



Актуальные вопросы дерматологии и венерологии

Рассмотрению оптимальных подходов к наружной терапии дерматозов, а также современных стандартов лечения инфекций, передаваемых половым путем, и урогенитальных инфекций был посвящен симпозиум компании Astellas «Актуальные вопросы дерматологии и венерологии», состоявшийся в рамках VIII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (30 октября 2014 г.). На симпозиуме обсуждались возможности применения инновационных лекарственных форм препарата Локоид при остром, подостром и хроническом процессах дерматологического заболевания, эффективность и безопасность мази Протопик в терапии атопического дерматита, псориаза, себорейного дерматита и других хронических дерматозов, представлены современные рекомендации по лечению урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекций с использованием джозамицина и доксициклина моногидрата.



Профессор
А.В. Сухарев

В настоящее время лечение ряда воспалительных дерматозов трудно представить без применения наружных лекарственных средств, в состав которых входят глюкокортикостероиды (ГКС). По словам профессора кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. Алексея Владимировича СУХАРЕВА, наличие их в арсенале дерматологов коренным образом изменило возможности наружной терапии

Инновационные лекарственные формы топических стероидов

большого количества кожных заболеваний.

Топические ГКС обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным, противоаллергическим и антипролиферативным эффектами. Они сочетаются практически со всеми видами физио- и системной терапии. В связи с этим спектр применения местных ГКС весьма широк. Показаниями к их применению служат контактный и аллергический дерматит, крапивница, экзема, себорейный дерматит, эритродермия, ограниченный нейродермит, стероидочувствительные дерматозы, красная волчанка, псориаз и др.

Назначать местные ГКС следует строго по показаниям, поскольку при недостаточно осторожном применении препараты могут вызвать ряд нежелательных эффектов, как местных (атрофия кожи, стрии, периоральный дерматит, гипертрихоз, активация грибковой или бактериальной инфекции, застойная гипер-

емия, синдром отмены и др.), так и системных.

Часто нежелательные эффекты обусловлены активностью препарата, концентрацией основного вещества, проникающей способностью основы, длительностью терапии, частотой, методикой и местом нанесения. «Мы лишь в двух случаях назначаем местные топические кортикостероиды для кожи лица – при красной волчанке, когда атрофия уже будет сформирована и нам нужно остановить процесс, и при псориазе, поскольку атрофия еще не успеет сформироваться – клетки кожи начнут отшелушиваться», – уточнил докладчик.

Далее профессор А.В. Сухарев остановился на алгоритме выбора средства терапии.

Сначала необходимо выбрать степень активности препарата, которая была бы достаточной для контроля заболевания. Весьма перспективным считается метод нисходящей терапии (step-down therapy), когда осуществляется



Сателлитный симпозиум компании Astellas

переход с более сильного на более слабый препарат, а затем применяются индифферентные наружные средства. Либо снижается кратность применения ГКС: вместо трех раз в сутки – два или один, препарат используют через день, а после достижения ремиссии отменяют. «Ни в коем случае нельзя разводить ГКС, так как меняется его липофильность, препарат всасывается и начинает оказывать системное воздействие», – заметил докладчик.

Далее выбирается действующее вещество, которое будет оказывать наименьшее количество побочных эффектов. Наиболее безопасным, по словам профессора А.В. Сухарева, считается класс негалогенизированных топических ГКС (гидрокортизона 17-бутират), который имеет второй терапевтический индекс, самый высокий на сегодняшний день. Если таковых нет, применяются хлорированные ГКС, далее – фторированные ГКС. И конечно же не надо забывать о клобетазоле.

Докладчик отметил, что степень проникновения ГКС зависит от места нанесения препарата, возраста пациента, свойств активных компонентов, основы препарата, метода аппликации и состояния кожи. Так, относительная степень всасывания ГКС (за единицу взяли предплечье) в области подбородка будет выше

в 13 раз, а в области мошонки – в 42 раза. Поэтому назначать на половые органы фторированный ГКС просто преступление.

Следующий момент, на который надо обратить внимание, – форма лекарственного средства. Выбор зависит от фазы воспалительного процесса, локализации кожного поражения и возрастных особенностей дерматоза, сопровождающихся сухостью, шелушением, лихенизацией, целесообразно применять мази. Во время острых фаз – лосьоны, аэрозоли и кремы.

