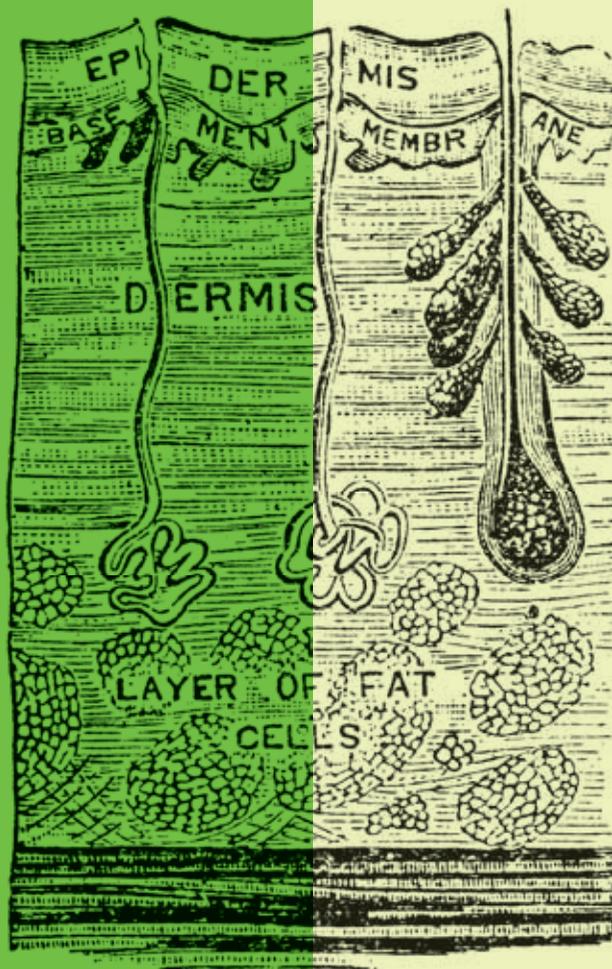


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **11** ТОМ 15
2019ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ №1

Роль комбинированных топических средств в повышении эффективности и безопасности терапии акне

16

Рекомендации по выбору антигистаминного средства в зависимости от вида аллергодерматоза

24

Дупилумаб – первый биологический препарат для таргетного лечения atopического дерматита

36



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ПРОЙДЕТ 22–24 МАЯ В МОСКВЕ



В столице в мае вновь пройдет ежегодный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. 15-й Международный конгресс – это возможность объединить усилия врачей, экспертов и ученых из разных стран и обменяться актуальной медицинской информацией в области аллергологии и иммунологии.

С 22 по 24 мая в отеле «Рэдиссон Славянская» пройдет 15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. Ведущие зарубежные и российские эксперты будут обсуждать актуальные вопросы аллергологии, иммунологии, оториноларингологии, дерматологии, вакцинопрофилактики и многое другое. Участники конгресса узнают о самых современных научных достижениях, новых тенденциях, технологиях и препаратах, применяемых в повседневной практике для улучшения диагностики, лечения и профилактики не только иммунологических или аллергологических заболеваний, но и любых иммунозависимых болезней.

Даты проведения конгресса: 22–24 мая 2019 г.

Место: Москва, площадь Европы, д. 2, отель «Рэдиссон Славянская»

Концепция мероприятия: международная встреча специалистов современной аллергологии и иммунологии

Участие в конгрессе бесплатное, но необходима предварительная регистрация. Также участники могут приобрести **материалы конгресса с презентациями** за 3000 рублей

Участников конгресса ожидают:



семинары



симпозиумы



круглые столы



Узнать подробности о 15-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и зарегистрироваться можно на сайте raaci.ru

Отсканируйте **QR-код**, чтобы перейти на портал



Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 11.
Дерматовенерология
и дерматокосметология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Дерматовенерология и дерматокосметология»
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Дерматовенерология и дерматокосметология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),
д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 11.
Dermatovenereology
and Dermatocosmetology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Dermatovenereology and Dermatocosmetology'
I.M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Dermatovenereology and Dermatocosmetology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*),
MD, PhD (Moscow)
Fait T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, И.А. БОРИСОВ,
Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.В. КАЛИНИН,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, I.A. BORISOV,
Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA, A.V. KALININ,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 15 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

А.Б. ЯКОВЛЕВ
Системная терапия микозов волосистых участков кожи:
возможности адъювантных препаратов 6

О.А. ГОЛАНОВА, А.Б. ЯКОВЛЕВ
Совершенствование терапевтических подходов
при экссудативных микозах стоп 12

Клиническая эффективность

Ю.С. КОВАЛЕВА, О.А. КОКИНА, Т.П. ПЕТРЕНКО
Комбинированная топическая терапия акне:
вопросы эффективности и безопасности 16

Лекции для врачей

Е.С. СНАРСКАЯ, Е.М. АНПИЛОГОВА, Я.Н. МЕДВЕДЕВА
Антигистаминные препараты: что известно о них сегодня 24

Медицинский форум

Как повысить приверженность долгосрочной терапии
системным изотретиноином 30

Таргетная терапия пациентов с тяжелым атопическим
дерматитом – первый научный прорыв за последние 26 лет 36

Вопросы установления нетрудоспособности и проведения
медико-социальной экспертизы у пациентов с псориазом 46

Contents

Clinical Studies

A.B. YAKOVLEV
Systemic Therapy of the Hairy Skin:
Possible Adjuvant Drugs

O.A. GOLANOVA, A.B. YAKOVLEV
Improvement of Therapeutic Approaches
in Exudative Feet Mycoses

Clinical Efficacy

Yu.S. KOVALEVA, O.A. KOKINA, T.P. PETRENKO
Combined Topical Acne Therapy:
Questions of Efficacy and Safety

Clinical Lectures

E.S. SNARSKAYA, E.M. ANPILOGOVA, Ya.N. MEDVEDEVA
Antihistamines: What is Known of Them Today

Medical Forum

How to Increase Adherence to Long-Term Systemic
Isotretinoin Therapy

Targeted Therapy for Patients with Severe Atopic Dermatitis –
the First Scientific Breakthrough for the Last 26 Years

Issues of Disability Testing and Medical and Social Examination
Conducting in Patients with Psoriasis

11-13 СЕНТЯБРЯ 2019

МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

5 ЛЕТ ЕДИНСТВА ЛАБОРАТОРНОГО СООБЩЕСТВА РОССИИ

- **9000 СЛУШАТЕЛЕЙ**
- **450 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
- **160 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного оборудования и расходных материалов
- **120 МЕРОПРИЯТИЙ** – научные секции, панельные дискуссии, круглые столы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, интерактивные семинары, менторские сессии

ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ

- Ключевые вызовы и направления развития системы здравоохранения России

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- Персонализированная медицина
- Клиническая хромато-масс-спектрометрия
- Молекулярная диагностика
- Клиническая цитология
- Клиническая гемостазиология
- Форум по обращению медицинских изделий
- Экономика и организация лабораторной службы

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

- По онкологии, кардиологии, эндокринологии, инфекционным заболеваниям и другим дисциплинам

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Лабораторная диагностика нарушения функций ЦНС
- Проблемы метаболического синдрома
- Лабораторная диагностика в педиатрии



V МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- Постерная зона
- Галерея art lab – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- Фотовыставка «Лабораторный город и его жители»
- Музыка и искусство



СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- День СНГ
- Премия в области лабораторной медицины им. В.В. Миньшикова



Реклама

ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru





Центральная
государственная
медицинская
академия
Управления
делами
Президента РФ

Системная терапия микозов волосистых участков кожи: возможности адъювантных препаратов

А.Б. Яковлев, к.м.н.

Адрес для переписки: Алексей Борисович Яковлев, ale64080530@yandex.ru

Для цитирования: Яковлев А.Б. Системная терапия микозов волосистых участков кожи: возможности адъювантных препаратов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 11. С. 6–10.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-11-6-10

Гризеофульвин остается препаратом выбора при микроспории волосистых участков кожи у детей от шести до 18 лет. Однако такое лечение приводит к снижению биодоступности витаминов группы В и иммуносупрессии. Применяемые в качестве адъювантной терапии стандартные поливитаминные комплексы оказались менее эффективными, чем пробиотик-поливитаминные комплексы. В частности, последние ассоциировались с более ранней негативацией свечения волос в лучах лампы Вуда.

Ключевые слова: дерматомицеты, гризеофульвин, пробиотики, биодоступность витаминов

Считается, что наиболее часто микроспорией страдают дети от шести до 14 лет, однако патология нередко встречается и у детей до года. У пациентов старше 15 лет доля поражения волосистой части головы снижается, но увеличивается процент поражения других волосистых зон. Речь, в частности, идет о пограничной зоне роста волос – зоне офиказа, зонах подбородка и лобка [1]. Системная терапия микозов волосистых участков кожи – одно из обязательных условий эффективности лечения, основной целью которого является быстрое и надежное купирование инфекционного процесса. Подавление размножения патогенного гриба и его своевременная элиминация позволяют избежать необратимых поражений аппарата волоса и восстановить его к моменту полного излечения [1, 3]. При микроспо-

рии продолжительность системной терапии обычно составляет шесть – восемь недель, при трихофитии – четыре – шесть (без учета времени на определение излеченности) [3–5].

На сегодняшний день для системной терапии микозов волосистой части головы показаны четыре основных вещества (молекулы). Первые два – ксенобиотики, искусственно синтезированные вещества. К таковым относятся флуконазол и итраконазол – соединения группы имидазола [3, 4, 6]. Два вторых представляют собой природные соединения, либо соединения, используемые в неизменном виде (гризеофульвин), либо соединения, имеющие природные аналоги (тербинафин) [4]. Гризеофульвин – вещество, синтезируемое грибом *Penicillium griseofulvum* (*P. nigricans*). Гризеофульвин относится к группе гризанов. Его

молекула имеет определенное сходство с молекулой пенициллина [3, 7]. Вещество было обнаружено в культуре гриба в 1938 г., однако только 20 лет назад начато его применение в медицинских целях.

Гризеофульвин является фунгистатиком. Его активность проявляется только в отношении дерматомицетов (дерматофитов).

Механизм действия указанного препарата связан с нарушением синтеза нуклеиновых кислот. Проникая в ядро клетки через микротубулярные структуры, гризеофульвин связывается с белками внутри ядерных канальцев и вызывает нарушение их проводящих функций. В результате нарушения транспорта различных метаболитов прекращается рост гриба и спорообразование, митоз останавливается на стадии метафазы, образуются многоядерные клетки. Изменения в клеточной стенке являются вторичными – в результате нарушения синтеза белка [7, 8].

Минимальная ингибирующая концентрация гризеофульвина для дерматомицетов – 0,1–0,5 мкг/мл [7, 8]. Помимо противогрибкового действия гризеофульвин обладает противовоспалительным, сосудорасширяющим и иммуносупрессивным свойствами, способен улучшать трофическую функцию периферических нервов.

Необходимо отметить, что в настоящее время область применения гризеофульвина постепенно сужается. Однако препарат по-пре-



жнему занимает свою нишу в терапии микозов волосистых участков кожи у детей и подростков.

Схема применения препарата обусловлена его фармакокинетикой: концентрация вещества медленно снижается в течение 48 часов после приема и уже через 72 часа не определяется в роговом слое. Поэтому была рекомендована трехэтапная схема терапии. На первом (основном) этапе гризеофульвин принимают в дозе 21–22 мг/кг/сут. Суточную дозу делят на три приема с равными интервалами – по восемь часов [1]. Длительность первого этапа лечения в среднем составляет две-три недели (пока не прекратится свечение волос в лучах лампы Вуда и не перестанут обнаруживаться грибы в растворе КОН). На втором этапе гризеофульвин назначают через день, при этом суточная доза не меняется. Продолжительность этого этапа – две недели. Если грибы не обнаруживают при микроскопическом исследовании, пациента переводят на прием гризеофульвина два раза в неделю, то есть через 48 часов, суточная доза остается прежней. Продолжительность третьего этапа, как правило, составляет две недели [3, 9].

Следует подчеркнуть, что на данный момент времени гризеофульвин используется исключительно для лечения микроспории волосистой зоны кожи. Поэтому рассматриваются терапевтические дозы из расчета 21–22 мг/кг/сут. Это расчетные дозы для микродисперсного гризеофульвина с размером частиц около 4 мкм. Использование ультрамикродисперсного гризеофульвина с размером частиц менее 4 мкм позволяет снизить суточную дозу до 15–16 мг/кг, что достигается благодаря повышению биодоступности. Как показывает практика, применение препарата в дозе 15 мг/кг/сут приводит к формированию устойчивости даже у грибов рода *Microsporium* [3, 10].

Снижение суточной дозы препарата позволяет снизить нежелательные реакции терапии, которые, как правило, носят дозозависимый характер.

Как отмечалось ранее, гризеофульвин обладает довольно выраженным иммуносупрессивным действием. На фоне его приема обостряются хронические инфекции (как правило, ЛОР-органов). Поэтому, если во время терапии гризеофульвином пациент заболевает острой респираторной вирусной инфекцией или гриппом, лечение следует прервать во избежание развития осложнений [3, 5]. Гризеофульвин также обладает нефротоксичностью, гепатотоксичностью, коканцерогенным (усиление роста уже имеющейся опухоли), эмбриотоксическим, тератогенным и фотосенсибилизирующим эффектами. Данная терапия также ассоциируется с ортостатическим коллапсом вследствие сосудорасширяющего действия, различными неврологическими нарушениями – от снижения скорости реакции до токсического энцефалита [7, 8].

Частота возникновения указанных нежелательных явлений не менее 15%, что не отвечает стандартам Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP) [2, 9].

Существенным побочным эффектом гризеофульвина является нарушение всасывания в кишечнике витаминов, преимущественно группы В. Этот эффект также носит дозозависимый характер. Однако степень его выраженности зависит от индивидуальных особенностей пациента – от незначительного гиповитаминоза в виде слабых проявлений хейлоза (заеды на фоне гиповитаминоза В₂) до выраженных пеллагроподобных высыпаний (гиповитаминоз РР) или неврологических нарушений (гиповитаминоз В₁). Несколько реже на фоне терапии гризеофульвином у детей встречается гиповитаминоз В₆ и В₁₂. Очевидно, что индивидуальны не только количественные показатели гиповитаминоза, но и качественные. Патологическое снижение концентрации витаминов может отмечаться как по одному веществу, так и по нескольким, доходя до пангиповитаминоза [7, 11].

Количественные и качественные показатели снижения биодоступности витаминов обусловлены активностью ряда кишечных ферментов. Активность и устойчивость ферментативных систем – наследуемые признаки. В норме врожденные нарушения ферментативной активности могут не проявляться, триггером могут стать те или иные вещества, попавшие в организм. Примером может служить фавизм – врожденное снижение активности (или количества) фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Данное состояние характеризуется возникновением токсических реакций (острая гемолитическая анемия) при приеме ацетилсалициловой кислоты, сульфаниламидных препаратов, садовых бобов. Аналогичная реакция наблюдается на фоне лечения гризеофульвином, с одной лишь разницей – нарушение может быть поливалентным [7, 12].

Каков же выход из этой ситуации? Во-первых, можно провести мониторинг концентрации витаминов в организме. Во-вторых, назначить адъювантные препараты. Последний способ является менее затратным.

Адъювантные препараты – средства, применяемые для нивелирования побочных эффектов основного лечения. При лечении микоза гризеофульвином в качестве адъювантных средств используют поливитаминные комплексы. Они позволяют компенсировать дефицит витаминов, вызванный препаратом.

Однако обычный поливитаминный комплекс не способен повлиять на состояние иммунной системы. Назначение нескольких адъювантных препаратов может привести к неоправданной полипрагмазии [8, 13].

Сказанное выше обуславливает целесообразность использования в качестве адъювантного средства препаратов, которые сочетали бы свойства поливитаминного комплекса и иммунного регулятора [14], например пробиотик-поливитаминных комплексов.



Известно, что препараты, содержащие кишечные бактерии человека, способны оказывать мощное системное иммунорегулирующее воздействие, очевидно за счет стимуляции кишечной микробиоты [11]. Все средства, нормализующие кишечную флору, можно разделить на четыре группы [14]:

- 1) пробиотики (живые микроорганизмы): жидкие (на молочной сыворотке) и сухие (лиофилизированные);
- 2) пребиотики (субстраты для поддержания жизнедеятельности нормальных микроорганизмов);
- 3) синбиотики (комбинация пре- и пробиотика);
- 4) симбиотики (сочетание различных пробиотических культур).

История применения пробиотиков в хозяйственной жизнедеятельности насчитывает не одно тысячелетие. Формирование научного подхода началось лишь со второй половины XX в.

Положительные свойства современных пробиотических препаратов обусловлены органичным сочетанием свойств указанных выше классов препаратов. Это позволяет не увеличивать до бесконечности количество микробных тел в одном грамме препарата, в то же время обеспечить оптимальное их количество – в пределах 10^7 – 10^8 КОЕ/г. Данной концентрации бактериям достаточно для создания колонии и био пленки [11]. Необходимо отметить, что механизм нарушения обмена витаминов зависит от антибактериального вещества. Так, натуральные и полусинтетические антибиотики воздействуют по типу синдрома мальабсорбции. Сульфаниламиды (полностью синтетические соединения – ксенобиотики) сами способны нарушать обмен витаминов, прежде всего фолиевой кислоты, за счет чего и обеспечивается их антибактериальное действие. Фторхинолоны нарушают синтез белка, как следствие, снижается ферментативная активность слизистой кишечника и развивается синдром наподобие мальабсорбции [14]. Гризеофульвин относится к натуральным пенициллинподобным антибиотикам [15].

По сути, пробиотик-поливитаминный комплекс – это адаптоген, позволяющий проводить последовательные и длительные курсы терапии антибактериальными препаратами без ущерба для кишечного биоценоза.

В настоящее время на российский фармацевтический рынок выведено четыре таких комплекса.

В нашем исследовании использован пробиотик-поливитаминный комплекс, содержащий пробиотические культуры *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 – 10^7 КОЕ/г каждого вида [16, 17].

Данный препарат отличается удобством применения – один раз в сутки. Этого достаточно для достижения терапевтического эффекта. Длительность курса должна составлять не менее двух-трех месяцев. Продолжительность лечения влияет на устойчивость эффекта [17].

Целью нашего исследования стало сравнение эффективности пробиотик-поливитаминного комплекса и поливитаминного комплекса.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 44 пациента с микроспорией волосистых участков кожи. Лиц мужского пола – 17, женского – 27. Возраст больных – от 11 до 18 лет. С микроспорией волосистой части головы – 32 человека, микроспорией иной локализации – 12. Поражение кожи бровей зафиксировано у шести пациентов, лобка – у трех, подбородка – у двух, век – у одного больного.

Диагноз «микроспория» подтверждали при обнаружении мицелия гриба. Для этого использовали раствор КОН.

Критерии включения в исследование:

- ✓ грибковое поражение волосистых участков кожи;
- ✓ показания к лечению гризеофульвином по стандартным схемам;
- ✓ отсутствие системных противопоказаний (в том числе аллергии на препараты пенициллинового ряда);
- ✓ отсутствие противопоказаний к приему гризеофульвина.

Критерии исключения:

- ✓ наличие показаний для проведения короткого курса терапии гризеофульвином, без соблюдения стандартной схемы (например, микроспория гладкой кожи с поражением пушковых волос);
- ✓ наличие противопоказаний к применению гризеофульвина;
- ✓ аллергия или иная непереносимость препаратов из группы пенициллинов;
- ✓ аллергия или иная непереносимость поливитаминных препаратов;
- ✓ обнаружение в очагах поражения спор грибов в отсутствие мицелия (диагноз не подтвержден).

Только у шести пациентов не фиксировалось свечение пораженных волос в лучах лампы Вуда. В четырех случаях пациенты обращались на второй – четвертый день заболевания, когда свечение отсутствует. В двух случаях свечение не отмечалось в течение всего срока наблюдения.

Посев на патогенные грибы выполнен в 26 случаях. Рост грибов обнаружен в 22: в 15 – *Microsporium canis*, в пяти – *M. audouinii*, в одном – *M. ferrugineum*, в одном – *M. gallinae*.

Строгими показаниями для выполнения посева считали отсутствие свечения волос в лучах лампы Вуда, выраженный воспалительный компонент в очагах с везикуляцией, наличие волос, обломанных на разном уровне.

В большинстве случаев очаги поражения на волосистых участках кожи были единичными.

Два и три очага поражения на волосистой части головы обнаружены у четырех пациентов (по два на каждый случай). Необходимо отметить, что большинство очагов микроспории на волосистой части головы достигали от 1 до 3 см и имели четкие границы.

