

К.Н. Монахов, С.А. Очеленко

Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова

Эффективность и безопасность применения пимекролимуса при atopическом дерматите у детей и подростков

ОПИСАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КРЕМОМ ЭЛИДЕЛ (ПИМЕКРОЛИМУС) 57 БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ (АтД) В ВОЗРАСТЕ ОТ 7 ДО 18 ЛЕТ. КРЕМ НАНОСИЛИ 2 РАЗА В ДЕНЬ НА КОЖУ ЛИЦА. ВЫРАЖЕННЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ ОТМЕЧЕН ЧЕРЕЗ 7–14 ДНЕЙ. НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НИ ОДНОГО СЛУЧАЯ СЕРЬЕЗНОГО ОСЛОЖНЕНИЯ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, С УЧЕТОМ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИМЕКРОЛИМУС МОЖНО СЧИТАТЬ ПРЕПАРАТОМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ АтД ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕНИЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЧАСТКАХ КОЖИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ПИМЕКРОЛИМУС.

Контактная информация:

Монахов Константин Николаевич,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры дерматовенерологии
с клиникой Санкт-Петербургского
медицинского университета
им. И.П. Павлова
Адрес: 197089, Санкт-Петербург,
ул. Толстого, д. 6/8,
тел. (812) 499-71-96
Статья поступила 04.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Атопический дерматит (АтД) — широко распространенное хроническое рецидивирующее кожное заболевание, которое характеризуется развитием воспаления, интенсивным зудом, сухостью и покраснением кожи. Острота проявлений заболевания индивидуальна для каждого больного. У некоторых пациентов зуд настолько выражен, что приводит к бессоннице и существенно снижению качества жизни. АтД часто ассоциируется с индивидуальным или семейным анамнезом и другими atopическими заболеваниями — такими, как бронхиальная астма, аллергический ринит.

Частота встречаемости АтД у взрослых в развитых странах составляет 1–3% всей популяции, у детей — 15–20% [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования ISAAC-study, распространенность АтД в мире сильно варьирует, но имеет тенденцию к росту [2, 3]. Считается, что возникновение заболевания является результатом взаимодействия генетических факторов, условий окружающей среды, дефектов кожного барьера и иммунной системы [4].

Поиск безопасных и эффективных методов лечения АтД остается одной из наиболее актуальных проблем дерматологии. В 1950 г. M. Sulzberger и V. Witten впервые применили топические глюкокортикостероиды (ТГК), что стало значительным прорывом в лечении заболеваний кожи [5]. Противовоспалительные, иммуносупрессивные, антипролиферативные свойства ТГК смогли облегчить течение большинства иммунозависимых дерматозов. Однако применение глюкокортикостероидов может вызывать как местные, так и системные побочные эффекты. К местным реакциям относят: атрофию кожи, стрии,

K.N. Monakhov, S.A. Ochelenko

I.P. Pavlov St.-Petersburg Medical University

Effectiveness and safety of pimecrolimus in treatment of atopical dermatitis in children and adolescents

THE RESULTS OF TREATMENT OF 57 PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS (AtD) IN AGE 7–18 YEARS OLD WITH ELIDEL CREAM ARE DESCRIBED. CREAM WAS DRIFTED ON FACIAL SKIN 2 TIMES DAILY. APPARENT EFFECT WAS MARKED ON 7–14 DAY. THERE WAS NO ANY CASE OF SERIOUS ADVERSE EVENTS. THUS, TAKING TO ACCOUNT SAFETY AND EFFECTIVENESS PROFILE, PIMECROLIMUS CAN BE USED AS A MEDICATION OF FIRST LINE OF THERAPY IN TREATMENT OF AtD, WHILE LESION IS LOCATED ON SENSITIVE SECTORS OF SKIN.

KEY WORDS: CHILDREN, ATOPIC DERMATITIS, PIMECROLIMUS.

телеангиэктазии, пурпуру, эритему, акнеформную сыпь и др. [6]. Системные реакции чаще встречаются у детей, особенно в возрасте до 2 лет, проницаемость кожи у которых выше, чем у взрослых [7]. Длительное применение ТГК сопряжено с риском угнетения гипоталамо-гипофизарной системы (синдром Кушинга), торможением роста, развитием катаракты [8].

Известно, что больные испытывают опасение в отношении потенциальных побочных эффектов кортикостероидов, что снижает их приверженность к лечению [9]. Ограничение применения ТГК приводит к недостаточно успешному лечению иммунозависимых заболеваний, особенно у детей и на участках кожи с повышенной чувствительностью. Возможный результат побочного действия ТГК — нежелание применять их не только пациентами, но и некоторыми врачами. Однако полностью исключить ТГК из схем терапии невозможно. Сегодня необходим эффективный, безопасный и простой в применении наружный препарат, который был бы сопоставим с ТГК по интенсивности влияния на воспалительную реакцию, но не имеющий побочных эффектов, характерных для ТГК.

