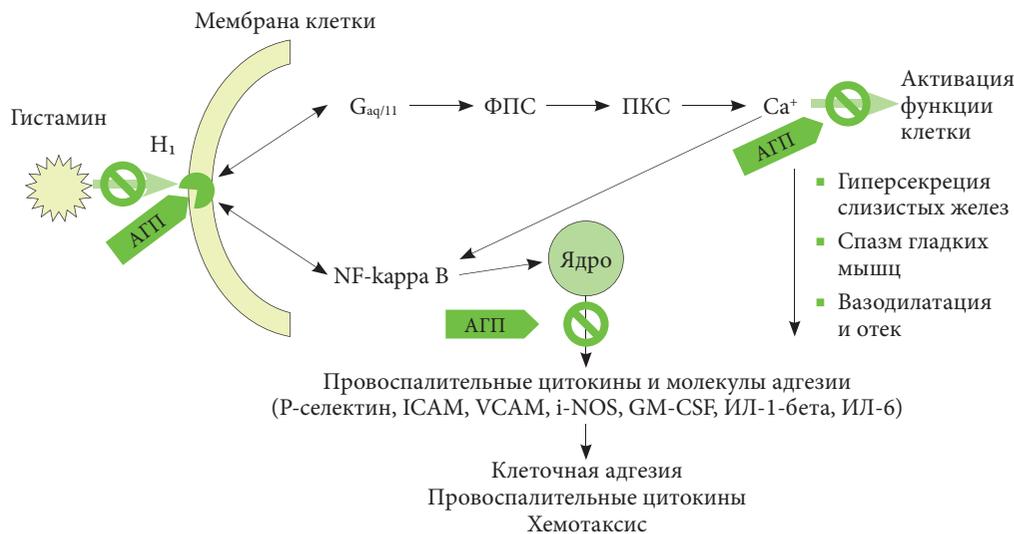
Фармакологические эффекты ФАТ, так же как и гистамина, осуществляются через специальные рецепторы на клетках (рис. 3). В исследовании К. Grandel и соавт. [7] изучалась роль ФАТ в патогенезе холодовой крапивницы. У части больных была отмечена корреляция клинического эффекта доксепина с ингибированием ФАТ, но не гистамина, что может косвенно указывать на определенную роль этого медиатора в развитии холодовой крапивницы.

Лечение крапивницы

Два основополагающих направления лечения крапивницы – это, во-первых, поиск и исключение причины уртикарных высыпаний,

Таблица 1. Классификация крапивницы*

| Группа | Подгруппа |
|-------------------------|---|
| Спонтанная крапивница | <ul style="list-style-type: none"> ■ Острая крапивница ■ Хроническая крапивница |
| Физическая крапивница | <ul style="list-style-type: none"> ■ Дермографическая крапивница ■ Холодовая крапивница ■ Солнечная крапивница ■ Замедленная крапивница от давления ■ Тепловая крапивница ■ Вибрационная крапивница |
| Другие формы крапивницы | <ul style="list-style-type: none"> ■ Контактная крапивница ■ Адренергическая крапивница ■ Холинергическая крапивница |



АГП – антигистаминный препарат; ИЛ – интерлейкин; ФПС – фосфолипаза С; ПКС – протеинкиназа С; ICAM – intercellular adhesion molecule, молекула межклеточной адгезии; iNOS – inducible nitric oxide synthase, индуцибельная синтаза оксида азота; VCAM – vascular cell adhesion molecule, молекула адгезии сосудистого эндотелия; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Рис. 2. Эффекты взаимодействия агониста (гистамина) и обратного агониста (антигистаминного препарата) с H₁-рецептором

а во-вторых, фармакотерапия, облегчающая/контролирующая симптомы. Безусловно, первая линия терапии наиболее эффективна, однако определить этиологический триггер крапивницы не всегда возможно. По этой причине при любой форме крапивницы чаще всего назначается симп-

томатическая фармакотерапия. С учетом ведущей роли гистамина в патогенезе крапивницы препаратами первой линии для контроля симптомов у всех больных крапивницей являются антигистаминные препараты.

Существует две группы антигистаминных препаратов: первого поколения (седативные) и второго поколения (неседативные) (табл. 2). Использование антигистаминных препаратов первого поколения ограничивается их побочными эффектами: выраженным седативным действием, антихолинергическим, антиадренергическим эффектами, коротким периодом действия, быстрым развитием тахифилаксии. Описаны неблагоприятные, потенцирующие взаимодействия этой группы антигистаминных препаратов с алкоголем, психотропными и снотворными средствами.

Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов. Эти препараты характеризуются быстрым наступлением эффекта (в течение 1–2 часов), который сохраняется до 12–24 часов, что

позволяет применять их 1, максимум 2 раза в сутки. Они оказывают незначительное седативное действие, которое, как правило, не отличается от такового при приеме плацебо, или совсем лишены его. Неседативные антигистамины незначительно влияют или не влияют совсем на холинергические и адренергические рецепторы.

Антигистаминные препараты второго поколения эффективно купируют симптомы крапивницы, причем этот эффект дозозависимый [8]. В экспериментальных исследованиях было показано, что спектр их фармакологической активности не ограничивается лишь связыванием с H₁-гистаминовыми рецепторами, с которыми они взаимодействуют по принципу обратных агонистов, стабилизируя H₁-рецептор в неактивном состоянии [9]. Антигистаминные препараты подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию адгезионных молекул (молекула межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule-1) и P-селектина) и некоторых цитокинов (интерлейкинов 4, 6, 8, 13-го типов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)). Все эти данные позволяют предположить о наличии у современных антигистаминных препаратов противовоспалительного эффекта, опосредованного даунрегуляцией, то есть снижением экспрессии транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF-kappa B) и активирующий протеин 1 (AP-1), отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (рис. 2) [10].

В соответствии с рекомендациями Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы

Таблица 2. Антигистаминные препараты первого и второго поколения

| Класс | МНН (торговое название) |
|---|---|
| Седативные антигистаминные препараты (первое поколение) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Дифенилгидрамин (Димедрол) ■ Клемастин (Тавегил) ■ Прометазин (Пипольфен) ■ Меквитазин (Прималан) ■ Хлоропирамин (Супрастин) ■ Диметинден (Фенистил) ■ Гидроксизин (Атаракс) ■ Ципрогептадин (Перитол) ■ Квифенадин (Фенкарол) ■ Секвифенадин (Бикарфен) |
| Неседативные антигистаминные препараты (второе поколение) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Лоратадин (Кларитин) ■ Цетиризин (Зиртек) ■ Фексофенадин (Телфаст) ■ Эбастин (Кестин) ■ Акривастин (Семпрекс) ■ Азеластин (Аллергодил) ■ Олопатадин (Опатадол) ■ Дезлоратадин (Эриус) ■ Левоцетиризин (Ксизал) ■ Рупатадин (Рупафин) |



(Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN), Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum, EDF), Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization, WAO) первое поколение антигистаминных препаратов не должно использоваться в качестве препаратов первого выбора, за исключением ситуаций, когда преимущества их применения перевешивают риски, или в случае невозможности применения антигистаминных препаратов второго поколения по каким-либо причинам [11]. Например, при необходимости парентерального введения антигистаминного препарата. Как известно, парентеральных форм антигистаминных препаратов второго поколения пока не существует.

В рекомендациях EAACI/GA2LEN/EDF/WAO представлен алгоритм терапии хронической спонтанной крапивницы (рис. 4) [11]. Начинать терапию следует с назначения неседативного антигистаминного препарата, при сохранении симптомов дозу можно увеличить в 2–4 раза. Этот подход рекомендован европейскими и мировыми экспертами и довольно широко распространен, несмотря на то что четырехкратная доза ни одного антигистаминного препарата не одобрена для клинического применения вследствие прежде всего недостаточной доказательной базы в отношении безопасности. Вместе с тем эффективность высоких доз антигистаминных препаратов продемонстрирована в ряде клинических исследований и подтверждена реальной врачебной практикой [11].

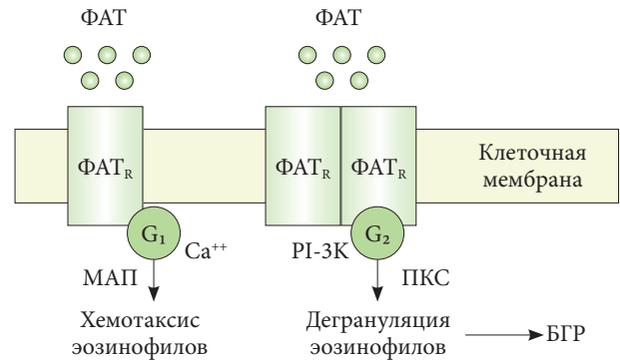
Следует отметить, что около 85% рецепторов гистамина в коже относятся к H₁-рецепторам, а остальные 15% – к H₂-рецепторам. Данный факт обуславливает приоритет использования для лечения крапивницы антигистаминных препаратов, являющихся блокаторами H₁-рецепторов. Добавление антагонистов H₂-рецепторов к H₁-антигистаминным препаратам иногда усиливает эффект пос-

ледних за счет максимальной блокады рецепторов [11, 12].

Возможность применения антилейкотриеновых препаратов при хронической крапивнице обосновывается тем, что цистеиниловые лейкотриены могут быть задействованы в образовании волдырей у некоторых пациентов в связи, например, с непереносимостью аспирина и нестероидных противовоспалительных средств или у пациентов с тяжелой резистентной крапивницей [13–15]. Однако антагонисты лейкотриеновых рецепторов пока не одобрены для лечения крапивницы. Кроме того, по сравнительной эффективности они уступают антигистаминным препаратам и могут рассматриваться только как дополнительные средства.

Применение циклоспорина при тяжелой резистентной хронической крапивнице, равно как и терапия ингибиторами кальциневрина (такролимус), являющимися продуктами дальнейшей разработки молекулы циклоспорина А, относится к терапии крапивницы третьей линии и требует дополнительных исследований для определения оптимальной дозы и схемы приема, позволяющей достигнуть эффекта с минимальным риском развития побочных явлений.

Подтвердил свою эффективность при хронической крапивнице омализумаб. В недавно опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом



БГР – бронхиальная гиперреактивность; MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа; PKC – протеинкиназа С; FAT – фактор активации тромбоцитов; G₁ и G₂ – G-белки.

Рис. 3. Взаимодействие фактора активации тромбоцитов (FAT) со специфическими рецепторами (мономерный и димерный рецепторы – FAT_R) на клетках

исследовании у 323 пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницей, резистентной к антигистаминным препаратам, изучали разные дозы омализумаба: 75, 150 или 300 мг, назначаемые с интервалом в 4 недели [18]. Дозы 150 и 300 мг оказались значительно эффективнее плацебо в отношении уменьшения зуда и тяжести симптомов крапивницы, при этом частота нежелательных эффектов при применении разных доз не различалась.

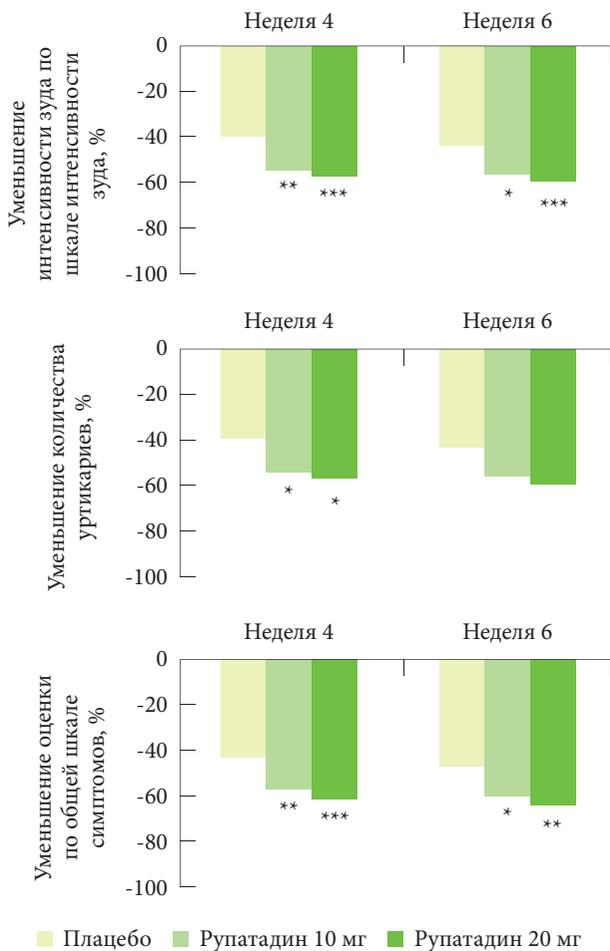
Системные глюкокортикостероиды, как правило, назначаются и демонстрируют эффективность в случае выраженного обострения крапивницы (рис. 4), когда



* В настоящее время 4-кратные дозы антигистаминных препаратов не одобрены для клинического применения.

