

Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, В.Н. Короткий

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития России, Москва

Новые возможности наружной терапии тяжело протекающих форм atopического дерматита у детей

Контактная информация:

Короткий Николай Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, заведующий отделением дерматовенерологии Российской детской клинической больницы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 936-93-88, e-mail: kng40@mail.ru

Статья поступила: 15.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Повышение эффективности топического воздействия при atopическом дерматите у детей, а также поиск новых безопасных наружных средств является одной из актуальных задач современной дерматологии. Обоснованы данные о необходимости включения топических ингибиторов кальциневрина в схему наружного лечения atopического дерматита как для купирования обострения, так и для обеспечения длительного долгосрочного контроля за дальнейшим течением заболевания. Проведена оценка и показана высокая клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость 0,03% мази такролимуса в наружном лечении 40 детей в возрасте от 2 до 15 лет с atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: atopический дерматит, наружная терапия, долгосрочный контроль, мазь такролимуса, дети.

Обязательной составляющей комплексного лечения atopического дерматита (АтД) у детей является наружная терапия. Используемые при этом лекарственные препараты могут оказывать не только местное, но и общее воздействие на организм через нервно-рецепторный аппарат, а также за счет их абсорбции через кожу. Исчезновение или уменьшение кожных проявлений воспаления и таких субъективных ощущений, как зуд, боль, жжение, положительно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных atopическим дерматитом, поэтому в целом ряде случаев удается добиться клинической ремиссии назначением только наружных средств [1].

Повышение эффективности топического воздействия — одна из актуальных задач современной дерматологии, требующая дифференцированного подхода и рационального использования различных наружных лекарственных

средств с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса [2].

С позиций доказательной медицины в наружном лечении atopического дерматита показали свою клиническую эффективность три группы лекарственных средств — топические глюкокортикостероиды (ГКС), топические ингибиторы кальциневрина и современные увлажняющие средства (эмоленды) [3].

Топические ГКС широко назначаются при лечении АтД. В ходе рандомизированных контролируемых исследований была доказана их безопасность и эффективность при применении коротким курсом. Что касается длительного применения, то их безопасность и эффективность не была установлена таким же строгим образом, и возможность побочных эффектов, особенно при их нерациональном использовании, достаточно высока [4].

N.G. Korotky, A.A. Tikhomirov, B.N. Gamajunov, V.N. Korotky

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

New potentialities of topical therapy of severe atopical eczema in children

Increasing effectiveness of topical exposure in atopical dermatitis in children, as well as search for new safe external facilities is one of the urgent problems of modern dermatology. Data concerning the need for inclusion of topical calcineurin inhibitors in the scheme of topical treatment of atopical dermatitis as for the relief of acute and for long term monitoring of the further course of the disease are proved. Authors evaluated and showed the high clinical efficacy, safety and tolerability of tacrolimus ointment 0.03% in the external treatment of 40 children with atopical dermatitis of moderate and severe degrees in children aged from 2 to 15 years.

Key words: atopical eczema, topical therapy, long-term control, tacrolimus ointment, children.

Основными средствами наружной терапии для борьбы с причинами и последствиями сухости кожи являются различные увлажняющие средства. Современные эмульсии обеспечивают комплексное воздействие на пораженную кожу, а именно: помогают восстановить водно-липидную мантию кожи; восполняют нехватку липидов в межклеточных пространствах эпидермиса; обеспечивают физиологичное увлажнение кожи: предотвращают потерю влаги, а также доставляют вещества, связывающие воду в коже; смягчают и успокаивают кожу, возвращая ей комфорт. Следует отметить, что регулярное применение современных эмульсов уменьшает потребность в использовании топических глюкокортикостероидов, однако не позволяет уверенно и длительно контролировать течение данной болезни [5, 6].

Важным событием в терапии АтД стало применение нестероидных топических иммуносупрессантов. Разработка топических ингибиторов кальциневрина началась после того, как был отмечен положительный эффект системного препарата циклоспорина А, высокоактивного ингибитора Т клеток, при лечении экзематизированных дерматитов и псориаза. Циклоспорин А как системный иммуносупрессант применяется при целом ряде состояний, но как топический препарат он оказался неэффективен, вероятно, из-за большого размера молекулы, что явилось препятствием к проникновению препарата в кожу. Однако другие иммуносупрессанты — пимекролимус и такролимус (последний также активно применяется системно в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантата), показали свою активность и при наружном применении в лечении атопического дерматита [7, 8].