Чтобы снизить количество нежелательных эффектов, также важен метод нанесения топических ГКС. На сегодняшний день к основным методам нанесения относят тандем-терапию (один день наносят ГКС, на следующий день – индифферентное средство), ступенчатое нанесение (пораженные зоны лечатся поочередно) и штриховой метод (целесообразен при большой площади поражения).

Как отметил выступающий, идеальный топический ГКС должен быстро снимать воспаление, иметь высокую безопасность и быть удобным в применении на любых стадиях воспалительного процесса. Этим параметрам в полной мере отвечает негалогенизированный топический кортикостероид Локоид (гидрокортизона 17-бутират), который представлен четырьмя лекар-

ственными формами: традиционные – Локоид мазь и Локоид крем, новые – Локоид Липокрем и Локоид Крело.

Локоид Крело – уникальная эмульсия жира в воде (85% воды, 15% жира). Препарат занимает промежуточное положение между кремом и лосьоном, не содержит спирта. Локоид Крело предназначен для использования на обширных поверхностях экссудативного поражения кожи, на волосистой части головы и участках тела с обильным волосным покровом при остром воспалении, в том числе с мокнутием.

Локоид Липокрем – это эмульсия масла в воде с высоким содержанием липидов (70%), поэтому препарат обладает свойствами крема и мази. Липокрем хорошо увлажняет, смягчает и восстанавливает барьерную функцию кожи, легко наносится, не оставляет пятен, легко смывается водой. Локоид Липокрем применяется в области лица, шеи и в складках при подостром и хроническом воспалении.

В заключение профессор А.В. Сухарев подчеркнул, что наличие нескольких инновационных форм топического стероида с высоким терапевтическим индексом (препарат Локоид) позволяет эффективно лечить пациентов с различными клиническими и морфологическими проявлениями кожного процесса.

дерматовенерология

Возможности применения топических ингибиторов кальциневрина в дерматологии

Как отметил профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ), д.м.н. Константин Николаевич МОНАХОВ, хронические кожные заболевания, зачастую являющиеся болезнями наследственной предрасположенности, имеющие, как псориаз,

экзема, атопический дерматит, иммуноопосредованный механизм развития, в большинстве своем неизлечимы и требуют длительной терапии.

Значительный прорыв в лечении кожных болезней совершен благодаря применению топических ГКС. Однако их длительное использование может быть сопряжено с нежелательными местными и системными эффек-



Профессор
К.Н. Монахов



тами. К сожалению, зачастую больные испытывают опасение в отношении потенциальных побочных эффектов ГКС, что снижает приверженность лечению. По мнению докладчика, полностью исключить топические ГКС из схем лечения невозможно, да и не нужно. Доказано, что можно уменьшить в два раза потребность в местных ГКС, если использовать средства базового ухода. Снижению кортикостероидной нагрузки также способствует метод нисходящей терапии либо метод интермиттирующей терапии. Тем не менее необходим эффективный, безопасный и простой в применении препарат для наружного использования, способный составить конкуренцию топическим ГКС.

С этой точки зрения особый интерес представляет препарат из группы ингибиторов кальциневрина такролимус (Протопик), который изначально создавался для длительной поддерживающей терапии атопического дерматита. В отличие от кортикостероидов, которые действуют на все клетки кожи, такролимус воздействует только на антигенпрезентирующие. Он ингибирует активацию и пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов за счет соединения с клеточными рецепторами. Образующийся при этом комплекс ингибирует кальциневрин-фосфатазу, что препятствует образованию и высвобождению провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 2, 3, 4, 5, фактора

некроза опухоли альфа, интерферона-гамма). Кроме того, под влиянием такролимуса происходит ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов, снижение экспрессии высокоаффинного поверхностного рецептора для иммуноглобулина Е на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентирования антигена Т-лимфоцитами. Таким образом, такролимус обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью.