** Назначение off label (вне инструкции).

Рис. 4. Терапевтический алгоритм при хронической спонтанной крапивнице, согласно рекомендациям EAACI/GA2LEN/EDF/WAO [11]



* $p < 0,05$ при сравнении с плацебо.
** $p < 0,005$ при сравнении с плацебо.
*** $p < 0,0001$ при сравнении с плацебо.

Рис. 5. Эффективность рупатадина у больных хронической идиопатической крапивницей, процент уменьшения симптомов по сравнению с базальным уровнем [25]

действия антигистаминных препаратов недостаточно. После купирования обострения системные глюкокортикостероиды должны быть отменены, а терапия антигистаминными препаратами продолжена. В редких ситуациях при хронической крапивнице, когда необходимо системное лечение глюкокортикостероидами, следует использовать низкую суточную дозу (титровать ее до минимально эффективной) или назначать прием препарата через день. Однако долгосрочная терапия системными глюкокортикостероидами не рекомендуется [11].

Таким образом, неседативные антигистаминные препараты второго поколения в обычных или повышенных дозах являются препаратами первого выбора для лечения крапивницы.

Клиническая эффективность рупатадина в лечении крапивницы

Рупатадин (Рупафин®) – антигистаминный препарат второго поколения, относительно недавно появился на отечественном фармацевтическом рынке. Особенностью молекулы рупатадина является способность оказывать антагонистическое действие не только по отношению к H_1 -гистаминовым рецепторам (к которым рупатадин обладает высоким сродством), но и к ФАТ-рецепторам. Исследования рупатадина в высокой концентрации *in vitro* показали подавление дегрануляции тучных клеток, вызванной иммунологическими и неиммунологическими раздражителями, подавление хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, а также высвобождения цитокинов (интерлейкина 5, 6, 8-го типов, GM-CSF), фактора некроза опухоли альфа из тучных клеток и моноцитов человека. Кроме того, рупатадин вызывал дозозависимое подавление экспрессии молекул адгезии нейтрофилов [19–22]. Вследствие селективности рупатадина в отношении периферических H_1 -гистаминовых рецепторов он не оказывает значительного влияния на активность центральной нервной системы в дозах 10 или 20 мг/сут [22]. Некоторые из его метаболитов (дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин) сохраняют антигистаминную активность и могут вносить свой вклад в общую эффективность препарата. Поскольку выброс гистамина является ключевым звеном патогенеза всех видов крапивницы, ожидается, что при назначении рупатадина в соответствии с клиническими рекомендациями он сможет эффективно уменьшать выраженность симптомов не только хронической идиопатической

крапивницы, но и других вариантов крапивницы, что было продемонстрировано в ряде исследований [23, 24]. Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 10 мг рупатадина, и рекомендуется к однократному применению в день для симптоматического лечения аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет).

Эффективность рупатадина при хронической идиопатической крапивнице была продемонстрирована в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [25, 26]. А. Gimenez-Arnau и соавт. [25] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность двух доз рупатадина (10 и 20 мг) у 333 больных среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницей. Терапия рупатадином оказалась значительно эффективнее плацебо в отношении уменьшения кожного зуда, количества уртикарных элементов и общей выраженности симптомов крапивницы, причем эта разница была отмечена уже через неделю лечения и сохранялась на протяжении всего курса (6 недель) (рис. 5). Обе дозы рупатадина имели благоприятный профиль безопасности и в основном хорошо переносились пациентами. Однако больные, получавшие 10 мг препарата, реже отмечали сонливость, частота которой составила 5,3, 2,7 и 8,3% для плацебо и рупатадина 10 и 20 мг соответственно. Учитывая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что рупатадин в дозе 10 мг является эффективным и безопасным препаратом для лечения среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницы, при этом эффект препарата наступает быстро и длится долго.

В другом исследовании также были отмечены эффективность и безопасность 10 и 20 мг рупатадина у больных хронической идиопатической крапивницей [26]. В ходе этого исследования эффективность лечения оценивали врачи, проводившие исследование,



и пациенты (рис. 6). Большинство врачей и пациентов отметили выраженное улучшение на фоне приема 10 и особенно 20 мг рупатадина, что еще раз свидетельствует о дозозависимой эффективности антигистаминных препаратов при хронической крапивнице.

Особый интерес представляют исследования по изучению эффективности рупатадина у больных холодовой крапивницей. Учитывая уже упоминавшееся выше исследование К. Grandel и соавт. [7], можно предположить более значимую эффективность рупатадина по сравнению с другими антигистаминными препаратами у данной категории больных. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании М. Metz и соавт. оценивали эффективность 20 мг/сут рупатадина в предотвращении уртикарной реакции в ответ на холодовую провокацию у больных с приобретенной холодовой крапивницей [27]. Главным критерием оценки являлся период времени от момента холодового воздействия до появления уртикарных элементов. Этот период увеличился на 1,9 и 0 минут в результате применения рупатадина и плацебо соответственно ($p=0,004$). Кроме того, на фоне рупатадина в отличие от плацебо значимо снижалась пороговая температура холодового воздействия, оценивавшаяся с помощью устройства TempTest 3.0 (ЕМО Systems GmbH, Германия). 52% (11 из 21) пациентов полностью ответили на терапию рупатадином: у них отсутствовали уртикарные высыпания после провокации кубиком льда. В этом

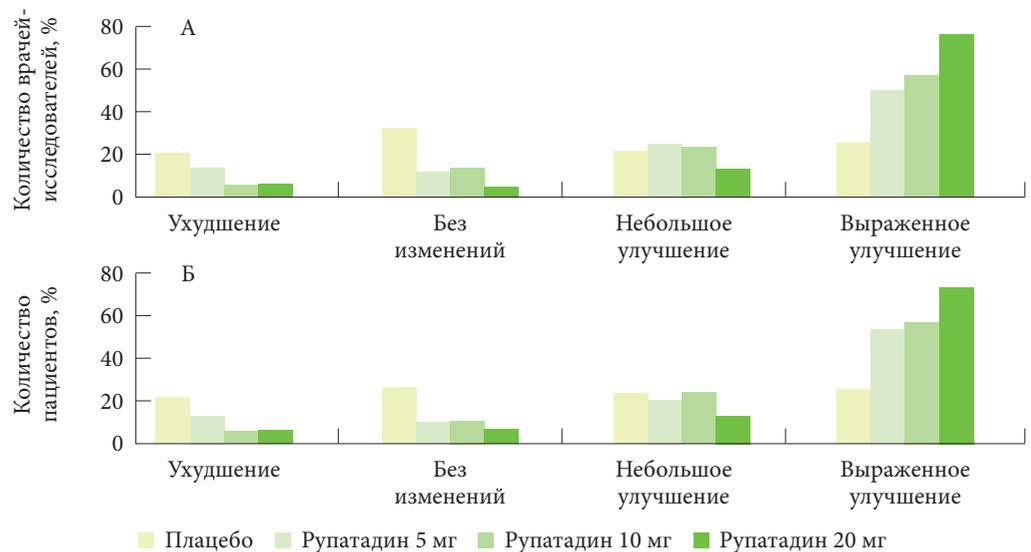


Рис. 6. Общая оценка эффективности (А – врачами-исследователями и Б – пациентами) терапии различными дозами рупатадина и плацебо [26]

исследовании была отмечена хорошая переносимость рупатадина в дозе 20 мг в день: 4 пациента чувствовали легкую усталость на фоне лечения, 1 – сонливость и 1 – головную боль. Авторы пришли к заключению, что рупатадин в дозе 20 мг в день является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения приобретенной холодовой крапивницы. Эффективность рупатадина в предотвращении локальной аллергической реакции на укусы комаров была изучена в плацебоконтролируемом исследовании А. Karppinen и соавт. [28]. Кожная реакция и зуд оказались почти в половину менее выражены на фоне предварительного применения рупатадина по сравнению с плацебо, что говорит об эффективности препарата в данной группе пациентов.

Заключение

Острая и хроническая крапивница является распространенным заболеванием у детей, подростков и взрослых и существенно снижает качество жизни пациентов. Гистамин играет ведущую роль в формировании крапивницы, поэтому препаратами первой линии для контроля симптомов у всех больных крапивницей являются антигистаминные препараты. Рупатадин – антигистаминный препарат второго поколения, способный оказывать антагонистическое действие по отношению к H_1 -гистаминовым рецепторам и рецепторам фактора активации тромбоцитов, – является эффективным и безопасным препаратом для купирования симптомов острой крапивницы, контроля симптомов хронической и приобретенной холодовой крапивницы. ☺

Литература

- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 3. P. 316–320.
- Kaplan A.P. Urticaria angioedema // *Allergy: Principles and Practice* / Ed. by N.F. Adkinson, W.W. Busse, B.S. Bochner et al. Philadelphia: Mosby, 2003. P. 1537–1558.
- Stafforini D.M., McIntyre T.M., Zimmerman G.A. et al. Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2003. Vol. 40. № 6. P. 643–672.
- Uhlig S., Göggel R., Engel S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung // *Pharmacol. Rep.* 2005. Vol. 57. Suppl. P. 206–221.
- Dyer K.D., Percopo C.M., Xie Z. et al. Mouse and human eosinophils degranulate in response to platelet-activating factor (PAF) and lysoPAF via a PAF-receptor-independent mechanism: evidence for a novel receptor // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. № 11. P. 6327–6334.
- Kajiwara N., Sasaki T., Bradding P. et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor



- receptor // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 5. P. 1137–1145.
7. Grandel K.E., Farr R.S., Wanderer A.A. et al. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. № 7. P. 405–409.
 8. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 3. P. 676–682.
 9. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiaceffects // *Clin. Exp. Allergy.* 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.
 10. Holden N.S., Gong W., King M. et al. Potentiation of NF-kappa- β -dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 152. № 6. P. 891–902.
 11. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // *Allergy.* 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
 12. Bleehen S.S., Thomas S.E., Greaves M.W. et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study // *Br. J. Dermatol.* 1987. Vol. 117. № 1. P. 81–88.
 13. Riccioni G., Di Ilio C., Conti P. et al. Advances in therapy with antileukotriene drugs // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004. Vol. 34. № 4. P. 379–387.
 14. Hani N., Hartmann K., Casper C. et al. Improvement of cold urticarial by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast // *Acta Derm. Venereol.* 2000. Vol. 80. № 3. P. 229.
 15. McBayne T.O., Siddall O.M. Montelukast treatment of urticarial // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 5. P. 939–942.
 16. Cassano N., D'Argento V., Filotico R. et al. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticarial: preliminary results of an open study // *Acta Derm. Venereol.* 2005. Vol. 85. № 3. P. 254–255.
 17. Wedi B., Kapp A. Chronic urticaria: assessment of current treatment // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2005. Vol. 1. № 3. P. 459–473.
 18. Maurer M., Rosén K., Hsieh H.J. et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 10. P. 924–935.
 19. Church M.K., Máspero J.F., Maurer M. et al. The scope of pharmacological and clinical effects of modern antihistamines, with a special focus on rupatadine: proceedings from a satellite symposium held at the 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009 // *World Allergy Organ. J.* 2010. Vol. 3. № 4. Suppl. P. S1–S16.
 20. Queralt M., Brazis P., Merlos M. et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human cell line HMC-1 // *Inflam. Res.* 2000. Vol. 49. № 7. P. 355–360.
 21. Barrón S., Ramis I., García-Rafanell J. et al. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 27. Suppl. 2. P. 161–162.
 22. Инструкция по медицинскому применению препарата Рупафин® // <http://www.rupafin.ru/instruction/>
 23. Di Leo E., Nettis E., Cassano N. et al. Treatment of acquired cold urticaria with rupatadine // *Allergy.* 2009. Vol. 64. № 9. P. 1387–1388.
 24. Dubertret L., Zalupca L., Cristodoulo T. et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Dermatol.* 2007. Vol. 17. № 3. P. 223–228.
 25. Gimenez-Arnau A., Pujol R.M., Ianosi S. et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 5. P. 539–546.
 26. Dubertret L., Zalupca L., Cristodoulo T. et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Dermatol.* 2007. Vol. 17. № 3. P. 223–228.
 27. Metz M., Scholz E., Ferrán M. et al. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticarial // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104. № 1. P. 86–92.
 28. Karppinen A., Brummer-Korvenkontio H., Reunala T. et al. Rupatadine 10 mg in the treatment of immediate mosquito-bite allergy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26. № 7. P. 919–922.

Efficacy of rupatadine in skin allergies

N.M. Nenasheva

Continuing Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Clinical Allergology Department

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 1444031@gmail.com

The article addresses the management of acute and chronic urticaria. Standard or high doses of non-sedating second-generation antihistamines are regarded as first-choice therapy for urticaria. Rupatadine is an antihistaminic agent exerting additional antagonistic effects on some other allergic mediators involved in urticaria formation. Clinical studies have demonstrated efficacy and safety of rupatadine in acute, chronic and acquired cold urticaria.

