



Л.Д. Калюжная¹, Г.А. Слабкий², А.В. Горбенко³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

²Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, Киев

³ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина», Киев

Европейские рекомендации по лечению атопического дерматита 2011 года: анализ современных технологий топической терапии

Ключевые слова

Атопический дерматит, медицинские технологии, местное лечение, эмульсии.

В апреле 2011 года вышли Европейские рекомендации по лечению атопического дерматита, подготовленные рабочей группой 20 международных экспертов. Несмотря на наличие в ряде стран мира национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с атопическим дерматитом (атопической экземой), в последние годы назрела необходимость разработки рекомендаций международного масштаба, которые бы систематизировали взгляды на факторы развития, патогенез, подходы к ведению пациентов, гармонизировали различные медицинские технологии, в том числе инновационные, определив их место и ценность в элиминационном режиме и уходе за кожей, диагностических процедурах, местном и системном лечении.

Из негосударственных организаций ответственными за выход этих рекомендаций, стали: Европейский дерматологический форум (European Dermatology Forum (EDF)), Европейская академия дерматовенерологии (European Academy of Dermato-Venereology (EADV)), Европейская федерация аллергии (European Federation of Allergy (EFA)) и Европейское общество педиатрической дерматологии (European Society of Pediatric Dermatology (ESPD)).

Важно отметить, что в этот период рабочая группа украинских экспертов проводила адаптацию Национальных рекомендаций по диагностике и лечению атопического дерматита, в связи с чем вышедшие в свет Европейские рекомендации послужили важным документом для сопо-

ставления изложенных медицинских технологий в аспекте их доказательности и диагностической/терапевтической ценности.

При подготовке этой публикации авторы не ставили перед собой цели проанализировать все изложенные в рекомендациях технологии диагностики и лечения атопического дерматита. Рассмотрены прежде всего инновационные технологии топической терапии, которая в большинстве случаев ведения пациентов играет первостепенную роль, а также подходы, которым ранее уделялось недостаточное внимание, или взгляды, которые в различные периоды содержали некоторые противоречия.

Коррекция нарушенной барьерной функции кожи и применение эмульсий (уход за кожей)

Сухую кожу рассматривают как ключевой синдром при атопическом дерматите. На сегодняшний день накоплено достаточно доказательств генетической детерминированности дефектов кожного барьера, что способствует увеличению проницаемости кожи для аллергенов, снижению порога ее раздражения с последующим развитием воспалительного процесса. Дефицит филлагрина — одна из наиболее изученных генетических аномалий, приводящая к нарастанию дефицита небольших по размеру молекул — продуктов катаболизма филлагрина, которые способны связывать и удерживать воду [28]. Кроме этого, дефицит межклеточных ламинарных липидов рогового слоя эпи-

дермиса и нарушенное соотношение их компонентов (холестерол, высшие жирные кислоты, це-рамиды) приводят к образованию эпидермальных микротрещин и увеличению трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Еще одним критическим механизмом нарушения кожного барьера является изменение значения pH и последующее нарушение баланса протеазной и антипротеазной активности в эпидермисе [7].

Очищение кожи и прием ванн

При атопическом дерматите кожу следует тщательно очищать от пылевых загрязнений, аллергенов и микробных клеток. Такие процедуры должны быть деликатными и не вызывать раздражения вследствие механического или химического агрессивного воздействия. Клинерсы (средства для очищения) с антисептиками или без них, имеющие малокомпонентный и гипоаллергенный состав, могут быть использованы в виде различных галеновых форм для очищения кожи пациентов с атопическим дерматитом (водные растворы, синдеты и др.). У новорожденных для очищения кожи на первом этапе предпочтительнее использовать салфетки, смоченные клинсером, а не погружение в ванну. Дальнейшее очищение (ополаскивание) осуществляется путем погружения в воду температурой 27–30 °C. Кратковременный прием ванны (5 минут) и применение специальных масел для ванн (2 последние минуты) направлены на предотвращение дегидратации эпидермиса. После водных процедур (ванны или приема душа), для сохранения увлажненности кожи важно наносить эмульсии.