Положительные свойства мази такролимуса были оценены в международных клинических исследованиях с участием взрослых (0,1%) и детей от двух лет (0,03%). Применение мази такролимуса два раза в неделю показало хороший клинический эффект у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым течением атопического дерматита. На сегодняшний день данный препарат является единственным топическим средством, для которого Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency – EMEA) официально одобрено применение по указанной схеме в течение 12 месяцев и более.

Установлено, что при сопоставимой эффективности преимуществом мази такролимуса (Протопика) является отсутствие побочных эффектов, характерных для кортикостероидов. Протопик не только не вызывает атрофию кожи, но и восстанавливает синтез коллагена, эпидермальный барьер. Протопик отличает хороший профиль безопасности. В настоящее время доказано отсутствие ассоциативной связи между применением топических ингибиторов кальциневрина и повышением риска развития злокачественных заболеваний у больных атопическим дерматитом.

«Перспективы у местных ингибиторов кальциневрина просто колоссальные, и в ряде стран, например в Германии, расширены

показания к их применению, в частности в отношении лечения псориаза», – уточнил профессор К.Н. Монахов. Многочисленные исследования показали максимальную эффективность 0,1%-ной мази такролимуса при лечении интертригинозного и лицевого псориаза. Получены положительные результаты лечения больных с генерализованной формой пустулезного псориаза, рефрактерного к терапии стероидами.

Ингибиторы кальциневрина включены в Национальные клинические рекомендации 2013 г. для лечения себорейного дерматита. Основанием стали результаты рандомизированных исследований, продемонстрировавшие, что 0,1%-ная мазь такролимуса является эффективным, хорошо переносимым препаратом для лечения себорейного дерматита лица умеренного или тяжелого течения.

Изучался также эффект ингибиторов кальциневрина в составе комплексного лечения витилиго. Считается, что применение препаратов данной группы может способствовать репигментации кожи. Такролимус рассматривается как альтернатива топическим ГКС в терапии красной волчанки, так как обладает противовоспалительным, иммуносупрессивным действием и не вызывает атрофии кожи.

В зарубежной литературе есть данные об успешном применении топических ингибиторов кальциневрина в терапии вульгарной пузырчатки, склероатрофического лишая, липоидного некробиоза. «Мы имеем собственный успешный опыт использования Протопика в терапии не только тяжелого атопического дерматита, но и экземы, витилиго, склероатрофического лишая, липоидного некробиоза. Он подтверждает наличие у препарата широких возможностей в отношении иммунозависимых дерматозов», – подвел итог выступления профессор К.Н. Монахов.

Протопик изначально создавался для длительной поддерживающей терапии атопического дерматита.

В отличие от кортикостероидов, которые действуют на все клетки кожи, такролимус воздействует только на антигенпрезентирующие

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ

При атопическом дерматите среднетяжелого и тяжелого течения²
у взрослых и у детей с 2 лет.*

- Быстрое¹ устранение острых симптомов заболевания²
- Длительный контроль атопического дерматита^{3,4}

Предупреждение обострений и увеличение длительности ремиссии
у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями^{2,4}

* У детей и подростков от 2 до 16 лет следует применять мазь Протопик® 0,03%

1. Корунская И.М., Невозинская З.А., Мельниченко О.О., ж-л Клиническая Дерматология и Венерология 2011; №5, с.86-91.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® ЛСР-001885/10-120310
3. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F. et al. Allergy 2008; 63:742-750
4. Thaci D, Reitamo S, Ensenat M.A. et al. Br J Dermatol 2008; 159:1348-1356