Первым и долгое время единственным препаратом из группы топических ингибиторов кальциневрина, появившимся на отечественном фармацевтическом рынке в 2003 г., был 1% крем пимекролимуса. За рубежом и в нашей стране данный препарат был подвергнут интенсивному клиническому изучению. Более 11 тыс. пациентов, включая взрослых, детей и младенцев с атопическим дерматитом разной степени тяжести в различных дерматологических центрах Европы и России, применяли 1% пимекролимус крем. Это лечение проводилось как двойным слепым, так и открытым методом, а его длительность составляла от 3 нед до 5 лет. При анализе данных многочисленных клинических исследований была показана определенная терапевтическая эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса [9–12]. Однако, в силу невысокой активности, данный препарат разрешен к применению лишь при легких и среднетяжелых формах АтД, а для наружной терапии тяжело протекающего атопического дерматита альтернативы топическим глюкокортикостероидам в России до последнего времени не существовало.

Появление в арсенале наружных средств российских врачей нового топического ингибитора кальциневрина — такролимуса открыло новые возможности в терапии больных атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Впервые такролимус был разрешен к применению в 1999 г. в Японии, в 2000 г. — в США, в 2002 г. — в странах Евросоюза. В настоящее время он разрешен к применению в 71 стране мира (в России с марта 2010 г.).

Основной механизм противовоспалительного действия такролимуса обусловлен его воздействием на пути сигнальной трансдукции в Т лимфоцитах и ингибированием транскрипции генов целого ряда цитокинов, в частности интерлейкина (IL) 2, 3, 4 и фактора некроза опухоли α , интерферона γ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ответственных за развитие иммунной реакции против чужеродных антигенов.

Проникая в Т клетки и связываясь с иммунофилинами, такролимус формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальциневрина, что предотвращает дефосфорилирование фактора активированных Т клеток (NF-AT), возможность проникновения NF-AT в ядро и, соответственно, ингибирование транскрипции генов. Результатом этого является ингибирование продукции провоспалительных цитокинов Т хелперами (Th1 и Th2) и, как следствие, пониженный Т клеточный ответ на действие антигенов [13].

Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов за счет ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 и Е селектина при повреждении сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора IL 8 и Fc ϵ RI на клетках Лангерганса [14–16].

Таким образом, применение такролимуса при АтД является патогенетически обоснованным, а его эффект опосредован ингибированием активации Т клеток, что приводит к снижению уровня иммуноглобулина Е (IgE) и пролиферации эозинофилов [17]. Помимо этого, такролимус способен ингибировать выделение гистамина и серотонина из тучных клеток и повышать экспрессию рецепторов IL 10 в островоспалительных очагах поражения при атопическом дерматите [18–20]. Также он может вызывать подавление активации клеток Лангерганса, что положительно отличает его от действия глюкокортикостероидов, которые индуцируют миграцию данных клеток из эпидермиса [21]. Наконец, такролимус оказывает противогрибковый эффект в отношении *Malassezia furfur*, тогда как циклоспорин А не обладает таким свойством. Данный эффект такролимуса является патогенетически значимым и, по сравнению с другими методами лечения, может способствовать увеличению продолжительности ремиссии у больных АтД, особенно при локализации поражений в области лица и шеи, где *M. furfur* обнаруживается в 100% случаев [22].

На сегодняшний день оценка эффективности местного применения такролимуса в форме мази при атопическом дерматите основывается на результатах десятков клинических исследований с наивысшим уровнем доказательности, проведенных за рубежом. В исследованиях приняли участие более 24 тыс. человек, включая более 7000 детей и подростков. Проведено 16 исследований III фазы (4 плацебоконтролируемых, 6 сравнительных (с топическими ГК), 3 несравнительных, 3 исследования по изучению долгосрочной безопасности до 4 лет), а также 4 сравнительных исследования IV фазы с пимекролимусом. Обобщая результаты опыта мирового использования такролимуса более чем у 20 млн пациентов с атопическим дерматитом, можно сделать следующие основные выводы:

- высокая клиническая эффективность мази такролимуса (сопоставимая с таковой у сильных глюкокортикостероидов) сочетается с высоким профилем местной и системной безопасности;
- эффективность мази такролимуса значительно превосходит эффективность крема пимекролимуса при идентичном профиле безопасности этих двух препаратов;
- мазь такролимуса может успешно использоваться в терапии атопического дерматита как кратковременно, так и длительно в качестве поддерживающей терапии для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии заболевания.