При микроспории других локализаций единичные очаги выявлены в четырех случаях: в одном – в области лобка, в двух – в области подбородка и еще в одном – в области век. У восьми пациентов очаги были множественными – от двух до четырех.



Во всех случаях воспаление проявлялось в виде эритемы от розового до ярко-красного цвета (рис. 1). Мелкие (милиарные) папулезные высыпания наблюдались как в центральной, так и в периферической зоне поражения. У пяти пациентов на этих участках отмечалась везикуляция. Шелушение в большинстве случаев было не обильным, мелкопластинчатым.

В семи случаях волосы в пределах очагов поражения были обломаны над поверхностью кожи на разном уровне – от 3 до 12 мм.

Участники исследования были разделены на две группы. Первая группа (n = 20) получала в качестве адъювантного средства поливитаминный комплекс. Поливитаминный комплекс принимали по одной таблетке три раза в день. Вторая группа (n = 24) в качестве адъювантного средства использовала пробиотик-поливитаминный комплекс. Схема применения – по одной капсуле один раз в день.

Оба препарата пациенты применяли в течение всего периода системной терапии гризеофульвином. Продолжительность последней – от 33 до 58 дней.

Перед началом лечения все больные прошли обследование, включавшее общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов, общеклинический анализ мочи, биохимический анализ крови с оценкой аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы.

Терапию гризеофульвином проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2015 г. На первом этапе препарат назначали в дозе 22 мг/мг/сут (обычно три недели), на втором – в той же суточной дозе через день (две недели), на третьем этапе – в той же суточной дозе два раза в неделю (как правило, две недели). Основанием для перехода от одного этапа к другому служило отсутствие мицелия гриба в кон-

трольных исследованиях и свечения волос в очагах поражения.

Все пациенты получали одинаковую топическую терапию:

- ✓ утром – на очаги поражения 5%-ный раствор повидон-йода;
- ✓ вечером – противогрибковый крем.

При значительной везикуляции в течение первой недели вместо повидон-йода назначали фукокорцин.

Раз в неделю пациентам с микроспорией волосистой части головы сбривали волосы в очагах поражения. В случае микроспории другой локализации применяли как бритье, так и депиляцию.

В качестве основного критерия эффективности комбинированной терапии выбран период времени до негативации свечения волос в пораженных зонах (рис. 2), дополнительного, служившего основанием для очередного взятия материала на наличие грибов в очаге поражения, – отсутствие новых папуло-везикулезных высыпаний, отрастание клинически неизменных волос [18]. Важно отметить, что данный критерий является условным, так как пациенты в основном применяли цветные растворы для лечения (повидон-йод, фукокорцин).

Результаты

Клинический эффект отмечен у пациентов обеих групп. Это выразилось в уменьшении интенсивности свечения волос и шелушения в очагах поражения, а также в постепенном отрастании здоровых волос. Светящаяся часть волос была приподнята над уровнем кожи и легко удалялась при сбривании.

В первой группе время до негативации свечения в среднем составило $24,55 \pm 0,61$ дня, во второй – $22,79 \pm 0,56$ дня ($p < 0,05$).

Сроки исчезновения грибов при последующих контрольных исследованиях статистически не выверялись, так как данный показатель в значительной степени регламентирован существующими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов и другими стан-



Рис. 1. Очаг микроспории на волосистой части головы с минимальным воспалительным компонентом



Рис. 2. Интенсивное свечение пораженного участка кожи в затылочной области

дартами. Кроме того, определенная иррациональность вносилась пациентами и их родителями, не всегда четко выполняющими программу визитов к врачу.

Дополнительным преимуществом пробиотик-поливитаминного комплекса можно считать меньшую частоту относительных неудач



лечения, когда мицелий патогенных грибов обнаруживали в одном из анализов в период установления излеченности. В первой группе таких случаев было два (во время второго контрольного анализа на грибы), во второй – один (во время первого контрольного анализа на грибы). У таких пациентов системная терапия не возобновлялась, однако назначалось дополнительное наружное средство.

Вывод

Гризеофульвин остается препаратом выбора при лечении микроsporии волосистых участков кожи различной локализации у детей от шести до 18 лет. Данный препарат обладает иммуносупрессивным свойством, а также снижает биодоступность витаминов группы В. Поэтому при его назначении показаны адъювантные средства, нивелирующие отрицательное влияние

такой терапии. Стандартными адъювантными препаратами являются поливитаминовые комплексы. В настоящее время появились пробиотик-повитаминные комплексы. Они считаются более предпочтительными, так как позволяют полностью нивелировать отрицательное воздействие гризеофульвина. Как следствие, повышается эффективность патогенетического лечения. ●

Литература

1. Romano C., Gianni C., Papini M. Tinea capitis in infants less than 1 year of age // *Pediatr. Dermatol.* 2001. Vol. 18. № 6. P. 465–468.
2. Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бином-пресс, 2004.
4. Principles and Practice of Clinical Mycology / ed. C.C. Kibbler, D.W. Mackenzie, F.C. Odds. Chichester – New-York – Toronto – Singapore: J. Wiley & Sons, 1996.
5. Gupta A.K., Nolting S., de Prost Y. et al. The use of itraconazole to treat cutaneous fungal infections in children // *Dermatology.* 1999. Vol. 199. № 3. P. 248–252.
6. Möhrenschrager M., Schnopp C., Fesq H. et al. Optimizing the therapeutic approach in tinea capitis of childhood with itraconazole // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 143. № 5. P. 1011–1015.
7. Рукавишников В.М. Микозы стоп. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ЭликсКом, 2003.
8. Richardson M.D., Warnock D.W. Fungal Infection. Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford, 1997.
9. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы. Руководство для врачей. СПб.: СПбМАПО, 2006.
10. White T.C., Marr K.A., Bowden R.A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance // *Clin. Microbiol. Rev.* 1998. Vol. 11. № 2. P. 382–402.
11. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А. Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов // www.gastroportal.ru/php/content.php?id=1344.
12. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
13. Chen X., Jiang X., Yang M. et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children: an abridged Cochrane Review // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 76. № 2. P. 368–374.
14. Pérez C. Probiotics for the treating acute diarrhea and preventing antibiotic-associated diarrhea in children // *Nutr. Hosp.* 2015. Vol. 31. Suppl. 1. P. 64–67.
15. Shemer A., Grunwald M.H., Gupta A.K. et al. Griseofulvin and fluconazole reduce transmission of tinea capitis in schoolchildren // *Pediatr. Dermatol.* 2015. Vol. 32. № 5. P. 696–700.
16. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга 2 / под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой М.: БИНОМ, 2010.
17. Инструкция по медицинскому применению Биона 3 // instrukciya-otzyvy.ru/962-bion-3-po-primeniyu-analogi-tabletki-vitaminov-zhevatelnye-kid-aktivnyy-sostav.html.
18. Elghblawi E. Tinea capitis in children and trichoscopic criteria // *Int. J. Trichology.* 2017. Vol. 9. № 2. P. 47–49.

Systemic Therapy of the Hairy Skin: Possible Adjuvant Drugs

A.B. Yakovlev, PhD

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation

Contact person: Aleksey Borisovich Yakovlev, ale64080530@yandex.ru

Griseofulvin remains the drug of choice for microsporosis of the scalp in children from 6 to 18 years. However, this treatment leads to the reduction of the bioavailability of B vitamins and immunosuppression. Standard multivitamin complexes used as adjuvant therapy were less effective than probiotic-multivitamin complexes. In particular, the latter were associated with an earlier negation of the hair luminescence in the rays of the Wood's lamp.

Key words: dermatomycetes, griseofulvin, probiotics, bioavailability of vitamins



Национальный конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны

Уважаемые коллеги!

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет проводит **с 29 по 31 мая 2019 года** Третий национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», который пройдет в Санкт-Петербурге на базе старейшего в мире вуза, специализирующегося на подготовке врачей-педиатров.

Ежегодно в конгрессе участвуют более 2000 врачей из более чем 15 стран и более 80 городов России. В рамках конгресса проводятся пленарные, секционные заседания по всем направлениям педиатрии, круглые столы и мастер-классы, более 200 научных докладов и лекций.

Мероприятие призвано объединить на одной информационно-коммуникационной площадке представителей органов государственной власти, образовательных, научных и медицинских организаций России, малого, среднего и крупного бизнеса, молодых ученых, ведущих российских и зарубежных экспертов в области медицины, фармацевтики и информационных технологий.

На конгрессе будут подробно рассмотрены различные вопросы педиатрии, перинатологии, неонатологии и других смежных специальностей.

В РАМКАХ КОНГРЕССА

- Совещания главных внештатных специалистов неонатологов и детских хирургов
- Симпозиумы по направлениям: педиатрия; неонатология; ревматология; гастроэнтерология; инфекционные болезни; детская хирургия; болезни органов дыхания; акушерство и гинекология; анестезиология-реаниматология; детская эндокринология; урология; клин. психология; симуляционное обучение; ЛОР-патология; туберкулез, ВИЧ-инфекция; экспериментальная хирургия; дерматология; лучевая диагностика; телемедицина; реабилитация; сердечно-сосудистая хирургия; перинатальные проблемы болезней взрослых и др.
- Российско-белорусско-узбекская конференция «Актуальные проблемы педиатрической нефрологии»
- Конференция патоморфологов «Актуальные вопросы диагностики и морфогенеза болезней детского возраста»
- Научно-практические конференции «Актуальные проблемы медицинской помощи детям при террористических актах и чрезвычайных ситуациях», «Медицинская реабилитация и спортивная медицина», «Сохранение женского репродуктивного потенциала – будущее страны», «Острые точки в диагностике и лечении больных в клинике внутренних болезней»
- Клинические разборы, симуляционные тренинги
- Школы и мастер-классы по разным специальностям в рамках системы НМО с возможным получением кредитов
- Выставка производителей современных лекарственных препаратов, медицинского оборудования, детского питания, витаминов, средств по уходу за детьми, а также специализированные издания и научная литература

Место проведения конференции: Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ул. Литовская, д. 2

Участие в конгрессе медицинских работников и публикация материалов конференции бесплатные

Для участия в научной программе конгресса в качестве докладчика просьба **до 25 марта 2019 года** отправить заявку в свободной форме на электронный адрес: lt2007@inbox.ru

Прием тезисов до 25 АПРЕЛЯ 2019 г. Файл с тезисами необходимо прислать на электронную почту: tezis-kongress@yandex.ru

Правила оформления на сайте конгресса: http://gpmu.org/science/conference/healthy_children

WWW.GPMU.ORG



Совершенствование терапевтических подходов при экссудативных микозах стоп

О.А. Голанова, А.Б. Яковлев, к.м.н.

Адрес для переписки: Алексей Борисович Яковлев, ale64080530@yandex.ru

Для цитирования: Голанова О.А., Яковлев А.Б. Совершенствование терапевтических подходов при экссудативных микозах стоп // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 11. С. 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-11-12-15

Рассматривается актуальность проблемы экссудативных микозов кожи в целом и стоп в частности. Так, микозы кожи, протекающие с активной везикуляцией и мокнутием, являются причиной потери трудоспособности и снижения качества жизни. Применение комбинированной системной терапии «антибиотик – глюкокортикостероид – антимикотик» способствует более быстрому регрессу высыпаний, чем использование классических схем лечения.

Ключевые слова: экссудативный микоз стоп, дерматомикоз, дисгидроз, экзема

Проблема дерматомикозов сохраняет актуальность во всем мире. В структуре поверхностных микозов кожи они занимают второе место после пиодермий [1, 2]. Среди дерматомикозов лидирует микоз стоп.

Установлено, что от 10 до 15% населения хотя бы раз в жизни перенесли дерматофитную инфекцию [1]. В препубертатном периоде чаще встречаются дерматомикозы волосистой части головы и гладкой кожи, в подростковом и взрослом возрасте – микоз стоп и ногтей [3].

Спектр причин грибковых поражений кожи и ее придатков достаточно широк – от несоблюдения элементарных правил личной гигиены до патологии внутренних органов. Одной из ведущих является прием антибиотиков, системных и топических глюкокортикостероидов, а также цитостатиков, снижающих уровень секреторного иммуногло-

булина, который отвечает за местную и общую сопротивляемость организма инфекциям [4].

Считается, что риск заражения грибковыми инфекциями повышен у посещающих плавательные бассейны, а также у работников промышленных предприятий. Однако, согласно результатам одного из исследований, только у 9% пловцов был обнаружен микоз стоп, при этом среди заразившихся преобладали мужчины в возрасте 16 лет и старше [5].

Особая роль в этиологии микоза стоп отводится эндокринной и сосудистой патологии [6, 7]. Так, распространенность микоза стоп высока среди больных сахарным диабетом, что связано с нарушением трофики нижних конечностей и развитием синдрома диабетической стопы. У таких пациентов кожа в большей степени подвержена повреждению, замедлена ее ре-

генерация. Вследствие нарушения целостности кожного покрова патогенные грибы беспрепятственно попадают в организм [8]. Кроме того, у страдающих сахарным диабетом часто обнаруживают нарушение функции кератиноцитов, вызванное влиянием инсулина на их пролиферацию, дифференцировку и миграцию. Нарушение функции кератиноцитов приводит к изменению функционирования эпидермального барьера [9].

Немаловажную роль в создании защитного барьера играет рН кожи. При смещении кислотно-щелочного баланса в щелочную сторону создаются благоприятные условия для увеличения колонизации патогенных микроорганизмов. Как следствие, риск микоза повышается.

При внедрении возбудителя в эпидермис происходит расщепление кератинового слоя до олигопептидов или аминокислот за счет выделения протеаз, сериновых субтилиназ и фунголизина. Выделяемые *Trichophyton rubrum* маннаны ингибируют Th17-лимфоциты, что приводит к уменьшению выработки интерлейкинов 17 и 22 и, следовательно, персистенции заболевания [10].

В зависимости от патогена дерматомицетный микоз стоп подразделяют на обусловленный интердигитальным трихофитом (*T. interdigitale*) и красным трихофитом (*T. rubrum*). В за-



висимости от клинической формы – на слабовоспалительный (стертый, сквамозный и сквамозно-гиперкератотический) и экссудативный (интертригинозный, дисгидротический и классический (комбинация интертригинозной и дисгидротической форм)) [5, 7]. Наиболее тяжелыми и ассоциирующимися с развитием осложнений признаны дисгидротическая и классическая формы [11]. Нередко они рассматриваются как варианты микробной (микотической) экземы, подробно описанной О.Н. Подвысоцкой в 1937 г. [7]. Согласно данным Т.В. Соколовой и соавт. (2013), среди эпидермофитий стоп преобладает интертригинозная форма – 41,2%. На втором месте находится сквамозная форма – 31,3% случаев, на третьем – дисгидротическая – 23,4% (рис. 1) [2].

В основе дисгидротического процесса лежит образование спонгиоза – формирование полостей между клетками эпидермиса, которые заполняются серозным содержимым [7].

Для дисгидротической формы микоза стоп характерны высыпания на коже подошв, преимущественно в области свода стопы, в виде тесно сгруппированных пузырьков с толстой покрывкой, величиной от булавочной головки до небольшой горошины [5]. Пузырьки имеют тенденцию к слиянию, при этом формируется многокамерный пузырь (рис. 2). При его вскрытии обнажается ярко-розовая, резко ограниченная эрозия.

Больные часто предъявляют жалобы на нестерпимый зуд и болезненность в области поражения. Отличительными особенностями данной формы микоза являются односторонняя локализация, длительное, упорное и рецидивирующее течение. Чаще всего дисгидротическая форма обусловлена *T. interdigitale* [12].

Если очаг достигает значительных размеров (см. рис. 2), по мере разрешения поражения можно увидеть три воспалительные зоны [13]. В центральной зоне кожа лилового цвета без пузырьков

и чешуек. В средней зоне – свежие эрозии ярко-красного цвета, на периферии – пузырьки с плотной покрывкой или отслойка эпидермиса [7].

При дисгидротической форме микоза стоп нередко наблюдаются вторичные аллергические высыпания – микиды, или эпидермофитиды. Они представлены эритематозными пятнами, папулами и везикулами [9]. Их возникновение объясняется наличием в клеточной стенке антигена *T. interdigitale*, отвечающего за развитие токсико-аллергической реакции [14]. Как правило, микиды локализуются на коже кистей и осложняются микотической экземой из-за сенсибилизации к дерматомицетам [7].

Необходимо отметить, что в настоящее время дисгидротическая форма микоза стоп довольно часто встречается у детей, что обусловлено прежде всего особенностями анатомического строения детской кожи [15]. Предрасполагающими факторами к развитию заболевания в этом возрасте являются несформированная иммунная система, нарушение минерального и липидного обмена [8], а также несоблюдение правил личной гигиены во время посещения спортивных секций и бассейнов. У детей младшего возраста поражение кожи стоп могут вызывать дерматомицеты, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и даже дерматомицетные плесени [15].



Рис. 2. Дисгидротическая форма микоза стоп



Рис. 1. Спектр клинических форм микозов стоп по результатам многоцентрового исследования

Поражение часто имеет симметричный характер, что придает сходство с хронической экземой. Процесс сопровождается выраженной экссудацией, отеком, множественными везикулами и эритемой [5]. Особенностью течения данной формы заболевания является то, что после противогрибкового лечения и устранения поражений процесс обостряется, при этом мицелий гриба в очагах не выявляется. Кроме того, отмечается быстрое присоединение вторичной инфекции, сопровождающейся повышением температуры тела, лимфангитом и лимфаденитом.

Дерматомицеты могут влиять на иммунный статус заболевших.



Снижение иммунитета в свою очередь ассоциируется с риском развития аллергодерматозов [12]. У таких пациентов часто выявляются аллергические дерматиты и непереносимость ряда антибактериальных препаратов, особенно относящихся к группе пенициллинов.

Следовательно, лечение дисгидротической формы микоза стоп должно быть комплексным. В качестве системной терапии показаны противогрибковые, седативные и антигистаминные препараты.

Широким спектром противогрибковой активности обладает тербинафин. На российском фармацевтическом рынке он занимает лидирующие позиции среди препаратов, предназначенных для лечения микоза стоп.

Тербинафин препятствует синтезу эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны патогенных грибов, за счет подавления сквалэнэпоксидазы [3, 9].

В настоящее время препарат представлен в разных лекарственных формах – как для местного, так и для системного применения [16].

Лечение дисгидротической формы микоза стоп начинают с купирования мокнущего и экссудации [16]. Для этого можно использовать комбинированные топические препараты в форме аэрозолей. Они могут содержать анестетик и синтетический танин, который оказывает подсушивающее и вяжущее воздействие [13], или глюкокортикостероид и антибиотик. В отношении нивелирования воспалительных реакций эффективны комбинированные кремы «бетаметазон – гентамицин – клотримазол» или «мометазон – гентамицин – эконазол – декспантенол», а также классические цинковые пасты.

Для предупреждения вторичного инфицирования применяют анилиновые красители. Если произошло вторичное инфицирование, с развитием лимфангита и лимфаденита, используют системные антибиотики или фторхинолоны [1].

Для профилактики развития экссудативных форм микоза прежде всего необходимо проводить мероприятия, направленные на предупреждение грибковых поражений стоп.

Вторичная профилактика заключается в своевременном лечении патологии, особенно в преддверии весенне-летнего сезона. В ряде исследований установлено, что в большинстве случаев экссудативные формы микоза стоп развиваются на фоне предшествующих слабовоспалительных форм – стертой или сквамозной [17]. Такое развитие событий характерно для дерматомицетных микозов, вызванных антропофильными грибами, наиболее распространенным из которых является *T. rubrum*.

В отличие от других дерматомицетов антропофильные дерматомицеты способны маскировать свое присутствие путем подавления местного иммунного ответа. Активная местная воспалительная реакция развивается только при большом количестве возбудителей. Необходимо подчеркнуть, что в жаркое время года в закрытой обуви возникает своеобразная инкубационная камера, температурный режим в сочетании с мацерацией эпидермиса способствует активному размножению гриба [5].

Согласно последним Федеральным клиническим рекомендациям по лечению микоза стоп, экссудативная форма микоза является основанием для назначения не только местной, но и системной противогрибковой терапии (комбинированной терапии) [16].

Целью нашего исследования стала оценка эффективности комбинированной терапии острых экссудативных форм микоза стоп, включавшей системный антибиотик, глюкокортикостероид и антимикотик, а также топические средства.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 22 пациента, 13 мужчин и девять женщин, с микотическим пораже-

нием кожи стоп. Интертригинозная форма микоза стоп диагностирована у шести больных, дисгидротическая – у 12, классическая – у четырех пациентов.

