

# «Проактивная» наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых — новый, эффективный тактический подход

Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Ю.М. Засадкевич

Proactive external therapy of children and adults, suffering from atopic dermatitis — new effective tactic approach

N.V. KUNGUROV, M.M. KOHAN, Y.V. KENIKSFIRST, Y.M. ZASADKEVICH

об авторах: ►

Н.В. Кунгуров — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

М.М. Кохан — д.м.н., руководитель научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ю.В. Кениксфест — к.м.н., ведущий научный сотрудник научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ю.М. Засадкевич — к.м.н., младший научный сотрудник научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

**Цель.** Оценить эффективность наружной терапии атопического дерматита (АтД) мазью такролимуса 0,03 и 0,1% у детей и взрослых соответственно.

**Материал и методы.** Представлены результаты длительного клинического наблюдения за 38 больными АтД, получавшими наружную терапию мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) дважды в сутки в течение первого (активного) этапа лечения и в режиме поддерживающего лечения 2 раза в неделю, проводимого до 3 мес.

**Результаты.** Установлена высокая эффективность терапии с достижением клинической ремиссии и значительного улучшения у 88,8% детей и 75,0% взрослых пациентов с АтД, восстановление качества жизни больных, сохранение достигнутых результатов лечения на протяжении 3 мес. поддерживающего лечения.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о рациональности использования мази такролимуса в режиме «проактивной» терапии.

**Ключевые слова:** **атопический дерматит, наружная терапия, такролимуса мазь.**

**Target.** To evaluate the efficiency of the external therapy of atopic dermatitis with 0,03% tacrolimus ointment and 0,1% tacrolimus ointment of children and adults accordingly.

**Material and methods.** Were submitted results of the long-term clinical supervision of 38 patients, suffering from atopic dermatitis, receiving the external therapy with 0,03% tacrolimus ointment (children) and 0,1% tacrolimus ointment (adults) twice a day during the first (active) stage of treatment in the support therapy mode 2 times a week, carried out up to 3 months.

**Results.** The high therapeutic efficiency was established with clinical remission and considerable improvement at 88,8% of children and 75,0% of adults with atopic dermatitis, patients' life quality recovering, maintenance of achieved treatment results during 3 months of supporting therapy.

**Opinions.** Obtained results witness the expedience of the use of tacrolimus ointment in the proactive therapeutic mode.

**Key words:** **atopic dermatitis, external therapy, tacrolimus ointment.**

■ Проблема эффективного и безопасного наружного лечения обострений атопического дерматита (АтД) у детей и взрослых остается актуальной до настоящего времени [1, 2]. Не менее важным является также сохранение клинической ремиссии у пациентов с АтД, предотвращение рецидивов заболевания, чему достоверно способствуют соблюдение гипоаллергенной диеты и организация гипоаллергенной окружающей среды, санация сопутствующих заболеваний систем и органов, адекватный и перманентный уход за кожей больных АтД [3—5]. В последние годы в клинических руководствах по лечению больных АтД содержатся обоснованные рекомендации по изменению тактики проведения наружной терапии и описывается новый подход к топической терапии, получивший название «проактивного». Данная тактика наружного лечения предусматривает интенсивную топическую противовоспалительную терапию в период обострения дерматоза, продолжающуюся до полного регресса высыпаний, с последующим долгосрочным наружным лечением противовоспалительными средствами в низких дозах (как правило, 2 раза в неделю). При этом аппликации активного противовоспалительного лекарственного средства назначаются на ранее пораженные участки кожи и одновременно перманентно используются эмоленты на непораженную кожу [6—8]. Результаты проведенных исследований клинической эффективности и безопасности нового «проактивного» тактического подхода к наружному лечению АтД доказательно свидетельствуют о рациональности его применения в целях предотвращения развития ранних рецидивов заболевания, увеличения периода клинической ремиссии, а также о позитивном влиянии на иммунные факторы развития АтД. Наиболее убедительно эффективность «проактивной» терапии больных АтД была продемонстрирована при использовании препарата такролимус. Такролимус (мазь Протопик® 0,03 и 0,1%) относится к клинико-фармакологической группе противовоспалительных препаратов для наружного применения, является селективным ингибитором активации Т-клеточного звена иммунитета, а также синтеза и высвобождения медиаторов воспаления, показан для наружного лечения больных АтД детей от 2 лет и взрослых.