Добавление в ванну натрия гипохлорита можно рассматривать в качестве необходимой меры по предотвращению микробной колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом. Недавно опубликованное исследование Huang и соавт. (2009) показало, что дети, страдающие атопическим дерматитом, отмечали уменьшение зуда после приема ванн с добавлением хлорной извести. Также могут использоваться солевые ванны, поскольку они способствуют удалению отмерших кератиноцитов [24]. В случае тяжелой импетигоподобной или при ихтиозоподобном состоянии кожи солевые ванны являются необходимой процедурой.

Эмульсии

Эмульсии рассматриваются как фоновая медицинская технология при атопическом дерматите, применяемая в большинстве клинических ситуаций и сочетаемая с разными видами местной и системной терапии. Исключение составляет нанесение эмульсий на кожу при ярко выражен-

ном воспалительном процессе, что не рекомендовано с точки зрения плохой переносимости эмульсий у данной категории пациентов. В этом случае прежде всего необходимо купировать обострение.

Эмульсии были и остаются основными поддерживающими средствами при атопическом дерматите. Они представлены широким спектром средств, имеющих разную природу и механизмы действия. Увлажняющие средства на гидрофильной основе, например 5 % мочевины, способны поддерживать оптимальную увлажненность кожи при нанесении как минимум дважды в день. Применение барьерных эмульсий в виде мазей, специальных масел для ванн, гелей для душа, простых и ламинарных эмульсий, мицеллярных растворов и других средств способно существенно улучшить состояние кожного барьера и может быть рекомендовано для пациентов, страдающих атопическим дерматитом.

Стоимость высококачественных гипоаллергенных эмульсий является одним из серьезных факторов, ограничивающих применение этих средств, поскольку они приобретаются исключительно без врачебных назначений (рецептов), а необходимые их количества, как правило, велики (150–200 г для детей и до 500 г для взрослых на одну неделю). Исключение составляет Финляндия, где стоимость назначенных врачами эмульсий возмещается на общих основаниях.

Улучшение теоретических знаний в области молекулярной биологии и биохимии кожи при атопическом дерматите должно способствовать разработке новых и улучшению уже существующих топических средств. На сегодня доказательная база применения различных видов эмульсий остается ограниченной [6].

Ингредиенты и возможные риски применения эмульсий

В силу большого многообразия эмульсий в каждом конкретном случае необходим тщательный анализ компонентов этих средств и индивидуализированный подход.

Глицерол (глицерин) считается средством с лучшей переносимостью (менее выраженный эффект жжения) в сравнении с мочевиной и натрием хлоридом [21]. Как правило, рекомендуется применение эмульсий непосредственно после приема ванны или очищения кожи с помощью мягких салфеток.

Пропиленгликоль рассматривается как компонент, легко вызывающий раздражение кожи при использовании у детей в возрасте до 2 лет, в связи с чем средства, которые его содержат, не следует применять у этой категории пациентов.

Существуют данные, что применение в больших количествах эмульгентов, которые содержат компоненты кокоса [18] или овса [5], может увеличивать риск сенсибилизации кожи и аллергии. Могут быть рекомендованы эмульгенты, не содержащие белковых аллергенов и гаптенов (в аспекте возникновения контактно-аллергического дерматита), особенно у наиболее уязвимых категорий пациентов, например, у детей в возрасте до 2 лет.

Изолированное применение эмульгентов без адекватной местной противовоспалительной терапии может быть фактором риска для диссеминации бактериальной или вирусной инфекции, который всегда есть у пациентов, страдающих atopическим дерматитом [52, 53].