Диагноз подтверждали при обнаружении возбудителя. Для этого использовали раствор КОН с последующей световой микроскопией. В 12 случаях выполнен посев патологического материала – сухих чешуек с поверхности кожи. В девяти случаях наблюдался рост дерматомицетов: в трех – *T. interdigitale*, в пяти – *T. rubrum*, в одном случае – *Scopulariopsis brevicaulis*.

Критериями включения в исследование стали:

- ✓ установленный диагноз «экссудативный микоз стоп»;
- ✓ применение не полной терапевтической программы «антибиотик – глюкокортикостероид – антимикотик», а лишь отдельных ее компонентов;
- ✓ отсутствие декомпенсации хронических заболеваний внутренних органов, артериальной гипертензии и др.;
- ✓ отсутствие указаний на индивидуальную непереносимость антибиотиков и антимикотиков.

Пациенты были рандомизированы на две группы по 11 в каждой. Первая группа получала системные препараты по следующей схеме: антимикотик тербинафин по 250 мг/сут перорально, антибиотик джозамицин по 500 мг два раза в день перорально, глюкокортикостероид дексаметазон по 4 мг через день внутримышечно. Продолжительность данной программы терапии составила 12–14 дней. Вторая группа применяла системные препараты по показаниям: джозамицин по 500 мг два раза в день перорально (в семи случаях), дексаметазон внутримышечно (в трех случаях), антимикотик перорально (в двух случаях).

В обеих группах использовали одинаковые наружные средства в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями 2016 г. [16]. В качестве критерия эффективности терапии выбрана длительность времени до полного регресса высыпаний.



Результаты исследования

Среди пациентов первой группы клинически значимый регресс высыпаний был отмечен уже на вторые сутки терапии: существенно уменьшилась экссудация, зуд, отсутствовали новые везикуляции. Через четыре дня лечения у восьми пациентов наблюдалась устойчивая тенденция к формированию сухих корко-чешуек на месте эрозий. От начала лечения до закрытия листка нетрудоспособности в среднем прошло $8,0 \pm 0,3$ дня.

Во второй группе симптомы острого процесса и зуд уменьшались только к пятому дню лечения, сухие корко-чешуйки образовались к восьмому дню. Средняя продолжительность терапии в этой группе составила $11,0 \pm 0,5$ дня.

Все пациенты переносили лечение хорошо, нежелательных реакций не зафиксировано.

Вывод

Экссудативные формы микоза стоп по-прежнему являются ак-

туальной проблемой дерматологии. При системной терапии острого микоза стоп наиболее оптимальной является комбинация «антибиотик – кортикостероид – антимикотик». Это позволяет сократить сроки лечения на 25–30%. Признаком быстрого регресса высыпаний служит формирование сухих корко-чешуек. В период образования таких рекомендуется применять противогрибковые кремы, оказывающие смягчающее воздействие. ●

Литература

1. Сергеев Ю.В., Лещенко В.М., Сергеев А.Ю. и др. Новые подходы к наружной терапии микозов стоп // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 2. С. 60–67.
2. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертраконазолом // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т. 11. № 5. С. 28–39.
3. Ломоносов К.М., Игнатъев Д.В. Микозы стоп в практике врача-дерматолога // Consilium Medicum. 2009. № 1. Приложение. С. 25–31.
4. Соколова Т.В., Монтез Росель К.В., Малярчук А.П., Саверская Е.Н. Дерматофитии стоп – две стороны одной проблемы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 2. С. 37–44.
5. Рукавишников В.М. Микозы стоп. М., 2003.
6. Behm B., Schreml S., Landthaler M., Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. № 10. P. 1203–1211.
7. Котрехова Л.П. Этиология, патогенез, клинические формы микоза стоп и основные методы его лечения // РМЖ. 2010. Т. 18. № 12. С. 770–773.
8. Legge B.S., Grady J.F., Lacey A.M. The incidence of tinea pedis in diabetic versus nondiabetic patients with interdigital macerations: a prospective study // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2008. Vol. 98. № 5. P. 353–356.
9. Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г. Основы практической микологии. М., 2008.
10. Takeda K., Mochizuki H., Izumi K. et al. Polyclonality of *Trichophyton rubrum* isolates in a dermatophytosis patient with multiple lesions // Med. Mycol. J. 2016. Vol. 57. № 2. P. E17–20.
11. Лукашева Н.Н. Особенности клинической диагностики дерматофитий // Consilium Medicum. 2007. № 2. Приложение. С. 24–28.
12. Pires C.A., Cruz N.F., Lobato A.M. et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis // An. Bras. Dermatol. 2014. Vol. 89. № 2. P. 259–264.
13. Карпова О.А. Лечение дисгидротической формы микозов стоп лосьоном Неотанин // Успехи медицинской микологии. 2018. Т. 18. С. 312–314.
14. Sahoo A.K., Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: a comprehensive review // Indian Dermatol. Online J. 2016. Vol. 7. № 2. P. 77–86.
15. Ерзина Е.И., Позднякова О.Н. Особенности клинического течения микозов стоп у детей // Медицина и образование в Сибири. 2012. № 2. С. 19.
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016.
17. Ely J.W., Rosenfeld S., Seabury Stone M. Diagnosis and management of tinea infections // Am. Fam. Physician. 2014. Vol. 90. № 10. P. 702–710.

Improvement of Therapeutic Approaches in Exudative Feet Mycoses

O.A. Golanova, A.B. Yakovlev, PhD

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation

Contact person: Aleksey Borisovich Yakovlev, ale64080530@yandex.ru

The article points to the relevance of the problem of exudative mycoses of the skin in general and feet in particular. Mycoses of the skin, occurring with active vesiculation and wetting, are the cause of loss of work and reduce the quality of life. The use of a stable program of systemic therapy of the type 'antibiotic – antifungal agent – corticosteroid' contributes to a more rapid regression of rashes than in the classical program.

Key words: exudative mycosis of the feet, ringworm, dyshydrosis, eczema



Комбинированная топическая терапия акне: вопросы эффективности и безопасности

Ю.С. Ковалева, д.м.н., О.А. Кокина, к.м.н., Т.П. Петренко

Адрес для переписки: Юлия Сергеевна Ковалева, julia_jsk@mail.ru

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Кокина О.А., Петренко Т.П. Комбинированная топическая терапия акне: вопросы эффективности и безопасности // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 11. С. 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-11-16-22

Рассмотрены современные топические препараты для лечения акне. Представлены результаты отечественных и зарубежных исследований клинической и фармакологической эффективности, а также безопасности разных схем такой терапии.

Ключевые слова: акне, топическая терапия, эффективность, безопасность

Угри обыкновенные (*acne vulgaris*) – полиморфное хроническое многофакторное заболевание сально-волосяных фолликулов, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1].

Acne vulgaris относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи. Им страдают около 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% населения от 25 до 34 лет, 3% – от 35 до 44 лет [2].

Среди патогенетических факторов акне выделяют себорею, микробную пролиферацию, воспаление и аномальную десквамацию фолликулярных корнеоцитов [3]. Чрезмерная секреция кожного сала, вызванная гормональными

изменениями, сопровождается нарушением отслаивания фолликулярного эпителия. В результате создаются благоприятные условия для увеличения популяции *Propionibacterium acnes*. Выделяемые *P. acnes* хемотаксические факторы не только способствуют притоку лимфоцитов и нейтрофилов, но и сами продуцируют провоспалительные цитокины [4]. На молекулярном уровне развитие воспаления при акне можно объяснить активацией Toll-подобных рецепторов (TLRs) пептидогликаном клеточной стенки *P. acnes*. TLRs являются подтипом PRRs (Pattern Recognition Receptors). Эти рецепторы экспрессируются на иммунных клетках, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки (в том числе клет-

ки Лангерганса) и гранулоциты. Существует около десятка TLRs, однако именно TLR2 и TLR4 отводится ведущая роль в патогенезе акне. Опосредованное активацией TLRs высвобождение интерлейкина (IL) 1α приводит к усилению кератинизации и формированию комедонов [5].

Сказанное выше обуславливает необходимость использования при акне нескольких препаратов, которые воздействовали бы на разные звенья патогенеза.

Наиболее часто назначаемыми и проверенными временем (опыт применения – более 30 лет) комедонолитическими средствами являются ретиноиды. Их действие направлено на нормализацию десквамации фолликулярного эпителия, вследствие чего сокращается образование комедонов [6]. В 1980–90-х гг. ретиноиды, как правило, применяли при невоспалительных поражениях кожи при акне. В настоящее время установлено, что ретиноиды новых поколений эффективны при лечении как воспалительных, так и невоспалительных поражений кожи [7, 8].



К первому поколению ретиноидов относятся ретинол (витамин А) и метаболитические производные, такие как ретинальдегид (ретиноаль), транс-ретиноевая (третиноин) и 13-цис-ретиноевая кислоты (изотретиноин). В течение нескольких десятилетий третиноин рассматривали в качестве основного средства топической терапии. Однако его применение ограничивалось из-за появления раздражения [9]. Второе поколение препаратов данной группы составили моноароматические соединения, в которых была изменена часть молекулы соединений первого поколения. Полиароматические ретиноиды – это ретиноиды третьего поколения, в которых основная молекула была модифицирована значительно. Препаратами последнего поколения являются адапален, каротиноид и тазаротен [8].

Адапален обладает комедонолитическим и противовоспалительным свойствами. Эффективность и безопасность адапалена 0,1% в виде геля были доказаны в исследовании, проведенном D.M. Thiboutot и соавт. (2008) [10]. В ходе дальнейших исследований установлено, что препарат с более высокой концентрацией вещества (0,3%) был и более эффективным [11].

Ряд работ был посвящен сравнению эффективности комбинированной терапии адапаленом 0,1% с бензоилпероксидом 2,5% [12, 13], адапаленом 0,3% с бензоилпероксидом 2,5% [13, 14] и монотерапии данными препаратами или плацебо [13]. Важно подчеркнуть, что ни в одном из исследований ни топические ретиноиды, ни бензоилпероксид не ассоциировались с появлением резистентных штаммов *P. acnes* [12–14]. Это подтверждает значимость их комбинированного назначения при потенциальной и реальной резистентности к антибактериальным препаратам [15].

В первой работе для анализа были использованы результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых параллельных

плацебоконтролируемых исследований, проведенных в 157 центрах мира (в частности, в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Пуэрто-Рико и Европе). Для анализа были отобраны данные пациенток с акне разной степени тяжести. В первую группу включили лиц женского пола старше 25 лет, во вторую – моложе 18 лет. Для терапии применяли гель адапалена 0,1% и бензоилпероксида 2,5% или плацебо. Схема применения топических препаратов – один раз в день вечером в течение 12 недель. Улучшение состояния кожи в группе адапалена и бензоилпероксида было достигнуто в 39,2% случаев, в группе плацебо – в 18,5% [12].

Во второй работе изучали эффективность комбинированной терапии адапаленом 0,1% с бензоилпероксидом 2,5%, адапаленом 0,3% с бензоилпероксидом 2,5% и монотерапии этими препаратами. Фиксированная комбинация с адапаленом 0,3% в отличие от фиксированной комбинации с адапаленом 0,1% ассоциировалась с увеличением абсорбции препаратов более чем в три раза. В то же время при использовании фиксированных комбинаций отмечалось более высокое высвобождение адапалена и бензоилпероксида, чем при использовании этих препаратов в отдельности. Более высокая концентрация адапалена не влияла на профиль безопасности. Терапия фиксированными комбинациями была безопасной и хорошо переносилась [13].

Третья работа – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. Его участники были рандомизированы на группы в зависимости от степени тяжести акне: 50% – со средней степенью тяжести, 50% – с тяжелой. Они получали адапален 0,3% с бензоилпероксидом 2,5%, либо адапален 0,1% с бензоилпероксидом 2,5%, либо плацебо. Средства наносили на кожу один раз в день в течение 12 недель. Через 12 недель 90,7% пациентов группы адапалена 0,3%

с бензоилпероксидом 2,5% сообщили об умеренном или абсолютном улучшении состояния [14].

Побочные эффекты терапии зафиксированы менее чем у 3% получавших адапален и бензоилпероксид. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были сухая кожа, жжение, контактный дерматит и раздражение в области нанесения средства [12, 14]. Симптомы непереносимости достигали максимума на первой неделе, однако по мере продолжения лечения их выраженность уменьшалась [14].

Азелаиновая кислота, как один из современных методов топической терапии акне, представляет собой насыщенную дикарбоновую кислоту природного происхождения. Препарат обладает комедонолитическим, противовоспалительным и бактерицидным действием. Последнее направлено против ряда грамотрицательных и грамположительных организмов, включая *P. acnes*.

Противовоспалительное свойство азелаиновой кислоты обусловлено наличием двух карбоновых групп, которые способны образовывать комплексы с двухвалентными катионами кальция и магния, кофакторами ферментных реакций. Как следствие, подавление провоспалительных цитокинов и связывание свободных радикалов [16].

Азелаиновая кислота также влияет на депигментацию кожи, что объясняется воздействием на гиперактивные меланоциты и ингибированием тирозиназы. Поэтому препарат предпочтительно назначать пациентам с поствоспалительной гиперпигментацией.

Кроме того, азелаиновая кислота способна нормализовать процессы себорегуляции и кератинизации – за счет подавления синтеза 5- α -редуктазы. Указанный фермент преобразует тестостерон в более активный метаболит дигидротестостерон, что приводит к снижению содержания дегидротестостерона в себоцитах. Таким образом оказывается локальное антиандрогенное воздействие.



Следует отметить, что азелаиновая кислота не обладает мутагенным и тератогенным эффектом, поэтому ее можно использовать во время беременности.

Терапия азелаиновой кислотой переносится хорошо. В редких случаях на фоне лечения могут наблюдаться эритемы, сухость, шелушение, зуд, жжение. Однако эти проявления регрессируют в течение первой недели применения средства [15].

Для лечения акне целесообразно использовать 15%-ный гель азелаиновой кислоты. Препарат назначают по следующей схеме: два раза в день не менее трех месяцев. Азелаиновую кислоту можно рекомендовать для длительной терапии акне ввиду эффективности и отсутствия формирования резистентности у микроорганизмов [17, 18].

В настоящее время накоплено большое количество данных о том, что комбинированное применение азелаиновой кислоты и топических антибиотиков позволяет достичь лучшего клинического результата при акне. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 150 пациентов с акне средней степени тяжести оценивали эффективность геля клиндамицина, геля азелаиновой кислоты и их комбинации [19]. Лечение проводилось в течение 12 недель. Каждые четыре недели у участников исследования подсчитывали воспалительные и невоспалительные элементы, определяли значения индекса тяжести акне (Acne Severity Index – ASI). Во всех группах показатель ASI достоверно снизился. Однако в группе сочетанной терапии эффективность лечения оказалась выше. Кроме того, применение геля азелаиновой кислоты положительно влияло на морфофункциональное состояние кожи, в частности повышалась ее увлажненность, нормализовались себопродукция, кожный рельеф и пигментация [16, 17, 19].

Топическая терапия акне с использованием антибактериаль-

ных средств насчитывает несколько десятилетий. Действие данных препаратов направлено на предотвращение размножения бактерий. Наиболее часто в клинической практике применяются эритромицин, тетрациклин, клиндамицин.

В настоящее время в качестве антибактериального средства, как правило, используют клиндамицин. Спектр его действия достаточно широк. Помимо бактериостатического эффекта препарат способен связываться с субъединицей 50S рибосомальной мембраны и подавлять синтез белка в микробной клетке [17]. Среди его дополнительных опций также следует отметить прямое и непрямое противовоспалительное воздействие: ингибирование синтеза интерлейкинов (IL-1B, IL-6, интерферона γ , фактора некроза опухоли α), продуцируемых моноцитами, макрофагами и кератиноцитами, снижение уровня свободных жирных кислот в сальных железах, уменьшение хемотаксиса лейкоцитов, усиление фагоцитоза [20].

Рекомендация использовать клиндамицин связана с выявлением устойчивых к эритромицину штаммов *P. acnes* [21]. Таковых оказалось более четверти.

Публикации о стремительном нарастании числа штаммов *P. acnes*, резистентных к широко применяемым антибиотикам, стали появляться уже в середине 1990-х гг. Так, если в исследованиях, проведенных J. Leyden в 1976 г., не было зарегистрировано ни одного случая развития антибиотикорезистентности, в 2011 г., через 35 лет, устойчивость *P. acnes* к эритромицину отмечалась уже в 100% случаев [21].

Антибиотикорезистентность чаще наблюдалась у пациентов со среднетяжелым и тяжелым акне. Она определяла отсутствие ответа на проводимое лечение или его недостаточную эффективность. Появление резистентных штаммов, как правило, было связано с неправильной схемой терапии, применением слишком

низких доз антибиотиков, проведением многочисленных и длительных курсов лечения, а также с неконтролируемым использованием антибиотиков из-за их свободного доступа [22].

Монотерапия антибиотиками повышала риск развития резистентности не только у *P. acnes*, но и у *Staphylococcus aureus* [21, 23]. Поэтому было рекомендовано отказаться от монотерапии топическими антибиотиками и сократить длительность их применения до восьми недель [2, 20, 23]. Кроме того, было отмечено, что решением проблемы может стать использование комбинированных препаратов, действующих на разные звенья патогенеза акне [24]. Подтверждением служат результаты 12-недельного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного J.E. Wolf и соавт. (2003). В него были включены 249 пациентов с легким и среднетяжелым акне. На фоне комбинации адапалена и клиндамицина проявления воспалительных поражений кожи сократились на 55%, невоспалительных – почти на 45%. У получавших клиндамицин в сочетании с плацебо рассматриваемые параметры уменьшились на 45 и 15% соответственно. Оценка выраженности эритемы, шелушения, сухости, покалывания и жжения у больных разных групп терапии также свидетельствовала о значительном преимуществе комбинированного лечения. Минимизация эритемы в группе комбинированной терапии объяснялась противовоспалительным действием адапалена [25].

Одно из наиболее масштабных исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии акне 1,2%-ным клиндамицином и 0,025%-ным третиноином было проведено В. Dreño и соавт. (2014). В рандомизированном клиническом исследовании приняли участие крупные медицинские центры Франции, Испании, Германии, Италии.



Общее количество пациентов – 4550. Их разделили на следующие группы лечения: 1,2%-ный клиндамицин плюс 0,025%-ный третиноин, клиндамицин, третиноин, плацебо. По эффективности комбинированная терапия достоверно превосходила монотерапию. Комбинация ретиноида и антибиотика была наиболее эффективной у пациентов с легким и среднетяжелым акне. При тяжелом акне она способствовала значительному уменьшению выраженности всех видов повреждений кожи по сравнению с плацебо. Частота побочных реакций в группах сравнения оказалась сопоставимой. Исследователи предложили использовать комбинацию клиндамицина и третиноина в качестве первой линии терапии у пациентов с легким/среднетяжелым акне при преимущественном поражении кожи лица [26].

Эффективность комбинации 0,1%-ного геля адапалена и 1,0%-ного крема надифлоксацина сравнивалась в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании M. Takigawa и соавт. (2013) [27]. Для участия в исследовании было отобрано 184 пациента со среднетяжелым и тяжелым акне, которых рандомизировали для получения монотерапии 0,1%-ным гелем адапалена или комбинированного лечения 0,1%-ным гелем адапалена и 1,0%-ным кремом надифлоксацина. Длительность лечения составила 12 недель. Анализ результатов показал, что комбинация ретиноида и антибиотика более эффективна, чем монотерапия ретиноидом. Так, уже к четвертой неделе выраженность папуло-пустулезных изменений у пациентов, получавших адапален и надифлоксацин, значительно снизилась по сравнению с получавшими только адапален. Кроме того, у первых была менее выражена сухость кожи. Согласно результатам опроса, и пациенты, и врачи отдали предпочтение комбинированной терапии, отмечая ее хорошую переносимость и высокую эффективность [27, 28].

Бензоилпероксид известен как мощный противомикробный агент. Помимо бактерицидного он обладает кератолитическим и противовоспалительным действием. Установлено, что бензоилпероксид уменьшает когезию клеток рогового слоя лучше, чем салициловая и ретиноевая кислоты, что способствует своевременной десквамации клеток фолликулярного эпителия и предотвращению гиперкератоза [19, 29, 30]. При этом случаев развития резистентности бактерий к бензоилпероксиду выявлено не было. Сочетание бензоилпероксида с топическими антибиотиками позволяет снизить риск развития резистентности *P. acnes* к этим агентам.