Key words: urticaria, histamine, antihistamines, rupatadine



XV Юбилейная научно-практическая конференция
**СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

24 апреля 2014
с 9.00 до 17.00

Центральный Дом Ученых РАН,
Москва, ул. Пречистенка, д.16

Председатель и научный руководитель конференции:

Л.А.Горячкина, д.м.н., профессор, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

В программе конференции: современные достижения аллергенспецифической иммунотерапии и фармакотерапии аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины, место биологических молекул в лечении атопии, характеристика новых молекул антигистаминовых препаратов, топических стероидов, нестероидных противовоспалительных средств, комбинированных препаратов в лечении аллергических заболеваний

Приглашаются специалисты аллергологи, иммунологи, пульмонологи, оториноларингологи, офтальмологи, дерматологи, терапевты, врачи общей практики

Участие бесплатное

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ
Российское общество ринологов

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»



**XIX Научно-практическая конференция
ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕЛЕЗНЕЙ УХА, ГОРЛА И НОСА
с позиций доказательной медицины**

21 марта 2014
С 9.00 до 17.00

Здание Правительства Москвы
Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Руководители: **А.С. Лопатин**, д.м.н., профессор, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов; **В.С. Козлов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; **Г.З. Пискунов**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УД Президента РФ

В программе конференции: обзорные лекции по лечению различных нозологических форм с обязательным критическим анализом эффективности основных групп лекарственных средств и конкретных препаратов, используемых в лечении болезней уха, горла и носа; интерактивная дискуссия по актуальным вопросам фармакотерапии и доказательной медицины.

Приглашаются оториноларингологи, аллергологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора

Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина

Адрес для переписки: Татьяна Алексеевна Белоусова, belka-1147@mail.ru

Миноциклин (Минолексин®) – высокоэффективный препарат для лечения папуло-пустулезных воспалительных акне среднетяжелой степени. Миноциклин хорошо сочетается с наружными методами терапии и повышает ее эффективность. Его можно назначать и взрослым, и детям (разрешен к применению с 8 лет). Гибкое дозирование (50/100 мг/сут) позволяет использовать препарат продолжительное время.

Ключевые слова: угревые высыпания, акне, противоугревая терапия, миноциклин

С проблемой угревых высыпаний в предпубертатном или пубертатном периоде сталкивается практически каждый человек. У одних появление акне носит транзиторный характер, у других заболевание приобретает длительное, тяжелое течение. Пик заболеваемости приходится на 15–16 лет. В пубертатном периоде акне выявляется у 90% деву-

шек и у 100% юношей. У девушек угри появляются раньше, у юношей позже и носят более распространенный и тяжелый характер. Так, в 12-летнем возрасте акне наблюдаются у 37,1% девочек и 15,4% мальчиков, а в 16-летнем – у 38,8 и 53,3% соответственно. Угревая болезнь в подростковом периоде называется *acne vulgaris*. У большинства людей после

25–28 лет проявления акне постепенно стихают, и активный воспалительный процесс завершается, часто оставляя выраженные в той или иной степени косметические дефекты (постакне) [1–6].

Угревые высыпания могут присутствовать или впервые появляться у взрослых (*acne adultorum*). У 20% женщин за несколько дней до начала менструаций отмечается регулярное появление папуло-пустулезных высыпаний и их постепенное исчезновение в течение 5–7 дней в начале следующего менструального цикла. У ряда пациентов угревая сыпь может существовать постоянно в виде папуло-пустулезных, реже узловато-кистозных высыпаний (*acne tarda*). В последнее десятилетие наметилась тенденция к росту числа пациентов, преимущественно женщин, у которых дебют угревых высыпаний приходится на более поздний возраст – 25 лет и старше. Например, в США



с 1990 по 1999 г. средний возраст больных акне увеличился с 26,5 до 40,5 года. Некоторые авторы подчеркивают, что в подростковом возрасте заболеваемость акне практически одинакова среди обоих полов, в то время как поздние угри свойственны в основном женщинам [3–6].

Согласно результатам многочисленных исследований, развитие и течение дерматоза во многом зависит от генетической (семейной) предрасположенности, а также от типа, цвета кожи, национальных особенностей. Акне – это генетически обусловленное наследственное мультифакториальное заболевание с высоким семейным накоплением (50%). Генетические нарушения определяют течение заболевания и детерминируют тип секреции, количество, размеры, чувствительность рецепторов себоцитов к различным агентам. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в США и Великобритании на монозиготных и дизиготных близнецах с акне и без проявлений угревых высыпаний, было установлено, что в 81% случаев ведущую роль в развитии дерматоза играют генетические факторы и лишь в 19% случаев прослеживается зависимость заболевания от факторов окружающей среды.

Y. Pang, обследовавший 445 пациентов (238 с угревыми высыпаниями различной локализации и 207 – без них), обнаружил, что число CAG-повторов в гене андрогенного рецептора и специфические гаплотипы связаны с риском развития акне и, следовательно, могут рассматриваться как достоверный маркер предрасположенности к данному заболеванию [7]. Изучение распределения акне по степени тяжести среди различных популяций также указывает на этнические особенности заболевания. Дерматоз реже развивается и протекает в более легкой форме у японцев и китайцев. У лиц европеоидной расы, напротив, отмечается высокая частота встречаемости и более тяжелое течение заболевания [8–10].

В настоящее время выделяют четыре главных патогенетических механизма, участвующих в развитии акне. Инициальным звеном выступает наследственно обусловленная гиперандрогения (ГА). Она может проявляться в виде абсолютного увеличения количества андрогенов (тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-гидроксипрогестерон и др.) или повышенной чувствительности рецепторов к нормальному, реже сниженному количеству андрогенов. То есть условно можно выделить абсолютную и относительную ГА. Состояние абсолютной ГА обычно наблюдается у женщин и связано с эндокринной патологией (синдром поликистозных яичников, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, опухоли яичников и/или надпочечников). Причиной относительной ГА является повышение активности фермента 5-альфа-редуктазы 1-го типа, которая переводит тестостерон в более активный метаболит дегидротестостерон – непосредственный стимулятор пролиферации и созревания себоцитов [11, 12].

ГА оказывает стимулирующее действие на сальные железы, увеличивая объем кожного сала. Продукция кожного сала при легкой степени акне увеличивается в 1,3 раза, при средней – в 1,7 раза, при тяжелой – в 1,9 раза. Кроме того, у больных акне сальных желез больше, чем у здоровых людей. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой альфа-линоленовой кислоты – основного регулятора дифференцировки кератиноцитов протока сально-волосяного фолликула (СВФ) – и увеличивается экспрессия фермента трансглутаминазы. В конечном итоге это приводит к фолликулярному гиперкертозу и закрытию протока СВФ с образованием открытых (черные угри) и закрытых (белые угри) комедонов в зависимости от уровня обтурации СВФ. Обтурация комедоном протока СВФ создает благоприятные условия для размножения патогенных

Дерматоз развивается реже и протекает в более легкой форме у японцев и китайцев. У лиц европеоидной расы, напротив, отмечается высокая частота встречаемости и более тяжелое течение заболевания

микробактерий – факультативных анаэробов *Propionibacterium acnes* и *P. granulosum*, а также других представителей сапрофитной и условно патогенной микрофлоры (*Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus*, *Pityrosporum ovale*) [13, 14].

Антигены микроорганизмов привлекают к СВФ из периферической крови мононуклеарные фагоциты и нейтрофилы, которые продуцируют интерлейкины 1-альфа, 1- и 8-бета, фактор некроза опухоли альфа, стимулируют систему комплемента. Эти провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу. В итоге из арахидоновой кислоты образуется главный медиатор воспаления – лейкотриен В₄, стимулирующий высвобождение гидролитических ферментов и монооксида азота из нейтрофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Разрушение стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму обуславливает процесс воспаления – образование папул, пустул, узлов и кист. Результаты исследований свидетельствуют, что *P. acnes* может активировать экспрессию Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR; на сегодняшний день описано свыше 11 типов), что приводит к воспалительной реакции при акне. *P. acnes* активирует TLR2 и TLR4, которые в свою очередь стимулируют выработку провоспалительных цитокинов. Кроме того, при акне повышается уровень антимикробных пептидов – бета-дефензина и кателицидина. В недавних исследованиях было выявлено, что *P. acnes* может



Рис. 1. Комедональная форма акне (1-я степень тяжести)



Рис. 2. Папуло-пустулезная форма акне (2-я степень тяжести)



Рис. 3. Узловая форма акне (3-я степень тяжести)

активировать систему инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1 и рецептора ИФР 1-го типа (IGF1/IGF-R1) в эпидермисе, действуя как инсулин, и способствует пролиферации кератиноцитов [15–17].

Течение акне ухудшают [1, 5]:

- постоянные механические травмы кожи (выдавливание угрей, частое мытье с мылом);
- негативное воздействие внешней среды (загрязнение кожи маслами, бензином, пылью производственного происхождения);
- прием ряда лекарственных препаратов (стероидные гормоны, галогенсодержащие препараты, противотуберкулезные средства, антидепрессанты, противоэпилептические средства);
- неправильное использование тех или иных косметических средств, некачественная декоративная косметика.

В настоящее время установлено, что в патогенезе акне особую роль играют нейропептиды – биологически активные вещества белковой природы, выделяемые нервными окончаниями в ответ на различные стимулы. Достаточно хорошо изучено влияние одного из таких веществ – субстанции Р. Показано, что субстанция Р влияет как на деление, так и на дифференцировку клеток сальной железы. Кожа людей, склонных к акне, характеризуется обилием нервных окончаний, увеличенным числом нервов, способных секретировать субстанцию Р, а также большим числом тучных клеток. Эти исследования

позволяют предложить один из механизмов взаимосвязи эмоциональных стрессов с обострениями угревой болезни. В последнее время появились публикации о влиянии пищевых продуктов на развитие угревых высыпаний. Продукты со значительным содержанием сахара и других углеводов, увеличивая уровень гликемической нагрузки, влияют на концентрацию инсулина и ИФР-1, которые способны повышать концентрацию основных андрогенов в плазме крови. Последние в свою очередь могут запустить каскад реакций, приводящих к образованию угревых высыпаний на коже [18]. В зарубежных исследованиях было показано, что курение является главным фактором в развитии комедональных акне у женщин. Связь курения с развитием невоспалительных угрей объясняется тем, что никотин увеличивает продукцию кожного сала и снижает концентрацию витамина Е [19, 20].

Акне относится к особой группе кожных заболеваний – психосоматическим дерматозам, где велика роль психоэмоциональных нарушений, связанных с дефектом внешности. Проявление дерматоза, локализующегося на открытых участках кожи – лице, верхней половине груди, спине в виде ярковоспалительных папуло-пустулезных элементов, заканчивающихся образованием многочисленных рубцов и гиперпигментаций, часто обезображивает внешний вид пациентов и вызывает помимо физических глубокие психические страдания.

В исследовании, проведенном W. Bodermer, выявлено, что у 40% пациентов вследствие кожного заболевания, сопровождающегося косметическими дефектами, снижается социальный статус. Помимо этого такие дефекты негативно сказываются на профессиональной деятельности пациентов [21].

Согласно данным литературы тревога и депрессия – наиболее частые реакции больных на кожное заболевание. По данным U. Stangier, коморбидность дерматологической патологии с расстройствами депрессивного спектра составляет 59–77%, тревожного 6–30% [22]. На основании проведенного анкетирования членов Британской ассоциации дерматологов было установлено, что определенный вид дерматоза увеличивает риск суицидальных попыток [23]. Элементы самоповреждающего поведения, в ряде случаев приведшего к завершению суициду, чаще наблюдались при акне, псориазе, экземе и крапивнице.

W. Wowe и соавт. подробно описали дисморфофобические расстройства (убежденность в наличии физического недостатка или уродства) у пациентов с акне, подчеркнув, что такие больные имеют высокий риск попыток самоубийства, а также представляют угрозу для своих лечащих врачей [24]. Среди пациентов с акне много (64%) неработающих женщин и женщин с неустойчивой личной жизнью, недовольных своим социальным статусом. У женщин с угревыми высыпаниями отмечен более высокий уровень тревожности по



сравнению с мужчинами. У мужчин с папуло-пустулезными акне более выражена тревожная симптоматика, у женщин – депрессивные расстройства [24–26].

В основе успешного лечения акне лежат 5 принципов:

- 1) снижение повышенной секреции кожного сала;
- 2) нормализация цикла ороговения клеток;
- 3) эрадикация *P. acnes*;
- 4) снятие воспаления;
- 5) удаление структур, закупоривающих поры.

Выбор методов лечения основывается на адекватной клинической оценке степени тяжести заболевания, характера высыпаний, типа кожи, наличия сопутствующей патологии [27].