Таким образом, мазь такролимуса является новым высокоэффективным и безопасным наружным средством как

для купирования тяжело протекающих форм атопического дерматита, так и для длительного контроля над дальнейшим течением болезни. Учитывая, что данный препарат был относительно недавно зарегистрирован и разрешен к применению в России, в связи с чем срок его клинического использования в нашей стране ограничен, мы хотим поделиться первым опытом его применения в педиатрической практике. Приводим результаты своих наблюдений. Протопик (0,03% мазь такролимуса) был применен у 40 детей в возрасте от 2 до 15 лет включительно, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения (табл. 1).

Все дети имели подтвержденный диагноз АтД с длительностью болезни от 6 мес до 14,5 лет и находились в состоянии обострения кожного процесса на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии Российской детской клинической больницы. Предшествующее наружное лечение у наблюдаемых пациентов включало топические препараты: дерматолово-борный крем, цинковую и борно-дегтярную пасты, топические кортикостероиды разной степени активности, 1% крем пимекролимуса, увлажняющие и смягчающие средства.

Для объективной оценки степени тяжести течения болезни и эффективности терапии 0,03% мазью такролимуса мы использовали индекс SCORAD. Этот индекс объединяет оценку площади поражения кожи, степени выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, эксфолиации, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и/или нарушение сна) симптомов. Используя индекс SCORAD, объективно оценивали степень тяжести течения кожного процесса у каждого обследуемого ребенка: от 20 до 40 баллов — средняя, > 40 — тяжелая степень.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, без эффекта, ухудшение, и отражали в виде графика изменения среднего значения индекса SCORAD во времени по истечении 1, 2 и 3-й нед от начала применения мази такролимуса для каждой степени тяжести заболевания.

Переносимость мази такролимуса оценивалась как врачом, так и пациентом или его родителем на протяжении всего курса терапии: как очень хорошая, хорошая, удовлетворительная или плохая. Безопасность препарата оценивали на основании анализа частоты и выраженности нежелательных явлений, отмеченных у пациентов во время проведения терапии.

В системном лечении по показаниям применялись антигистаминные и седативные средства, витаминные препараты. Все больные получали бальнеотерапию (ванны с Гумизолем по 15–20 мин ежедневно, курс — 15–20 процедур). Наружно для туширования пустулезных элементов, эксфолиаций, эрозий, корочек использовались водные растворы анилиновых красителей. В качестве эмолюентов для смягчения и увлажнения кожи в очагах и вне очагов поражения применяли крем Унны на физиологическом растворе 2 раза в день. Всем пациентам мазь такролимуса наносилась на очаги поражения АтД дважды в день, утром — после гумизоловых ванн и крема Унны, вечером — за 2 ч до применения крема Унны на протяжении 3 нед.

В соответствии с полученными значениями индекса SCORAD на первичном осмотре до начала лечения мы разделили всех детей (40 человек) на 2 группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 2).

I группу больных со средней степенью тяжести течения болезни составили 26 детей. Во вторую группу вошли 14 пациентов с тяжелым течением кожного процесса.

Клиническая картина АтД у больных I группы характеризовалась умеренно выраженным зудом кожи, в ряде случаев сопровождавшимся нарушением сна. Кожный процесс преимущественно локализовался на лице (перiorбитальная и перiorальная области), передней поверхности шеи, локтевых сгибах, сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, подколенных ямках. Острота воспалительной реакции проявлялась в умеренно выраженных эритеме и отеке, папулезных элементах розового и красного цвета. В очагах поражения отмечались серозно-геморрагические корочки, эксфолиации, трещины, лихенификация на фоне умеренно выраженной сухости кожи и шелушения.