Тактика «проактивной» терапии больных АтД с использованием топического иммуномодулятора такролимуса (мазь 0,1 и 0,03%) была изучена в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях.

Проведено сравнительное двойное слепое 12-месячное клиническое исследование с участием 257 взрослых пациентов с АтД легкой, средней степени тяжести и тяжелым АтД. После проведения начального лечения обострения АтД с применением мази такролимуса (0,1%) два раза в сутки и при достижении регресса высыпаний пациенты были рандомизированы в две группы. Больные первой группы получали «проак-

тивную» терапию мазью такролимуса (0,1%) дважды в неделю, пациенты второй группы два раза в неделю использовали мазь плацебо. В случае развития обострения больные переходили на использование препарата 2 раза в день. «Проактивное» лечение на протяжении 12 мес. способствовало тому, что обострения АтД у данных больных наблюдались в 3 раза реже, чем в группе пациентов, получавших лечение только в период обострений; средний срок наступления рецидива заболевания при проведении «проактивного» лечения составил 142 дня в сравнении с 15 днями у больных без такового. Показано, что «проактивное» лечение значимо улучшает качество жизни у пациентов со средними и тяжелыми проявлениями заболевания и приводит к снижению количества потребления активного препарата у пациентов с тяжелым АтД в сравнении с «реактивным» режимом лечения [9].

Аналогичное исследование эффективности «проактивной» терапии мазью такролимуса 0,03%, проведенное у детей с АтД, также выявило увеличение периода до первого обострения в среднем до 173 дней против 38 дней в группе пациентов, не получавших поддерживающее лечение, а также значимое снижение числа обострений заболевания в течение 12 мес. «проактивного» лечения [10]. Обобщая данные опубликованных клинических исследований по эффективности «проактивной» терапии мазью Протопик® у больных АтД детей и взрослых, J. Schmitt и соавт. (2011) подчеркивают необходимость дальнейшего накопления опыта применения указанной терапевтической тактики, анализа полученных данных с позиций длительной результативности и безопасности лечения, тогда как для отечественных специалистов новая тактика пролонгированной терапии больных АтД мазью такролимуса до настоящего времени остается неосвоенной, а научные публикации — единичными [11—13].

### Материал и методы

Реализована наблюдательная Программа контроля эффективности и переносимости препарата Протопик® (такролимус) мазь 0,1 и 0,03% (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) у больных АтД детей и взрослых. Под наблюдением находились 38 пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения, из числа которых 18 детей в возрасте от 2 до 16 лет и 20 взрослых (18—35 лет), мужского пола — 16 больных, женского — 22. Все пациенты длительно — дети более года, взрослые от 5 до 30 лет и более — страдали АтД, отмечали частые обострения заболевания, несмотря на проводимую стандартную терапию, в том числе топическими глюкокортикостероидными средствами.

В период очередного обострения процесса на госпитальном этапе пациентам назначалась терапия в соответствии с действующим Стандартом оказания медицинской помощи больным АтД [14] и клиническими рекомендациями РОВД по ведению больных

АтД [15]. В лечении не использовали системные глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и фототерапию. В качестве наружного средства наблюдаемым пациентам назначали мазь Протопик® 0,03% детям в возрасте от 2 до 16 лет и 0,1% мазь взрослым больным. В соответствии с установленными показаниями и режимом терапии, изложенными в Инструкции по медицинскому применению препарата Протопик®, на первом этапе лечения мазь Протопик использовали 2 раза в день (сроком от 3 до 6 нед.), затем в амбулаторном режиме сроком до 3 мес. продолжали поддерживающую топическую терапию мазью Протопик® 2 раза в неделю с использованием у детей с АтД 0,03%, а у взрослых больных — 0,1% мази. Дополнительно всем пациентам назначались увлажняющие средства по уходу за кожей — эмоленты, предпочтительно керамидсодержащие, наносимые 2—3 раза в день на участки повышенной сухости; рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты и режима.