Эффективность эмульгентов

Определенные виды увлажняющих средств могут улучшить функцию кожного барьера у пациентов с atopическим дерматитом и увеличить порог чувствительности кожи по отношению к различным раздражителям. В сравнительном исследовании крема, содержащего глицерол, и плацебо (индифферентный крем-эмульгент) M. Loden и соавт. (1999) обнаружил статистически значимое улучшение состояния пациентов в обеих группах, что свидетельствует о важности применения эмульгентов при atopическом дерматите [22]. Другое исследование среди взрослых пациентов продемонстрировало положительный эффект эмульгента на основе кокосового масла на кожное носительство золотистого стафилококка [45].

Режимы сочетанного применения эмульгентов и топических глюкокортикостероидов при atopическом дерматите

1. Краткосрочный стабилизационный режим (3–6 недель). Ряд исследований в детских [15, 39] и смешанных популяциях [11] продемонстрировали различные по уровню, но убедительные доказательства в отношении эффективности краткосрочного режима сочетанного применения эмульгентов и топических глюкокортикостероидов (ТГКС).

2. Длительный поддерживающий режим. Стабильное безрецидивное течение atopического дерматита может быть достигнуто путем интермиттирующего применения эмульгентов дважды в неделю или чаще у тех категорий пациентов, у которых достигнута ремиссия после применения ТГКС. В ряде исследований со схожим дизайном у взрослых и детей были получены сопоставимые положительные результаты интермиттирующих режимов сочетанного при-

менения эмульгентов и ТГКС в аспекте времени наступления нового рецидива atopического дерматита [2, 14].

Рекомендации

Пациентам с atopическим дерматитом эмульгенты следует назначать в достаточных количествах, поскольку эти средства применяются в свободном режиме в зависимости от индивидуальных потребностей, режима, гигиенических процедур, климатических условий и других факторов. Минимально необходимое количество эмульгента в виде крема или мази может составлять от 250 г в неделю.

Кроме этого, эмульгенты можно применять в виде специального мыла и средств для водных процедур (масло для ванн, гели для душа и др.).

В зимнее время необходимо отдавать предпочтение эмульгентам с более высоким содержанием липидных компонентов (3b, C).

Регулярное использование эмульгентов в сочетании с ТГКС при легком и среднетяжелом течении atopического дерматита может быть обеспечено в виде краткосрочных стабилизационных и долгосрочных поддерживающих режимов. Необходимым условием является достижение ремиссии заболевания (2a, B).

Топическая противовоспалительная терапия

Общие принципы топической терапии

Эффективность топической терапии зависит от трех основополагающих принципов: достаточные продолжительность (курс) и дозировка, а также правильность аппликаций. Аппликации топических средств всегда следует выполнять на нормально увлажненную кожу, особенно когда речь идет о мазях. Эмульгентами/увлажняющими средствами обрабатывают кожу за 15 минут до предполагаемого нанесения противовоспалительного средства в форме крема, и спустя 15 минут после нанесения противовоспалительного средства в форме мази.

Пациенты с острым процессом, сопровождающимся выраженным мокнутием из эрозированных участков поражения на коже, в частности дети, в ряде случаев плохо переносят стандартные аппликации топических средств. В начале курса в таких случаях можно делать влажные обертывания или накладывать влажно-высыхающие повязки — по меньшей мере до прекращения мокнутия.

Это высокоэффективные методики, которые характеризуются улучшенным профилем переносимости при остром воспалительном процессе на коже. Применение влажно-высыхающих повязок с ТГКС курсом до 14 дней (как правило,

достаточно 3 дней) можно считать относительно безопасным подходом в случае тяжелого и/или рефрактерного течения атопического дерматита, когда важно учитывать увеличенную в таких условиях биодоступность (системную абсорбцию) ТГКС и развитие соответствующих побочных эффектов [10, 38].

Согласно традиционным представлениям, аппликации противовоспалительных топических средств следует проводить непосредственно на пораженные участки кожи. Лечение прекращают, когда состояние кожи нормализуется, то есть пораженные участки очищаются. Этот традиционный реактивный подход в последние годы был пересмотрен, и ему на смену пришла концепция проактивного лечения.