У детей II группы патологический процесс носил более распространенный характер с локализацией на коже лица, передней- и заднебоковых поверхностях шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. На фоне значительно выраженной отечной эритемы отмечались многочисленные папулезные элементы ярко-красного цвета, местами сливающиеся в очаги сплошной папулезной инфильтрации; выраженная лихенификация кожи; множественные серозно-геморрагические корочки, эксфолиации, эрозии и трещины. Отмечались выраженная сухость и значительное шелушение как в очагах АтД, так и на непораженной коже. Все больные жаловались на интенсивный зуд, в большинстве случаев сопровождавшийся нарушением сна.

Таблица 1. Распределение больных атопическим дерматитом по полу и возрасту

Возраст больных (лет)	Девочки	Мальчики	Всего больных
От 2 до 5	4	5	9
От 6 до 10	8	9	17
От 11 до 15	6	8	14
Всего больных	18	22	40

Таблица 2. Распределение больных атопическим дерматитом на группы в зависимости от значения индекса SCORAD на первичном осмотре

Группы больных	Степень тяжести заболевания	Среднее значение (индекс SCORAD, баллы)	Количество больных
I	средняя	34,7	26
II	тяжелая	63,5	14
Итого			40

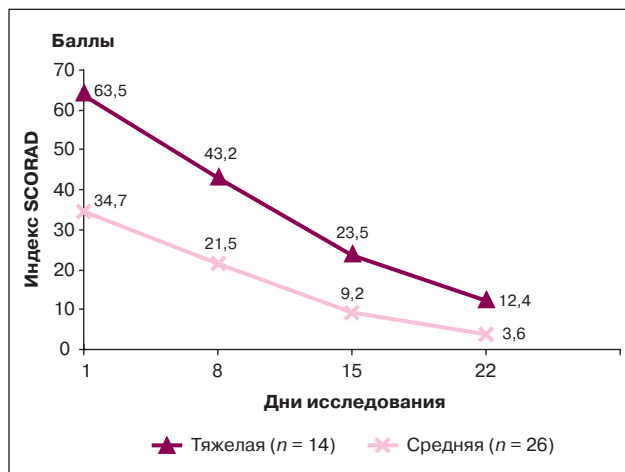
Клиническая эффективность применения 0,03% мази такролимуса отражена на графике изменения среднего значения индекса SCORAD во времени на 8, 15 и 22-й дни от начала терапии для каждой степени тяжести болезни (рис. 1).

У 12 (из 14) пациентов II группы с первой недели применения 0,03% мази такролимуса мы отмечали постоянную положительную динамику, проявляющуюся в постепенном уменьшении зуда кожи, островоспалительных явлений, шелушения и сухости (см. рис. 1). Так, на 8-й день терапии у большинства пациентов данной группы отсутствовали жалобы на кожный зуд, при этом индекс SCORAD снизился на 32% от исходного значения и составил 43,2. К концу 2-й нед лечения у этих же больных отмечалась выраженная положительная динамика со стороны основных объективных симптомов болезни и распространенности АтД, отсутствовали экскориации, отмечались легкой степени выраженности эритема, папулезная инфильтрация, шелушение кожи. Таким образом, на 15-й день терапии индекс SCORAD в целом по группе уменьшился на 63% от исходного уровня (до 23,5), что соответствовало трансформации в среднюю степень тяжести заболевания. На момент окончания периода наблюдения из 12 детей данной группы клиническая ремиссия была констатирована у 3, значительное улучшение — у 4, улучшение — у 5 пациентов. В среднем по группе индекс SCORAD снизился в процессе лечения на 80,5% — с исходных 63,5 до 12,4, что соответствовало переходу заболевания в легкую степень тяжести. У пациентов с клинической ремиссией проявлений АтД не было; у больных со значительным улучшением на ограниченных участках кожи сохранялась или легкая эритема, или лихенификация, или сухость кожных покровов. Пациенты с улучшением не предъявляли жалоб на кожный зуд, при этом степень выраженности основных объективных симптомов заболевания и распространенности АтД значительно уменьшилась по сравнению с первичным осмотром. В целом по данной группе к окончанию периода наблюдения распространенность процесса уменьшилась на 70,5%, выраженность объективных симптомов заболевания (эритема, высыпания, шелушение и др.) — на 48%, интенсивность зуда — на 72% (рис. 2). Нами было рекомендовано продолжить лечение до полного исчезновения симптомов заболевания, снизив кратность нанесения 0,03% мази такролимуса до 1 раза в день.