Несмотря на то что на фоне применения бензоилпероксида отмечается повышение сухости кожи, появление раздражения, в редких случаях – контактного дерматита, такая терапия хорошо переносится и признана безопасной. Бензоилпероксид можно назначать в качестве монотерапии акне легкой степени у подростков, а также в качестве местного средства у пациентов, принимающих изотретиноин. В других случаях используется комбинация бензоилпероксида с адапаленом или топическими антибиотиками [31].

В первых исследованиях терапии бензоилпероксидом в сочетании с топическим антибиотиком использовали эритромицин. Так, в 1983 г. D.K. Chalker и соавт. [32], а в 1994 г. E.A. Eady и соавт. [23] сравнивали эффективность комбинации 3,0%-ного эритромицина и 5,0%-ного бензоилпероксида в виде геля с эффективностью каждого из указанных лекарственных средств в отдельности и плацебо. По эффективности комбинация эритромицина и бензоилпероксида превосходила плацебо, а также монотерапию бензоилпероксидом и эритромицином. Это подтверждалось снижением количества высыпаний (пустул, папул и воспалительных очагов) [32]. Исследователи

пришли к выводу, что более высокая эффективность была обусловлена не синергизмом действия препаратов, а уменьшением чувствительных и резистентных к антибиотикам штаммов бактерий, предотвращением селекции антибиотикорезистентных штаммов [23].

Сочетание кератолитических, бактерицидных, противовоспалительных свойств бензоилпероксида и антибактериальных, противовоспалительных свойств топических антибиотиков обуславливает эффективность лечения как воспалительных, так и невоспалительных форм акне [30].

Позднее были проведены исследования эффективности комбинированной терапии акне клиндамицином и бензоилпероксидом [18, 30, 33, 34]. В 1997 г. D.P. Lookingbill и соавт. в ходе проведения двух двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований сравнили эффективность, а также безопасность комбинации клиндамицина 1,2% и бензоилпероксида 5,0% в виде геля с одним из агентов указанной комбинации и плацебо [33]. Результаты исследований подтвердили более высокую эффективность комбинированного лечения, однако был выявлен ряд его недостатков, а именно сильная сухость, зуд, жжение, покраснение лица и эффект пилинга. Поэтому для снижения выраженности побочных эффектов, связанных с высокой концентрацией бензоилпероксида, для лечения акне легкой и средней степени тяжести была создана фиксированная комбинация клиндамицина 1,2% и бензоилпероксида 2,5%. Снижение дозы препарата не повлияло на эффективность терапии и уровень чрескожной абсорбции. В то же время это способствовало уменьшению местного раздражения на 33% и повышению приверженности пациентов проводимой терапии [35].

Для лечения акне умеренной и тяжелой степени была предложена комбинация клиндамицина 1,2%



и бензоилпероксида 3,75%, которая оказалась наиболее актуальной у пациенток старшего возраста [23].

Таким образом, различные сочетания клиндамицина, бензоилпероксида, адапалена и азелаиновой кислоты являются оправданными при топической терапии акне легкой и средней степени тяжести, поскольку потенцируют противовоспалительный и антибактериальный эффект. Воздействие на все четыре звена патогенеза акне приводит к улучшению клинических результатов терапии.

В настоящее время комбинирование по меньшей мере двух препаратов признано золотым стандартом топического лечения акне. Такая терапия не только направлена на несколько факторов патогенеза акне, но и предотвращает развитие резистентности к противомикробным препаратам, безопасна и эффективна, что доказано результатами многочисленных исследований в области дерматологии [36].

Для снижения риска развития резистентности *P. acne* к антибактериальным препаратам следует руководствоваться следующими принципами лечения [2]:

- комбинировать топические антибиотики с топическими ретиноидами или с бензоилпероксидом;
- избегать кратковременного назначения топической антибиотикотерапии;
- не использовать одновременно топические и системные антибиотики разных групп;
- не превышать установленную длительность лечения антибактериальными препаратами – до восьми недель;
- не применять системные и топические антибактериальные препараты в качестве монотерапии и поддерживающей терапии акне.

В рамках реализации программы импортозамещения компания «Акрихин» вывела на фармацевтический рынок препараты Клиндовит (1,0%-ный гель клиндамицина) и Азелик (15,0%-ный

гель азелаиновой кислоты). Входящий в состав геля Азелик сквалан восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость препарата. Являясь эмоментом, сквалан не обладает комедогенным свойством. Микрокапли сквалана заполняют пространства между чешуйками рогового слоя эпидермиса, устраняют ощущение стянутости и сухости кожи [17]. Гель следует наносить тонким слоем на пораженные участки кожи два раза в день (утром и вечером), слегка втирая в кожу (2,5 см геля достаточно для всей поверхности лица). В состав препарата Клиндовит введен аллантоин, оказывающий противовоспалительное и успокаивающее действие, а также эмомент, смягчающий кожу и обеспечивающий лучшую переносимость активного вещества. Средство необходимо наносить на пораженный участок кожи два раза в день. Предварительно кожа должна быть очищена и высушена. Курс лечения составляет не более шести – восьми недель [35]. ●

Литература

1. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.e33.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2016.
3. Selway J.L., Kurczab T., Kealey T., Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne // BMC Dermatol. 2013. Vol. 13. P. 10.
4. Zaidi Z. Acne vulgaris – an update on pathophysiology and treatment // J. Pak. Med. Assoc. 2009. Vol. 59. № 9. P. 635–637.
5. Das S., Reynolds R.V. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy // Am. J. Clin. Dermatol. 2014. Vol. 15. № 6. P. 479–488.
6. Bergfeld W.F. The evolving role of retinoids in the management of cutaneous conditions // Clinician. 1998. Vol. 16. P. 1–32.
7. Thielitz A., Abdel-Naser M.B., Fluhr J.W. et al. Topical retinoids in acne – an evidence-based overview // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2008. Vol. 6. № 12. P. 1023–1031.
8. Verschoore M., Bouclier M., Czernielewski J., Hensby C. Topical retinoids. Their uses in dermatology // Dermatol. Clin. 1993. Vol. 11. № 1. P. 107–115.
9. Webster G.F. Topical tretinoin in acne therapy // J. Am. Acad. Dermatol. 1998. Vol. 39. № 2. Pt. 3. P. S38–44.
10. Thiboutot D.M., Shalita A.R., Yamauchi P.S. et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study // Arch. Dermatol. 2006. Vol. 142. № 5. P. 597–602.
11. Weiss J.S., Thiboutot D.M., Hwa J. et al. Long-term safety and efficacy study of adapalene 0.3% gel // J. Drugs Dermatol. 2008. Vol. 6. Suppl. P. s24–28.
12. Gold L.S., Baldwin H., Rueda M.J. et al. Adapalene-benzoyl peroxide gel is efficacious and safe in adult female acne, with a profile comparable to that seen in teen-aged females // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2016. Vol. 9. № 7. P. 23–29.
13. Osman-Ponchet H., Sevin K., Gaborit A. et al. Fixed-combination gels of adapalene and benzoyl peroxide provide optimal percutaneous absorption compared to monad formulations of these compounds: results from two in vitro studies // Dermatol. Ther. (Heidelb.). 2017. Vol. 7. № 1. P. 123–131.
14. Stein Gold L., Weiss J., Rueda M.J. et al. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3 %/benzoyl peroxide 2.5 % gel: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study // Am. J. Clin. Dermatol. 2016. Vol. 17. № 3. P. 293–303.
15. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные дан-



Клиндовит, гель клиндамицина 1% – самый доступный клиндамицин в форме геля на российском рынке¹.

Дополнительно содержит увлажняющий² и регенерирующий³ компоненты.



Азелик, гель 15% – один из незаменимых компонентов⁴ в комплексном⁵ лечении акне.

Дополнительно содержит увлажняющий компонент сквалан, благодаря чему лечение проходит более комфортно⁶.

1. IMS, RET-цена, май 2018. 2. За счет наличия в составе основы эмолента, который, по данным источника (Свирищевская Е.В., Матушевская Е.В. Патогенез и терапия акне. – М.: ИБХ РАН, 1 ФДОУ ДПО ИПК ФМБА, 2012. <http://www.hcbio.com.tw/pdf/vital-ET-e.pdf>), обладает смягчающим и антиэритемным действием. 3. За счет наличия в составе основы аллантаина, который, по данным источника (<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21247>), обладает регенерирующим и противовоспалительным свойствами. 4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне / Под ред. Самцова А.В., Аравийской Е.Р. – М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015, – 23 с. 5. Духанин А.С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога // Клиническая дерматология и венерология. 2012. №2, С. 108-117. 6. Стаценко А.В., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р., Шестопалов Н.Е., Антонова О.В. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. №5, – С. 100-105.



- ные // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 3. С. 111–114.
16. Матушевская Е.В., Свирицевская Е.В. Азелаиновая кислота в практике врача-дерматолога и косметолога // Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 5. С. 11–17.
 17. Домбровская Д.К., Монахов К.Н. Целесообразность комбинации наружной антибактериальной терапии и препарата азелаиновой кислоты в лечении больных акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 5. С. 79–83.
 18. Guerra-Tapia A. Effects of benzoyl peroxide 5% clindamycin combination gel versus adapalene 0.1% on quality of life in patients with mild to moderate acne vulgaris: a randomized single-blind study // J. Drugs Dermatol. 2012. Vol. 11. № 6. P. 714–722.
 19. Pazoki-Toroudi H., Nilforoushzadeh M.A., Ajami M. et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris // Cutan. Ocul. Toxicol. 2011. Vol. 30. № 4. P. 286–291.
 20. Thiboutot D., Dreno B., Gollnick H. et al. A call to limit antibiotic use in acne // J. Drugs Dermatol. 2013. Vol. 12. № 12. P. 1331–1332.
 21. Leyden J.J., Del Rosso J.Q., Webster G.F. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance // Cutis. 2007. Vol. 79. № 6. Suppl. P. 9–25.
 22. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Полищук А.И. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 2. С. 81–86.
 23. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I. et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients // Br. J. Dermatol. 1994. Vol. 131. № 3. P. 331–336.
 24. Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem // Dermatology. 2003. Vol. 206. № 1. P. 54–56.
 25. Wolf J.E., Kaplan D., Kraus S.I. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study // J. Am. Acad. Dermatol. JAAD. 2003. Vol. 49. № 3. Suppl. P. 211–217.
 26. Dréno B., Bettoli V., Ochsendorf F. et al. Efficacy and safety of clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies // Eur. J. Dermatol. 2014. Vol. 24. № 2. P. 201–209.
 27. Takigawa M., Tokura Y., Shimada S. et al. Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris // J. Dermatol. 2013. Vol. 40. № 8. P. 620–625.
 28. Leccia M.T., Auffret N., Poli F. et al. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 8. P. 1485–1492.
 29. Nast A., Dreno 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.
 30. Nguyen T.A., Eichenfield L.F. Profile of clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% aqueous gel for the treatment of acne vulgaris // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2015. Vol. 8. P. 549–554.
 31. Leyden J.J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. Vol. 49. № 3. Suppl. P. S200–210.
 32. Chalker D.K., Shalita A., Smith J.G. Jr., Swann R.W. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 1983. Vol. 9. № 6. P. 933–936.
 33. Lookingbill D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S. et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations // J. Am. Acad. Dermatol. 1997. Vol. 37. № 4. P. 590–595.
 34. Thiboutot D., Zaenglein A., Weiss J. et al. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 59. № 5. P. 792–800.
 35. Силина Л.В., Письменная Е.В., Колбина М.С. Топические антибиотики в терапии акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 2. P. 115–120.
 36. Canavan T.N., Chen E., Elewski B.E. Optimizing non-antibiotic treatments for patients with acne: a review // Dermatol. Ther. (Heidelb.). 2016. Vol. 6. № 4. P. 555–578.

Combined Topical Acne Therapy: Questions of Efficacy and Safety

Yu.S. Kovaleva, DM, PhD, O.A. Kokina, PhD, T.P. Petrenko

Altai State Medical University

Contact person: Yuliya Sergeevna Kovaleva, julia_jsk@mail.ru

Modern topical medicines for treatment of an acne are considered, the results of domestic and foreign studies on the clinical, pharmacological efficacy and safety of different such therapy regimens are presented.

Key words: acne, topical therapy, efficacy, safety



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. м. «Мякинино», 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама



Антигистаминные препараты: что известно о них сегодня

Е.С. Снарская, д.м.н., проф., Е.М. Анпилогова, Я.Н. Медведева

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Снарская, snarskaya-dok@mail.ru

Для цитирования: Снарская Е.С., Анпилогова Е.М., Медведева Я.Н. Антигистаминные препараты: что известно о них сегодня // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 11. С. 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-11-24-29

Рассмотрены фармакокинетика и механизмы действия антигистаминных препаратов второго поколения, в частности таких как Цетрин и Аллервэй. Даны рекомендации по выбору антигистаминного средства в зависимости от вида аллергодерматоза.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, аллергодерматозы, зуд, цетиризин, левоцетиризин

Антигистаминные препараты – основные средства терапии не только распространенных аллергодерматозов, но и большинства острых воспалительных процессов, в которых принимает участие гистамин. Гистамин является важнейшим медиатором ряда молекулярных реакций «антиген – антитело» как немедленного, так и замедленного типа.

Эффект препаратов данной группы реализуется за счет конкурентного блокирования рецептора гистамина 1-го типа (H1). Это приводит к купированию опосредованных гистамином патологических реакций – зуда, отека, гиперемии (табл. 1) [1].

На сегодняшний день на фармацевтический рынок выведено более 150 антигистаминных препаратов.

В России ежегодно приобретается более 55 млн упаковок таких средств.

В большинстве случаев выбор антигистаминных препаратов осуществляется эмпирически. Кроме того, возникают трудности с определением оптимальной дозы и длительности лечения. Необоснованность выбора антигистаминного препарата, длительности и кратности его применения, неоправданная замена в начале лечения свидетельствуют о том, что специалисты в большей степени основываются на личных предпочтениях, чем на результатах контролируемых исследований и рекомендациях, закрепленных в соответствующих согласительных документах [2]. Поэтому нередки ситуации, когда тот или иной препарат не оказывает должного клинического эффекта и вызывает гиперергические реакции. Необходимо отметить, что вариабельность ответа на лекарственный препарат связана с активностью ферментов метаболизма в печени. Ситуация усугубляется,

если пациент принимает несколько препаратов одновременно (полипрагмазия). Альтернативой может стать препарат, который не метаболизируется в печени.

Виды антигистаминных препаратов

Согласно классификации, предложенной экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, антигистаминные средства подразделяют на первого (седативные) и второго (неседативные) поколения (табл. 2) [3].

Необходимо отметить, что для антигистаминных препаратов первого поколения характерна высокая липофильность, которая обеспечивает проникновение через гемато-энцефалический барьер. Кроме того, они обладают коротким периодом и низкой избирательностью действия. Так, препараты первого поколения блокируют не только H1-рецепторы, но и M-холинорецепторы, α-адренорецепторы, серотониновые и брадикининные рецепторы. Поэтому они противопоказаны пациентам с глаукомой, бронхиальной астмой, болезнями сердечно-сосудистой системы [4]. В 1977 г. появилось новое поколение гистаминоблокаторов, которые отличаются высокой селективностью именно с H1-рецепторами. Эта группа препаратов получила



название «антагонисты H1-гистаминоблокаторов второго (или последнего) поколения». В отличие от препаратов первого поколения у них отсутствуют седативный и холинолитический эффекты [5]. К особенностям антигистаминных препаратов второго поколения относятся:

- высокая специфичность и высокое сродство с H1-рецепторами;
- отсутствие влияния на холиновые и серотониновые рецепторы;
- противовоспалительное действие;
- быстрое наступление клинического эффекта и более длительное действие (до 24 часов);
- невозможность прохождения через гемато-энцефалический барьер, отсутствие адсорбции при приеме с пищей;
- минимальный седативный эффект при использовании терапевтических доз;
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении.

В то же время антигистаминные препараты второго поколения различаются по фармакокинетике. В частности, их подразделяют на метаболизируемые препараты и активные метаболиты (табл. 2). Метаболизируемые препараты оказывают терапевтический эффект только после метаболизма в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений. В отличие от них антигистаминные препараты, уже являющиеся активными метаболитами, поступают в организм в виде активного вещества. В результате время достижения терапевтического эффекта сокращается в два раза (до 30 минут) [6].

Следует также отметить, что необходимость метаболической активации в печени сопряжена с опасностью возникновения лекарственного взаимодействия, а также несвоевременным наступлением терапевтического эффекта. Кроме того, одновременное применение двух и более метаболизируемых антигистаминных препаратов мо-

Таблица 1. Роль разных медиаторов в развитии аллергии

Медиаторы	Патофизиологический эффект	Клинические симптомы
Гистамин	Ирритация сенсорных нервов Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Кожный зуд Гиперемия Волдыри
Простагландины	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Лейкотриены (D4, C4, E4)	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Брадикинин	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Фактор активации тромбоцитов	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Нейропептиды	Вазодилатация	Гиперемия

Таблица 2. Классификация антигистаминных препаратов в таблетированной форме

Первое поколение (седативные)	Второе поколение (неседативные)	
	неактивные метаболиты	активные метаболиты
Хлоропирамин (Супрастин) Клемастин (Тавегил) Диметинден (Фенистил) Дифенгидрамин (Димедрол)	Лоратадин (Кларитин) Эбастин (Кестин)	Цетиризин (Цетрин, Зиртек) Левоцетиризин (Аллервэй, Ксизал) Дезлоратадин (Эриус) Фексофенадин (Аллегра)

жет изменить концентрации каждого из них. Важно подчеркнуть, что многие лекарственные средства и пищевые продукты метаболизируются в печени с участием системы цитохрома P450 (грейпфрутовый сок, макролиды, противогрибковые препараты и т.д.). В этом случае одновременный прием метаболизируемых препаратов может способствовать повышению концентрации неметаболизированного компонента в сыворотке крови и, как следствие, развитию кардиотоксического эффекта. При использовании активных метаболитов антигистаминных средств второго поколения данного феномена не наблюдается [7]. Кроме того, современные обратные агонисты H1-рецепторов обладают противовоспалительным эффектом за счет подавления поздней фазы аллергической реакции. Это предотвращает переход аллергического заболевания в хроническую форму.

Критерии выбора оптимального препарата

При назначении антигистаминного препарата необходимо принять во внимание, что различия в фармакодинамике коррелируют с кинетикой связывания с H1-рецепторами. Так, препаратам с высокой степенью аффинности с H1-рецепторами свойственно более продолжительное взаимодействие с данными рецепторами, что обеспечивает и более длительное подавление нежелательных кожных реакций [8]. Наиболее оптимальными являются антигистаминные средства, не метаболизируемые в печени. Их пиковая концентрация достигается в кратчайшие сроки, а эффективность не зависит от сопутствующей терапии.

При выборе средства важно оценить выраженность его антигистаминной активности [9]. Установлено, что одна доза цетиризина на протяжении 24 часов более активно, чем одна доза пре-



паратов сравнения, устраняет волдыри и гиперемию, вызванные гистамином (рис. 1). Кроме того, надо учесть скорость купирования зуда [10]. Так, при крапивнице левоцетиризин снижает зуд в большей степени, чем дезлоратадин (рис. 2).

Фармакологически активные метаболиты ранее созданных антагонистов H1-рецепторов

Усовершенствование антигистаминных препаратов связано с синтезированием новых средств на основе фармакологически активных метаболитов ранее созданных антагонистов H1-рецепторов. Так, в 1987 г. на основе метаболита антагониста H1-рецептора первого поколения гидроксизина был синтезирован цетиризин [11]. Благодаря наличию гидроксильной группы способность данной молекулы проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать воздействие на гистаминовые рецепторы резко снижается.

Цетиризин (Цетрин) является первым высокоизбирательным блокатором H1-рецепторов. В ряде работ доказана способность цетиризина тормозить персистирующее воспаление в тканях и изменять профиль продуцируемых цитокинов. В отличие от других препаратов, применяемых при кожных проявлениях аллергии, цетиризин блокирует не только H1-рецепторы, но и реакцию кожи на фактор активации тромбоцитов [8]. Быстрое наступление клинического эффекта после приема цетиризина обусловлено подавлением функции эозинофилов, отсроченным выбросом гистамина и простагландина D2.