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Протопик® мазь для наружного применения 0,03% и 0,1%. Международное непатентованное название: Такролимус (Tacrolimus). **Лекарственная форма:** мазь для наружного применения. **Описание:** Мазь однородной консистенции от белого до слегка желтоватого цвета. **Состав:** в 100 г мази содержится 0,03 г (0,03%) такролимуса (в виде такролимуса моногидрата); *вспомогательные вещества:* парафин белый, метил 77,47/77,40 г, парафин жидкий 11,00/11,00 г, пропиленкарбонат 5,00/5,00, воск пчелиный белый 3,50/3,50 г, парафин твердый 3,00/3,00 г. **Фармакологическая группа:** противовоспалительное средство для местного применения. **Код АТХ: D11AA01. Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Такролимус относится к группе ингибиторов кальциневрина. Он связывается со специфическим цитоплазматическим белком иммунофилином (FKBP12), который является цитозольным рецептором для кальциневрина (FK506). В результате этого формируется комплекс, включающий такролимус, FKBP12, кальций, кальмодулин и кальциневрин, что приводит к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина. Это делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов (ИЛ-2 и интерферон-гамма). Кроме того, такролимус ингибирует транскрипцию генов, кодирующих продукцию таких цитокинов, как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальной колонизирующей фактор (GM-CSF) и фактор некроза опухоли (TNF- α), которые принимают участие в начальных этапах активации Т-лимфоцитов. Помимо этого, под влиянием такролимуса происходит ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а также снижение экспрессии Fc ϵ RI (высокоаффинный поверхностный рецептор для иммуноглобулина E) на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентированию антигена Т-лимфоцитами. Мазь такролимуса не влияет на синтез коллагена и, таким образом, не вызывает атрофию кожи. **Фармакокинетика. Абсорбция.** Всасывание такролимуса в системный кровоток при местном применении является минимальным. У большинства пациентов с атопическим дерматитом (у взрослых и детей) как при однократном нанесении, так и при многократном применении 0,03 и 0,1% мази такролимуса концентрация его в плазме крови составляла $< 1,0$ нг/мл. Системная абсорбция зависит от площади поражения и уменьшается по мере исчезновения клинических проявлений атопического дерматита. Кумуляции препарата при длительном применении (до 1 года) у детей и взрослых не отмечалась. **Распределение в организме.** В связи с тем, что системная абсорбция мази такролимуса низкая, высокая способность связываться с белками плазмы (более 98,8%) рассматривается как клинически незначимая. **Исследования.** Такролимус не метаболизируется в коже. При попадании в системный кровоток такролимус в значительной степени метаболизируется в печени посредством CYP3A4. **Высвобождение.** При многократном местном применении мази такролимуса период полувыведения составляет 75 ч у взрослых и 65 ч у детей. **Показания к применению.** Мазь Протопик применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и детей от 2 до 16 лет для лечения атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа на традиционную терапию иными наружными средствами (в т.ч. глюкокортикостероидами) или наличия противопоказаний к таковым. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к такролимусу, к вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с серьезными нарушениями эпидермального барьера, в частности, синдромом Нетертона, ламеллярным ихтиозом или проявлениями реакции «трансплантат против хозяина», а также при генерализованной эритродермии в связи с риском увеличения системной абсорбции такролимуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет, в дозировке 0,03% — у детей младше 2 лет. **Способ применения и дозы.** Протопик® применяется в виде ежедневных длительных курсов, особенно у детей. **Способ применения и дозы.** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо, шею, область подмышек. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей.** У детей старше 2 лет препарат наносят 2 раза в день. Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® два раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до одного раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше.** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® два раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения до 1 мази или перейти на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мази Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата, либо использовать меньшую дозировку — 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше).** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. Обычно улучшение наблюдается в течение одной недели с момента начала терапии. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение первой недели лечения, или признаки улучшения не наблюдаются в течение двух недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения атопического дерматита. **Профилактика обострений.** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодических повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений атопического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение двух недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения атопического дерматита у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия мазью Протопик®. Целесообразность назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предыдущего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более 6 недель. При поддерживающей терапии мазью Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострении. Промежуток времени между нанесением препарата должен составлять не менее 2-3 дней. У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1% мазь Протопик® у детей (2 года и старше) — 0,03% мазь Протопик®. При появлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»). Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо

оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуд, покраснение, боль, парестезии и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или незначительно и проходят в течение первой недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. По частоте встречаемости нежелательные реакции делятся на очень частые ($> 1/10$), частые ($> 1/100$, $< 1/10$) и редкие ($> 1/1000$, $< 1/100$). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания значимости. **Очень частые/частые местные реакции.** Очень частые: жжение и зуд в месте применения. Частые: ощущение тепла, покраснение, сыпь, раздражение, сыпь в месте применения. С неизвестной частотой: отек в месте применения. **Иногда/редко/очень редко.** Частые: местные кожные инфекции вне зависимости от этиологии. В частности (но не ограничиваясь перечисленными), это герпетическая экзема Капоши, фолликулит, инфекция, вызванная вирусом Herpes simplex, другие инфекции, вызванные вирусами семейства Herpesviridae. **Кожа и подкожная клетчатка.** Частые: фолликулит, зуд. Нечастые: акне. **Дыхательная система.** Частые: парестезии, гиперестезия. **Нервно-мышечная система.** Частые: непереносимость алкоголя (гиперемия лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). За весь период наблюдения препарата были зарегистрированы единичные случаи розacea, малигнизации (кожные и другие виды лимфом, рак кожи). **Передозировка.** При местном применении случаев передозировки не отмечалось. При попадании внутрь необходимо предпринять общепринятые меры, которые включают контроль жизненно важных функций организма и наблюдение за общим состоянием. Стимуляция рвоты или промывание желудка не рекомендуются. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция такролимуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 (в том числе эритромицином, клотримазолом, дилтиаземом) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако, из-за потенциального риска снижения эффективности, вакцинацию необходимо провести до начала применения мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины, этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. **Применение у детей.** Было проведено исследование по изучению взаимодействия с конъюгированной вакциной против Neisseria meningitidis серотипа C, в котором приняли участие дети в возрасте от 2 до 11 лет. Результаты этого исследования свидетельствуют, что одновременное применение такролимуса не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, формирование иммунной памяти, а также гуморальный и клеточный иммунный ответ. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами не изучалась. **Особые указания.** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение сауны, термическую обработку и/или А в И А в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения очагов поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® для лечения очагов поражения атопического дерматита не оценивались. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период применения мази. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии признаков острой инфекционной мононуклеоза необходимо прекратить применение мази Протопик®. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (в случаях случайного попадания мази необходимо тщательно удалить и/или промыть водой). Не рекомендуется наносить мазь Протопик® на поврежденную кожу. В случае попадания мази Протопик® в глаза необходимо промыть глаза обильным количеством воды. Влияние на их находящуюся на стадии развития иммунную систему, было продемонстрировано, что лечение мазью такролимуса 0,03% на фоне вакцинации конъюгированной вакциной против Neisseria meningitidis серотипа C не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, индукцию Т-клеточного иммунного ответа и формирование иммунной памяти. **Влияние на способность управлять автомобилем и работать со сложной техникой.** Исследования по влиянию мази на способность управлять автомобилем и на быстроту реакции при работе со сложной техникой, требующей повышенного внимания, не проводились. Мазь Протопик® применяется местно и нет оснований полагать, что она может оказывать влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. **Форма выпуска.** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1%. По 10, 30 или 60 грамм мази для наружного применения в пластиковые тюбики. По 1 тюбик вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять препарат после окончания даты срока годности, указанного на упаковке! **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Владелец Регистрационного удостоверения: Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды. Силвиусверг 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды. **Произведено** Астеллас Фарма Тек Ко, Лтд, Япония. **Упаковка и выпускной контроль.** Астеллас Ирланд Ко.Лтд., Ирландия Оксфорд Керри, Ирландия. **Претензии по качеству принадлежат Представительству компании в Москве.** Адрес Представительства компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды): 109147 Москва, Марксистская ул. 16, «Мосаларк Плаза-1» бизнес-центр, телефон: (495) 737 07 55; факс: (495) 737 07 67

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



Профессор
Е.В. Соколовский

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и урогенитальные инфекции представляют серьезную медико-социальную проблему в силу их широкой распространенности, бессимптомности течения большинства из них, а также ошибок в диагностике и лечении. Согласно анализу медицинской документации, представленному заведующим кафедрой дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ, д.м.н., профессором Евгением Владиславовичем СОКОЛОВСКИМ, дефекты медицинской помощи на этапе диагностики заключаются прежде всего в нарушении алгоритма обследования пациента, а на этапе лечения – в многократном превышении доз антибактериальных препаратов. Так, при неосложненной хламидийной инфекции пациенты в 44% случаев получили два курса антибактериальной терапии, в 35% случаев – три. При лечении урогенитального кандидоза 61% больных применяли системную терапию, 33% – комбинированное лечение. При этом злоупотребление иммуноотропными препаратами отмечено при всех нозологиях.