Общепризнанной классификации акне до сих пор не разработано. Существует множество классификаций угревой сыпи. В дерматологической практике чаще используется классификация,

предложенная Американской академией дерматологии (American Academy of Dermatology), в модификации М.А. Самгина и С.А. Монахова. Согласно этой классификации различают следующие степени тяжести акне [13]:

- 1-я степень – наличие комедонов (закрытых и открытых) и до 10 папул (рис. 1);
- 2-я степень – комедоны, папулы, до 10 пустул (рис. 2);
- 3-я степень – комедоны, папуло-пустулезная сыпь, до 3 узлов (рис. 3);
- 4-я степень – выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Среди клинических проявлений угревой болезни чаще (в 70–80% случаев) встречается средне-тяжелая – папуло-пустулезная форма. Легкая комедональная форма и самое тяжелое проявление акне – конглобатные угри –

отмечаются значительно реже (у 15–20% больных).

Таким образом, базовыми препаратами на протяжении 30 лет у большинства пациентов с акне остаются антибиотики системного и наружного применения. Они оказывают бактериостатическое действие на *P. acnes* за счет ингибирования синтеза бактериальных белков. Эти препараты наиболее эффективны в воспалительной стадии акне. Механизм их противовоспалительного действия следующий: подавление *P. acnes* приводит к уменьшению концентрации свободных жирных кислот (до 50% от исходного уровня) в кожном сале и экстрацеллюлярных липаз, препараты ингибируют хемотаксис нейтрофилов и активность провоспалительных цитокинов и металлопротеаз [1, 4, 6, 7, 28, 29].

При лечении акне антибиотиками необходимо придерживаться следующих рекомендаций [28].

Минолексин®

МИНОЦИКЛИН

ПРЕПАРАТ
ВЫБОРА ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ
АКНЕ



- Антибиотик из группы тетрациклинов с высоким уровнем липофильности
- Обладает бактериостатическим эффектом, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулирует в сальных железах
- Хорошо всасывается из ЖКТ, не взаимодействует с пищей
- По терапевтической активности сравним с доксициклином и превышает его по скорости наступления противовоспалительного эффекта
- Отсутствие перекрестной резистентности с другими тетрациклинами



МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА — НАША ПРОФЕССИЯ

ОАО «АВВА РУС» — фармацевтическая компания
121014, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, 30, этаж 9. Тел./факс: 8 (495) 956 75 54
avva.com.ru



Таблица. Системные антибиотики в лечении акне

| Препарат | Дозы | Эффективность | Недостатки |
|-------------------------------|----------------------|---------------|--------------------------|
| <i>Терапия первой линии</i> | | | |
| Миноциклин | 100–200 мг в день | +++ | – |
| Доксициклин | 100–200 мг в день | ++ | Фоточувствительность |
| Тетрациклин | 500 мг 2 раза в день | ++ | Низкая абсорбция с пищей |
| <i>Альтернативная терапия</i> | | | |
| Эритромицин | 500 мг 2 раза в день | + | – |

- Антибиотики показаны для лечения акне средне-тяжелой и тяжелой степени.
- При назначении антибиотиков необходимо учитывать весь спектр их антимикробного действия, поскольку *P. acnes* не единственный микроорганизм, ответственный за развитие воспалительных реакций у пациентов с акне.
- Длительность терапии должна составлять в среднем 6–8 недель, максимально до 18 недель, но в случае непереносимости и неэффективности других средств лечение может быть продолжено.
- Не следует назначать антибиотики в качестве монотерапии.
- Целесообразно комбинировать антибиотики с бензилпероксидом (БПО) или адапаленом для повышения эффективности терапии, у женщин – с гормональной терапией. БПО также нужно назначать между курсами антибиотиков с целью снижения микробной резистентности.
- Не следует назначать разные по химической структуре антибиотики при пероральном и местном применении.

Для лечения акне используются системные антибиотики – миноциклин, доксициклин, тетрациклин и эритромицин (см. таблицу). Тетрациклины и макролиды, особенно эритромицин, способны вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (дискомфорт, тошнота, диспепсия, дисбактериоз). Следствием дисбактериоза могут быть также грамотрицательный фолликулит

и питириспорум-фолликулит. Тетрациклинам, особенно доксициклину, свойственны фототоксические реакции. Однако на сегодняшний день основной проблемой длительной антибиотикотерапии является возрастающая антибиотикорезистентность микробной флоры. Так, до широкого внедрения в практику местных антибиотиков случаи устойчивости *P. acnes* отмечались крайне редко. Активное использование наружных лекарственных средств с эритромицином и клиндамицином в лечении акне привело к развитию резистентности *P. acnes* к этим препаратам. По обобщенным за 20 лет данным (с 1976 по 1996 г.), она выросла с 0 до 62%. Случаи резистентности *P. acnes* к макролидам (эритромицин) и линдамицинам (клиндамицин) были зафиксированы в США, Европе, Австралии, на Дальнем Востоке. Из-за длительного и не всегда рационального применения антибиотиков *P. acnes* и *P. granulosum* приобрели устойчивость к макролидам (мутация в локусе 23S р-РНК) и тетрациклинам (мутация в локусе 16S р-РНК) [7, 28, 29].

В 2006 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США)) одобрило новые расширенные рекомендации по применению миноциклина в терапии угревой болезни. Эти рекомендации позволили существенно нивелировать некоторые дозозависимые побочные реакции (вестибулопатия, тошнота, рвота, головокружение, редкие аутоиммунные реакции), а также

выработать гибкий режим дозирования. Последние рекомендуемые режимы лечения акне: миноциклин в дозе 50–100 мг 1–2 раза в день по старой схеме либо в дозе 1 мг/кг ежедневно согласно новым рекомендациям [30].

Проведенные исследования показали, что миноциклин активнее проникает в жировые фолликулы и подавляет рост *P. acnes* быстрее, чем тетрациклин и эритромицин. Кроме того, в отличие от тетрациклина миноциклин можно применять с пищей, что позволяет пациентам лучше соблюдать режим лечения и улучшает комплаенс [29].

L. Maffei и S. Veraldi отмечают, что миноциклин высокоэффективен в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе *P. acnes*. В исследовании, проведенном в Тоямском медицинском и фармацевтическом университете (Toyama Medical & Pharmaceutical University, Япония), было установлено, что миноциклин эффективно подавляет синтез *P. granulosum* – микроорганизма, также часто встречающегося при акне. L. Maffei и S. Veraldi особо подчеркивают, что резистентность патогенных микроорганизмов к миноциклину составляет менее 5%. Эффективность миноциклина в терапии акне объясняется его высокой липофильностью, что способствует его активному проникновению в сальные железы и накоплению в пилосебоцитном комплексе. Миноциклин оказывает также противовоспалительное действие, обусловленное угнетением нейтрофильного хемотаксиса, ингибированием провоспалительных цитокинов и подавлением в каждом сале синтеза свободных жирных кислот и бактериальных липаз [30, 31].

В исследовании F. Ochsendorf было показано, что резистентность антимикробной флоры к препаратам группы тетрациклина составляет 20%, а эритромицина – 50%. При этом доксициклин и миноциклин, обладая



большим периодом полураспада по сравнению с тетрациклином, вызывают меньше побочных эффектов. Наилучшую фармакокинетику среди препаратов тетрациклинового ряда демонстрирует Миноциклин. При его назначении побочные эффекты регистрируются редко. При необходимости системные антибиотики можно комбинировать с топическими ретиноидами или БПО [32].

В другом исследовании сравнивали эффективность Миноциклина и Лимециклина в лечении папуло-пустулезных форм угревой болезни. В двойном слепом рандомизированном исследовании участвовали 86 пациентов обоего пола с акне средней степени тяжести. Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе назначали Лимециклин в дозе 300 мг в день в течение 12 недель, во 2-й – Миноциклин (Минолексин®) в дозе 50 мг ежедневно в течение 12 недель, в 3-й – Миноциклин (Минолексин®) 100 мг в день в течение 4 недель, затем 50 мг ежедневно в течение 8 недель. Эффективность терапии оценивали 1 раз в 3 недели с помощью подсчета акне-элементов, а также метода двойной проточной цитометрии. Максимальный клинический эффект от терапии (регресс папуло-пустулезных высыпаний и уменьшение бактериальной обсемененности) наблюдался у пациентов 3-й группы, а минимальный – у больных 1-й группы [33].

H.P. Gollnick, K. Graupe, R.P. Zaumseil провели открытое рандомизированное исследование по сравнению эффективности изотретиноина и комбинации перорального Миноциклина в сочетании с 20%-ным кремом

азелаиновой кислоты при тяжелых формах акне. В исследовании приняли участие 85 пациентов с конглобатными акне и тяжелой формой папуло-пустулезных акне с единичными узлами. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (50 пациентов) получила Миноциклин (Минолексин®) в комбинации с 20%-ной азелаиновой кислотой в форме крема, 2-я (35 пациентов) – изотретиноин в качестве монотерапии. Терапию проводили в течение 6 месяцев. В целом лечение оказалось эффективным в обеих группах. Комбинированная терапия была чуть менее эффективна по сравнению с приемом изотретиноина. В 1-й группе средний регресс комедонов достиг 70%, папул и пустул – 88%, узловато-инфильтративных элементов – 100%. Во 2-й группе количество комедонов уменьшилось на 83%, папул и пустул – на 97%, узловато-инфильтративных элементов – на 100%. Однако комбинированную терапию пациенты переносили лучше, чем терапию изотретиноином. Частота системных побочных эффектов при комбинированной терапии была значительно ниже – 8% (в основном желудочно-кишечные симптомы) по сравнению с 14,3% в группе больных, получавших изотретиноин. Частота местных побочных эффектов была значительно ниже у больных при использовании Миноциклина и азелаиновой кислоты – 36,5 против 65,7% – и проявлялась в основном непостоянным жжением и зудом легкой или умеренной интенсивности. Авторы делают вывод, что терапия 20%-ным кремом азелаиновой кислоты в сочетании с пероральным Миноциклином высокоэффективна

Миноциклин активнее проникает в жировые фолликулы и подавляет рост *P. acnes* быстрее, чем тетрациклин и эритромицин

в лечении тяжелых форм акне. Подобная терапия лучше переносится, вызывает меньше побочных реакций по сравнению с терапией изотретиноином, в частности не имеет тератогенного эффекта [34]. Таким образом, Минолексин® (Миноциклин) является высокоэффективным препаратом для лечения папуло-пустулезных воспалительных акне средне-тяжелой степени. Препарат можно назначать взрослым и подросткам (разрешен к применению с 8 лет). Минолексин® (Миноциклин) эффективен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе *P. acnes* и *P. granulosum*, и обладает выраженным противовоспалительным действием. Препарат хорошо сочетается с наружными методами противугревой терапии – БПО, азелаиновой кислотой, ретиноидами, что улучшает эффективность противугревой терапии. Возможность индивидуального подбора режима приема препарата (гибкое дозирование Минолексина (Миноциклин) 50/100 мг в день) позволяет использовать его длительно, минимизируя количество побочных эффектов. Препарат можно применять с пищей, благодаря чему пациенты лучше соблюдают режим терапии и сохраняют приверженность лечению. ●

Литература

1. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога. М.: Фирма Кавель, 2005.
2. Эллинг Д. Секреты дерматологии. СПб., 1999. 513 с.
3. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 58. № 1. P. 56–59.
4. Del Rosso J.Q., Bikowski J., Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based on private practice experience // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56. AB3.
5. Руководство по дерматокосметологии / под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. СПб.: ФОЛИАНТ, 2008.
6. Dreno B., Poli F. Epidemiology of acne. 20th World Congress Dermatology // Ann. Dermatol. Venerol. 2002. Is. 132.
7. Pang Y., He C.D., Liu Y.J. et al. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene



- is associated with acne risk in North East China // *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008. Vol. 22. № 12. P. 1445–1451.
8. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М., 2009. 287 с.
 9. Суворова К.Н., Котова Н.В. Тяжелые формы акне // *Международный медицинский журнал.* 2000. С. 732–726.
 10. Bataille V., Snieder H., MacGregor A.J. et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 119. № 6. P. 1317–1322.
 11. Горячкина М.В. Роль гормонально-эндокринных факторов в патогенезе рефрактерных форм угревой болезни у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
 12. Vexiau P., Baspeyras M., Chaspoux C. et al. Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2002. Vol. 129. № 2. P. 174–178.
 13. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне. Методическое пособие для врачей. М., 2010.
 14. Webster G.F. Acne vulgaris // *BMJ.* 2002. Vol. 325. № 7362. P. 475.
 15. Jappe U., Ingham E., Henwood J. et al. Propionibacterium acnes and inflammation in acne; P. acnes has T-cell mitogenic activity // *Br. J. Dermatol.* 2002. Vol. 146. № 2. P. 202–209.
 16. Heymann W.R. Toll-like receptors in acne vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55. № 4. P. 691–692.
 17. Isard O., Knol A.C., Ariès M.F. et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131. № 1. P. 59–66.
 18. Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. № 10. P. 833–841.
 19. Capitano B., Sinagra J.L., Ottaviani M. et al. Acne and smoking // *Dermatoendocrinol.* 2009. Vol. 1. № 3. P. 129–135.
 20. Gupta M.A., Gupta A.K. The psychological comorbidity in acne // *Clin. Dermatol.* 2001. Vol. 19. № 3. P. 360–363.
 21. Bodermer W. Psychos dermatology // *Medicine Journal.* 2001. № 6. P. 297–302.
 22. Stangier U. Hautkrankheiten und Koerperdysmorphie Stroerung. Hogrefe-Verlag, 2002.
 23. Cotterill J.A., Cunliffe W.J. Suicide in dermatological patients // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 137. № 2. P. 246–250.
 24. Bowe W.P., Leyden J.J., Crerand C.E. et al. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 57. № 2. P. 222–230.
 25. Монахов С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
 26. Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне // *Concilium Medicum. Дерматология.* 2008. № 2. С. 8–12.
 27. Горячкина М.В., Белоусова Т.А., Ткаченко С.Б. Современная стратегия дерматокосметологического лечения угревой болезни // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2012. № 1. С. 17–23.
 28. Gollnick H.P., Krauthaim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects // *Dermatology.* 2003. Vol. 206. № 1. P. 29–36.
 29. Ho V., Schachter D., Miller R. et al. Acne Management for the 90s: Current Treatment Guidelines // *Cdn. J. Diagnosis.* 1995. Suppl. 12. P. 1–25.
 30. Maffei L., Veraldi S. Minocycline in the treatment of acne: latest findings // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 145. № 3. P. 425–429.
 31. Higaki S., Kitagawa T., Morohashi M. et al. Minocycline effectively reduces acid produced by Propionibacterium granulosum // *J. Dermatol.* 2002. Vol. 29. № 1. P. 20–22.
 32. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006. Vol. 4. № 10. P. 828–841.
 33. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Arrese J.E. et al. Lymecycline and minocycline in inflammatory acne: a randomized, double-blind intent-to-treat study on clinical and in vivo antibacterial efficacy // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2002. Vol. 15. № 2. P. 112–119.
 34. Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne // *Eur. J. Dermatol.* 2001. Vol. 11. № 6. P. 538–544.

Antibiotics in therapy of acne: a problem of rational choice

T.A. Belousova, M.V. Goryachkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Tatyana Alekseyevna Belousova, belka-1147@mail.ru

Minocycline (Minolexin) is a potent agent for the treatment of moderate and severe papulopustular inflammatory acne. When combined with topical drugs, Minocycline improve their efficacy. Minocycline may be used in adult and pediatric patients (from the age of 8). Flexible dosing of minocycline (50/100 mg/daily) offers the possibility of long-term treatment.

Key words: acneiform rash, acne, anti-acne treatment, minocycline



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва



К Конгрессу выйдет в свет XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, срок регистрации которых истек.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами, реализующими ЛС.

По вопросам приобретения обращаться по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте www.medlife.ru



Переосмысление успеха терапии: лечение псориаза как системного заболевания

Увеличение в структуре заболеваемости псориазом тяжелых форм, частое развитие сопутствующего псориатического артрита, приводящего к инвалидизации, значительное снижение качества жизни больных, развитие резистентности к терапии делают актуальным поиск новых высокоэффективных подходов к лечению данного заболевания. Современные возможности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в подавлении воспалительного процесса и повышении качества жизни пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом обсуждали на симпозиуме «Переосмысление успеха терапии: лечение псориаза как системного заболевания», организованном при поддержке компании AbbVie. Мероприятие состоялось 25 октября 2013 г. в рамках VII Российской научно-практической конференции «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».



Профессор
Е.В. Соколовский

Псориаз относится к системным иммуноассоциированным многофакторным заболеваниям. В развитии псориаза доминирующая роль

Псориаз как системное заболевание. Оценка реального риска коморбидных состояний. Оптимальный подход к терапии

отводится генетическим факторам. Как отметил заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, д.м.н., профессор Евгений Владиславович СОКОЛОВСКИЙ, системность заболевания проявляется не только в поражении кожи, ногтей, суставов, но и в наличии разнообразных метаболических нарушений, сопутствующих психологических расстройств, а в конечном итоге – в низком качестве жизни. Установлено,

что ключевую роль в иммунопатогенезе псориаза играют факторы некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкины 12, 17, 23. Особое значение придает развитию синовиального воспаления и остеокласт-опосредованной резорбции кости при артритах. С ФНО-альфа связано развитие коморбидных состояний при псориазе, таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные расстройства. Доказано, что при метаболическом синдроме риск возникновения сердечно-сосудистых



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

заболеваний особенно высок у пациентов с тяжелым поражением кожи и активно прогрессирующим псориатическим артритом (ПсА). Это сказывается на продолжительности жизни: у пациентов с тяжелой формой псориаза риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений возрастает на 50%¹. Именно поэтому, назначая терапию конкретному пациенту, следует учитывать не только степень тяжести псориаза, но и коморбидный фон. Только такой подход позволяет рассчитывать на успех терапии.

Как известно, объем терапии при псориазе зависит от тяжести заболевания. Согласно Европейскому консенсусу при легкой степени тяжести бляшечного псориаза (BSA (Body Surface Area – площадь пораженной псориазом кожи), PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести псориаза), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни) ≤ 10) назначается топическая терапия, при средней или тяжелой степени (BSA, PASI, DLQI > 10) – системная².

Необходимо учитывать не только площадь и степень выраженности псориатического поражения, но и степень изменения качества жизни. Поэтому, если индексы BSA и PASI невысокие, а DLQI высокий, на фоне значимого ухудшения качества жизни псориаза следует оценивать как тяжелый. В этом случае назначают системную терапию.

В соответствии с международными и отечественными рекомендациями в качестве основных системных терапевтических средств при среднетяже-

лом и тяжелом течении псориаза применяются небиологические иммуносупрессивные средства, такие как метотрексат, циклоsporин А, синтетические ретиноиды, глюкокортикостероиды (ГКС), системная фотохимиотерапия, и биологические препараты. Небиологические иммуносупрессивные средства могут оказывать ряд побочных эффектов и ограничены в применении из-за способности повышать атерогенный риск и даже индуцировать артериальную гипертензию.

Системные ГКС рассматриваются как средства скорой помощи для выведения пациентов из тяжелого состояния при острой псориатической эритродермии или генерализованном пустулезном псориазе. Для постоянного и длительного лечения пациентов с псориазом системные ГКС не подходят.

Современное целенаправленное лечение псориаза предполагает соблюдение терапевтических алгоритмов, регулярное отслеживание терапевтического ответа и своевременную модификацию лечения при неэффективности проводимой терапии или непереносимости системной терапии у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом. При неудовлетворительном ответе или непереносимости небиологической системной терапии необходимо пересмотреть лечение в пользу генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Генно-инженерные моноклональные антитела представляют собой новое концептуальное направление для патогенетической терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза. Именно

При неудовлетворительном ответе или непереносимости небиологической системной терапии необходимо пересмотреть лечение в пользу генно-инженерных биологических препаратов

знание иммунопатогенеза псориаза позволяет применить таргетную терапию ингибиторами ФНО-альфа (адалимумаб), ингибиторами отдельных интерлейкинов и киназ, а также блокаторами рецепторов к отдельным интерлейкинам. Так, ингибирование ФНО-альфа при псориазе обеспечивает целенаправленное блокирование воспалительного процесса в коже и суставах и нормализует метаболические процессы, патологические отклонения которых ассоциированы с действием ФНО-альфа (атеросклероз, инсулинорезистентность и т.д.). Патогенетическая терапия ГИБП снижает риск коморбидного фона, в том числе метаболического синдрома. Данные ретроспективного когортного исследования продемонстрировали снижение риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ревматоидным артритом и псориазом, получавших терапию ингибиторами ФНО-альфа³. Согласно Европейскому консенсусу 2010 г. системная терапия ГИБП показана пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом при активно прогрессирующем поражении суставов и сочетании псориаза с коморбидными состояниями².

¹ Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D. et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study // Arch. Dermatol. 2007. Vol. 143. № 12. P. 1493–1499.

² Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus // Arch. Dermatol. Res. 2011. Vol. 303. № 1. P. 1–10.

³ Solomon D.H., Massarotti E., Garg R. et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis // JAMA. 2011. Vol. 305. № 24. P. 2525–2531.



VII Российская научно-практическая конференция «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»



К.м.н.
М.М. Хобейш

Аспектам эффективности и безопасности терапии адалимумабом, выпускаемым под торговым наименованием Хумира®, был посвящен доклад руководителя Центра генно-инженерной биологической терапии, доцента кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», к.м.н. Марианны Михайловны ХОБЕЙШ. Препарат Хумира® (адалимумаб) – это моноклональные антитела, полностью идентичные человеческим, специфически нейтрализующие растворенный и связанный с рецепторами ФНО-альфа, с периодом полувыведения в среднем 14 дней. Препарат Хумира®

Препарат Хумира® обладает одной из крупнейших доказательных баз: его эффективность и безопасность подтверждены результатами 71 международного клинического исследования

Достижение целей терапии псориаза в условиях реальной клинической практики. Десятилетний опыт применения препарата Хумира®

входит в проект российского стандарта специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при тяжелых формах псориаза обыкновенного, резистентного к другим видам системной терапии. В настоящее время в мире свыше 742 тыс. пациентов получают лечение препаратом Хумира®. Препарат Хумира® назначается больным псориазом по следующей схеме: начальная доза в виде подкожной инъекции – 80 мг, затем по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после введения первой дозы.

Преимущества препарата Хумира® заключаются в его низкой иммуногенности. Как известно, высокий титр аутоантител коррелирует с инфузионными реакциями и потерей эффективности⁴. Согласно результатам исследований, если на фоне монотерапии инфликсимабом аутоантитела появляются в 28% случаев, то на фоне монотерапии адалимумабом лишь в 1,9–8,4%^{5,6}. Ни в одном из рандомизированных клинических исследований адалимумаба, включавших в общей сложности 36730,5 пациенто-лет, не было зарегистрировано ни одного случая тяжелой аллергической реакции⁶.

Показания к применению препарата Хумира®:

- активный ПсА (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом либо другими базисными противовоспалительными препаратами);
- хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой

степени), когда показана системная терапия или фототерапия и когда другие варианты системной терапии неоптимальны.

Доказано, что на фоне терапии адалимумабом (препарат Хумира®) у больных псориазом удается быстро достичь улучшения кожного процесса. Это подтвердили результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования REVEAL⁷. Уже через 16 недель после начала лечения адалимумабом у 71% пациентов снижались проявления псориаза на 75% (PASI 75) по сравнению с 7% больных, принимавших плацебо, 45% пациентов достигали индекса PASI 90 и у 20% полностью отсутствовали проявления псориаза (PASI 100). Важно, что более 75% пациентов, ответивших на терапию, сохранили PASI 75 через 3 года после лечения. Не случайно в Европе и Америке адалимумаб наряду с инфликсимабом считается препаратом первой линии терапии у больных с тяжелым кожным поражением. Эффективность адалимумаба в лечении псориаза существенно превышает таковую метотрексата (рис. 1). Согласно результатам исследования CHAMPION, через 8 недель терапии 62% пациентов в группе адалимумаба достигли PASI 75, в то время как в группе метотрексата такой эффект наблюдался у 9% пациентов. Через 16 недель данное соотношение составило 80/36%⁸. Это говорит о том, что адалимумаб (Хумира®) в 2–2,5 раза эффек-

⁴ Thaçi D. Long-term data in the treatment of psoriasis // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 159. Suppl. 2. P. 18–24.

⁵ SPC Remicade, Jan 2012.

⁶ SPC Humira, Jan 2012.

⁷ Menter A., Tyring S.K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 58. № 1. P. 106–115.