Проактивное лечение характеризуется предопределенным долговременным режимом аппликаций топических противовоспалительных средств в малых дозах на ранее пораженные участки кожи в сочетании со свободным применением эмолентов на всю поверхность тела и установленным порядком визитов пациента к специалисту для клинической оценки состояния [49].

Результаты первого клинического исследования по применению ТГКС в интермиттирующем режиме опубликованы в 1999 году [43]. Проактивный режим, как правило, заключается в следующем: после полной нормализации состояния пораженных участков кожи вследствие применения стабилизационного режима (одно- или двукратные ежедневные аппликации топических противовоспалительных средств) на эти же участки проводятся аппликации топических противовоспалительных средств 2 раза в неделю в сочетании с постоянным применением эмолентов. Такой подход представлен во многих клинических исследованиях в отношении ряда ТГКС и такролимуса [43, 49].

Количество топического средства для аппликаций должно определяться в соответствии с правилом «единиц кончика пальца» (ЕКП). При этом одна ЕКП соответствует столбику мази диаметром 5 мм и длиной в дистальную фалангу указательного пальца, что соответствует массе около 0,5 г. Этой дозы топического средства хватает для нанесения на кожу двух ладоней взрослого человека, что составляет около 2 % всей площади поверхности тела.

Глюкокортикостероиды

Технология накожных аппликаций топических глюкокортикостероидов (ТГКС) рассматривается в качестве первой линии топической противовоспалительной терапии. Аппликации про-

водятся на воспаленные участки кожи в соответствии с текущей клинической ситуацией (зуд, бессонница, а также в случае рецидивов). На сегодняшний день существует большое разнообразие активных субстанций ТГКС в виде различных форм.

Высокая эффективность ТГКС при атопическом дерматите была показана в ряде исследований с высоким уровнем доказательности [2, 16, 43]. При легком течении атопического дерматита достаточно аппликаций небольших количеств ТГКС 2–3 раза в неделю (в месяц в среднем 15 г для новорожденных, 30 г для детей и до 60–90 г для подростков и взрослых), что в сочетании со свободным режимом использования эмолентов позволяет поддерживать значения SCORAD на уровне 15–20. Даже если речь идет об использовании сильных ТГКС, указанные выше количества местных форм при аппликациях, как правило, не вызывают местных и/или системных побочных эффектов.

ТГКС классифицированы по силе действия на разные классы активности, что должно быть хорошо известно специалисту и учитываться при назначении этих средств. Также нужно учитывать, что каждая отдельно взятая субстанция ТГКС отличается по соотношению риск/выгода или, говоря иными словами, терапевтическому индексу. Сильные и очень сильные ТГКС (соответственно классы III и IV согласно Европейской классификации) с большей вероятностью могут вызвать угнетение функции коры надпочечников, чем слабые и умеренно сильные и слабые ТГКС (соответственно классы I и II), но их системные побочные эффекты исчезают быстрее за счет более быстрого восстановления кожного барьера [47].

Зуд можно рассматривать в качестве ключевого симптома при оценке ответа на проводимое лечение, в связи с чем не следует уменьшать объемы аппликаций ТГКС до исчезновения зуда у пациентов с атопическим дерматитом.

Во избежание резкого обострения дозировки ТГКС следует снижать постепенно. Это может заключаться в переходе на ТГКС меньшего класса активности при сохранении ежедневного режима аппликаций или в продолжении использования сильного ТГКС, но со снижением частоты аппликаций (интермиттирующий режим).

Наиболее конструктивным подходом при назначении ТГКС, позволяющим предупредить развитие ряда побочных эффектов, является сочетание этих средств с эмоллентами, причем не в острый период заболевания или при наступлении рецидива. Регулярное применение эмолентов в сочетании с ранним назначением проти-

вовоспалительных средств позволяет стабилизировать течение заболевания и предотвратить обострения, связанные с интенсивным лечением [12]. Как правило, однократное применение ТГКС в течение суток является достаточным, если речь идет о сильных ТГКС.