В 2005 г. на фармацевтическом рынке России появился левовращающийся энантиомер цетиризина, ингибитор периферических H1-гистаминовых рецепторов – левоцетиризин. *Левоцетиризин (препарат Аллервэй)* характеризуется наименьшим объемом рас-

пределения. Вследствие меньшего пассажа через гемато-энцефалический барьер и низкого связывания с мозговыми рецепторами обеспечивается высокая безопасность терапии [12]. Аллервэй не проникает внутрь клетки – обнаруживается только на клеточной мембране, что является его неоспоримым преимуществом. Кроме того, по параметрам фармакокинетики левоцетиризин (Аллервэй) превосходит другие блокаторы гистамина. Доказаны его высокая биодоступность, быстрая абсорбция (пик концентрации в плазме – от 30 минут до одного часа), низкий объем распределения (0,4 л/кг), наименьший метаболизм (как минимум 86% выводится в неизменном виде), отсутствие взаимодействия с системой CYP450, совместимость с другими лекарственными препаратами, а также возможность применения у пациентов с патологией печени [12].

Левоцетиризин (Аллервэй) помимо противозудного и противоаллергического обладает выраженным противовоспалительным действием. Он создает высокие концентрации в коже и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, при этом оказывает еще меньший седативный эффект, чем цетиризин [3].

Цетрин или Аллервэй

В настоящее время цетиризин (Цетрин) признан золотым стандартом лечения аллергодерматозов. Это обусловлено не только большой доказательной базой, собранной в отношении препарата, но и многолетним опытом применения. Согласно данным проведенных исследований, у пациентов с атопическим дерматитом, токсикодермией, хронической экземой на фоне терапии Цетрином в дозе 10 мг/сут уже на третий день наблюдалось максимальное снижение зуда, что достигалось за счет высокой степени накопления действующего вещества в коже и его тропности, на десятый день – купирование клинических проявлений воспаления, таких

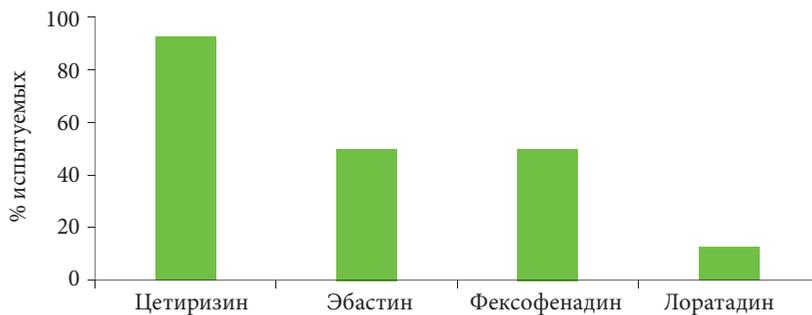


Рис. 1. Способность одной дозы на протяжении 24 часов подавлять вызванные введением гистамина волдыри и гиперемию у здоровых добровольцев

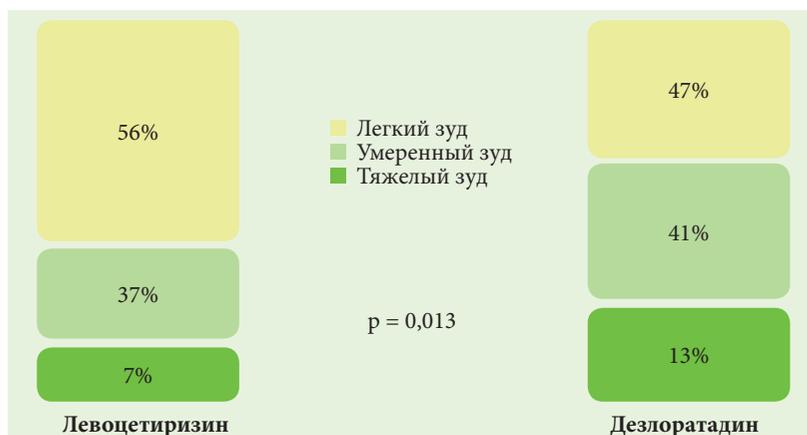


Рис. 2. Оценка снижения зуда после одной недели терапии препаратами левоцетиризина и дезлоратадина

ЦЕТРИН®

НЕТ МЕСТА АЛЛЕРГИИ!

Dr.Reddy's 



- Препарат выбора при различных видах аллергии
- Действует уже через 20 минут*
- Точно в эпицентре аллергии

*Инструкция по медицинскому применению препарата Цетрин

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ



Реклама. Рег. номер: ПМ01.28101



Таблица 3. Сравнение антигистаминных препаратов Цетрин и Аллервэй

Показатель	Цетрин	Аллервэй
Характеристика	Золотой стандарт лечения аллергодерматозов, надежный и доступный антигистаминный препарат, эффективный при различных симптомах аллергии	Инновационный антигистаминный препарат с быстрым началом действия, без седативного эффекта
Действующее вещество, доза, режим применения	Цетиризин, 10 мг, один раз в сутки	Левосетиризин, 5 мг, один раз в сутки
Начало терапевтического эффекта	20 минут	12 минут
Длительность эффекта	Более 24 часов	Более 24 часов
Выраженность седативного эффекта	8%	3%
Привыкание	Отсутствует	Отсутствует

как эритема, инфильтрация [13, 14]. Цетиризин способен предотвратить хронизацию аллергического процесса. Однако это требует более интенсивного лечения. Благодаря указанным свойствам Цетрин получил статус препарата выбора у пациентов с аллергическим контактным дерматитом, экземой и токсикодермией.

Антигистаминная активность левоцетиризина (Аллервэй) заключается в избирательном подавлении патофизиологических механизмов и клинических проявлений. Речь, в частности, идет о выбросе цитокинов, хемотаксисе лейкоцитов, зуде [15, 16]. Избирательная активность левоцетиризина в отношении H1-рецепторов в два раза выше, чем у цетиризина. Этим обусловлено его минимальное антихолинергическое и антисеротониновое действие. Аллервэй – инновационный препарат по доступной цене для лечения аллергии. Данное лекарственное средство отвечает всем требованиям, предъявляемым к антигис-

таминным препаратам последнего поколения. Действие Аллервэй начинается менее чем через 12 минут и не зависит от времени суток, а также от приема пищи.

Для устранения любых проявлений аллергии достаточно одной таблетки (5 мг) Аллервэй в день.

Препарат одобрен для длительного применения, что обусловлено как низкой фармакологической нагрузкой (терапевтическая доза 5 мг), так и отсутствием эффекта накопления.

Седативный эффект на фоне Аллервэй практически отсутствует. Такая терапия не препятствует физической и умственной деятельности, вождению автомобиля, ведению привычного образа жизни. Показаниями для применения Аллервэй служат:

- аллергический ринит, включая круглогодичный и сезонный, и аллергический конъюнктивит (симптомы – зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы);

- поллиноз;
- крапивница;
- аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями.

Выраженное противовоспалительное действие Аллервэй позволяет снизить стероидную нагрузку при остром воспалительном процессе у пациентов с atopическим дерматитом. В данной популяции Аллервэй также может применяться длительно.

Сравнительная характеристика Цетрина и Аллервэй представлена в табл. 3.

Учитывая универсальность действия и проверенную временем эффективность Цетрина, терапии аллергодерматозов следует начинать именно с данного препарата. При риске развития нежелательных явлений, наличии большого количества сопутствующих заболеваний, необходимости снизить фармакологическую нагрузку, исключить седативный эффект целесообразно назначить Аллервэй.

У пациентов с atopическим дерматитом для снижения стероидной нагрузки терапию следует начинать с Аллервэй.

Опыт применения

Эффективность Цетрина и Аллервэй подтверждена результатами нашей клинической практики.

Клинический случай 1. Пациентка П., 17 лет, с диагнозом «атопический дерматит в стадии обострения». В комплексную терапию был включен препарат Аллервэй в дозе 5 мг/сут. Его применяли в тече-

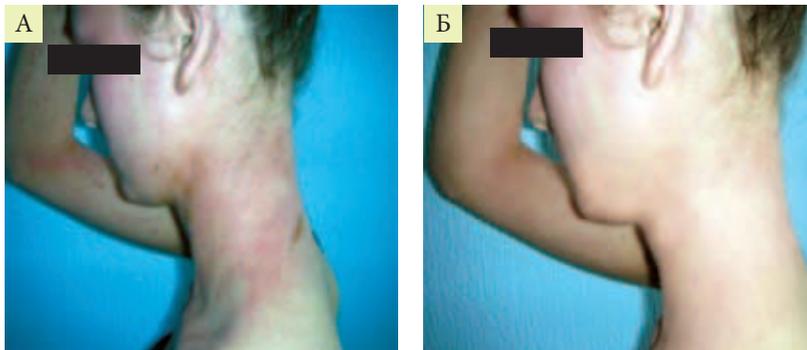


Рис. 3. Пациентка П. до лечения (А) и после (Б)



ние двух недель. Результат терапии представлен на рис. 3.

Клинический случай 2. Пациентка Д., 54 года, с диагнозом «аллергический контактный дерматит». В комплексную терапию был включен препарат Цетрин 10 мг/сут в течение десяти дней. На рисунке 4 представлено состояние кожных покровов до и после лечения.

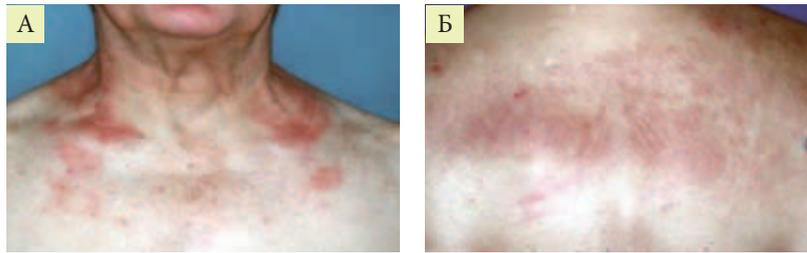


Рис. 4. Пациентка Д. до лечения (А) и после (Б)

Заключение

Активные метаболиты антигистаминных препаратов второго поколения обладают более высоким профилем безопасности, а их про-

тивоаллергический эффект более предсказуем. Преимуществом данных лекарственных средств является возможность совместного приема с препаратами

и продуктами, подвергающимися метаболизму в печени [6], а также отсутствие кардиотоксического эффекта и дополнительной нагрузки на печень [7]. ●

Литература

1. Левин Я.И., Ковров Г.В. Антигистаминные препараты и седация // Аллергология. 2002. № 3. С. 38–41.
2. Леонова М.В., Дворников А.С., Скрипкина П.А. и др. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. Обзор современных рекомендаций // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 48–57.
3. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ. 2001. Т. 9. № 21. С. 945–950.
4. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // Allergy. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
5. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis // Allergy. 2001. Vol. 56. Suppl. 65. P. 14–20.
6. Uesawa Y., Hishinuma S., Shoji M. Molecular determinants responsible for sedative and non-sedative properties of histamine H₁-receptor antagonists // J. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 124. № 2. P. 160–168.
7. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines // World Allergy Organ. J. 2011. Vol. 4. № 3. Suppl. P. S22–27.
8. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 9. P. 1305–1324.
9. Grant J.A., Danielson L., Rihoux J.P., DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects // Allergy. 1999. Vol. 54. № 7. P. 700–707.
10. Potter P.C., Kapp A., Maurer M. et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients // Allergy. 2009. Vol. 64. № 4. P. 596–604.
11. Гуцин И.С. Цетиризин – эталон H₁-антигистаминного средства // Препараты та технології. 2009. № 5 (61). С. 60–70 // www.health-medix.com/articles/mistetzvo/2009-08-01/60-70.pdf.
12. 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 urticarial // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 3. P. 676–682.
13. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Опыт использования цетиризина при атопическом дерматите // Российский аллергологический журнал. 2007. № 5. С. 59–62.
14. Гуцин И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина // Российский аллергологический журнал. 2006. № 4. С. 33–44.
15. Gillard M., Benedetti M.S., Chatelain P., Baltes E. Histamine H₁ receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H₁-antihistamines // Inflamm. Res. 2005. Vol. 54. № 9. P. 367–369.
16. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // Clin. Exp. Allergy. 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.

Antihistamines: What is Known of Them Today

E.S. Snarskaya, DM, PhD, Prof., E.M. Anpilogova, Ya.N. Medvedeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elena Sergeevna Snarskaya, snarskaya-dok@mail.ru

The main pharmacokinetic features of 2nd generation antihistamines and innovative mechanism of action of its modern drugs Cetrin and Allerway are presented. Recommendations on antihistamines choice depending on type of allergodermatosis are given.

Key words: antihistamines, allergodermatoses, itch, cetirizine, levocetirizine



Как повысить приверженность долгосрочной терапии системным изотретиноином



На протяжении многих лет изотретиноин остается ключевым препаратом для лечения акне. Хронический характер течения обуславливает необходимость проведения длительной терапии в адекватных дозах, что предполагает высокую комплаентность пациентов. На сателлитном симпозиуме «Как повысить приверженность долгосрочной терапии системным изотретиноином», организованном при поддержке компании «Ядран» в рамках XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии» (Москва, 24 января 2019 г.), ведущие российские эксперты – заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Алексей Викторович САМЦОВ, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Ольга Юрьевна ОЛИСОВА, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор Андрей Леонидович БАКУЛЕВ – рассмотрели современные подходы к ведению таких больных. Особый акцент сделан на применении системного ретиноида изотретиноина с увеличенной биодоступностью (препарата Акнекутан). Его использование ассоциируется с достижением необходимой курсовой кумулятивной дозы, стойким терапевтическим эффектом, улучшением переносимости лечения и, следовательно, приверженности ему.



Сателлитный симпозиум компании «Ядран»

Эффективность и переносимость считаются основными факторами, влияющими на приверженность пациентов терапии. Как отметил профессор А.В. Самцов, эффективность лечения пациентов с акне зависит от правильно подобранной дозы системного изотретиноина и адекватной длительности терапии.

Согласно последним рекомендациям экспертов Американской академии дерматовенерологии, системный изотретиноин в первый месяц назначают в дозе 0,5 мг/кг, в дальнейшем дозу увеличивают до 1,0 мг/кг. Длительность приема препарата во втором случае составляет 15–20 недель¹.

В рекомендациях экспертов Европейской академии дерматологии и венерологии 2016 г. указано, что при папулопустулезной форме акне тяжелой степени и узловатых акне средней степени тяжести изотретиноин применяют в дозе 0,3–0,6 мг/кг, при конглобатных акне – 0,5 мг/кг и более. Длительность терапии должна составлять не менее пяти месяцев. В случае недостаточной эффективности лечение проводится до полного очищения кожных покровов, затем еще в течение одного месяца².

Продолжительность ремиссии зависит от курсовой дозы изотретиноина. Вероятность рецидива при применении низких доз значительно возрастает. Кроме того, при использовании таковых требуется более длительный курс лечения. Высокие дозы – более 150 мг/кг, напротив, ассоциируются с меньшей частотой рецидивов^{1,3}.

По мнению профессора О.Ю. Олисовой, при подборе дозы изотретиноина для обеспечения должной эффективности лечения не менее важна лекарственная форма препарата. Российские специалисты имели возможность оценить эффект использования изотретиноина, изготовленного по технологии Lidose, –

препарата Акнекутан®. Благодаря использованию данной технологии к изотретиноину были добавлены два липофильных компонента – Гелюцир® и Спан 80®. Это позволило увеличить долю растворенной фракции изотретиноина, в результате чего его биодоступность повысилась на 20%.

Выступающая обратила внимание аудитории еще на одно преимущество изотретиноина, созданного с помощью технологии Lidose. Его абсорбция в меньшей степени, чем абсорбция обычного изотретиноина, зависит от приема с пищей. Согласно результатам исследования, вне приема пищи биодоступность Акнекутана практически в два раза выше биодоступности обычного изотретиноина – 70 против 37% соответственно (рис. 1).

Как следствие, Акнекутан можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Увеличение биодоступности изотретиноина позволяет уменьшить разовую и курсовую дозы препарата на 20% при сохранении терапевтического эффекта. Акнекутан выпускается в капсулах по 8 и 16 мг.

Согласно результатам проведенных исследований, 8 мг Акнекутана эквивалентны 10 мг обычного изотретиноина, 16 мг Акнекутана – 20 мг обычного изотретиноина. Таким образом, суточная доза снижается и составляет 0,4–0,8 мг/кг против 0,5–1,0 мг/кг обычного изотретиноина (табл. 1).

Как отметил профессор А.Л. Бакулев, использование изотретиноина в виде капсул, содержащих жидкие (полужидкие) липидные эксципиенты, несомненно, относится к современным трендам.

Результаты исследований изотретиноина, произведенного по технологии Lidose, стали основанием для одобрения его экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Министерства здраво-

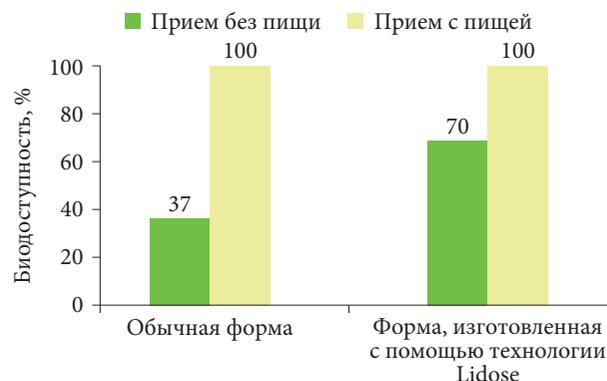


Рис. 1. Влияние приема пищи на биодоступность разных форм изотретиноина

Таблица 1. Дозы разных лекарственных форм изотретиноина, мг/кг

Изотретиноин	Суточная доза	Курсовая доза
Обычный (20 и 10 мг)	0,5–1,0	120–140
Изготовленный с помощью технологии Lidose	0,4–0,8	100–120

охранения Канады. Это произошло в 2012 г. Изотретиноин, изготовленный с помощью технологии Lidose, был разрешен к применению при тяжелых узловато-конглобатных и других воспалительных акне, в том числе протекающих упорно⁴.

В России также накоплен большой опыт применения изотретиноина Lidose, препарата Акнекутан, при разных формах акне. Общее количество пролеченных больных более тысячи, клиническое выздоровление регистрировалось в 91–100% случаев.

Профессор А.В. Самцов представил данные собственного исследования, проведенного на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, демонстрирующие эффективность применения препарата Акнекутан у больных среднетяжелыми (n = 38) и тяжелыми (n = 18) акне (табл. 2). Средний возраст пациентов – от 15 до 29 лет. Кумулятивная доза препарата составила 100–120 мг/кг,

¹ Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.e33.

² Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30. № 8. P. 1261–1268.

³ Tan J., Humphrey S., Vender R. et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin // Br. J. Dermatol. 2014. Vol. 171. № 6. P. 1508–1516.

⁴ www.smlab.be/index.php/formulation/lidose.



Таблица 2. Описание терапии Акнекутаном у пациентов со среднетяжелым и тяжелым акне

Акне	Возраст пациентов, лет	Количество пациентов, абс.	Суточная доза препарата, мг/кг	Кумулятивная доза препарата, мг/кг	Длительность лечения, мес.
Среднетяжелое	15–29	38	0,4–0,6	100–120	5–7
Тяжелое	15–29	18	0,6–0,8	100–120	5–7

Таблица 3. Среднее количество элементов сыпи на фоне терапии Акнекутаном

Исходно/день лечения	Невоспалительные элементы		Воспалительные элементы		
	открытые комедоны	закрытые комедоны	папулы	пустулы	узлы
Исходно	19,7	12,5	17,1	19,9	3,4
30-й день	12,1	10,2	12,1	14,3	1,6
90-й день	5,9	7,2	4,0	3,7	0,2
150-й день	1,2	2,5	0,2	0	0



Рис. 2. Пациентка Т. до (А) и через 7,5 месяцев (Б) лечения Акнекутаном в кумулятивной дозе 120 мг/кг



Рис. 3. Пациентка Д. с акне четвертой степени до (А) и через восемь месяцев (Б) лечения Акнекутаном в кумулятивной дозе 120 мг/кг

длительность лечения – от пяти до семи месяцев. На фоне такой терапии 100%-ная клиническая ремиссия была достигнута к 150-му дню (табл. 3).

У пациентов наблюдалось сокращение как воспалительных (узлов, папул, пустул), так и невоспалительных (открытых и закрытых комедонов) элементов (рис. 2).