⁸ Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 158. № 3. P. 558–566.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

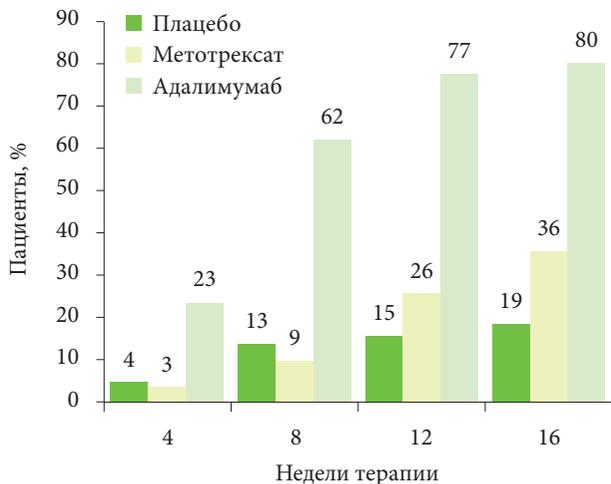


Рис. 1. Достижение индекса PASI 75 в исследовании SHAMPRION

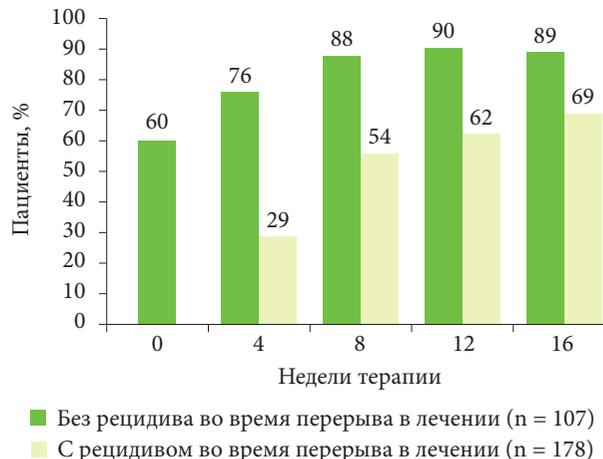


Рис. 2. Восстановление ответа на лечение препаратом Хумира® после перерыва в терапии (рецидив определен как PGA \geq 3)

тивнее снижает кожные проявления псориаза по сравнению с метотрексатом.

Доказано, что длительное лечение препаратом Хумира® позволяет контролировать течение основных симптомов ПсА. Активно подавляется воспалительный процесс в суставах, предотвращается развитие костно-деструктивных изменений. Как показали результаты исследования ADEPT, через 48 недель терапии препаратом Хумира® значительное улучшение симптомов ПсА (ACR 50 (American College of Rheumatology – Американская коллегия ревматологов)) отмечалось у 43% больных. У 79% пациентов, получавших препарат Хумира® в течение 144 дней, отсутствовали рентгенологические признаки прогрессирования поврежденных суставов⁹.

Актуальным остается вопрос о состоянии кожного или суставного процесса в случае прекращения терапии, например, из-за сложностей с обеспечением пациентов препаратом. Как показали результаты исследования по восстанов-

лению ответа на лечение препаратом Хумира® после 40-недельного перерыва в терапии, уже к 16-й неделе 89% пациентов без рецидива в период, когда терапия не проводилась, и 69% больных с рецидивом достигли очищения кожных покровов (PGA (Physician Global Assessment – глобальная оценка врача) 0 или 1)¹⁰ (рис. 2).

Эффективность препарата Хумира® была продемонстрирована на собственном клиническом опыте М.М. Хобейш. 54-летний пациент, работавший шофером-дальнобойщиком, поступил в клинику с псориагической эритродермией тяжелой степени и мутилирующей формой активного прогрессирующего ПсА. Больному назначили лечение адалимумабом. Улучшение наступило уже через 2 недели терапии, а через 8 недель на фоне лечения адалимумабом удалось добиться значительного снижения индекса PASI на 90% и ACR на 50%. Пациент находился на лечении биологическим препаратом более года, после чего вернулся к активной трудо-

вой деятельности. Через 9 месяцев он вновь пришел в клинику на консультацию. «Мы смогли убедиться в уникальных возможностях препарата. Пациент в течение 9 месяцев не получал терапию адалимумабом. Тем не менее синдрома отмены, которого мы всегда опасаемся, работая с метотрексатом, циклоспорином, ацетрином, не наблюдалось. К приему этого препарата всегда можно вернуться», – пояснила М.М. Хобейш. В 2007 г. фармакологи признали препарат Хумира® лучшим биотехнологическим продуктом года (премия Галена (Prix Galien)). Он уже 10 лет присутствует на мировом фармацевтическом рынке (зарегистрирован в 89 странах), в том числе почти 7 лет – на российском. Среди ГИБП препарат Хумира® обладает одной из крупнейших доказательных баз: его эффективность и безопасность подтверждены результатами 71 международного клинического исследования по 6 показаниям с участием более 23 000 пациентов¹¹.

⁹ Mease P.J., Ory P., Sharp J.T. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 5. P. 702–709.

¹⁰ Papp K., Crowley J., Ortonne J.P. et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy // Br. J. Dermatol. 2011. Vol. 164. № 2. P. 434–441.

¹¹ Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 12. P. 1863–1869.



Профессор
А.В. Самцов

Псориаз считается одним из наиболее распространенных заболеваний. Как сообщил заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный дерматолог Министерства обороны РФ, д.м.н., профессор Алексей Викторович САМЦОВ, в развитых странах распространенность псориаза оценивается в 1,5–2%. При этом около 20% больных имеют среднетяжелую или тяжелую степень заболевания, около 30% страдают ПсА. Доказана связь псориаза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных. Поэтому «мозаика» успешной терапии складывается из достижения целей терапии – очищения кожных покровов (PASI 75), выявления коморбидных состояний и осуществление контроля над ними, удовлетворенности пациента лечением. Безусловно, цели лечения крайне важны, поскольку позволяют выбрать оптимальный способ терапии и предупредить осложнения, связанные с неконтролируемой активностью заболевания. Эволюция целей лечения псориаза предполагает и эволюцию применяемых терапевтических методов – от топических препаратов, УФ-терапии и традиционной сис-

Эволюция целей терапии псориаза

темной терапии к ГИБП, обеспечивающим пациентам с тяжелой формой псориаза контроль над системным воспалением. Согласно Европейскому консенсусу фаза индукции для системной терапии охватывает период от момента назначения до 16 недель лечения включительно, по окончании которой следует оценить эффективность проводимого лечения². На протяжении всего периода после фазы индукции проводится поддерживающая терапия. Мониторинг состояния пациента и степени достижения поставленных целей лечения рекомендовано проводить каждые 8 недель.

Современная тактика ведения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом должна предусматривать междисциплинарный подход, то есть необходимо участие не только дерматолога, но также ревматолога, гастроэнтеролога и кардиолога. Роль ревматолога в данном вопросе трудно переоценить. Дело в том, что от 10 до 40% больных псориазом имеют ПсА, у 84% пациентов кожные проявления псориаза отмечаются в течение 12 лет до дебюта ПсА,

40–60% пациентов с ПсА страдают эрозивным и деформирующим артритом. Участие гастроэнтеролога обусловлено тем, что у 0,5% больных псориазом выявляется болезнь Крона, у 20% определяются высокие уровни кальпротектина в фекалиях, у 50–60% – неалкогольная жировая дистрофия печени. Без сомнения, псориаз связан с различными метаболическими нарушениями. Кардиолога не может не беспокоить тот факт, что у пациентов с тяжелой формой псориаза риск развития инфаркта миокарда в 2–3 раза выше, чем в целом в популяции. Продолжительность жизни таких больных сокращается на 3–4 года из-за сердечно-сосудистых осложнений. Именно терапия псориаза ингибиторами ФНО-альфа снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

«Таким образом, происходит переоценка целей терапии. Если старая парадигма подразумевала эффективность и безопасность лечения, то новая предполагает эффективность, безопасность и органопротекцию», – подчеркнул в заключение профессор А.В. Самцов.

Заключение

Подводя итоги, председатель симпозиума, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, д.м.н., профессор Евгений Владиславович СОКОЛОВСКИЙ заметил, что представленные докладчиками данные позволяют четко понять, что псориаз – системное заболевание, требующее единого междисциплинарного подхода к лече-

нию. Особая роль в достижении контроля над воспалительным процессом и улучшении качества жизни пациентов принадлежит ингибиторам ФНО-альфа, в частности представителю последнего поколения генно-инженерных моноклональных антител препарату Хумира®. Солидная доказательная база и десятилетний опыт его применения дают все основания утверждать, что Хумира® – эффективный и безопасный биологический препарат для лечения хронического бляшечного псориаза и псориазического артрита. ●

Победить кожные и системные проявления псориаза вместе с препаратом ХУМИРА®

Препарат Хумира® позволяет добиться быстрого и стойкого эффекта у пациентов со среднетяжелым и тяжелым хроническим бляшечным псориазом, включая пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА)

Результаты исследования REVEAL¹:

71%

71% пациентов, получавших препарат Хумира® (n = 814), достигли PASI 75 на 16-й неделе терапии по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо (n=398, p<0,001)

- 45% пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом достигли PASI 90 к 16-й неделе терапии (n=814, p < 0,001)

Результаты исследования ADEPT²:

91%

У 91% пациентов с ПсА, получавших препарат Хумира® (n=144), не отмечалось рентгенологического прогрессирования на 24-й неделе по сравнению с 71% пациентов в группе плацебо (n=152, p<0,001)

- У пациентов, получавших препарат Хумира®, среднее изменение mTSS составило -0,1 в сравнении с +0,9 у пациентов в группе плацебо на 24-й неделе (p < 0,001)

Показания

- среднетяжелый и тяжелый хронический бляшечный псориаз
- активный псориатический артрит

Исследование REVEAL¹

REVEAL – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое было включено 1212 пациентов со среднетяжелым и тяжелым хроническим бляшечным псориазом ($\geq 10\%$ поверхности тела и PASI ≥ 12). В течение первых 16 недель пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на получение терапии либо плацебо, либо препаратом Хумира®. Первичной конечной точкой был ответ PASI 75 на 16-й неделе.

Исследование ADEPT^{2,3}

ADEPT – 24-недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование оценки безопасности и эффективности препарата Хумира®, в которое было включено 313 пациентов со среднетяжелым и тяжелым ПсА (≥ 3 припухших суставов и ≥ 3 болезненных суставов) с неэффективностью или непереносимостью НПВП. Пациенты получали либо плацебо, либо препарат Хумира® 40 мг раз в две недели подкожно. Первичными конечными точками были ответ ACR 20 на 12-й неделе и изменение модифицированного индекса Шарпа к 24-й неделе. 58% пациентов, получавших препарат Хумира®, достигли ACR 20 на 12-й неделе по сравнению с 14% среди пациентов, получавших плацебо.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА® (ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ)

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.
Номер регистрационного удостоверения: ЛС-002422
Международное непатентованное название: адалимумаб
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения
Состав: в 0,8 мл раствора содержится активное вещество адалимумаб 40 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО-альфа) и нейтрализует его биологические функции. Применяется при активном псориатическом артрите (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими БПВП), среднетяжелом и тяжелом хроническом бляшечном псориазе, когда показана системная терапия или фототерапия и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам, в том числе к латексу; беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет, кроме пациентов от 4 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом; инфекционные заболевания, в том числе туберкулез; совместный прием с препаратами анакира и абатацепта.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ следует принимать при рецидивирующих инфекциях в анамнезе; носительство вируса гепатита В; злокачественных новообразованиях, в том числе в анамнезе; сердечной недостаточности; демиелинизирующих заболеваниях нервной системы, в том числе в анамнезе; у пациентов старше 65 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Подкожно. Рекомендуемая доза препарата Хумира® у взрослых с псориатическим артритом составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении препарата Хумира® терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч. салицилатами), анальгетиками (наркотическими и ненаркотическими), метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения препарата Хумира® до 40 мг один раз в неделю. Хронический бляшечный псориаз. Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза – 40 мг один раз в две недели, начиная через неделю после начальной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Реакции в месте введения препарата, инфекции, новообразования, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия, повышение

концентрации липидов, гипокальциемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальная концентрация натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация, головная боль, парестезия, мигрень, невралгия седьмого нерва, изменения настроения, раздражительность, бессонница, головокружение, кожный зуд, нарушения зрения, артериальная гипертензия, «приливы», гематомы, тахикардия, кашель, астма, диспноэ, тошнота, рвота, боль в животе, повышение уровней «печеночных» ферментов, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, желудочно-кишечные кровотечения, сыпь, зуд, крапивница, подкожные кровоизлияния, дерматит, ломкость ногтей, гипергидроз, костно-мышечная боль, спазмы мышц, гематурия, почечная недостаточность, боль в грудной клетке, отеки, нарушения в системе свертывания крови, увеличение концентрации лактатдегидрогеназы.

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство «Збботт Лабораториз»: 141400, Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк».

Тел: (495) 258 42 70, факс: (495) 258 42 71

ACR 20 (20% improvement) in the American College of Rheumatology Score from baseline) – 20%-ное улучшение индекса Американской коллегии ревматологов по сравнению с исходным значением. mTSS (modified Total Sharp Score) – модифицированный индекс Шарпа. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс тяжести и площади поражения псориазом

Литература: 1. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):106-115. 2. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. Arthritis Rheum. 2007;56(2):476-488. doi:10.1002/art.22379. 3. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. for Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-3289. doi:10.1002/art.21306.

ХУМИРА®
адалимумаб
МЫСЛИТЬ ГЛУБЖЕ. ДЕЙСТВОВАТЬ ИЗНУТРИ

abbvie



Проблемы сухой и атопичной кожи

Эффективная терапия дегидратации (ксероза) кожи – одна из актуальных задач современной дерматологии. Данное патологическое состояние может развиваться на фоне различных дерматологических заболеваний и является одним из наиболее распространенных осложнений фототерапии. Современным подходам к борьбе с ксерозом был посвящен сателлитный симпозиум лаборатории «Биодерма», состоявшийся 24 января 2014 г. в рамках XXXI Рахмановских чтений.