Аппликации флютиказона пропионата 2 раза в неделю в рамках «проактивной» стратегии существенно снижает риск возникновения рецидивов атопического дерматита [2, 16, 43].

Комбинированное применение ТГКС и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в настоящее время считается нецелесообразным. Как минимум это относится к пациентам педиатрического профиля с тяжелым течением атопического дерматита, поскольку эффективность и профиль безопасности 1 % крема пимекролимуса в комбинации с флютиказона пропионатом были сопоставимы с монотерапией флютиказона пропионатом [26].

Недавние исследования показали, что ТГКС ингибируют РНК-индуцированный синтез тимического стромального лимфопоэтина — одного из ряда «атопических» цитокинов — в значительно меньших концентрациях, чем ТИК. Это свидетельствует, что ТГКС могут быть эффективны в лечении атопического дерматита, патогенетически обусловленного участием как экзогенных, так и эндогенных РНК [20].

Рекомендации

ТГКС являются важными противовоспалительными средствами, применяемыми для лечения атопического дерматита, особенно в острую фазу (4, D).

В сравнении с плацебо ТГКС обеспечивают выраженный эффект в отношении пораженных элементов кожи (1b, A).

ТГКС с улучшенным соотношением риск/выгода рекомендованы при атопическом дерматите (4, D).

Эффективность ТГКС (1b, A) может быть увеличена за счет влажных обертываний (влажно-высыхающих повязок) (1b, A).

Проактивная терапия, которая заключается в длительном применении ТГКС 2 раза в неделю, может уменьшить вероятность развития рецидивов (1b, A).

Топические ингибиторы кальциневрина

Оба применяемые в дерматологии ТИК — пимекролимус и такролимус — показаны для лечения атопического дерматита. Эти средства демонстрировали эффективность в кратковременном [37, 44] и в долгосрочном режиме [27, 34]. Кроме этого, проактивная терапия

мазью такролимуса в течение 1 года была достаточно безопасной и эффективной в аспекте уменьшения количества рецидивов и улучшения качества жизни у взрослых пациентов и детей [41, 50, 51].

Противовоспалительная активность 0,1 % мази такролимуса соответствует активности умеренно сильных ТГКС [33], в то время как превышает таковую у 1,0 % крема пимекролимуса [8].

Данные по безопасности ТИК представлены в результатах многих клинических исследований и свидетельствуют о достаточном ее профиле при ежедневном курсовом применении. Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами ТИК являются транзиторное ухудшение чувствительности или чувство жжения на месте аппликации в первые дни лечения [8, 37]. Эти явления возникают через 5 минут после аппликации, длятся до 1 часа и, как правило, к концу первой недели существенно уменьшаются или проходят [4]. Распространенные вирусные поражения кожи, такие как герпетическая экзема или поражение, связанное с контагиозным моллюском, также наблюдались при лечении ТИК [23, 48], но в ряде других клинических исследований подобные побочные эффекты не отмечались [3, 46].

В отличие от ТГКС ни один из ТИК не вызывает атрофии кожи [30, 31]. Это позволяет использовать препараты более свободно и длительно на область век, кожу вокруг ротовой щели, а также на область половых органов и паха, подмышечных впадин и других интертригинозных зон.

Доклинические и клинические исследования не показали повышенного риска развития лимфомы кожи в течение периода применения ТИК более 6 лет [1]. Не было отмечено также риска канцерогенеза в структурах кожи под воздействием ультрафиолетового излучения [25, 35], но учитывая, что подобные явления описаны у пациентов после трансплантации органов, которые принимали системный ингибитор кальциневрина циклоспорин, в таких случаях при аппликациях ТИК следует рекомендовать солнцезащитные экраны [32, 33].

Применение ТИК в виде влажных обертываний (влажно-высыхающих повязок) или аппликации непосредственно на эрозированные поверхности могут способствовать увеличению системной абсорбции.