Профессор О.Ю. Олисова также охарактеризовала терапию Акнекутаном как эффективную. В подтверждение выступающая привела результаты исследования, проведенного в 2012 г. на кафедре кожных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В исследовании приняли участие 20 пациентов. Они получали Акнекутан в дозах 0,4–0,8 мг/кг один или два раза в день. Препарат принимали одновременно с приемом пищи. Продолжительность лечения составила шесть – восемь месяцев – до набора кумулятивной дозы 100–120 мг/кг. Клиническая ремиссия была достигнута у всех пациентов (рис. 3 и 4).

По мнению профессора А.Л. Бакулева, на повышение приверженности пациентов терапии изотретиноином может влиять не только ее эффектив-

ность, но и способность предотвращать образование рубцов.

Согласно результатам международного наблюдательного исследования с участием дерматологов Франции, Бразилии и США, формирование рубцовой ткани отмечается примерно у 25% пациентов с акне легкой степени, у 74–79% больных акне тяжелой степени⁵.

Рубцы могут быть атрофическими, гипертрофическими и келоидными. Атрофические рубцы в свою очередь подразделяют на мелкие (2–4 мм), точечные (менее 2 мм) и крупные (более 4 мм). Для определения выраженности рубцов используют Шкалу общей оценки рубцов⁶.

К факторам, способствующим возникновению атрофических рубцов после акне, относятся возраст (раннее начало или акне взрослых), поражение кожи в области груди и/или спины, исходно тяжелое поражение кожи, большое количество папулезных элементов или комедонов в дебюте заболевания, длительность воспалительных акне более шести месяцев, наличие рубцов в анамнезе, размер рубцов 2 мм и более, рецидивы акне при адекватной терапии. Поскольку изотретиноин предотвращает образование рубцов и прогрессирование заболевания, крайне важно своевременно начать лечение.

Переносимость терапии и минимальное количество нежелательных явлений также играют важную роль в поддержании приверженности лечению. По словам профессора А.В. Самцова, на сегодняшний день накоплено достаточное количество данных в отношении переносимости изотретиноина. J. Strauss и соавт. (2007) доказали, что стандартный 20-недельный курс лечения хорошо переносится. Наиболее часты побочные реакции со стороны кожи и слизистой оболочки, однако они обратимы, хорошо поддаются коррекции и не требуют отмены препарата. Нежелательные явления со стороны опорно-двигательного аппарата редки. Могут отмечаться изме-

⁵ Tan J.K., Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 172. Suppl. 1. P. 3–12.

⁶ Dreno B., Tan J., Rivier M. et al. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. Vol. 31. № 4. P. 737–742.



Сателлитный симпозиум компании «Ядран»

нения лабораторных показателей крови. Однако они не являются поводом для замены препарата.

Контрацептивные средства по окончании лечения следует принимать еще в течение месяца⁷.

Частоту побочных эффектов на фоне терапии изотретиноином оценивали в польском наблюдательном исследовании. В нем приняли участие 3525 больных акне средней тяжести. Возраст пациентов составил 13–35 лет. Длительность наблюдения – пять лет. Развитие хейлита отмечалось в 100% случаев, ксероза – в 95%, эритемы лица – в 66%, повышение уровня триглицеридов – в 3%, печеночных ферментов – в 2%, рецидивов – в 1,67% случаев⁸.

«Эти данные еще раз подчеркивают, что препарат практически безопасен, хотя определенный мониторинг проводить необходимо», – уточнил профессор А.В. Самцов.

По словам профессора О.Ю. Олисовой, существует мнение, что у пациентов после курса ретиноидов длительное время остается риск тератогенного действия препарата при наступлении беременности. Однако это не соответствует действительности. Период полувыведения изотретиноина в среднем составляет 19 часов, и даже при длительном приеме признаков его кумуляции не отмечается.

Тем не менее во время проведения курса терапии изотретиноином пациенткам не следует планировать беременность. Кроме того, они должны быть проконсультированы по поводу методов контрацепции. Женщины детородного возраста должны пользоваться контрацептивными средствами за месяц до терапии, в течение всего периода лечения и в течение одного месяца после такового.

В любом случае при назначении изотретиноина важно контролировать состояние больных. Так, в Америке пациенток в обязательном порядке регистрируют в программе iPledge, чтобы врачи имели возможность мониторить их лечение.

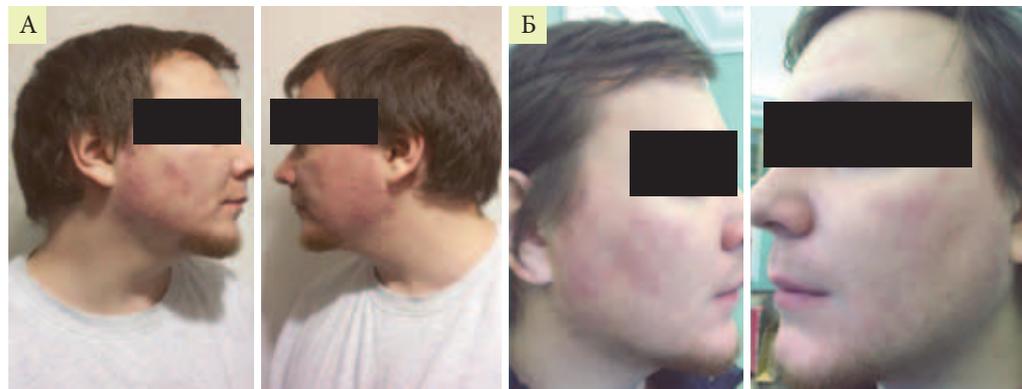


Рис. 4. Пациент Г. до (А) и через шесть месяцев (Б) лечения Акнекутаном в кумулятивной дозе 110 мг/кг

«В России программы iPledge не существует. Однако компания-производитель препарата Акнекутан для аккумуляции данных о пациентах, проходящих курс такой терапии, разработала мобильное приложение „Акнекутан“ для пациентов и компьютерную версию приложения для докторов „Виртуальный кабинет врача“, – подчеркнул профессор А.Л. Бакулев.

Приложение «Акнекутан» помогает соблюдать правила приема препарата, а также обобщать информацию о процессе лечения. В частности, в нем удобно хранить результаты анализов крови, фотографии пациента в динамике, фиксировать текущую курсовую дозу и оставшееся время лечения. Это дополнительно позволяет отслеживать эффективность и переносимость терапии.

Компьютерная версия приложения «Виртуальный кабинет врача», в которой представлены профили всех пациентов, получающих терапию Акнекутаном и зарегистрированных в приложении «Акнекутан», позволяет специалисту дистанционно в режиме реального времени дополнительно контролировать процесс лечения своих пациентов.

Данный современный мониторинг также способствует повышению комплаентности терапии у пациентов. Кроме того, через виртуальный кабинет врачи получают доступ к последним научным публикациям по препарату (www.cabinet.aknecutan.ru).

Возвращаясь к проблеме побочных эффектов, которые могут возникать на фоне приема изотретиноина, профессор А.Л. Бакулев сделал акцент на психоэмоциональных реакциях. Их связь с приемом изотретиноина не доказана. По мнению эксперта, к депрессивным расстройствам чаще приводит длительная неэффективная терапия акне.

В продолжение темы профессор А.В. Самцов отметил, что на протяжении последних десятилетий исследовалось влияние терапии системным изотретиноином на печеночные ферменты и липидный обмен. По мере накопления данных большинство исследователей пришли к выводу, что препарат не вызывает стойких токсических изменений в печени и нарушений липидного обмена. Согласно рекомендациям американских экспертов, мониторинг показателей функциональной активности печени, уровня холестерина и триглицеридов следует проводить до начала и через два месяца терапии. Европейские эксперты советуют осуществлять такой мониторинг перед началом, через один месяц от начала терапии, затем один раз в три месяца.

Профессор О.Ю. Олисова в свою очередь прокомментировала, что наличие минимальных отклонений в лабораторных показателях крови предусматривает мониторинг функциональной активности печени, уровня холестерина и триглицеридов

⁷ Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56. № 4. P. 651–663.

⁸ Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: a large, retrospective review // Dermatol. Ther. 2017. Vol. 30. № 4.



один раз в месяц в течение всего курса лечения⁹.

Транзиторное повышение печеночных трансаминаз и триглицеридов и/или липопротеинов низкой плотности отмечается у 5–10% пациентов. Указанные изменения можно корректировать с помощью снижения дозы изотретиноина и приема гепатопротекторов.

Однако по окончании терапии изотретиноином все показатели приходят в норму без корректирующей терапии¹⁰. Профессор А.В. Самцов напомнил, что применение системного изотретиноина часто сопровождается сухостью кожи и слизистых оболочек. На сегодняшний день данную проблему можно решить с помощью современных увлажняющих средств. В случае обострения экземы, зуда в сочетании с увлажняющими средствами необходимо использовать глюкокортикостероиды. При сухости конъюнктивы вместо контактных линз следует носить очки.

Безусловно, вышеперечисленные побочные эффекты не являются основанием для снижения дозы или отмены изотретиноина. К тому же с течением времени у пациентов, как правило, развивается толерантность. Если на ранних этапах лечения хейлит отмечается у 93–100% больных, к концу четвертого месяца терапии – у 72–76%. Более того, побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек в определенной степени могут служить индикатором комплаентности пациента терапии.

Дискомфорт, вызванный сухостью, шелушением, растрескиванием кожи, эффективно устраняют с помощью специальных средств против сухости кожи. В 2018 г. линейка препаратов компании «Ядран» пополнилась ув-

лажняющим кремом Перфэктоин® с инновационной формулой против сухости кожи.

Перфэктоин® восстанавливает барьерную функцию кожи, оптимальный уровень увлажненности. Он эффективен и безопасен для длительного применения у лиц разных возрастных групп, в том числе у детей с одного месяца.

Основным компонентом крема Перфэктоин® является эктоин. Эктоин – уникальная молекула природного происхождения. Вещество прочно связывает молекулы воды, формируя своеобразную защитную пленку на поверхности кожи – эктоин-гидрокомплекс. Эктоин-гидрокомплекс защищает мембраны клеток от ультрафиолетового облучения, предотвращая выброс медиаторов стресса и развитие воспаления.

Кроме того, Перфэктоин® содержит ЛИПООПТИМУМ-комплекс, который восстанавливает оптимальный уровень увлажненности. В состав данного комплекса входят натуральные масла (оливковое и ши), сквалан (высококачественный эмомент), кардиоспермум халикакабский (содержит фитостерин, формирующие липидный барьерный слой), керамиды (природные липиды), триглицериды каприновой и каприновой кислоты (участвуют в восстановлении кожи, эффективно смягчают ее).

Крем Перфэктоин® можно сочетать с любым препаратом.

Средство показано для комплексной терапии хейлита, сухости кожи, ретиноидного дерматита, экземы, нейродермита, псориаза, атопического дерматита.

Как отметил профессор А.В. Самцов, чтобы предупредить потенциальные побочные эффекты терапии изотретиноином и обеспечить адекватную

фотозащиту, необходимо придерживаться рекомендаций, разработанных Н. Gollnick и соавт.¹¹ А именно: кожу лица следует очищать один раз в день мягким очищающим средством, не мылом, при сухости кожи применять увлажняющие средства два-три раза в день, в летнее время более легкие, использовать фотозащитные средства с индексом SPF 25–50 для минимизации риска появления гиперпигментных пятен, морщин, использовать антигистаминные препараты для повышения эффективности терапии. Если оценивать прогноз заболевания и вероятность развития рецидивов, то анализ литературы свидетельствует, что продукция кожного сала, как правило, восстанавливается через два – четыре месяца, полного излечения достигают 40% больных, у 60% отмечается выраженное улучшение^{12, 13}. Дозы изотретиноина свыше 200 мг более эффективны в отношении предупреждения рецидивов^{2, 14}.

Профессор О.Ю. Олисова подчеркнула, что торпидность при лечении изотретиноином и возможные рецидивы могут быть обусловлены наличием эндокринных заболеваний (поликистоз яичников, аденома гипофиза, опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы и др.). В отсутствие ожидаемого эффекта от проводимой терапии следует получить консультацию гинеколога-эндокринолога.

Последовавшая за выступлениями дискуссия определила отношение участников мероприятия к изотретиноину с увеличенной биодоступностью, изготовленному по технологии Lidose (препарату Акнекутан®), как к эффективному и хорошо переносимому системному ретиноиду, позволяющему добиться повышения комплаентности пациентов назначенному лечению. ●

⁹ Lee Y.H., Scharnitz T.P., Muscat J. et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis // JAMA Dermatol. 2016. Vol. 152. № 1. P. 35–44.

¹⁰ Боровая О.С., Олисова О.Ю. Применение системного изотретиноина в лечении вульгарных угрей (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 5. С. 47–51.

¹¹ Gollnick H., Abanmi A.A., Al-Enezi M. et al. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. Vol. 31. Suppl. 7. P. 4–35.

¹² Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2014.

¹³ White G.M., Chen W., Yao J., Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin // Arch. Dermatol. 1998. Vol. 134. № 3. P. 376–378.

¹⁴ Zeitany A.E., Bowers E.V., Morrell D.S. High-dose isotretinoin has lower impact on wallets: a cost analysis of dosing approaches // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 1. P. 174–176.

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

www.jgl.ru



*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.

**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.



Таргетная терапия пациентов с тяжелым атопическим дерматитом – первый научный прорыв за последние 26 лет

Атопический дерматит представляет собой одно из наиболее распространенных кожных заболеваний. Для него характерно хроническое рецидивирующее течение. Клинические проявления патологии многообразны и зависят от стадии, а также возраста пациентов.

В связи с тем что в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с тяжелыми формами атопического дерматита, в рамках XII Международного форума дерматовенерологов и косметологов 14 марта 2019 г. в Москве состоялся сателлитный симпозиум компании «Санофи», посвященный вопросам терапии именно таких больных. В частности, ведущие российские специалисты в области дерматологии обсудили современные представления о патогенезе атопического дерматита, перспективы применения высокоселективной биологической терапии, затронули вопросы качества жизни пациентов с атопическим дерматитом.



К.м.н. Д.Н. Серов

Симпозиум открыл ведущий отделом оказания специализированной помощи Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. Дмитрий Николаевич СЕРОВ. В начале выступления докладчик отметил, что за послед-

Прорыв в науке и появление таргетной терапии для пациентов с атопическим дерматитом

ние годы распространенность атопического дерматита (АтД) увеличилась. Данная тенденция прослеживается как в детской, так и во взрослой популяции. Поэтому актуальность внедрения новых эффективных методов лечения сохраняется.

В настоящее время целью терапии является не только купирование клинических проявлений, но и достижение длительной ремиссии заболевания. При выборе тактики ведения пациентов необходимо учитывать тяжесть, распространенность и остроту воспалительного кожного процесса.

При легкой форме АтД применяют базисную терапию, а также увлажняющие и успокаивающие средства. Больным

рекомендуют избегать контакта с раздражителями и триггерами, вызывающими обострение заболевания.

Как при легкой, так и при средней степени тяжести АтД преимущественно назначают топическую терапию: глюкокортикостероиды (ГКС) низкой и средней активности, блокаторы кальциневрина.

Топические ГКС (тГКС) средней и высокой активности и блокаторы кальциневрина применяют при средней степени тяжести АтД, а также при тяжелой форме заболевания.

Если при тяжелых формах АтД ответ на топическую терапию отсутствует, к ней добавляют системные препараты, такие как циклоспорин А и метотрексат (метотрексат не зарегистриро-



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ван в РФ по показанию «атопический дерматит»)¹-⁴.

В России при АтД циклоспорин А используется в редких случаях, поскольку препарат обладает широким спектром нежелательных явлений. Так, при длительном курсе лечения циклоспорин А может оказывать нефротоксический и гепатотоксический эффекты. Поэтому необходимо регулярное наблюдение таких больных – с оценкой тяжести и распространенности кожного процесса.

Известно, что АтД – мультифакториальное воспалительное заболевание, в развитии которого важную роль играют такие этиологические факторы, как состояние иммунной системы, кожного барьера⁵, наследственная предрасположенность⁶ и факторы окружающей среды⁷.

Очевидно, что здоровая кожа является барьером, защищающим организм от проникновения экзогенных молекул/антигенов⁸. Важной частью кожного барьера считается роговой слой эпидермиса. Он обеспечивает механическую защиту кожи, ее не-

проницаемость для различных веществ и живых организмов, бактерицидность⁹,¹⁰. «Плотные контакты запечатывают пространство между кератиноцитами в зернистом слое, что приводит к ограничению тока ионов и, как следствие, защите кожи от воздействия различных провоспалительных факторов», – пояснил докладчик.

Гистологическая картина АтД характеризуется выраженным спонгиозом, паракератозом и изменениями соединительной ткани. Внутриэпидермальное скопление жидкости обуславливает формирование везикул. Паракератоз приводит к нарушению и повышению проницаемости кожного барьера. С АтД ассоциируются прежде всего вакуолярные изменения соединительной ткани.

Согласно прежним представлениям о патогенезе АтД, под воздействием внешних факторов (аллергенов) происходит дифференцировка Т-хелперов 2-го типа (Th2), выброс большого количества интерлейкинов (IL), в том числе IL-4, -5, -13, происходит воздейст-

вие на В-клетки, начинается выработка большого количества иммуноглобулина (Ig) Е. Кроме того, наблюдаются повышение уровня эозинофилов, нарушение дифференцировки Т-хелперов 1-го типа (Th1), выработка фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерферона γ. Все это приводит к развитию воспаления¹¹,¹².

Исходя из этой модели патогенеза, для лечения тяжелых форм АтД применяли системные препараты, которые воздействовали на разные этапы патогенеза. Была предпринята попытка исследовать моноклональное антитело, связывающее IgE, – омализумаб. Однако, несмотря на то что такая терапия уменьшала концентрацию IgE в сыворотке крови, при оценке клинических конечных точек не отмечалось улучшения течения заболевания по сравнению с контрольной группой¹³,¹⁴.

Ряд исследований был посвящен оценке эффективности инфликсимаба при тяжелом АтД у взрослых пациентов.

¹ Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 152–169.

² Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. № 8. P. 1045–1060.

³ Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. № 9. P. 1176–1193.

⁴ Saeki H., Nakahara T., Tanaka A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016 // J. Dermatol. 2016. Vol. 43. № 10. P. 1117–1145.

⁵ Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 134. № 4. P. 769–179.

⁶ Hoffman S., Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies // Arch. Dermatol. Res. 2015. Vol. 307. № 8. P. 659–670.

⁷ Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010. Vol. 24. № 3. P. 317–328.

⁸ De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 3. P. 773–786.

⁹ Harder J., Schröder J.M., Gläser R. The skin surface as antimicrobial barrier: present concepts and future outlooks // Exp. Dermatol. 2013. Vol. 22. № 1. P. 1–5.

¹⁰ Brogden N.K., Mehalick L., Fischer C.L. et al. The emerging role of peptides and lipids as antimicrobial epidermal barriers and modulators of local inflammation // Skin. Pharmacol. Physiol. 2012. Vol. 25. № 4. P. 167–181.

¹¹ Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. et al. New insights into atopic dermatitis // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. № 5. P. 651–657.

¹² Leung D.Y. Pathogenesis of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. № 3. Pt. 2. P. S99–S108.

¹³ Heil P.M., Maurer D., Klein B. et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2010. Vol. 8. № 12. P. 990–998.

¹⁴ Iyengar S.R., Hoyte E.G., Loza A. et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial // Int. Arch. Allergy Immunol. 2013. Vol. 162. № 1. P. 89–93.

дерматологическая



Согласно результатам постмаркетингового исследования, инфликсимаб как моноклональное антитело к TNF- α способствовал уменьшению концентрации последнего. В то же время эффект был кратковременным. При долгосрочном применении инфликсимаба эффективность терапии снижалась¹⁵. Поэтому инфликсимаб не зарегистрирован для лечения АтД. Аналогичные результаты получены в исследовании эффективности меполизумаба¹⁶. Препарат уменьшал количество эозинофилов в тканях и периферической крови. В то же время при оценке клинических конечных точек улучшение состояния у пациентов с АтД зафиксировано не было. Результаты исследований позволили сделать вывод, что влияние на такие ключевые звенья патогенеза, как IgE, TNF- α и эозинофилы, не всегда приводит к длительной ремиссии заболевания. В связи с последними данными – о ведущей роли интерлейкинов в развитии воспалительной реакции при АтД – была принята новая концепция патогенеза АтД. Так, под воздействием факторов окружающей среды (аллергенов) и при наличии наследственной предрасположенности нарушается целостность кожного барьера, происходит дифференцировка наивных Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа, выброс большого количества IL-4, -13 и -31. Повышение продук-

ции интерлейкина само по себе может вызывать воспаление кожи, индуцировать нарушение кожного барьера, дифференцировки кератиноцитов, усугубляя патологическую реакцию при АтД. Известно, что интерлейкины задействованы в развитии как острой, так и хронической стадии АтД. Кроме того, с ними ассоциируется последующая лихенизация. В частности, IL-4 участвует в дифференцировке Th2 и экспрессии IL-31. Последний влияет на возникновение зуда. Кожный зуд – основной симптом АтД. Именно с ним связано нарушение целостности кожного барьера. Поэтому было очень важно обнаружить звено иммунопатогенеза АтД, которое запускает патологические процессы. Воздействие IL-4 и IL-13 на одни и те же рецепторы обуславливает опосредованное цитокинами привлечение Т-лимфоцитов и эозинофилов, активацию прайминга тучных клеток, в последующем – выброс большого количества IgE, а также синтез тимусного стромального лимфопоэтина кератиноцитами и миграцию компетентных клеток¹⁷⁻¹⁹. Уменьшение терминальной дифференцировки кератиноцитов приводит к нарушению целостности кожного барьера, снижению содержания барьерных белков эпидермиса¹⁰⁻²².