У 2 пациентов из группы больных с тяжелым течением АтД на фоне 2-недельного использования мази такролимуса сохранялись жалобы на кожный зуд, отсутствовала динамика по уменьшению площади поражения кожи. Несмотря на незначительное улучшение объективных симптомов заболевания (уменьшение эритемы, сухости и лихенизации), через 2 нед значение индекса SCORAD не отличалось от первоначального (при хорошей переносимости препарата). Результат лечения был расценен как «без эффекта», а больные переведены на иной вид терапии. Случаев ухудшения в процессе применения 0,03% мази такролимуса даже в группе больных с тяжелым течением атопического дерматита мы не наблюдали.

У всех пациентов I группы отмечена выраженная положительная динамика кожного процесса с первых дней терапии мазью такролимуса (см. рис. 1). На 8-й день терапии индекс SCORAD уменьшился на 38% и составил 21,5. К 15-му дню терапии наблюдалось дальнейшее уменьшение площади поражения, сухости, шелушения и разрешение воспалительных явлений (эритема, папулы) в очагах поражения. При этом индекс SCORAD, снизившись на 73,5% от исходного, был равен 9,2. На 22-й день терапии клиническая ремиссия была констатирована

Рис. 1. Динамика среднего значения индекса SCORAD у детей, страдающих АД в процессе трехнедельного применения мази Протопик



у 17 человек, значительное улучшение — у 5, улучшение — у 4. Случаев отсутствия эффекта или ухудшения в процессе применения препарата в данной группе больных не было.

В среднем показатель индекса SCORAD в I группе снизился в процессе лечения на 90% — с 34,7 до 3,6, что соответствовало переходу болезни в легкую степень тяжести. Уже после первой недели лечения у всех пациентов с АтД средней степени тяжести отсутствовали или значительно уменьшились жалобы на кожный зуд, распространенность и интенсивность проявлений АтД. К окончанию лечения у больных данной группы распространенность процесса уменьшилась на 63,8%, выраженность объективных симптомов — на 74,2%, интенсивность зуда — на 95,2% (рис. 3). У пациентов с клинической ремиссией проявлений АтД не было; у больных со значительным улучшением на ограниченных участках кожи сохранялась либо легкая эритема, либо лихенификация, либо сухость кожных покровов. У 2 пациентов с улучшением оставались жалобы на незначительный зуд кожи в очагах поражения, при этом степень выраженности основных объективных симптомов болезни и распространенности

Рис. 2. Динамика уменьшения распространенности (площадь поражения), объективных (эритема, папулы, расчесы, лихенизация, ксероз) и субъективных симптомов (кожный зуд, нарушение сна) у больных с тяжелой степенью тяжести АД

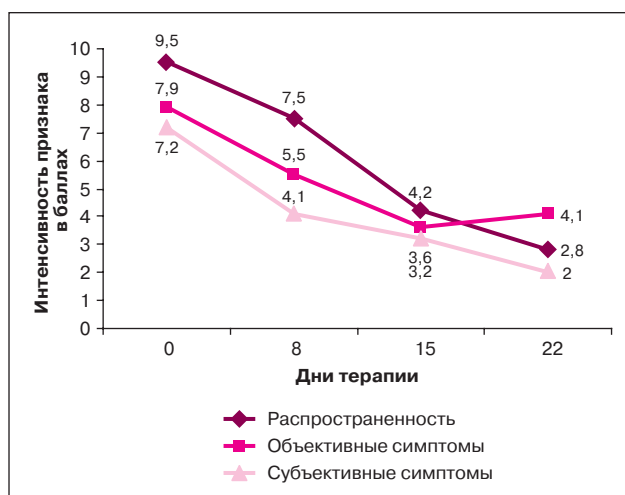


Рис. 3. Динамика уменьшения распространенности (площадь поражения), объективных (эритема, папулы, расчесы, лихенизация, ксероз) и субъективных симптомов (кожный зуд, нарушение сна) у больных со средней степенью тяжести АД