Профессор
Е.С. Снарская

В начале своего выступления профессор кафедры кожных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елена Сергеевна СНАРСКАЯ назвала два отличительных признака атопического дерматита (АтД) – нарушение функционирования эпидермального барьера и субклиническое поражение кожи. Согласно современным представлениям АтД развивается по сценарию «снаружи – внутрь» (англ. outside – inside): генетически детерминированное нарушение барьерной функции

Парадигма терапии ксероза кожи

эпидермиса облегчает проникновение в организм чужеродных белков. Последнее в свою очередь приводит к повышению концентрации клеток иммунной системы и персистирующую воспалительных процессов.

Другие проявления дефицита эпидермального барьера в конечном итоге провоцируют развитие дегидратации и ксероза кожи. Даже во время устойчивой ремиссии генетически детерминированные проблемы с эпидермисом не исчезают, а значит, пациенты постоянно вынуждены использовать увлажняющие средства.

Кожа пациентов, страдающих АтД, характеризуется не только врожденными нарушениями в системе Toll-подобных рецепторов, но и уменьшением концентрации дефенсинов и антимикробных пептидов, что приводит к колонизации кожи *Staphylococcus aureus*, бактериями, пролиферация которых в 90% случаев является причиной обострений АтД.

Генетически обусловленный дефицит антимикробных пептидов в коже больных АтД прово-

цирует рост колоний *St. aureus*, грибов рода *Malassezia* и ряда других микроорганизмов. Как следствие – заболевание переходит в хроническую стадию.

В свете сказанного становится ясно, почему в дерматологии наметилась отчетливая тенденция к усилению роли базового ухода за кожей. Немаловажно также и то, что современная базовая терапия, назначаемая пациентам с хроническими дерматозами, позволяет существенно сократить необходимую дозу топических глюкокортикостероидов (ГКС).

Современный подход к терапии АтД предполагает долговременное наблюдение за пациентом и непрерывное лечение на протяжении длительного периода времени. Причем в терапии дерматозов необходимо использовать исключительно препараты с доказанной эффективностью и безопасностью.

Важную роль в лечении АтД играет соблюдение специальных правил личной гигиены, например сокращение времени контакта кожи с водой, отказ от использования очищающих средств на



Сателлитный симпозиум лаборатории «Биодерма»

основе щелочи, мочалок, растирания полотенцем. Пациентам показано регулярное применение специальной уходовой косметики с успокаивающим, восстанавливающим и антисептическим действием. Наносить средства следует не позднее чем через 10 минут после принятия душа или ванны. Так можно существенно повысить эффективность базового ухода. Предпочтение следует отдавать средствам, не содержащим отдушек или красителей.

Для увлажнения кожи предназначены средства с разным механизмом действия:

- окклюзионные средства (вазелин и воск) механически закупоривают поры кожи, отличаются непродолжительным эффектом, поэтому в настоящее время практически не применяются;
- гигрокопичные средства, удерживающие влагу в коже, в определенной степени способны компенсировать дефицит эпидермального барьера;
- средства на основе липидов встраиваются в физиологические процессы, происходящие в коже, и стимулируют восстановление функций эпидермального барьера;
- стимуляторы метаболизма церамидов (витамин РР) – наиболее современные и перспективные топические увлажняющие средства.

Сегодня считается доказанным, что адекватное применение увлажняющих средств (их объем должен в 10 раз превышать объем используемых топических ГКС) позволяет сократить длительность лечения АД без увеличения гормональной нагрузки. Выбор увлажняющего средства, кратности и площади его применения остается за лечащим врачом. И от того, насколько корректным будет этот выбор, во многом зависит успех лечения в целом.

В ряде случаев пациентам с АД может быть рекомендовано применение продуктов серии

Атодерм. Эту линейку средств для сухой, очень сухой и атопичной кожи производит компания Bioderma. Под брендом Атодерм выпускаются не только очищающие и увлажняющие, но и питательные средства. «Многие пациенты, прошедшие через наши клиники, используют именно Атодерм, поскольку в эту продуктовую линейку включен полный ассортимент уходовых средств», – отметила профессор Е.С. Снарская.

Особый интерес для практикующих дерматологов представляет средство Атодерм РО Цинк крем, специально предназначенное для атопичной кожи в период обострения. Средство можно применять одновременно со стероидами, его разрешено наносить даже на мокнущие участки кожи. Атодерм РО Цинк крем – многокомпонентный препарат, обладающий одновременно противовоспалительным, успокаивающим, антибактериальным, противогрибковым и смягчающим действием. Последнее реализовано за счет неокклюзивного комплекса на основе глицерина и вазелина. Классические увлажнители (например, мочевины) в состав средства не входят.

«Наш клинический опыт использования средства Атодерм РО Цинк крем начинался с пациентов, у которых площадь поражения кожи была незначительной. У таких больных даже монотерапия препаратом Атодерм РО Цинк позволяла достичь ремиссии. Пациентам с большей площадью поражения кожи мы назначаем Атодерм РО Цинк в комплексе с топическими ГКС и добиваемся очень хороших результатов», – отметила профессор Е.С. Снарская.

В состав комплексной терапии может входить не только Атодерм РО Цинк крем, но и смягчающий Атодерм РР бальзам. Бальзам применяется в период ремиссии для предупреждения обострений. В отличие от традицион-

ных средств по уходу за кожей, эффект от применения которых длится недолго, Атодерм РР бальзам встраивается в обменные процессы, происходящие в коже, и восстанавливает естественное функционирование эпидермиса. Кроме того, средство улучшает баланс микрофлоры, подавляя рост патогенов и стимулируя пролиферацию сапрофитов.

Эффективность бальзама Атодерм РР в отношении нормализации баланса микрофлоры подтверждена клиническими исследованиями (рис. 1). Доказана также способность препарата на 73% снижать численность колонии *St. aureus* на коже (рис. 2).

Стойкость эффекта применения средства Атодерм РР бальзам также обусловлена входящим в его состав витамином РР – веществом, стимулирующим синтез церамидов (их выработка на фоне применения крема увеличивается в 1,5 раза), холестерина и жирных кислот и восстанавливающим функцию эпидермального барьера.

Кроме того, Атодерм РР бальзам подавляет воспалительные процессы, уменьшает зуд.

Противозудное действие препарата обусловлено содержащимся в нем занталеном. Это вещество растительного происхождения, используемое в китайской медицине для лечения экзем. Зантален сдерживает выработку оксида азота, препятствуя появлению зуда.

Атодерм РО Цинк крем – многокомпонентный препарат, обладающий одновременно противовоспалительным, успокаивающим, антибактериальным, противогрибковым и смягчающим действием

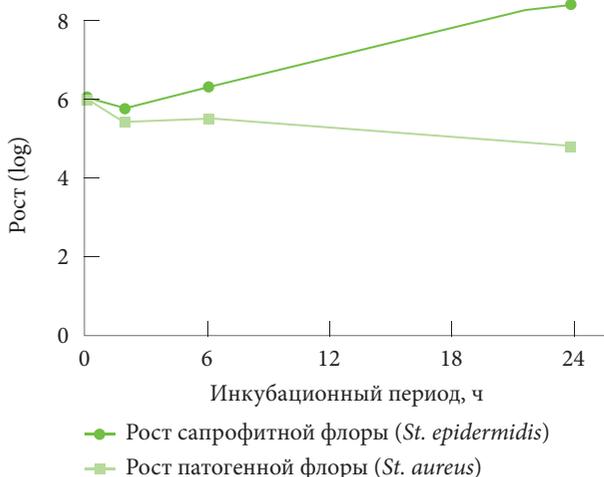


Рис. 1. Влияние препарата Атодерм РР бальзам на изменение состава микрофлоры кожи

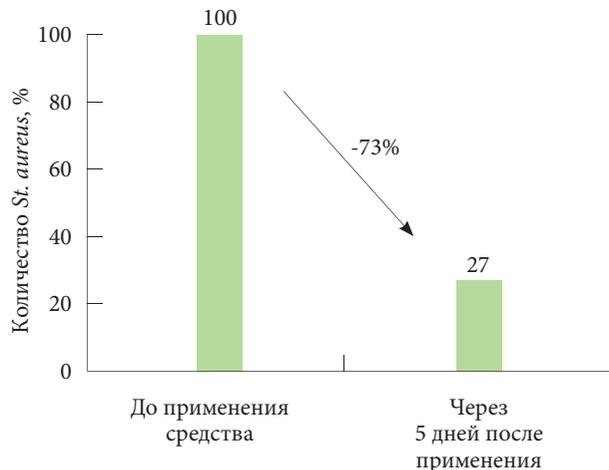


Рис. 2. Влияние средства Атодерм РР бальзам на численность колонии *St. aureus*

И наконец, регулярное использование средства Атодерм РР бальзам смягчает кожу и повышает ее эластичность, избавляя пациентов от субъективного ощущения сухости и стянутости. Эти свойства позволяют использовать бальзам Атодерм РР и другие препараты линейки Атодерм для лечения ксеродермий различной этиологии, например развившихся на фоне сахарного диабета или гиповитаминоза.

Для ухода за кожей пациентов с АтД в период ремиссии и больных ксерозами можно применять хорошо известный российским дерматологам Атодерм крем на основе вазелиново-глицеринового комплекса. Как и остальные продукты линейки, Атодерм крем не содержит отдушек или красителей. У практикующих дерматологов линейка продуктов Атодерм вызывает особый интерес, поскольку под этим брендом

выпускаются также бальзам для губ, моющий мусс и мыло. То есть использование продуктов одной линейки позволяет удовлетворить все потребности пациентов в очищении кожи и уходе за ней. Остается только объяснить им важность использования мягких моющих и уходовых средств серии Атодерм, отличающихся хорошей переносимостью и доказанной эффективностью в плане профилактики рецидивов АтД.



Профессор
Н.Г. Кочергин

Согласно современным представлениям об этиологии и патогенезе АтД для развития данного заболевания необходимо наличие нескольких факторов. Во-первых, у паци-

Атопический дерматит: современные концепции патогенеза

ента должен присутствовать специфический комплекс генов, ответственный, с одной стороны, за снижение барьерной функции эпидермиса, с другой – за врожденную гиперреактивность иммунной системы. Во-вторых, необходим контакт с определенными факторами среды (инфекционными агентами, аллергенами и т.д.). И наконец, в-третьих, развитие АтД сопровождается нарушением нормального баланса Th1/Th2 в иммунной системе. На эти моменты обратил внимание собравшихся профессор кафедры кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Николай Георгиевич КОЧЕРГИН.

Для патогенеза АтД характерно формирование порочного круга: генетический дефект приводит к дефициту барьерной функции эпидермиса, что облегчает проникновение антигенов и закономерно приводит к развитию воспалительной реакции. Последняя в свою очередь провоцирует дальнейшее разрушение эпидермального барьера и повышение антигенной инвазии. АтД – клинически неоднородное заболевание, гетерогенность которого может быть выявлена при использовании различных критериев. Так, в зависимости от возраста больного различают младенческую, детскую и взрослую стадии АтД. Для



Сателлитный симпозиум лаборатории «Биодерма»

каждой стадии характерны специфические аллергены (рис. 3). Например, пищевые аллергии, распространенные у младенцев, для взрослых пациентов нетипичны. Именно поэтому назначение диетотерапии взрослым больным АтД необоснованно. Большинство факторов, провоцирующих развитие обострения у взрослых пациентов, страдающих АтД, настолько неспецифичны, что дать конкретные рекомендации по вторичной профилактике заболевания практически невозможно.

Классифицировать случаи АтД можно по течению заболевания, его клиническим проявлениям, а также по локализации очагов поражения.

Атопические высыпания, впервые появляющиеся во время беременности и исчезающие после родов, сегодня принято относить к отдельной клинической форме заболевания. Такая разновидность течения дерматоза беременных рассматривается как клиническая манифестация АтД, не проявлявшегося до беременности.

Частота проявления различных компонентов атопического синдрома с возрастом меняется: если у детей чаще регистрируются кожные проявления (экзема), реже – дыхательные (астма) и еще реже – аллергический ринит, то для взрослых пациентов характерна обратная последовательность.

Первым и основным симптомом АтД, от которого страдают практически все больные АтД, является зуд. Остальные признаки АтД, даже такие значимые, как отягощенный аллергологический анамнез и раннее начало заболевания, могут отсутствовать.

В целом клиническая картина АтД типична, и с дифференциальной диагностикой заболевания проблем обычно не возникает. Однако надо помнить, что на фоне АтД могут остаться недиагностированными инфек-

| | Младенческая | Детская | Подростковая | Взрослая |
|-------------------------------|--------------|---------|--------------|----------|
| Пищевая гиперчувствительность | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Аллергия IV типа | | ■ | ■ | ■ |
| Аллергия на аэроаллергены | | ■ | ■ | ■ |
| Бактериальные инфекции | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Вирусные инфекции | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Грибы рода <i>Malassezia</i> | | | ■ | ■ |

Рис. 3. Аллергия и фазы АтД в зависимости от аллергена

ционные и паразитарные заболевания кожи, нередко развивающиеся вследствие интенсивной ГКС-терапии.