«Специалисты должны хорошо знать современные клинические протоколы по ведению пациентов с ИППП и урогенитальными инфекциями, основанные на отечественных клинических рекомендациях 2012 г., которые

Современные рекомендации по лечению инфекций, передаваемых половым путем, и урогенитальных инфекций

достаточно хорошо структурированы», – подчеркнул профессор Е.В. Соколовский. Выбор препаратов необходимо осуществлять с учетом анамнестических данных. Показанием к проведению лечения служит выделение абсолютного патогена. Принципиально важный момент – лечение беременных с хламидийной инфекцией осуществляется антибактериальными препаратами на любом сроке беременности (учитывается их влияние на плод), при этом с позиции доказательной медицины проведение дополнительной терапии (системной энзимотерапии, иммуномодулирующей, местной антисептической терапии) не рекомендуется.

Для диагностики хламидиоза рекомендованы молекулярно-биологические методы исследования, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Chlamydia trachomatis*. Поскольку *C. trachomatis* считается облигатным патогеном, сам факт обнаружения микроорганизма либо у пациента, либо у его полового партнера является показанием к лечению обоих партнеров. Его цели – эрадикация *C. trachomatis*, клиническое выздоровление, предотвращение развития осложнений и предупреждение инфицирования других лиц.

Длительность курса терапии хламидийной инфекции зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований. При неосложненной форме курс терапии составляет семь дней.

Схема лечения хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы (препараты нозологической группы А56.0), аноректальной области (А56.3), хламидийного фарингита (А56.4), хламидийного конъюнктивита (А74.0) следующая:

1) препарат выбора:

- доксициклина моногидрат 100 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней;
- джозамицин 500 мг внутрь три раза в сутки в течение семи дней;
- азитромицин 1 г внутрь однократно;

2) альтернативный препарат – офлоксацин 400 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней.

Курс терапии осложненной формы хламидийной инфекции может варьировать от 14 до 21 дня и включает только два препарата – доксициклина моногидрат и джозамицин.

Схема лечения хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов (А56.1 и 56.8):

1) препарат выбора:

- доксициклина моногидрат 100 мг внутрь два раза в сутки в течение 14–21 дня;
- джозамицин 500 мг внутрь три раза в сутки в течение 14–21 дня;

2) альтернативный препарат – офлоксацин 400 мг внутрь два раза в сутки в течение 14–21 дня.

«На сегодняшний день не надо доказывать, что мы можем пользоваться джозамицином при беременности. Многочисленные исследования показали, что джозамицин не обладает тератогенным эффектом. Вследствие высокой безопасности джозамицин (Вильпрафен) был включен в российские и зарубежные рекомендации для применения в период беременности и лактации», – пояснил профессор Е.В. Соколовский.

В последние годы врачи-венерологи все чаще отмечают недостаточную эффективность азитромицина. Так, метаанализ российских авторов показал, что при хламидийном уретрите у мужчин доксициклин (0,1 г два раза в сутки в течение семи дней) достоверно превосходит азитромицин (1 г однократно) по микробиологи-



Сателлитный симпозиум компании Astellas

ческой эффективности (ОШ 0,15 при 95% ДИ 0,04–0,69, $p = 0,009$)¹. Объясняется это тем, что чувствительность *S. trachomatis* к антибиотикам при нормоксии и гипоксии различна. В условиях воспаления и гипоксии активность азитромицина снижается, а активность доксициклина повышается².

Американские коллеги F.Y. Kong и соавт. (2014) выполнили метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований, в которых азитромицин или доксициклин применялись в стандартных режимах для лечения урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин и женщин³. Установлено, что микробиологическая эффективность доксициклина превышает активность азитромицина на 2,6% при анализе смешанной популяции (95% ДИ 0,5–4,7). У мужчин с клинически выраженным урогенитальным хламидиозом различия были более значимы и составили 7,4% (95% ДИ 2,0–12,9) в пользу доксициклина.