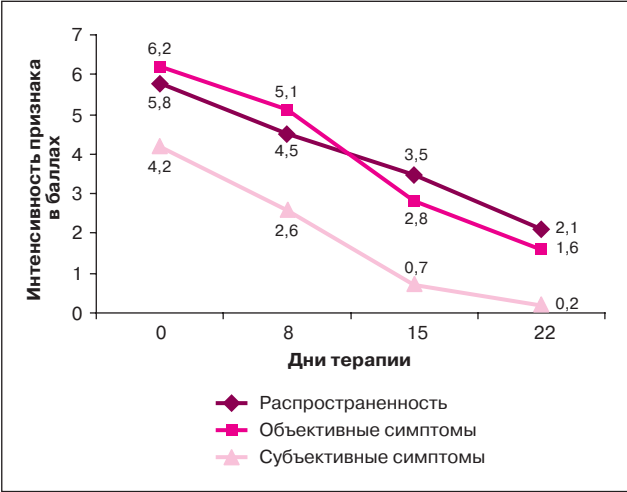
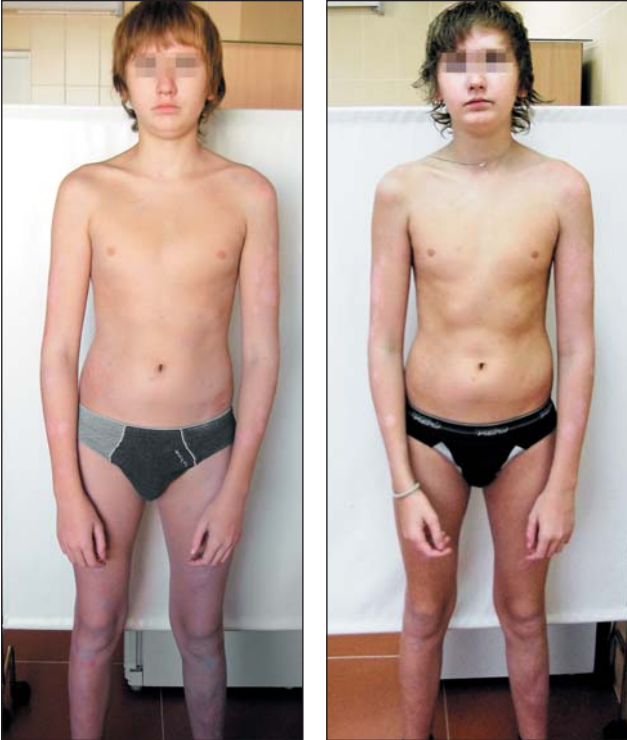


Рис. 4. Пациент 14 лет с atopическим дерматитом средней степени тяжести до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик



АтД значительно уменьшилась по сравнению с первичным осмотром.

Обобщая результаты 3-недельного применения 0,03% мази такролимуса в терапии 40 детей с АтД среднетяжелого и тяжелого течения (табл. 3), мы констатировали клиническую ремиссию у 20 детей (50,0%), значительное улучшение — у 9 (22,5%), улучшение — у 9 (22,5%), отсутствие эффекта — у 2 (5,0%).

В ходе терапии у 6 из 40 больных были зарегистрированы нежелательные явления средней (умеренной) степени тяжести, не связанные с применением исследуемого препарата и не требующее его отмены, что свидетельствует о высокой безопасности мази.

Переносимость мази такролимуса на протяжении всего курса лечения оценена нами и родителями пациентов как «очень хорошая» — у 32 детей (80%), «хорошая» — у 8 (20%). У пациентов с хорошей переносимостью 0,03% мази такролимуса (5 больных с тяжелой и 3 — со средней степенью тяжести болезни) в первые дни применения в местах аппликаций отмечались незначительное усиление эритемы, чувство легкого жжения и/или легкого зуда кожи, которые имели транзиторный характер, продолжались в течение 10–15 мин и полностью прекратились к концу первой недели лечения. Каких-либо других нежелательных местных реакций зафиксировано не было.