Эффективное лечение АтД невозможно без адекватной оценки тяжести течения заболевания. Для этого используют шкалы SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis – шкала атопического дерматита), EASI (Eczema Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести экземы), mEASI (modified Eczema Area and Severity Index – модифицированный индекс распространенности и тяжести экземы), дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) или дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ и СДИКЖ).

Если в большинстве случаев диагностика АтД не вызывает затруднений, то лечение данного заболевания часто сопряжено с определенными сложностями. Дело в том, что более 50% пациентов с АтД отличаются низкой приверженностью лечению.

Причин низкой приверженности терапии много. Это отсутствие доверия к врачу и/или препарату, низкая эффективность лечения, сложность назначенной схемы лечения, временное ухудшение состояния на фоне лечения, страх перед определенными группами

препаратов (например, ГКС), дороговизна терапии, неточность полученных от врача инструкций и даже обыкновенная забывчивость. Любой из этих факторов может стать причиной срыва лечения, особенно при длительной терапии.

Приверженность больных терапии можно повысить. Для этого необходимо установить хороший контакт с пациентом: регулярно приглашать его на консультации, наблюдать за ходом лечения и предоставлять максимум информации о самом заболевании и процессе лечения, а также использовать препараты с наименьшей кратностью применения, обеспечивающие наивысшую комплаентность.

Завершая выступление, профессор Н.Г. Кочергин подчеркнул

Большинство факторов, провоцирующих развитие обострения у взрослых пациентов, страдающих АтД, настолько неспецифичны, что дать конкретные рекомендации по вторичной профилактике заболевания практически невозможно



важность так называемой проактивной терапии, направленной на поддержание состояния ремиссии, для пациентов, страдающих

АтД. В отличие от традиционной активной терапии, назначаемой во время обострений, проактивное лечение должно быть длитель-

ным, лучше непрерывным. Только так можно предотвратить развитие субклинического воспаления и преодолеть период ремиссии.



Профессор
О.Ю. Олисова

Фототерапия – один из наиболее перспективных методов лечения многих дерматологических заболеваний. Конечно, при условии, что ее практикуют врачи с соответствующей квалификацией. По словам профессора кафедры кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ольги Юрьевны ОЛИСОВОЙ, фототерапия продемонстрировала эффективность у пациентов с акне, псориазом и другими болезнями кожи.

В зависимости от показаний для фототерапии можно применять излучение с различной длиной волны: от ультрафиолетового (320–400 нм) до инфракрасного (780–1400 нм). В течение долгого времени считалось, что исполь-

Коррекция сухости кожи после фототерапии

зование ультрафиолетовых волн в сочетании с фотосенсибилизирующими препаратами может привести к развитию рака кожи. Однако, как показал солидный клинический опыт (в том числе полученный на кафедре кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), грамотно проведенная фототерапия не приводит к развитию негативных отдаленных последствий, даже если речь идет о пациентах, получивших большую (> 2000 Дж) дозу ультрафиолетового излучения.

Нередко фототерапия кожных заболеваний ультрафиолетовым излучением позволяет достичь стойкой ремиссии. Известны случаи, когда с помощью этой методики у больных с акне удавалось купировать появление новых высыпаний на 20 лет и более. Высокая эффективность ультрафиолетового излучения обусловлена его способностью ингибировать функцию антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов, а также купировать митотические процессы.

Список показаний к проведению фототерапии обширен. В него входят такие расстройства, как псориаз, красный плоский лишай, АтД, алопеция, лимфома кожи.

В зависимости от показаний фототерапия может применяться в комплексе с фармакологическими препаратами или использоваться для монотерапии.

«Фототерапию можно применять и для лечения витилиго, – отметила профессор О.Ю. Олисова. – Однако данное заболевание требует длительной терапии, на проведение которой зачастую не хватает мотивации ни у врачей, ни у пациентов, что и становится причиной мифа о неэффективности фототерапии витилиго».

Перед началом курса фототерапии необходимо удостовериться в отсутствии противопоказаний, а также определить фототип пациента по классификации В.В. Владимирова. Согласно этой классификации любой пациент европеоидной расы может быть отнесен к одной из трех групп:

- 1-й фототип: люди со светлыми волосами, белой кожей и веснушками. При контакте с ультрафиолетовым излучением кожа людей с 1-м фототипом образует эритему без пигментации. Таким пациентам фототерапия категорически противопоказана из-за высокого риска развития отдаленных побочных эффектов;
- 2-й фототип: люди с русыми или каштановыми волосами, смуглой кожей и карими глазами. Кожа образует эритему с последующей пигментацией. К этому фототипу относится большинство россиян. Риск развития у них нежелательных явлений после фототерапии относительно невелик;
- 3-й фототип: люди с черными или каштановыми волосами, смуглой кожей, карими глазами. На солнце кожа у людей

Таблица. Компоненты средства Атодерм РР бальзам и их действие

| Компонент | Действие |
|--------------------------------------|--|
| Экстракт болдо + фруктоолигосахариды | Способствуют элиминации <i>St. aureus</i> , не воздействуя на сапрофитную микрофлору |
| Витамин РР | Стимулирует синтез собственных липидов |
| Зантален | Устраняет зуд |
| Вазелин + глицерин | Увлажняют/восстанавливают |

BIODERMA

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



АТОДЕРМ

ГАММА СРЕДСТВ
ДЛЯ СУХОЙ
И АТОПИЧНОЙ
КОЖИ



СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ!

Дистрибьютор в России: ООО «Асэнтус»,
ул. Электродная, 13. Тел. (495) 644-46-13 www.bioderma.com

Реклама. Товар сертифицирован



с 3-м фототипом пигментируется без образования эритемы. У таких пациентов удается достичь оптимальных результатов фототерапии, причем риск развития отдаленных нежелательных явлений у них минимален.

В зависимости от диагноза и формы заболевания может быть назначена общая или локальная фототерапия. Первая проводится в специальной кабине, в которую пациент заходит полностью раздевшись и надев защитные очки. Для локального облучения участков кожи используются различные по форме и размеру приборы. Интересной альтернативой классической фототерапии с фотосенсибилизаторами являются так называемые ПУВА-ванны и ПУВА-души. Они позволяют проводить сеансы фототерапии даже у тех пациентов, у которых есть противопоказания к приему фотосенсибилизатора внутрь. Хотя фототерапия, проводимая в строгом соответствии с современными алгоритмами лечения, считается достаточно безопасным методом терапии дерматологических заболеваний, побочные эффекты на фоне ее применения периодически регистрируются. К ним относятся, например, тошнота, рвота и боли в эпигастрии, обусловленные приемом фотосенсибилизатора внутрь, а также фотодерматит, головные боли и сухость кожи. Существует также риск развития отдаленных последствий фототерапии – крапча-

той пигментации, фотостарения, катаракты и новообразований. Развитие ряда нежелательных явлений можно предотвратить. Так, профилактика катаракты сводится к ношению защитных очков во время процедуры и после нее. Другие побочные эффекты, например фотостарение, представляют собой естественный результат воздействия ультрафиолетовых лучей на кожу и не могут быть предотвращены. Достаточно распространенным побочным эффектом фототерапии является сухость кожи, обусловленная чрезмерной потерей влаги. Она возникает в резуль-

отдушек и отличается приятной, удобной для нанесения текстурой. Средство можно наносить и на лицо, и на тело.

Атодерм РР бальзам отличается хорошо сбалансированным составом, разработанным с учетом потребностей пациентов с сухой и очень сухой кожей (см. таблицу).

Сочетание экстракта болдо с фруктоолигосахаридами оказалось настолько эффективно в плане восстановления баланса микрофлоры, что было удостоено отдельного патента и получило собственное название Écodéfensine®.

Атодерм РР бальзам быстро устраняет зуд, смягчает кожу и решает проблему дегидратации. Именно поэтому на протяжении многих лет мы назначаем это средство пациентам, страдающим от ксероза, побочного эффекта фототерапии

тате нарушения гидролипидного баланса и процессов кератинизации. Роговой слой при ксерозе не удерживает воду вследствие дефицита липидов, продуцируемых кератиноцитами. При этом особенно снижается уровень церамидов 1 и 3. Для борьбы с ксерозом применяются увлажняющие средства, например Атодерм РР бальзам. Как и все остальные продукты линейки, бальзам не содержит

«Атодерм РР бальзам быстро устраняет зуд, смягчает кожу и решает проблему дегидратации. Именно поэтому на протяжении многих лет мы назначаем это средство пациентам, страдающим от ксероза, побочного эффекта фототерапии. За это время средство продемонстрировало высокую эффективность и прекрасную переносимость», – подчеркнула профессор О.Ю. Олисова.

Заключение

Подбор и назначение адекватной увлажняющей терапии – одна из важнейших задач любого дерматолога, поскольку решение проблемы дегидратации, с одной стороны, улучшает субъективное состояние пациента (уменьшает зуд и чувство стянутости кожи), с другой – препятствует разви-

тию рецидивов хронических кожных заболеваний, например АгД. При выборе средств для увлажняющей терапии предпочтение следует отдавать линейкам уходовой косметики, разработанным с учетом потребностей пациентов дерматологического профиля. Как правило, такая косметика не содержит консервантов и отду-

шек, обладает доказанной клинической эффективностью в отношении сразу нескольких звеньев патогенеза кожных заболеваний. Хорошим примером уходовой косметики, созданной специально для пациентов дерматологического профиля, служит серия Атодерм, включающая в себя весь спектр средств для ухода за атопической кожей как в период обострения, так и во время ремиссии. ●

XVI



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

| 21-23 мая | 2014 • Москва |

Проводится в соответствии с Планом научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2014 год

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150
(ст. м. ВДНХ)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СЕКРЕТАРИАТ

214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812)45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru/conference

ОТОРВИСЬ ОТ АЛЛЕРГИИ



Рупафин быстро и эффективно снимает симптомы всех форм аллергического ринита и крапивницы²

- Блокирует H1 и ТАФ** рецепторы³
- Рупафин (рупатадин) относится к неседативным антигистаминным препаратам⁴
 - В дозе, рекомендованной к приему – 10 мг – Рупафин:
 - не влияет на управление автомобилем⁵
 - не влияет на выполнение задач, требующих концентрации внимания, не угнетает когнитивные функции⁶
 - не усиливает действие алкоголя⁶
- Рупафин имеет длительное действие, позволяющее принимать препарат 1 раз в день²
- Рупафин можно применять так долго, сколько это необходимо^{7,8}



РУПАФИН® МНН: рупатадин. Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены), почечная недостаточность, печеночная недостаточность, беременность и период лактации, редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** пациенты с удлинённым интервалом QT, нескорректированной гипокалиемией, стойкими проаритмическими состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда; пожилые пациенты (65 лет и старше), одновременный прием со статинами, одновременный прием с грейпфрутовым соком. **Применение при беременности и в период лактации:** препарат Рупафин® противопоказан к применению во время беременности и в период лактации. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. У взрослых и детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг (одна таблетка) один раз в день. Побочное действие: сонливость, головная боль, головокружение, усталость, астения; сухость во рту. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка:** в литературе не описано случаев передозировки препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение рупатадина в дозе 20 мг и кетоконазола или эритромицина усиливает системное действие рупатадина в 10 раз и последних – в 2-3 раза. Одновременный прием рупатадина и грейпфрутового сока в 3,5 раза усиливает общее действие рупатадина. Доза 20 мг усиливает изменения, вызванные приемом алкоголя. Рупатадин следует с осторожностью применять одновременно со статинами. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** при применении препарата в дозе 10 мг не было отмечено влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения Рупафином®. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь со специалистом.** Полная информация представлена в инструкции по применению. ИМП от 28.11.2012

* От момента воздействия аллергена¹

** ТАФ – тромбоцит-активирующий фактор

1. Stubner P, et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber, Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 99: 37-44.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Рупафин (рупатадин) ЛП-000960-281112 от 28.11.2012

3. Izquierdo I, et al. Rupatadine, a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. Drugs Today (Barc) 2003; 39: 451-468

4. Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

5. Vuurman E, et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. Hum Psychopharmacol 2007; 22: 289-97

6. Barbanj MJ. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol 2006; 21: 13-26

7. Fantin S, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. Allergy. 2008; 63 (7): 924-31.

8. Valero A, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. Drug Safety. 2009; 32 (1): 33-42.

ООО "Эбботт Лабораториз"
Адрес: 125171, г. Москва, Ленинградское ш.,
дом 16а, строение 1, бизнес-центр "Метрополис",
Тел.: (495) 2584280, www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life