Кроме того, препарат для лечения ИППП и урогенитальных инфекций должен обладать способностью преодолевать механизмы резистентности. Как показывают исследования, низкую резистентность продемонстрировал джозамицин по сравнению с азитромицином и эритромицином – восьмикратный прирост

минимальной подавляющей концентрации против 16-кратного⁴. Далее докладчик рассказал о стандартах диагностики и терапии заболеваний, вызываемых генитальными микоплазмами. К основным клиническим показаниям для обследования на *Mycoplasma genitalium* относятся клинические и/или лабораторные признаки уретрита/цервицита, предгравидарное обследование половых партнеров, предстоящие инвазивные манипуляции на органах малого таза, перинатальные потери и бесплодие в анамнезе, беременность, обследование по контакту, сексуальное насилие в период до 60 дней. Показанием к проведению лечения является идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов исследования у пациента либо его полового партнера.

К сожалению, для *M. genitalium* также характерно развитие резистентности к макролидам, в частности азитромицину⁵. Свой вклад в снижение эффективности азитромицина вносит увеличение содержания мутантных штаммов *M. genitalium* – селекция мутантов в присутствии препарата в 55% случаев становится причиной его неэффективности⁶.

В то же время джозамицин на сегодняшний день является универсальным препаратом, кото-

рый эффективен и при моноинфекции, и при урогенитальных инфекциях смешанной этиологии^{7–9}. Поэтому схемы лечения патологий, спровоцированных *M. genitalium*, не включают азитромицин и аналогичны схемам лечения осложненных форм хламидийной инфекции, с той лишь разницей, что курс терапии составляет 10 дней.

Беременным назначают только джозамицин в дозе 500 мг внутрь три раза в сутки в течение 10 дней, детям с массой тела менее 45 кг – 50 мг/кг массы тела в три приема в течение 10 дней.

Ureaplasma и *Mycoplasma hominis* считаются условно патогенными микроорганизмами, проявление патогенных свойств которых происходит при определенных условиях. Они способствуют развитию уретрита (*U. urealyticum*), а также цервицита, цистита, воспалительных заболеваний органов малого таза и послеродовых, послеабортных осложнений. Показаниями к обследованию на *Ureaplasma* spp. и *M. hominis* служат, во-первых, наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в урогенитальном тракте при отсутствии истинно патогенных микроорганизмов, во-вторых, бесплодие, невынашивание беременности и перинатальные потери в анамнезе, а также донорство спермы.

¹ Рафальский В.В., Королев С.А. Сравнение эффективности доксициклина и азитромицина при хламидийном уретрите у мужчин: метаанализ рандомизированных исследований // Consilium Medicum. 2008. № 4. С. 89–93.

² Shima K., Szaszak M., Solbach W. et al. Impact of a low-oxygen environment on the efficacy of antimicrobials against intracellular Chlamydia trachomatis // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. Vol. 55. № 5. P. 2319–2324.

³ Kong F.Y., Tabrizi S.N., Law M. et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 59. № 2. P. 193–205.

⁴ Zhu H., Wang H.P., Jiang Y. et al. Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in Chlamydia trachomatis strains selected in vitro by macrolide passage // Andrologia. 2010. Vol. 42. № 4. P. 274–280.

⁵ Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al. Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 12. P. 1546–1553.

⁶ Bissessor M., Fairley C.K., Chen M.Y. et al. The contribution of macrolide resistance mutations to failure of azithromycin treatment in mycoplasma genitalium infection // Sex. Transm. Infect. 2013. Vol. 89. Suppl. 1. A 117.

⁷ Bebear C.M., Renaudin H., Bryskier A., Bebear C. Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 7. P. 1980–1982.

⁸ Гуцин А.Е., Бурцев О.А., Рыжих П.Г. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной Mycoplasma genitalium, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 4. С. 58–63.

⁹ Лысенко О.В., Кузнеценкова Т.В., Изликов В.А., Дерябина В.П. Распространенность воспалительных заболеваний мочеполювых органов, ассоциированных с генитальными микоплазмами. Эффективность лечения // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 2. С. 83–88.

дерматовенерология



Для верификации диагноза проводят лабораторные исследования с помощью культурального или молекулярно-биологических методов. Обязательным также является микроскопическое исследование клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала. Показанием к проведению лечения считается наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители, например *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Половые партнеры лиц, инфицированных *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовых органов.