Таким образом, именно IL-4 и IL-13 опосредуют воспаление и барьерную дисфункцию при АтД. Результаты исследований подтверждают, что уровни IL-4 и IL-13 коррелируют с активностью заболевания²³. При этом экспрессия цитокинов повышается как при обострении, так и при хроническом течении заболевания. Расширение представлений о патогенезе АтД стало основанием для рассмотрения в качестве новых методов лечения таргетных препаратов. Таргетная терапия воздействует на основные факторы развития и прогрессирования заболевания. Не так давно был разработан препарат дупилумаб. Это человеческое моноклональное антитело, которое специфически связывается с α -субъединицей рецептора IL-4 (IL-4R α) и таким образом ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13. Дупилумаб блокирует эффекты цитокинов IL-4 и IL-13. Данный препарат зарегистрирован во многих странах. В России для лечения атопического дерматита и бронхиальной астмы он был зарегистрирован 4 апреля 2019 г. Эффективность дупилумаба подтверждена результатами рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с высоким уровнем доказательности. Применение таргетного препа-

¹⁵ Jacobi A., Antoni C., Manger B. et al. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. Vol. 52. № 3. Pt. 1. P. 522–526.

¹⁶ Oldhoff J.M., Darsow U., Werfel T. et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis // Allergy. 2005. Vol. 60. № 5. P. 693–696.

¹⁷ Zheng T., Oh M.H., Oh S.Y. et al. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling // J. Invest. Dermatol. 2009. Vol. 129. № 3. P. 742–751.

¹⁸ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

¹⁹ Chen L., Martinez O., Overbergh L. et al. Early up-regulation of Th2 cytokines and late surge of Th1 cytokines in an atopic dermatitis model // Clin. Exp. Immunol. 2004. Vol. 138. № 3. P. 375–387.

²⁰ Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 2. P. 324–336.

²¹ Howell M.D., Fairchild H.R., Kim B.E. et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation // J. Invest. Dermatol. 2008. Vol. 128. № 9. P. 2248–2258.

²² Kim B.E., Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6 // Clin. Immunol. 2008. Vol. 126. № 3. P. 332–337.

²³ Gittler J.K., Shemer A., Suárez-Fariñas M. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. № 6. P. 1344–1354.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

Характеристика пациентов, включенных в исследования SOLO 1 и SOLO 2

Показатель (медиана)	SOLO 1			SOLO 2			Критерии включения
	Плацебо (n = 224)	Дупилумаб 300 мг один раз в две недели (n = 224)	Дупилумаб 300 мг один раз в неделю (n = 223)	Плацебо (n = 236)	Дупилумаб 300 мг один раз в две недели (n = 233)	Дупилумаб 300 мг один раз в неделю (n = 239)	
Длительность АтД, лет	28,0	26,0	26,0	26,0	24,5	24,0	≥ 3
EASI (0–72), балл	31,8	30,4	29,8	30,5	28,6	29,0	≥ 16
IGA (0–4), %	49	48	48	49	49	47	≥ 3
Выраженность зуда по ЧРШ (0–10)	7,7	7,6	7,7	7,7	7,8	7,8	≥ 3
Площадь пораженной поверхности тела, %	57,0	53,4	54,5	53,3	50,0	50,0	≥ 10
SCORAD (0–103), балл	67,0	65,1	65,9	68,9	67,8	67,4	
POEM (0–28), балл	21,0	21,0	22,0	23,0	21,0	21,0	
DTQI (0–30), балл	14,0	13,0	14,0	15,0	15,0	16,0	
HADS (0–42), балл	12,0	11,0	12,0	12,0	13,0	14,0	
8 баллов и более по HADS-A или HADS-D, %	43	45	46	49	55	57	

Примечание. ЧРШ – Числовая рейтинговая шкала, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS-A – подшкала HADS по тревоге (Anxiety), HADS-D – подшкала HADS по депрессии (Depression).

рата способствовало уменьшению степени поражения кожи, а также выраженности зуда. Кроме того, дупилумаб как в монотерапии, так и в сочетании с тГКС позволял достичь первичной конечной точки эффективности в исследованиях фазы III.

Двойные рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования SOLO 1 и SOLO 2 подтвердили эффективность дупилумаба в монотерапии у пациентов с АтД²⁴. Целью исследований было оценить эффективность и безопасность монотерапии дупилумабом по сравнению с плацебо у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД при недостаточном контроле заболевания или невозможности применять препараты для наружной терапии. После рандомизации пациенты были распре-

делены на три группы: плацебо, дупилумаб 300 мг один раз в неделю (данный режим дозирования не одобрен к применению) и дупилумаб 300 мг один раз в две недели. Все участники исследования должны были применять увлажняющие средства два раза в день более семи дней до рандомизации и на протяжении всего периода наблюдения.

Продолжительность лечения составила 16 недель.

У пациентов, включенных в исследование, бремя заболевания на исходном уровне было высоким (выраженность зуда, распространенность воспалительного процесса, нарушение качества жизни) (таблица).

Оценку степени тяжести АтД проводили по различным шкалам, включая SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis).

В качестве первичной конечной точки была выбрана доля больных, у которых удалось достичь нуля или одного балла (полное или почти полное очищение кожи) по IGA (Investigator Global Assessment) и снижения показателя на два балла и более относительно исходного уровня к 16-й неделе, а также уменьшения тяжести атопического дерматита по EASI (Eczema Area and Severity Index).

Через 16 недель при использовании обоих режимов дозирования дупилумаба достигнуты равнозначные конечные точки – IGA 0, 1 и EASI 75.

Применение дупилумаба сопровождалось достоверным уменьшением зуда, тревожности и депрессии, улучшением качества жизни. Необходимо отметить, что значи-

дерматовенерология

²⁴ Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 24. P. 2335–2348.



XII Международный форум дерматовенерологов и косметологов

мое снижение зуда отмечалось уже через две недели лечения. Такая терапия характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Общая частота возникновения нежелательных явлений в группах дупилумаба и плацебо была сопоставимой.



Профессор, д.м.н.
А.Н. Львов

Продолжил тему применения методов биологической терапии в лечении больных АтД руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор Андрей Николаевич ЛЬВОВ. Прежде всего он подчеркнул значимость появления таргетной терапии, воздействующей на интерлейкины. По мнению А.Н. Львова, это способствует открытию широких перспектив в лечении больных АтД с выраженным зудом и воспалительной реакцией.

На сегодняшний день ведущие российские и зарубежные эксперты пересматривают подходы к терапии данного заболевания. Самым действенным методом разработки общего руководства для клинической практики является поиск консенсуса в мульт-

В заключение Д.Н. Серов отметил, что дупилумаб – первый биологический препарат для таргетного лечения АтД. Он может применяться для терапии атопического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном

ответе на терапию топическими препаратами или в случае, когда топические препараты не могут быть назначены. Препарат зарегистрирован в России в апреле 2019 г., следовательно, в скором времени он будет доступен для пациентов.

Биологическая терапия при атопическом дерматите с позиции консенсусных рекомендаций

тидисциплинарной команде экспертов, среди которых не только дерматологи, но и педиатры, аллергологи-иммунологи, врачи общей практики, пульмонологи. «В процессе достижения консенсуса появляются практические рекомендации, направленные на улучшение состояния пациентов», – прокомментировал выступающий.

Согласно опубликованным руководствам, при ведении пациентов с АтД должен применяться ступенчатый подход, который предполагает учет тяжести заболевания.

Согласно зарубежным рекомендациям, одним из возможных препаратов биологической терапии АтД признан дупилумаб. Дупилумаб зарегистрирован в США, Евросоюзе и Японии для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, у которых не удается достичь контроля над заболеванием с помощью топических препаратов или использование таких препаратов не рекомендуется.

В связи с появлением новых методов терапии возникает ряд вопросов: как, когда и по какой схеме переводить пациентов с терапии традиционными препаратами, такими как циклоспорин, на биологическую терапию? Можно ли сразу начинать терапию дупилумабом?

Известно, что циклоспорин введен в дерматологическую практику три десятилетия назад. Он зарегистрирован во многих европейских странах, в том числе России, для лечения пациентов с тяжелым АтД, не отвечающих на топическую терапию⁴. Препарат является универсальным иммунодепрессантом – подавляет активацию определенных классов Т-лимфоцитов и блокирует выработку IL-2²⁵. Несмотря на доказанную эффективность, у некоторых пациентов с АтД не формируется ответа на терапию циклоспорином. Кроме того, препарат обладает широким спектром ограничений к применению, связанных с развитием нежелательных явлений. Речь, в частности, идет о пациентах с артериальной гипертензией, патологией почек, печени, нарушениями обменных процессов. Существуют также протоколы обследования пациентов, получающих циклоспорин, в отношении необходимости исключения легочных инфекций, прежде всего туберкулеза²⁶.

Появление в арсенале врачей таргетного биологического препарата дупилумаба значительно расширило возможности лечения АтД. В подтверждение докладчик представил данные о применении дупилумаба в составе комбинированной терапии пациентов с АтД. Эффективность длительного сов-

²⁵ Amor K.T., Ryan C., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I // J. Am. Acad. Dermatol. 2010. Vol. 63. № 6. P. 925–946.

²⁶ Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71. № 2. P. 327–349.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

местного применения дупилумаба с тГКС оценивали в рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании CHRONOS. Общая продолжительность лечения в исследовании составила 52 недели²⁷.

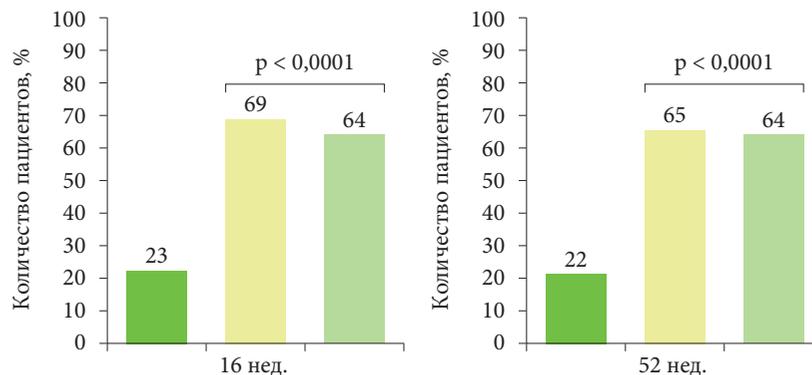
Всего было рандомизировано 740 взрослых пациентов с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым АТД из 14 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Северной Америки.

На момент прекращения сбора данных 623 пациента включены в 52-недельный анализ эффективности и безопасности дупилумаба. Пациентов разделили на следующие группы: дупилумаб 300 мг один раз в неделю (данный режим дозирования не одобрен к применению), дупилумаб 300 мг каждые две недели и плацебо. Кроме того, все больные получали тГКС.

Результаты исследования продемонстрировали, что терапия дупилумабом в сочетании с тГКС хорошо переносилась и обеспечивала значительный клинический эффект. Кроме того, применение дупилумаба ассоциировалось с более частым достижением EASI 75 к 16-й и 52-й неделе (рисунок).

В группе пациентов, получавших дупилумаб в разных дозах в течение 52 недель, зафиксировано

- Плацебо + тГКС
- Дупилумаб 300 мг один раз в две недели + тГКС
- Дупилумаб 300 мг один раз в неделю + тГКС



Частота достижения EASI 75 на фоне терапии дупилумабом

стойкое улучшение симптомов по SCORAD, значимое уменьшение кожного зуда, степени тревожности и депрессии, улучшение качества жизни. Уменьшение кожного зуда отмечалось уже с четвертой недели терапии, положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Во время исследования переносимость дупилумаба была хорошей, профиль безопасности, который оценивался за 52 недели, соответствовал профилю безопасности за 16-недельный период. Суммарная частота возникновения нежелательных явлений была

составимой в группах «дупилумаб + тГКС» и «плацебо + тГКС». При этом нежелательные явления, ставшие причиной прекращения лечения, в группе дупилумаба фиксировались реже, чем в группе плацебо.

Подводя итог, профессор А.Н. Львов подчеркнул высокую достоверность полученных в ходе клинических исследований данных и выразил мнение о необходимости подтверждения данных об эффективности и безопасности дупилумаба у больных АТД на базе российских научных центров.

Как таргетная терапия может повлиять на качество жизни пациентов с атопическим дерматитом и другими аллергическими заболеваниями

По словам заведующей первым дерматовенерологическим отделением Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. Ксении Юрьевны ФЕДОТОВОЙ, атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание

кожи. К основным признакам заболевания относятся выраженная сухость кожи (ксероз), диффузные эритематозные очаги на коже туловища и лица, папуло-везикулезные элементы с мокнутием, лихенизированные и экскориированные бляшки.

Интенсивный кожный зуд – один из главных симптомов



К.м.н. К.Ю. Федотова

²⁷ Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2287–2303.



АтД, на который жалуются пациенты.

Локализация поражений может быть как генерализованной (складки кожи, сгибательных поверхностей, запястья, лодыжки, веки), так и ограниченной (голова, шея). Чем больше площадь поражения кожи, тем тяжелее заболевание²⁸.

Симптомы АтД, в частности интенсивный зуд, нарушают повседневную активность больных, сон, снижают их социальное функционирование и работоспособность. Как следствие, ухудшается их психическое здоровье. В то же время у пациентов с АтД нередко развиваются осложнения (бактериальные, вирусные и грибковые инфекции кожи), сопутствующие заболевания, опосредованные воспалением 2-го типа (type 2 inflammation) (бронхиальная астма, аллергический ринит, хронический риносинусит с назальным полипозом)^{29,30}. Было проведено наблюдательное исследование пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, которые получали не только топическую, но и системную терапию. У больных оценивали выраженность, частоту и длительность кожного зуда³¹. Установлено, что 85,8% пациентов ежедневно испытывали зуд, при этом 46,3% – выраженный. У 29,7% пациентов с АтД ощущение зуда присутствовало в течение всего дня. Более 46,0% больных отмечали, что кожный зуд существенно влиял

Перспективным направлением в терапии АтД тяжелого и среднетяжелого течения является использование дупилумаба – антагониста IL-4Ra. Это рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, способное связываться с субъединицей IL-4R и ингибировать передачу сигналов цитокинов IL-4 и IL-13. Блокирование эффектов цитокинов снижает воспалительный ответ и способствует улучшению симптомов заболевания

на сон, досуг и отдых, социальную жизнь, выполнение работы по дому, текущих дел вне дома, учебу. В течение пяти – семи дней в неделю на сухость и огрубление кожи жаловались 91,1% больных, шелушение – 77,6%, образование трещин – 66,6%, кровоточивость – 51,1%, мокнутие – 34,2% пациентов.

Известно, что сильные расчесы вследствие зуда часто приводят к образованию эрозий, экссудации и кровоточивости³². В результате барьерная функция кожи нарушается, риск проникновения различных раздражителей, аллергенов повышается. Таким образом, расчесывание кожи приводит к усилению воспаления и еще более сильному зуду³³.

Согласно результатам масштабного Американского исследования состояния здоровья

и благополучия (National Health and Wellness Survey), в котором приняли участие 71 182 пациента с АтД, частота нарушения сна достигала 31,2%³⁴. Повышенная утомляемость у пациентов с АтД была связана с трудностями при самообслуживании³⁵. Усталость, сонливость и бессонница обусловлены плохим общим состоянием здоровья³⁶. Пациенты со среднетяжелым и тяжелым АтД значительно чаще страдали от зуда и нарушения сна, чем больные с легкой формой заболевания.

Дополнительным фактором риска тяжелого течения АтД являются бактериальные инфекции. Так, у пациентов с АтД в 73–100% случаев наблюдалась колонизация кожи золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) с плотностью до 10⁷ КОЕ/см² в отсутствие клинических про-

²⁸ Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10023. P. 1109–1122.

²⁹ Zuberbier T., Orlov S.J., Paller A.S. et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 226–232.

³⁰ Strom M.A., Fishbein A.B., Paller A.S., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 175. № 5. P. 920–929.

³¹ Simpson E.L., Bieber T., Eckert L. et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 3. P. 491–498.

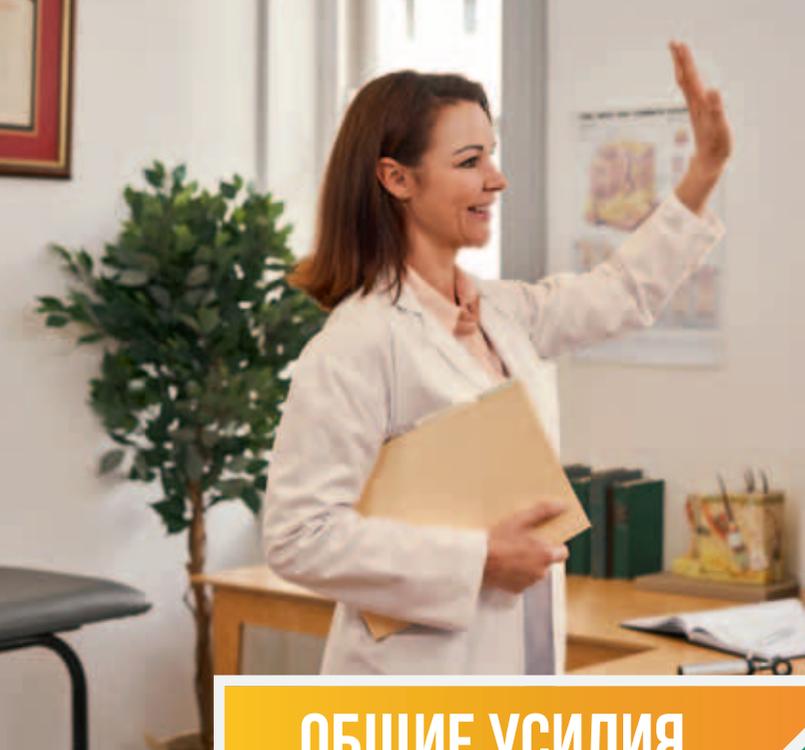
³² Hachisuka J., Takeuchi S., Kido M. et al. Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis // Int. J. Dermatol. 2009. Vol. 48. № 4. P. 374–378.

³³ Yosipovitch G., Papoiu A.D. What causes itch in atopic dermatitis? // Curr. Allergy Asthma Rep. 2008. Vol. 8. № 4. P. 306–311.

³⁴ Eckert L., Gupta S., Amand C. et al. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: an analysis using the National Health and Wellness Survey // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 77. № 2. P. 274–279.

³⁵ Yu S.H., Attarian H., Zee P., Silverberg J.I. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis // Dermatitis. 2016. Vol. 27. № 2. P. 50–58.

³⁶ Silverberg J.I., Garg N.K., Paller A.S. et al. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study // J. Invest. Dermatol. 2015. Vol. 135. № 1. P. 56–66.



ОБЩИЕ УСИЛИЯ



Реклама

ОБЩИЙ УСПЕХ

ДУПИКСЕНТ – ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

- **Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе atopического дерматита²**
- **Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием^{**3-4}**
- **Благоприятный профиль безопасности: частота **нежелательных явлений сопоставима с плацебо⁴⁻⁵****

*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению¹.

**39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе (P<0.0001). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно (P<0.0001) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале⁴.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019. 2. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.
3. Simpson EL et al. N Engl J Med, 2016; 375(24): 2335–2348, 4. Blauvelt A et al. Lancet, 2017; 389: 2287–2303, 5. Han Y, Chen Y et al, J Allergy Clin Immunol, 2017 Sep;140(3):888-891.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами, в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: Препарат Дупиксент® вводится подкожно. Atopический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым atopическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с atopическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции.