Все взрослые пациенты и родители детей, наблюдавшихся в рамках Программы, предоставили письменное информированное согласие на участие в ней. Эффективность лечения оценивали по динамике показателя стандартизованного индекса SCORAD, при этом вычисляли степень регресса индекса SCORAD от исходного и определяли число пациентов, достигших снижения индекса SCORAD на 50, 75 и 90% от исходного. Кроме того, фиксировали влияние заболевания на качество жизни по шкале дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), в медицинской документации отмечали развитие нежелательных явлений и переносимость наружного лечения.

## Результаты

В наблюдательной Программе приняли участие 20 взрослых пациентов (8 мужчин, 12 женщин; средний возраст  $21,1 \pm 1,9$  года; средняя продолжительность АтД  $16,4 \pm 2,2$  года) и 18 детей (8 мальчиков, 10 девочек; средний возраст  $11,5 \pm 1,5$  года; средняя продолжительность АтД  $6,9 \pm 1,8$  года), общая продолжительность мониторинга больных составила около 4 мес. (118 дней).

До начала терапии в группе детей с АтД средний показатель индекса SCORAD составил  $49,7 \pm 1,5$  балла, при этом у 7 больных была отмечена среднетяжелая степень (SCORAD > 15 баллов), а у 11 пациентов — тяжелый АтД (SCORAD > 40 баллов). В группе взрослых больных АтД индекс SCORAD в среднем достигал  $63,2 \pm 4,4$  балла; среднетяжелый АтД выявлялся у 8 пациентов, тяжелый — у 12.

Проводимая терапия с использованием мази Протопик® 0,03% у детей и 0,1% мази Протопик® у взрослых пациентов 2 раза в день определяла позитивную динамику клинических проявлений АтД уже на 3—4-й день от начала лечения: уменьшался зуд кожи, гиперемия, отечность в области высыпаний.

К 14-му дню терапии показатели индекса SCORAD снижались у всех больных, при этом у детей регресс индекса SCORAD составил  $51,0 \pm 5,1\%$ , у взрослых больных АтД —  $43,3 \pm 3,9\%$  (см. таблицу). В следующие 14 дней выраженность симптомов заболевания снижалась еще более значительно, и к 28-му дню лечения средние показатели индекса SCORAD составили у детей  $9,2 \pm 1,6$  балла, а у взрослых пациентов —  $16,9 \pm 2,0$  балла, был достигнут регресс показателя тяжести заболевания на  $81,5 \pm 4,8$  и  $73,3 \pm 4,4\%$  соответственно.

Индивидуальный анализ данных показал, что в группе детей с АтД у 8 (44,4%) из 18 пациентов процесс регрессировал практически полностью, у 8 пациентов — достигнуто состояние неполной клинической ремиссии с уменьшением индекса SCORAD более чем на 75% от исходного; у 2 больных регресс индекса SCORAD был в пределах 50%, однако зуд полностью отсутствовал.

Среди взрослых с АтД к 28-му дню лечения процесс полностью разрешился у 6 (30,0%) больных, у 9 пациентов наблюдалось уменьшение индекса SCORAD более чем на 75% от исходного, а у 5 пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания регресс составил 50% и более — этим больным активная терапия была продолжена до 6 нед.

Негативное влияние АтД на качество жизни пациентов после 28 дней активного лечения значительно уменьшилось. Так, показатель ДИКЖ в эти сроки снизился у детей в среднем до  $4,8 \pm 1,2$  балла, у взрослых — до  $4,7 \pm 1,0$  балла, что свидетельствует о практически полном восстановлении качества жизни пациентов (см. таблицу).