Эффективность долговременной монотерапии такролимусом была продемонстрирована как у взрослых пациентов, так и детей [32, 33]. Меньше данных накоплено в отношении возможности применения ТИК у детей до 2 лет [29]. Крем пимекролимуса в комбинации в

ТГКС исследовался в популяциях новорожденных и детей, страдающих атопическим дерматитом [13, 17]. В настоящее время в странах Евросоюза оба ТИК разрешены к применению в возрасте после 2 лет.

Относительно недавно были опубликованы результаты исследований в отношении долгосрочной безопасности применения ТИК — в течение 4 лет для такролимуса и 26 недель для пимекролимуса [19, 32].

Следует отметить, что фармакоэкономические выгоды проактивной терапии с применением такролимуса продемонстрированы у пациентов со среднетяжелым (взрослые и дети) и тяжелым (только взрослые) течением атопического дерматита [50, 51], в то время как такие результаты не подтверждаются в случае выбора ТИК в качестве средств первой линии терапии. У детей применение 0,03 % мази такролимуса 2 раза в неделю позволяет предотвратить ряд обострений и увеличить период ремиссии, что не требует дополнительных расходов на лечение детей со среднетяжелым течением атопического дерматита и может быть фактором экономии средств в случаях тяжелого течения заболевания [40].

ТИК могут быть рекомендованы в качестве второй линии терапии для краткосрочных и непродолжительных курсов у пациентов с недостаточным/неадекватным ответом на предшествующие курсы терапии ТГКС, а также в тех случаях, когда ТГКС противопоказаны.

В соответствии с последними данными, не существует каких-либо научных доказательств в

отношении повышенного риска малигнизации, связанного с применением ТИК [42].

Рекомендации

ТИК представляют важную группу средств местной противовоспалительной терапии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом (4, D). В сравнении с плацебо ТИК демонстрируют выраженный клинический эффект при кратком и долгосрочном применении (1b, A).

ТИК особенно показаны для аппликаций на проблемные участки пораженной кожи (лицо, интертригинозные зоны, аногенитальная зона) (1b, A).

Проактивная терапия, заключающаяся в аппликациях мази такролимуса 2 раза в неделю, может снизить частоту возникновения рецидивов атопического дерматита (1b, A).

Пациентам, которым назначаются ТИК, необходимо рекомендовать надежную защиту от солнца с помощью соответствующих экранов (4, D).

Терапия, направленная на борьбу с зудом

Зуд является важнейшим симптомом атопического дерматита, существенно влияющим на эмоциональную составляющую качества жизни пациентов (U. Darsow и соавт., 2001). В отношении зуда, сопровождающего атопический дерматит, проведено небольшое количество исследований, направленных главным образом на изучение противозудного эффекта различных субстанций. В большинстве исследований зуд рассматривается как один из составляющих симптомов при

Таблица. Терапевтические направления борьбы с зудом при атопическом дерматите

| Терапевтические направления | Медицинские технологии |
|---|---|
| Общие принципы | <ul style="list-style-type: none"> • Эмоленты/базовые средства, действие которых направлено на устранение ксероза и восстановление рогового слоя • Устранение провоцирующих факторов: избегание длительных горячих ванн, контактов с раздражающими субстанциями или аллергенами |
| Физиотерапия | <ul style="list-style-type: none"> • Акупунктура • Накожная стимуляция рефлексогенных зон |
| Противовоспалительная терапия | <ul style="list-style-type: none"> • ТГКС • Циклоспорин А • Такролимус • Пимекролимус • Ультрафиолетовое облучение — узкий спектр лучей диапазона В |
| Адьювантные средства специфического противозудного действия | <p>Кремы/лосьоны, содержащие в своем составе:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мочевины • камфору • ментол • полидоканол • агонист эндоканнабиноидных рецепторов N-PEA (пальмитоилэтаноламин) • капсаицин • антагонисты опиоидных рецепторов (например, налтрексон, и др.) |
| Седативные средства | <ul style="list-style-type: none"> • Антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов с седативными свойствами |

оценке по шкалам EASI и SCORAD, который наряду с другими симптомами частично либо полностью устраняется за счет применения эмоллиентов, ТГКС, ТИК, циклоспорина А или ультрафиолетового облучения. Лишь отдельные исследования посвящены избирательному влиянию отдельных субстанций на симптом зуда. На сегодняшний день ряд субстанций имеет только экспериментальное, но не клиническое значение в устранении зуда и активно исследуются.