явлений инфекции^{37, 38}. Помимо стафилококковой инфекции нередко отмечалось присоединение стрептококковой инфекции³⁹. Доказано, что золотистый стафилококк усугубляет или способствует поддержанию воспалительного процесса⁴⁰.

Известно, что периоды обострения АтД сменяются периодами ремиссии. Однако даже при ремиссии заболевания большинство пациентов испытывают беспокойство по поводу развития следующего обострения. Анализ данных наблюдательного исследования продемонстрировал, что у 1371 пациента с АтД средней степени тяжести обострение фиксировалось в течение 113 дней в году, у 631 пациента с тяжелым АтД – 192 дней⁴¹.

О тревоге или депрессии сообщили 43% взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД. При этом тяжесть симптомов тревоги и депрессии коррелировала со степенью тяжести заболевания³¹.

Взрослые пациенты с АтД часто страдают такими сопутствующими заболеваниями, как аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит. По некоторым данным, 63–76% больных АтД независимо от степени тяжести страдают как минимум еще одним сопутствующим аллергическим заболеванием^{42, 43}.

В США проведено одномоментное наблюдательное исследование, в котором участвовали 202 врача

и 1064 пациента со среднетяжелым и тяжелым АтД⁴⁴. Для оценки эффективности терапии у пациентов с АтД применяли EASI, POEM (Patient-Oriented Eczema Measure). Оценку качества жизни проводили с помощью дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index) и опросника производительности труда и снижения активности WPAI:SHP (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Specific Health Problems). Критериями неудовлетворительного контроля заболевания выступили сохраняющиеся обострения, прогрессирование заболевания, неудовлетворенность врачей результатами лечения. По оценкам врачей, неудовлетворительный контроль заболевания наблюдался у 58,7% больных со среднетяжелым

и тяжелым АтД. Таковой в большинстве случаев сохранялся и на фоне терапии системными ГКС.

В то же время результаты исследований SOLO 1 и 2, CHRONOS свидетельствуют, что препарат дупилумаб способствовал улучшению состояния взрослых пациентов с АтД на протяжении всего периода лечения. В группе дупилумаба в отличие от группы плацебо отмечены лучшие результаты в отношении показателей POEM и DLQI^{24, 27}.

Таким образом, появление таргетного биологического препарата дупилумаба, способного прицельно воздействовать на ключевые звенья патогенеза атопического дерматита, может снизить бремя этого тяжелого заболевания, добиться длительной ремиссии и повысить качество жизни пациентов.

Заключение

Понимание механизмов развития аллергического воспаления при АтД открывает новые возможности в разработке патогенетических методов лечения. Перспективным направлением в терапии АтД тяжелого и среднетяжелого течения является использование дупилумаба – антагониста IL-4Rα. Это рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, способное связываться с субъединицей IL-4R и ингибировать передачу

сигналов цитокинов IL-4 и IL-13. Блокирование эффектов цитокинов снижает воспалительный ответ и способствует улучшению симптомов заболевания. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что использование таргетного биологического препарата способствует улучшению качества жизни пациентов с атопическим дерматитом тяжелого и среднетяжелого течения при благоприятном профиле эффективности и безопасности. ●

³⁷ Park H.Y., Kim C.R., Huh I.S. et al. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis // Ann. Dermatol. 2013. Vol. 25. № 4. P. 410–416.

³⁸ Gong J.Q., Lin L., Lin T. et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155. № 4. P. 680–687.

³⁹ Petry V., Bessa G.R., Poziomczyck C.S. et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis // An. Bras. Dermatol. 2012. Vol. 87. № 5. P. 729–734.

⁴⁰ Boguniewicz M., Leung D.Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation // Immunol. Rev. 2011. Vol. 242. № 1. P. 233–246.

⁴¹ Zuberbier T., Orlov S.J., Paller A.S. et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 226–232.

⁴² Zeppa L., Bellini V., Lisi P. Atopic dermatitis in adults // Dermatit. 2011. Vol. 22. № 1. P. 40–46.

⁴³ Langenbruch A., Radtke M., Franzke N. et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014. Vol. 28. № 6. P. 719–726.

⁴⁴ Wei W., Anderson P., Gadkari A. et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis // J. Dermatol. 2018. Vol. 45. № 2. P. 150–157.

**22–23
ноября
2019**



**VII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ
АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ**

МОСКВА



**г. Москва, пл. Европы, 2,
отель
«Рэдиссон Славянская»**

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

MICE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS

реклама



Вопросы установления нетрудоспособности и проведения медико-социальной экспертизы у пациентов с псориазом



В Краснодаре 28–29 марта 2019 г. состоялась IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа, организованная Министерством здравоохранения Краснодарского края совместно с краснодарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Государственным научным центром дерматовенерологии и косметологии, клиническим кожно-венерологическим диспансером Краснодарского края, Кубанским государственным медицинским университетом.

Центральными темами конференции стали современные подходы к диагностике и лечению дерматологических заболеваний, стандарты оказания медицинской помощи таким пациентам и перспективы ее развития.

В рамках научной программы конференции при поддержке компании AbbVie был проведен круглый стол, на котором ведущие эксперты в области дерматологии обсудили предложения об изменении критериев установления инвалидности для пациентов с псориазом, рассмотрели такие актуальные вопросы, как проведение медико-социальной экспертизы и обеспечение лекарственными средствами.

Открывая заседание круглого стола, председатель исполнительного комитета общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор Алексей Алексеевич КУБАНОВ отметил, что в нашей стране вопросы присвоения группы инвалидности пациентам с псориазом и их льготно-

го обеспечения лекарственными средствами по-прежнему не теряют актуальности.

Приходится констатировать, что специалисты не всегда пользуются возможностью направить больного с тяжелым псориазом на медико-социальную экспертизу. В ряде случаев у них возникают пробле-



Круглый стол компании AbbVie



Профессор, д.м.н. А.А. Кубанов



К.м.н. М.И. Глузмин



Профессор, д.м.н. М.М. Кохан

мы с оформлением документации. В то же время иногда сами пациенты не стремятся получить статус инвалида.

Еще одна проблема – потеря инвалидности и, как следствие, возможности получать лекарственные средства по федеральной льготе. Речь, в частности, идет о пациентах с псориазом в стадии ремиссии после курса биологической терапии. При этом нередко это лица трудоспособного возраста, которые остаются без поддержки государства.

Главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Краснодарского края, главный врач клинического кожно-венерологического диспансера Краснодарского края, к.м.н., доцент Михаил Иванович ГЛУЗМИН подтвердил, что установление пациенту с псориазом группы инвалидности прежде всего позволяет обеспечить его препаратами для адекватного лечения по федеральной льготе. На первом этапе установления утраты трудоспособности ключевую роль играют специалисты первичного медико-санитарного звена – терапевт или врач общей практики. В ряде случаев именно на уровне первичного звена нарушается процесс получения группы инвалидности. Во-первых, очень важно придерживаться рекомендаций по тактике ведения

пациента, во-вторых, правильно подготовить документы для прохождения медико-социальной экспертизы по месту жительства. В частности, при подготовке документации для комиссии бюро медико-социальной экспертизы необходимо точно переносить формулировки из выписки, полученной пациентом из кожно-венерологического диспансера. Поэтому, по мнению М.И. Глузмина, наиболее оптимальным представляется курирование со стороны дерматолога, который рекомендует присвоение группы инвалидности пациенту, всего процесса – начиная с оформления документов и заканчивая предоставлением данных в бюро медико-социальной экспертизы.

Следует отметить, что в бюро медико-социальной экспертизы с определением статуса нетрудоспособности у пациентов с псоритическим артритом затруднений не возникает. В то же время получение группы инвалидности при тяжелых формах псориаза, но без вовлечения в патологический процесс суставов зависит от степени и площади поражения кожи.

На сегодняшний день критериями установления инвалидности у больных псориазом остаются длительное, непрерывно рецидивирующее течение без ремиссии, поражение более 70% кожного

покрова, ограничение жизнедеятельности.

Группа инвалидности устанавливается на один год.

Парадоксальная ситуация возникает, когда в течение года с помощью биологической терапии пациент достигает стойкой ремиссии заболевания и при проведении очередного освидетельствования лишается группы инвалидности. Курс терапии биологическими препаратами прекращается, риск развития рецидивности к биологической терапии в будущем повышается. Поэтому необходимо пересмотреть сроки переосвидетельствования пациентов с псориазом в стадии ремиссии. В частности, проводить его не раз в год, а один раз в три-пять лет.

М.И. Глузмин подчеркнул, что тяжелобольных пациентов следует своевременно направлять на медико-социальную экспертизу и назначать льготное лекарственное обеспечение высокоэффективными биологическими препаратами. По словам профессора А.А. Кубанова, в марте 2019 г. была собрана комиссия с целью рассмотреть предложения по изменению критериев инвалидности для пациентов с псориазом, установленных приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 № 1024н (приказ № 1024н). Представители пациентских и медицинских сообществ высказались

дерматовенерология



за внесение дополнений в классификации и критерии, используемые при проведении медико-социальной экспертизы у пациентов со среднетяжелым и тяжелым поражением кожи в отсутствие артропатий. Кроме того, они предложили изменить срок переосвидетельствования пациентов, находящихся на высокоэффективной терапии генно-инженерными биологическими препаратами и сохраняющих в течение всего срока терапии улучшенный клинико-функциональный статус. Для них переосвидетельствование должно проводиться один раз в пять лет.

Продолжила тему руководитель научного клинического отдела Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии, д.м.н., профессор Муза Михайловна КОХАН. Она отметила, что на 1 января 2019 г. в России насчитывалось 12 млн инвалидов. Однако не все нуждающиеся получили инвалидность. Согласно официальным данным Росстата, в 2016 г. у лиц в возрасте 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами, среди причин инвалидности отсутствовали болезни кожи. Однако болезни кожи и подкожной клетчатки указаны в перечне патологий, обусловивших инвалидность детей от нуля до 17 лет. Так, в 2016 г. на 10 000 детей приходилось 187,1 ребенка-инвалида, по причине болезней кожи и подкожной клетчатки – 0,8.

Псориаз относят к болезням кожи и подкожной клетчатки. При этом он лидирует среди других заболеваний кожи в качестве причины инвалидности взрослого населения. У детей среди причин инвалидности превалирует атопический дерматит.

Медицинскому сообществу необходимо проработать предложения в адрес всех ключевых государственных ведомств для того, чтобы усовершенствовать систему учета лиц, получивших инвалидность в связи с заболеваниями кожи

и подкожной клетчатки, а также для расширения критериев установления нетрудоспособности больным псориазом и, как следствие, обеспечения их современной эффективной терапией в непрерывном режиме.

«Безусловно, нельзя необоснованно расширять показания к инвалидизации. Однако необходимо дать возможность пациентам с тяжелым псориазом, достигшим на фоне биологической терапии ремиссии, сохранить статус инвалида, чтобы продолжать получать высокоэффективные биологические препараты бесплатно», – подчеркнула профессор М.М. Кохан. На сегодняшний день обсуждается предложение по актуализации приказа № 1024н и дальнейшей работе по усовершенствованию проведения медико-социальной экспертизы у больных дерматозами. По мнению профессора М.М. Кохан, следует рекомендовать к рассмотрению версию приказа в отношении псориаза с поражением 20% поверхности кожи и более, псориаза трудных локализаций (ладонно-подошвенный, пустулезный, инверсный, эритродермический, с поражением половых органов, ногтей), а также при частоте обострений заболевания, требующих госпитализации, более чем четыре раза в год. Напомним, что ранее учитывались обострения более двух раз в год и непрерывно рецидивирующее течение с площадью поражения кожи более 10%. Как уже отмечалось, особое внимание следует уделить разработке подходов к переосвидетельствованию пациентов с псориазом в стадии ремиссии на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов.

Как было сказано ранее, в бюро медико-социальной экспертизы пациентам с псориазом иногда отказывают в присвоении группы инвалидности по причине неправильного оформления посыльного листа или других сопровождающих документов. «Для улучшения работы врачей первичного звена

следует разработать методические пособия по оформлению документации и маршрутизации пациентов при подготовке к прохождению медико-социальной экспертизы. При этом в документации, сопровождающей пациентов, должны быть отражены коморбидные состояния», – уточнила М.М. Кохан.

В заключение профессор М.М. Кохан отметила, что внедрение рациональных предложений по усовершенствованию подходов к установлению группы инвалидности будет способствовать повышению качества оказываемой медицинской помощи пациентам с псориазом.

М.И. Глузмин в свою очередь подчеркнул, что обсуждение вопроса об изменении подхода к определению группы инвалидности у пациентов с псориазом требует взаимодействия сотрудников дерматологической службы и бюро медико-социальной экспертизы. Кроме того, при внесении поправок в существующие критерии определения инвалидности следует учитывать порядок распределения, а также объемы федеральных и региональных льгот.

Подводя итог дискуссии, профессор А.А. Кубанов отметил, что сегодня перед специалистами стоят задачи разработать и внедрить рациональные предложения по усовершенствованию текущих критериев установления инвалидности больным псориазом. Среди приоритетных направлений деятельности – повышение уровня профессионализма врачей первичного звена, обучение их правильному оформлению направлений в бюро медико-социальной экспертизы для получения инвалидности. Пациенты с псориазом с установленной стойкой нетрудоспособностью должны быть обеспечены доступной высокоэффективной терапией биологическими препаратами. Это позволит не только достичь ремиссии заболевания, но и повысить качество их жизни. ●

Победить кожные и системные проявления псориаза вместе с препаратом ХУМИРА®¹

Полнота жизни*

Свобода движений*

Чистая кожа*

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Хумира®

Регистрационный номер: ЛС-002422, МНН: Адалимумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** Адалимумаб – рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО- α . **Показания к применению:** **Взрослые:** • Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). В комбинации с метотрексатом препарат Хумира® снижает скорость прогрессирования повреждения суставов (по данным рентгенографического исследования) и улучшает функциональную активность; • Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами); • Активный анкилозирующий спондилит; • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии, при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфликсимаба; • Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия; • Язвенный колит среднетяжелой и тяжелой степени, при неадекватном ответе на традиционную терапию, включая кортикостероиды и/или 6-меркаптопурин или азатиоприн, а также при непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии; • Неинфекционный увеит (средний, задний) и панувеит у взрослых при неадекватном ответе на терапию кортикостероидами, в ситуациях, когда необходимо ограничение дозы или отмена кортикостероидов, а также когда терапия кортикостероидами противопоказана; • Аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита, но при наличии объективных признаков воспаления по повышенному уровню СРБ и/или данным МРТ, при отсутствии адекватного ответа на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами или их непереносимости; • Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. **Дети:** • Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом; • Болезнь Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) у пациентов 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию (включая полное энтеральное питание и кортикостероиды и/или иммуносупрессоры), а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии; • Активный энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости; • Хронический бляшечный псориаз (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказана; • Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у детей от 12 лет при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. **Противопоказания:** • гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательным компонентам, • беременность, • период грудного вскармливания, • детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени), пациентов от 6 лет с активным энтезит-ассоциированным артритом, пациентов от 4 лет с хроническим бляшечным псориазом, пациентов от 12 лет с активным гнойным гидраденитом), • инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, • совместный прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противовоспалительными препаратами (например, анакинра и абатацепт). **С осторожностью:** • рецидивирующие инфекции в анамнезе, • носительство вируса гепатита В, • злокачественные новообразования, в том числе, в анамнезе, • сердечная недостаточность, • демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе, в анамнезе, • пациенты старше 65 лет. **Способ применения:** Подкожно. Лечение препаратом Хумира® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций больной может самостоятельно вводить себе

препарат. Препарат Хумира® вводят подкожно в область бедра или живота. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем, метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29 % и 44 % соответственно. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидрохлорохин, лефлуномид и парентеральные препараты золота), глюкокортикостероидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками. У взрослых пациентов с болезнью Крона при применении комбинации адалимумаба с азатиоприном / 6-меркаптопурин наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований и серьезных побочных реакций, связанных с инфекциями, по сравнению с монотерапией адалимумабом. Одновременное применение адалимумаба с биологическими противоревматическими препаратами, в том числе, антагонистами ФНО (например, анакинрой, этанерцептом, абатацептом и др.) сопряжено с повышенным риском возникновения инфекций и других побочных реакций, поэтому противопоказано. **Побочное действие:** Побочные реакции, возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, но $< 1/100$). Очень часто: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию); лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; повышение концентрации липидов; головная боль; рвота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; сыпь (в т.ч. экфолиативная); костно-мышечная боль; реакции в месте инъекции (включая эритему). Часто: генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихии, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простой герпес, оральные герпес и поражения зубов), инфекции половой сферы (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевыводятельного тракта (включая пиелонефрит), грибковые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и плоскоклеточную карциному); тромбоцитопения, лейкоцитоз; реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая сезонную аллергию); гипокальциемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальные концентрации натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация; изменения настроения (включая депрессию), тревожные расстройства, бессонница; парестезии (включая гипестезии), мигрень, невралгия седельного нерва, вестибулярное головокружение; конъюнктивит, нарушения зрения, блефарит, отек века; повышение артериального давления, приливы, гематомы, тахикардия; кашель, астма, диспноэ; диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, желудочно-кишечные кровотечения; зуд, крапивница, кровоизлияния (в т.ч. пурпура), дерматит (в т.ч. экзема), ломкость ногтей, гипергидроз; мышечные спазмы; гематурия, почечная недостаточность; боль в грудной клетке, отеки, ухудшение заживления ран; нарушения в системе свертывания крови (включая увеличение активированного частичного тромбопластинового времени), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концентрации лактатдегидрогеназы, ДДПТ. В основном, побочные реакции у детей были единичными по типу и частоте с теми, которые наблюдались у взрослых. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. При необходимости (например, во время путешествия), препарат Хумира® допускается хранить при комнатной температуре (до 25 °С) в защищенном от света месте не более 14 дней. **Информация только для медицинских и фармацевтических работников.** Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Аббвиз», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87

1. Humira EMA SmPC // https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf

*Вдохновляющие слоганы на основе результатов клинических исследований препарата ХУМИРА® при псориазе и псориатическом артрите (ответ PASI, ACR, улучшение качества жизни) https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf



Под патронатом

Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»
- Общероссийская общественная организация «Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины»
- Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики
- Национальная ассоциация лабораторной, персонализированной и трансляционной медицины (НАЛПТМ)

МОСКВА | ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ | 23–24 МАЯ 2019

МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОСТУПНОСТЬ, КАЧЕСТВО

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- **Перспективы развития лабораторной службы города Москвы (организация работы, логистика, автоматизация на современном этапе)**
- **Лабораторное обеспечение диагностики и лечения социально значимых заболеваний (результаты работы, проблемы и пути их решения)**
- **Новые диагностические возможности и роль лабораторной службы в профилактике и своевременном выявлении различных заболеваний**
- **Взаимодействие лабораторной службы с другими медицинскими специальностями**
- **Обеспечение качества лабораторных исследований: внутрилабораторный контроль качества, новые направления в системах внешней оценки качества, анализ участия лабораторий Москвы в ФСВОК**
- **Внедрение СМК, организация работы лабораторий в системе ISO 15189**
- **Современные информационные технологии в организации деятельности лабораторной службы**

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»

+7 (495) 419 08 68, +7 (495) 722 64 20

info@kstinterforum.ru • www.kstinterforum.ru

г. Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2

Место проведения:

г. Москва, здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, д. 36



ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23–27 сентября / 2019

- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистра
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастер-классы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торакоабдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



МНИОИ им. П.А.Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Научно-исследовательский институт
урологии им. Н.А. Лопаткина
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Медицинский радиологический
научный центр им. А.Ф. Цыба
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Ассоциация организаторов
здравоохранения
в онкологии

По вопросам участия обращайтесь: Юлия Протасова
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 146
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru



www.medcongress.pro

Российский
национальный
медицинский конгресс

Биеннале искусства медицины

Мнения
и доказательства

11–13 сентября
2019



Санкт-Петербург



Ежегодная конференция
Ассоциации специалистов по проблемам меланомы
МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ



Даты:

17-18 мая 2019 г.

Место проведения:

Москва, ул. Лесная, д. 15, HOLIDAY INN LESNAYA

Онлайн-регистрация (гарантирует получение материалов участника):
до 8 мая

Программа, регистрация:
melanopro.ru

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Реклама



Журнал для организаторов здравоохранения