В группе детей с АтД после окончания этапа активной наружной терапии мазью такролимуса 0,03%, когда значения индекса SCORAD составляли от 3,3 до 9,9 балла (в среднем  $9,2 \pm 1,6$  балла), все пациенты продолжили использование мази Протопик 0,03% в поддерживающем режиме 2 раза в неделю в сочетании с нанесением на кожу эмолентов 2—3 раза в день. В группе взрослых больных АтД у части пациентов активный период лечения мазью такролимуса 0,1% был продолжен до 6 нед., а перевод на поддерживающий режим лечения осуществлялся после уменьшения индекса SCORAD в среднем до 15 баллов.

Индивидуальный анализ клинических данных показал, что относительно высокие значения индекса SCORAD (в среднем  $16,9 \pm 2,0$  балла) после 28-дневного периода активной терапии у взрослых больных АтД были обусловлены большей распространенностью кожного процесса, более выраженной лихенификацией и общей сухостью кожи, тогда как явления острого воспаления (отек, корки, зуд) были минимальными. Терапия мазью Протопик® 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) в поддерживающем режиме проводилась в течение 3 мес., а контрольные осмотры — через каждые 30 дней.

У детей в течение периода наблюдения индекс SCORAD имел тенденцию к дальнейшему снижению в среднем с  $9,2 \pm 1,6$  до  $6,2 \pm 1,9$  балла после курса поддерживающей терапии в течение 3 мес. (см. таблицу). Общее снижение индекса SCORAD у детей после окончания обоих этапов терапии достигало  $87,4 \pm 3,3\%$  от исходного.

У взрослых пациентов тенденция к дальнейшему снижению выраженности симптомов АтД также прослеживалась, а среднее значение индекса SCORAD после поддерживающего лечения в течение 3 мес. составило  $11,4 \pm 3,1$  балла, т. е. уменьшилось в среднем на  $81,3 \pm 1,5\%$  от исходного значения.

Эффективность терапии мазью такролимуса в период поддерживающего лечения (58, 88 и 118-й день наблюдения) была определена у детей и взрослых по достижении регресса тяжести процесса — SCORAD 50, SCORAD 75, SCORAD 90 (см. таблицу).

Активная терапия детей с АтД мазью такролимуса 0,03% 2 раза в день позволила достигнуть клинической ремиссии и значительного улучшения у 88,9% пациентов, а после окончания поддерживающего курса — сохранить это состояние (см. рисунок). В процессе наблюдения за детьми с АтД отмечено, что после 2 мес. поддерживающего лечения (88-й день наблюдения) ухудшение состояния кожи было зарегистрировано у 1 пациента, после 3 мес. (118-й день) — у 2 больных; при этом индекс SCORAD увеличился незначительно, оставаясь в пределах SCORAD 50 по сравнению с таковым до начала терапии.

У взрослых пациентов клиническая ремиссия и значительное улучшение процесса фиксировались в 75% случаев после периода активного лечения мазью такролимуса 0,1% 2 раза в день, а после 3 мес. поддерживающей терапии число таких пациентов возросло до 84,2%. В процессе наблюдения за взрослыми пациентами с АтД 4 больных демонстрировали ста-

бильно умеренный положительный эффект от лечения с регрессом индекса SCORAD на 50% от исходного, только 1 пациентка отказалась от дальнейшего применения мази такролимуса 0,1% (см. рисунок).

После активного лечения параллельно с улучшением состояния кожного процесса у всех больных фиксировалось снижение влияния болезни на качество жизни, уменьшались значения ДИКЖ (см. таблицу); так, в группе детей ДИКЖ составил  $4,8 \pm 1,2$  балла, уменьшился на 73,5% от исходного до лечения, у взрослых больных АтД показатель ДИКЖ регрессировал на 76,8% от такового до лечения. За период поддерживающего лечения мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) показатели ДИКЖ оставались минимальными у всех пациентов.

Побочные явления от применения мази такролимуса были отмечены у 4 (22,2%) детей и у 3 (15%) взрослых больных АтД, что проявлялось незначительной гиперемией, жжением, усилением зуда в местах нанесения мази. Подобные явления отмечались в среднем в течение 7—10 дней активного лечения, исчезали самостоятельно и не требовали дополнительной терапии, не приводили к отказу от лечения или отмене препарата врачом. Возникновения пиогенных или вирусных осложнений в процессе активного и поддерживающего этапов лечения не отмечалось.