Таким образом, в 95% случаев нами отмечен положительный результат после 3-недельного применения мази

Рис. 5. Пациент 12 лет с тяжелым atopическим дерматитом до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик

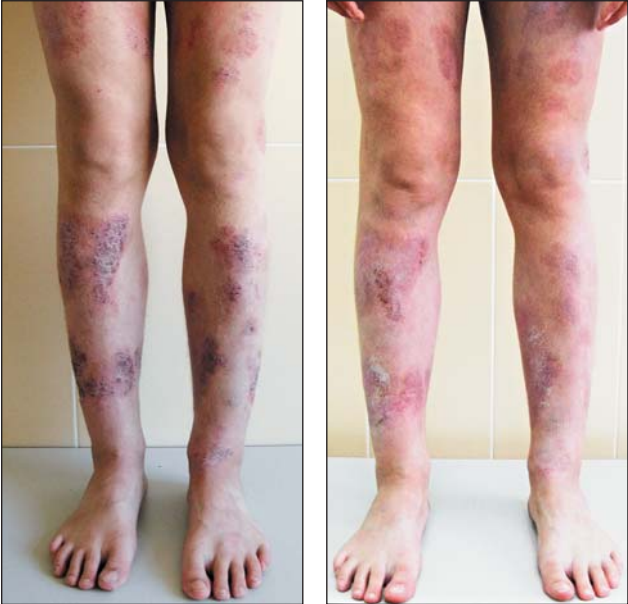


Таблица 3. Клиническая эффективность применения мази Протопик в наружной терапии детей, больных atopическим дерматитом

Результаты лечения	Степень тяжести заболевания		Всего детей
	Средняя (n = 26)	Тяжелая (n = 14)	
Клиническая ремиссия	17	3	20
Значительное улучшение	5	4	9
Улучшение	4	5	9
Без эффекта	–	2	2
Ухудшение	–	–	–
Всего детей	26	14	40

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ

ЧТОБЫ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СРОКА ДЕРЖАТЬ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХОДИМО АКТИВНО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ И В ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ.

Можно проводить лечение atopического дерматита только в период обострения, но при этом всегда сохраняется угроза развития повторных обострений. Применение препарата Протопик® 2 раза в неделю в период ремиссии позволяет эффективно контролировать течение данного заболевания путем подавления субклинического воспаления. Назначение Протопика 2 раза в неделю предупреждает новые обострения и позволяет продлить ремиссию у взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.

НЕ ЖДИТЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОБОСТРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПИК® 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ДЛЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.*

*Пациентам, у которых предшествующее лечение Протопилом при его применении 2 раза в день в течение срока до 6 недель было результативным.


Протопик®
 (такролимус мазь 0,03%, 0,1%)

Новый подход к длительному контролю над atopическим дерматитом при применении 2 раза в неделю

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® (PROTOPIC®)

МНН: Такролимус (Tacrolimus). **Лекарственная форма:** Мазь для наружного применения. **Состав:** В 100 г мази содержится 0,03 г или 0,1 г такролимуса (в виде такролимуса моногидрата); вспомогательные вещества: парафин белый мягкий, парафин жидкий, пропиленкарбонат, воск пчелиный белый, парафин твердый. **Показания к применению:** Мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения atopического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения, такие как кортикостероиды, или наличия противопоказаний к таковым. **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей (2 года и старше) и подростков до 16 лет:** Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше:** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1% мази или переходить на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мазью Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата либо использовать меньшую дозировку – 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше):** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. **Лечение обострений:** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодических повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение 2 недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения atopического дерматита. **Профилактика обострений:** Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия мазью Протопик®. Целесообразность назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более чем 6 недель. При поддерживающей терапии мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежутки времени между нанесениями препарата должны составлять не менее 2-3 дней. **У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1% мазь Протопик®, у детей (2 года и старше) – 0,03% мазь Протопик®.** При появлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»). Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезия и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или незначительно и проходят в течение первой

недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. **Особые указания:** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, терапии УФ-лучами Б или А в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® в лечении инфицированного atopического дерматита не оценивались. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период применения мази. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза необходимо прекратить применение мази Протопик®. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (при случайном попадании мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть глаза и слизистые водой). Не рекомендуется носить мазь Протопик® под окклюзионные повязки и носить плотную воздухопроницаемую одежду. Так же как при использовании любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на область рук с лечебной целью. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к такролимусу, к вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Нетертона, а также при генерализованной эритродермии в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет, в дозировке 0,03% – у детей младше 2 лет. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция такролимуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем и др.) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако из-за потенциального риска снижения эффективности вакцинацию необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами не изучалась. **Форма выпуска:** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1% в тубах по 10, 30 г. **Регистрационный номер:** ЛСР-001885/10 от 12.03.2010 г. **Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:** 109147 Москва, ул. Марксистская, 16.