Согласно зарубежным и российским данным, самую высокую чувствительность *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Ureaplasma* spp. сохраняли к джозамицину и доксициклину моногидрату¹⁰⁻¹⁴. Именно поэтому данные препараты внесены в стандарты по ведению пациентов с заболеваниями, вызванными генитальными микоплазмами.

Схема лечения заболеваний, вызываемых *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp.:

- доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь два раза в сутки в течение 10 дней;
- джозамицин по 500 мг внутрь три раза в сутки в течение 10 дней.

Беременным назначают джозамицин в дозе 500 мг внутрь три раза в сутки в течение 10 дней, детям

с массой тела менее 45 кг – джозамицин в дозе 50 мг/кг массы тела в три приема в сутки.

Профессор Е.В. Соколовский отметил, что сегодня *U. urealyticum* рассматривается как один из потенциальных возбудителей хронического простатита. В этой связи интересны результаты исследования по оценке чувствительности выявленных возбудителей к антибактериальным препаратам у более одной тысячи бесплодных мужчин: джозамицин и доксицик-

лина моногидрат продемонстрировали наибольшую активность в отношении *U. urealyticum*¹⁵.

Таким образом, лечение больных с верифицированной урогенитальной микоплазменной и хламидийной инфекцией должно основываться на современных стандартах оказания медицинской помощи, предполагающих использование эффективных и безопасных препаратов, каковыми являются джозамицин и доксициклина моногидрат.

Заключение

Местное лечение – важная составляющая комплексной терапии дерматологических болезней. Получить хороший эффект можно лишь при грамотном выборе препарата.

Наличие нескольких инновационных форм топического стероида Локоид (кремо, липокрем, крем, мазь) с высоким терапевтическим индексом позволяет эффективно лечить пациентов с разными клиническими и морфологическими проявлениями кожного процесса. Эффективной и безопасной альтернативой топическим ГКС, особенно для пациентов со стероидофобией или с резистентностью к стероидной терапии, считается Протопик. Протопик в виде мази (0,1%-ной для взрослых и 0,03%-ной для детей с двух лет) может длительно (12 месяцев и более) применяться у пациентов с атопическим дерматитом, псориазом, особенно в области лица и шеи, себорейным

дерматитом. Получены также данные о его положительном эффекте при комплексном лечении красной волчанки, витилиго, склероатрофического лишая, липоидного некробиоза.

Алгоритмы ведения больных ИППП и урогенитальными инфекциями предусматривают антибактериальную терапию. Согласно современным российским стандартам и клиническим рекомендациям препаратами выбора для лечения неосложненных и осложненных форм хламидийной инфекции, а также микоплазменной и уреоплазменной инфекций считаются доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб) и джозамицин (Вильпрафен). Джозамицин (Вильпрафен) является единственным антибиотиком, рекомендованным для лечения беременных с урогенитальной микоплазменной или хламидийной инфекцией и детей с массой тела менее 45 кг. ●

¹⁰ Krausse R., Schubert S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. isolated in Germany over 20 years // Clin. Microbiol. Infect. 2010. Vol. 16. № 11. P. 1649–1655.

¹¹ Hunjak B., Sabol I., Vojnović G. et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in women of reproductive age // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Vol. 289. № 2. P. 407–412.

¹² Тищенко А.Л., Умеренков М.Г. Терапия смешанной урогенитальной инфекции Вильпрафеном (джозамицином) // Вестник дерматологии и венерологии. 2001. № 4. С. 41–45.

¹³ Карамова А.Э., Поляков А.В., Хамаганова И.В. Антибактериальная терапия урогенитальных микоплазменных инфекций. Сравнительное исследование эффективности Вильпрафена и доксициклина // Вестник дерматологии и венерологии. 2003. № 6. С. 41–43.

¹⁴ Skerk V., Mareković I., Markovinović L. et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum* // Chemotherapy. 2006. Vol. 52. № 1. P. 9–11.

¹⁵ Lin H.P., Lu H.X. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2007. Vol. 13. № 7. P. 628–631.