### Заключение

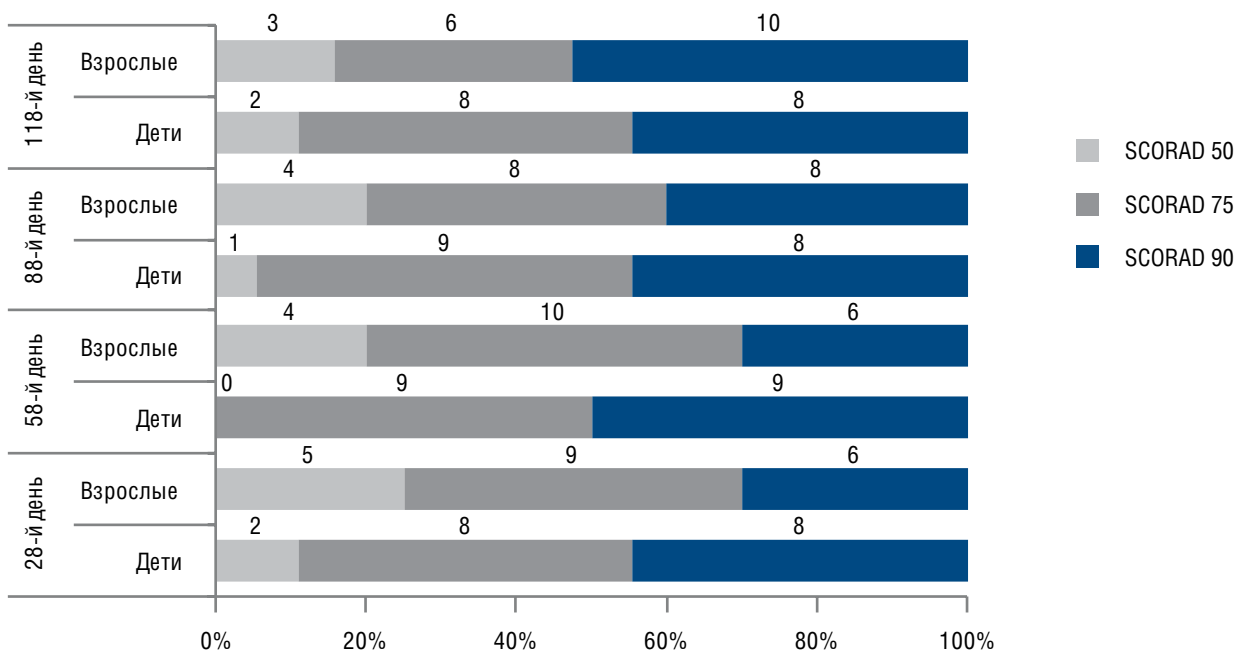
Клиническое наблюдение за больными АтД, получавшими наружную терапию мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) дважды в сутки в течение 28—42 дней в сочетании с эмолентами (2—3 раза в день), продемонстрировало высокую эффективность лечения со снижением индекса SCORAD у детей на  $81,5 \pm 4,8\%$ , а у взрослых на  $73,3 \pm 4,4\%$  от исходного, с достижением клинической ремиссии и значительного улучшения у 88,8 и 75% соответственно. Регресс