В таблице систематизированы все медицинские технологии, направленные на борьбу с зудом при атопическом дерматите.

Со всеми литературными ссылками на первоисточники и прототипы можно ознакомиться в библиографическом списке оригинальных рекомендаций [36]. Ниже приведены только те литературные ссылки, которые упоминаются в данной публикации.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

СТУТ/10/UA/18.05.2012/6180

Список литературы

- Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A. et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.*— 2007.— Vol. 127.— P. 808–816.
- Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study // *BMJ.*— 2003.— Vol. 326.— P. 1367.
- Bornhovd E., Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung // *Allergo J.*— 2003.— Vol. 12.— P. 456–462.
- Bornhovd E.C., Burgdorf W.H.C., Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases // *Curr. Opin. Investig. Drugs.*— 2002.— Vol. 3.— P. 708–712.
- Boussault P., Leaute-Labreze C., Saubusse E. et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors // *Allergy.*— 2007.— Vol. 62.— P. 1251–1256.
- Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M. et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation // *Skin Pharmacol. Physiol.*— 2008.— Vol. 21.— P. 39–45.
- Briot A., Deraison C., Lacroix M. et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome // *J. Exp. Med.*— 2009.— Vol. 206.— P. 1135–1147.
- Chen S.L., Yan J., Wang F.S. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials // *J. Dermatolog. Treat.*— 2010.— Vol. 21 (3)— P. 144–156.
- Darsow U., Scharein E., Simon D. et al. New aspects of itch pathophysiology: Component analysis of atopic itch using the «Eppendorf Itch Questionnaire» // *Int Arch. Allergy Immunol.*— 2001.— Vol. 124.— P. 326–331.
- Devillers A.C., Oranje A.P. Efficacy and safety of «wet-wrap» dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 154.— P. 579–585.
- Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study) // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 73–82.
- Eichenfield L., Hanifin J., Beck L. et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 111.— P. 608–616.
- Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 % in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46.— P. 495–504.
- Glazenburg E.J., Wolkerstorfer A., Gerretsen A.L. et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005 % ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? // *Pediatr. Allergy Immunol.*— 2009.— Vol. 20.— P. 59–66.
- Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard E.; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study // *Dermatology.*— 2007.— Vol. 214.— P. 61–67.
- Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // *Br. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 147.— P. 528–537.
- Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1 % in the treatment of atopic dermatitis in infants // *J. Pediatr.*— 2003.— Vol. 142.— P. 155–162.
- Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J.; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 348 (11)— P. 977–985.
- Langley R.G., Eichenfield L.F., Lucky A.W. et al. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1 % when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis // *Pediatr. Dermatol.*— 2008.— Vol. 25.— P. 301–307.
- Lee T.A., Takai T., Vu A.T. et al. Glucocorticoids Inhibit Double-Stranded RNA-Induced Thymic Stromal Lymphopoietin Release from Keratinocytes in an Atopic Cytokine Milieu More Effectively than Tacrolimus // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 2010.— Vol. 153.— P. 27–34.
- Loden M., Andersson A.C., Anderson C. et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients // *Acta Derm. Venereol.*— 2002.— Vol. 82.— P. 45–47.
- Loden M., Andersson A.C., Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm) // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 140.— P. 264–267.
- Lubbe J., Pournaras C.C., Saurat J.H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1 % tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000.— Vol. 201.— P. 249–251.
- Ludwig G. On the topical effect of sea water tub-baths with and without addition of an oil emulsion // *Z. Haut. Geschlechtskr.*— 1968.— P. 15.— Vol. 43.— P. 683–688.
- Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurine inhibitors and skin cancer in adults // *Dermatology.*— 2007.— Vol. 214.— P. 289–295.