Рис. 6. Пациентка 5 лет с тяжелым atopическим дерматитом до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик



Рис. 7. Пациентка 1,5 лет с тяжелым atopическим дерматитом до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик



Протопик в лечении atopического дерматита у 40 детей разных возрастных групп (рис. 4–7). Данный препарат обладает хорошим терапевтическим эффектом, выраженным противовоспалительным действием; характеризуется высокой клинической эффективностью, системной и местной безопасностью, хорошей переносимостью; патогенетически и клинически обоснован как средство выбора для наружного использования у больных со сред-

нетяжелым и тяжелым течением болезни, позволяет значительно снизить или полностью исключить применение топических кортикостероидов. Все это дает убедительные основания рекомендовать препарат к более широкому использованию в детской дерматологической практике как средство выбора в наружной терапии тяжело протекающих форм atopического дерматита у детей разных возрастных групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Сидоренко О.А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов. — Москва: Экзамен, 2007. — 703 с.
2. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и соавт. Atopический дерматит у детей. — Тверь: Издательство «Триада», 2003. — 238 с.
3. Емельянов А.В. Глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина для местного применения в современной стратегии лечения АД // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (4): 87–91.
4. Tomillero A., Moral M. A. Gateways to clinical trials // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2010; 32 (10): 749–773.
5. Del Rosso J. Repair and maintenance of the epidermal barrier in patients diagnosed with atopitis // J. Clin. Aesthetic Dermatol. — 2011; 6: 45–55.
6. Simpson E. L., Berry T. M., Brown P. A., Hanifin J. M. A Pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2010; 63 (4): 587–593.
7. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современные подходы к повышению клинической эффективности терапии и реабилитации детей, больных atopическим дерматитом // Consilium medicum. — 2005; 7 (3): 173–175.
8. Wolff K., Stuetz A. Pimecrolimus for the pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004; 51: 515–525.
9. Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Long-term management of atopitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2002; 117: 532.
10. Ho V., Halbert A., Takaoka R. et al. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1% is effective and safe in infants aged 3–23 months with atopitis [conference abstract] // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2001; 15 (Supp. 2): 110.
11. Eichenfield L. F., Lucky A. W., Boguniewicz M. et al. Related articles, safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopitis in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002; 46 (4): 277–284.
12. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Элидел крем 1% в наружной терапии atopического дерматита у детей // Клиническая дерматология и венерология. — 2004; 1: 56–59.
13. Leung D. Y. M., Soter N. A. Cellular and immunologic mechanisms in atopitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2001; 44: 1–12.
14. Fleischer A. B. Treatment of atopitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2000; 104: 126–130.
15. Wollenberg A., Bieber T. FK-506/Tacrolimus. In: Burg G., Dummer R. G., ed. Strategies for Immunointerventions in Dermatology. — Springer-Verlag, Heidelberg, 1997. — P. 53–57.
16. Colombo M., Bochner B. S., Marone G. Human skin mast cells express functional beta 1 integrins that mediate adhesion to extracellular matrix proteins // J. Immunol. — 1995; 154: 6058–6064.
17. Lawrence I. D. Tacrolimus (FK-506): experience in dermatology // Dermatol. Ther. — 1998; 5: 74–84.
18. De Paulis A., Stellato C., Cirillo R. et al. Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells // J. Invest. Dermatol. — 1992; 99: 723–728.
19. Funk J. O., Maibach H. I. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 1994; 31: 999–1014.
20. Muschen A., Mirmohammadsadeh A., Jarzebska-Deussen B. et al. Differential IL 10 receptor gene expression in acute versus chronic atopitis. Modulation by immunosuppressive drugs and cytokines in normal cultured keratinocytes // Inflamm. Res. — 1999; 48: 539–543.
21. Gordon K., Guitart J., Victor T. et al. Topical triamcinolone and tacrolimus differ in their in vivo effects on Langerhans cells during the treatment of atopitis // J. Invest. Dermatol. — 1999; 11: 654.
22. Nakagawa H., Etoh T., Yokota Y. et al. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopitis // Clin. Drug. Invest. — 1996; 12: 244–250.