ТАБЛИЦА

Динамика показателей индекса SCORAD и ДИКЖ до лечения и в процессе терапии

Продолжительность терапии	Дети (n = 18)		ДИКЖ	Взрослые (n = 20)		
	SCORAD			SCORAD		
	M ± m	% от исходного		M ± m	% от исходного	
До лечения	$49,7 \pm 1,5$	—	$18,1 \pm 1,8$	$63,2 \pm 4,4$	—	$20,2 \pm 3,4$
14-й день	$24,4 \pm 2,3^*$	$51,0 \pm 5,1$	—	$36,1 \pm 2,8^*$	$43,3 \pm 3,9$	—
28-й день	$9,2 \pm 1,6^*$	$81,5 \pm 4,8$	$4,8 \pm 1,2^*$	$16,9 \pm 2,0^*$	$73,3 \pm 4,4$	$4,7 \pm 1,0^*$
58-й день	$10,4 \pm 2,1^*$	$80,0 \pm 5,6$	$2,4 \pm 0,8^*$	$16,7 \pm 2,2^*$	$74,9 \pm 4,9$	$3,45 \pm 1,1^*$
88-й день	$7,4 \pm 0,8^*$	$85,0 \pm 1,7$	$1,9 \pm 0,5^*$	$12,0 \pm 1,9^*$	$81,0 \pm 3,2$	$3,2 \pm 1,0^*$
118-й день	$6,2 \pm 1,9^*$	$87,4 \pm 3,3$	$3,2 \pm 0,9^*$	$11,4 \pm 3,1^*$	$81,3 \pm 1,5$	$4,0 \pm 1,1^*$

Примечание. \* Достоверность различий при сравнении показателя с исходным значением до лечения,  $p < 0,05$ .



**Рис.** Соотношение SCORAD 50, SCORAD 75, SCORAD 90 после активного периода терапии и в процессе поддерживающего лечения больных АтД детей и взрослых

симптомов заболевания сопровождался значительным улучшением качества жизни пациентов, а показатель ДИКЖ в указанные сроки как у детей, так и у взрослых пациентов составил менее 5 баллов.

Терапия мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) в сочетании с эмолентами была продолжена в поддерживающем режиме с нанесением препарата Протопик® 2 раза в неделю в течение 3 месяцев. При этом у 16 (88,8%) из 18 детей с АтД за период поддерживающего лечения состояние клинической ремиссии и значительного улучшения кожного процесса сохранялось, средние показатели регресса индекса SCORAD после окончания обоих этапов терапии составили  $87,4 \pm 3,3\%$  от исходного. Среди взрослых больных АтД после 3 мес. поддерживающей терапии число пациентов с клинической ремиссией и значительным улучшением возросло до 84,2%, 3 больных демонстрировали умеренный эффект от лечения с регрессом индекса SCORAD

на 50% от исходного и только 1 пациентка отказалась от дальнейшего применения мази такролимуса 0,1%. За период поддерживающего лечения мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) показатели ДИКЖ оставались минимальными у всех пациентов.

Побочные явления от применения мази такролимуса (незначительная гиперемия, жжение, усиление зуда) были отмечены у 4 (22,2%) детей и у 3 (15,0%) взрослых с АтД, носили транзиторный характер; формирования пиогенных или вирусных осложнений в процессе активного и поддерживающего этапов лечения не отмечалось.

Таким образом, приведенные результаты длительного мониторинга больных АтД детей и взрослых, получавших наружное лечение мазью такролимуса в режиме «проактивной» терапии, свидетельствуют об эффективности и безопасности данной современной тактики наружного лечения пациентов. ■

## Литература

- Альбанова В.И., Шишкова М.В. Угри. Патогенез. Клиника. Лечение. М.: БИНОМ. 2009.
- Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М: Медкнига, Н. Новгород: НГМА; 2003.
- Российское общество дерматовенерологов. Акне. Клинические рекомендации. Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010.
- Белькова Ю.А., Петрунин Д.Д. О местном применении антибактериальных препаратов в терапии акне. Вестн. дерматол. и венерол. 2010; (3): 75—85.
- Данилова А.А., Шеклакова М.Н. Акне. Русский медицинский журнал 2001; (11): 452—456.
- Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ 2009.
- Gollnik H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003. 49(1 Suppl): 1—37.
- Musumeci M.L., Schlecht D.P., West L.E. et al. Topical treatment of acne vulgaris. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia; 2005; 140: 713—22.
- Karvonen S.L., Rasanen L., Cunliffe W.J. et al. Delayed hypersensitivity to Propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatolgy 1998; 189: 344—9.