26. Meurer M., Eichenfield L.F., Ho V. et al. Addition of pimecrolimus cream 1 % to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial // *J. Dermatolog. Treat.*— 2010.— Vol. 21 (3).— P. 157–166.
27. Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study // *Dermatology.*— 2002.— Vol. 205.— P. 271–277.
28. Palmer C.N., Irvine A.E., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2006.— Vol. 38.— P. 441–446.
29. Patel R.R., Vander Straten M.R., Korman N.J. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.*— 2003.— Vol. 139.— P. 1184–1186.
30. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 144.— P. 507–513.
31. Reitamo S., Rissanen J., Remitz A. et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial // *J. Invest. Dermatol.*— 1998.— Vol. 111.— P. 396–398.
32. Reitamo S., Rustin M., Harper J. et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1 % tacrolimus ointment in children and adult patients // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159.— P. 942–951.
33. Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2002.— Vol. 109.— P. 547–555.
34. Reitamo S., Wollenberg A., Schopf E. et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.*— 2000.— Vol. 136.— P. 999–1006.
35. Ring J., Barker J., Behrendt H. et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors // *JEADV.*— 2005.— Vol. 19.— P. 663–671.
36. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M. et al. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)/UD/JR, 26.04.2011 // Title screen: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guidelines_Treatment_Atopic_Eczema.pdf.
37. Ruzicka T., Bieber T., Schopf E. et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 816–821.
38. Schnopp C., Holtmann C., Stock S. et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis vehicle-controlled trial // *Dermatology.*— 2002.— Vol. 204.— P. 56–59.
39. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study // *Pediatr Allergy Immunol.*— 2008.— Vol. 19.— P. 614–618.
40. Thaci D., Chambers C., Sidhu M. et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03 % ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2010 Feb.— 2010.
41. Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A. et al. Proactive disease management with 0.03 % tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159.— P. 1348–1356.
42. Thaci D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies // *Clin. Dermatol.*— 2010.— Vol. 28.— P. 52–56.
43. Van der Meer J.B., Glazenburg E.J., Mulder P.G. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 140.— P. 1114–1121.
44. Van Leent E.J., Graber M., Thurston M. et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.*— 1998.— Vol. 134.— P. 805–809.
45. Verallo-Rowell V.M., Dillague K.M., Syah-Tjundawan B.S. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis // *Dermatitis.*— 2008.— Vol. 19.— P. 308–315.
46. Wahn U., Bos J., Goodfield M. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics.*— 2002.— Vol. 110.— P. 1–8.
47. Walsh P., Aeling J., Huff L., Weston W. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1993.— Vol. 29.— P. 501–503.
48. Wetzel S., Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis // *Eur. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 73–74.
49. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept // *Allergy.*— 2009.— Vol. 64.— P. 276–278.
50. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1 % tacrolimus ointment // *Allergy.*— 2008.— Vol. 63.— P. 742–750.
51. Wollenberg A., Sidhu M.K., Odeyemi I. et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1 % ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159.— P. 1322–1330.
52. Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H. et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2003.— Vol. 112.— P. 667–674.
53. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S. et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 49.— P. 198–205.

Л.Д. Калюжна, Г.О. Слабкий, О.В. Горбенко

Європейські рекомендації

з лікування атопічного дерматиту 2011 року:

аналіз сучасних технологій топічної терапії

Представлено огляд сучасних технологій місцевої терапії атопічного дерматиту відповідно до останніх Європейських рекомендацій з лікування атопічного дерматиту (2011 рік).

L.D. Kalyuznaya, G.A. Slabky, A.V. Gorbenko

European recommendations
on the treatment of atopic dermatitis in 2011:
analysis of modern technology of topical treatment

Review of modern health technologies aimed to the topical treatment of atopic dermatitis is presented in this article according to the latest European Guidelines on atopic dermatitis treatment (2011). □