Топические ингибиторы кальциневрина — пимекролимус и такролимус, относятся к нестероидным клеточно-селективным ингибиторам, принадлежащим к классу аскомициновых макролактамов. Действие препаратов направлено на Т лимфоциты. В них препарат связывается с цитозольным рецептором макрофилином 12 и ингибирует кальциневринфосфатазу, участвующую в переносе нуклеарного фактора активированных Т лимфоцитов в ядро. Это препятствует образованию и высвобождению воспалительных цитокинов (интерлейкинов 2, 3, 4, 8, 10 и фактора некроза опухоли), а также пролиферации Т лимфоцитов, которая возникает при стимуляции клеточных рецепторов. Кроме того, препарат препятствует дегрануляции тучных клеток. Молекула пимекролимуса имеет липофильную структуру, что обуславливает высокое сродство препарата к коже и кожную селективность его действия [10]. В отличие от ТГК пимекролимус не оказывает воздействия на клетки Лангерганса, являющиеся главным звеном патогенеза в иммунной защите кожи. Это исключает иммуносупрессивное воздействие препарата на организм [11].

Топические ингибиторы кальциневрина эффективны и безопасны при использовании как короткими, так и длительными курсами лечения. Возможно их длительное применение у пациентов с резистентными формами АтД, особенно в области лица и шеи, где ТГК могут быстро вызвать побочные эффекты [11]. Исследования фармакокинетики крема 1% пимекролимуса у пациентов с большой площадью поражения кожи показали, что этот препарат не аккумулируется в организме детей и взрослых даже после многократного нанесения на обширные участки поражения кожи в течение как минимум 3 нед. Следует помнить, что при использовании указанных препаратов необходима фотозащита.

Таким образом, современные исследования показывают, что ингибиторы кальциневрина могут успешно применяться при длительном лечении АтД, значительно уменьшая тяжесть заболевания [12].

Ниже представлены результаты наблюдения за 57 детьми и подростками в возрасте от 7 до 18 лет (мужского пола — 26, женского — 31), больных АтД, обратившихся в амбулаторное отделение клиники дерматовенерологии СПбГМУ им. И.П. Павлова. Тяжесть заболевания во всех случаях расценивалась как легкая или среднетяжелая. У всех об-

ледованных отмечалось поражение кожи лица (в том числе у 29 пациентов регистрировалась вовлеченность кожи век), у 3 пациентов мужского пола — кожи мошонки. Интенсивность поражения кожи лица оценивали с помощью дерматологического индекса шкалы симптомов.

Элидел 1% крем (пимекролимус, Новартис, Германия) наносили на кожу 2 раза в день тонким слоем. В 12 случаях назначению крема предшествовало использование топического стероида в течение 2–3 дней для снятия проявлений острого воспаления. Все пациенты получали рекомендации по режиму и питанию.

У всех включенных в исследование больных на коже лица наблюдалась отечная эритема. Выраженность остальных симптомов заболевания (мокнутие, лихенификация, сухость, трещины) была умеренной. Всех пациентов беспокоил умеренный (без большого количества эксфолиаций) зуд в области пораженных участков кожи.

Переносимость препарата практически во всех случаях была хорошей. В течение 1–2 дней от начала терапии 17 (30%) больных отмечали умеренное жжение кожи после нанесения препарата, самостоятельно проходившее в течение нескольких минут. По истечении 2 дней от начала терапии ощущение жжения сохранилось только у 2 (4%) больных, и по настоянию родителей препарат был отменен. Остальные пациенты и их родители отметили высокую комфортность использования препарата.

Уже на 3-й день лечения с применением крема 1% пимекролимуса отмечалось умеренное улучшение состояния кожи — среднее значение дерматологического индекса по шкале симптомов снизилось с 8,9 до 7,2 балла (рис. 1). На 7-й день лечения динамика была еще более значительной: среднее значение дерматологического индекса составило 2,1 балла, на 14-й день — 1,1 балла. У 15 пациентов, в прошлом длительно использовавших топические стероиды, отмечено более медленное снижение выраженности проявлений болезни.

Поскольку основными у пациентов были жалобы на выраженную эритему и кожный зуд, в ходе наблюдения тщательно оценивали изменение именно этих симптомов болезни. Интенсивность эритемы оценивалась в пределах от 0 до 3 баллов (рис. 2). Как и суммарное значение дерматологического индекса, определенного по шкале симптомов, снижение эритемы на 3-й день было небольшим: с 2,3 до 2,1 балла. На 7-й день терапии этот показатель

Рис. 1. Изменение дерматологического индекса на фоне лечения кремом 1% пимекролимуса

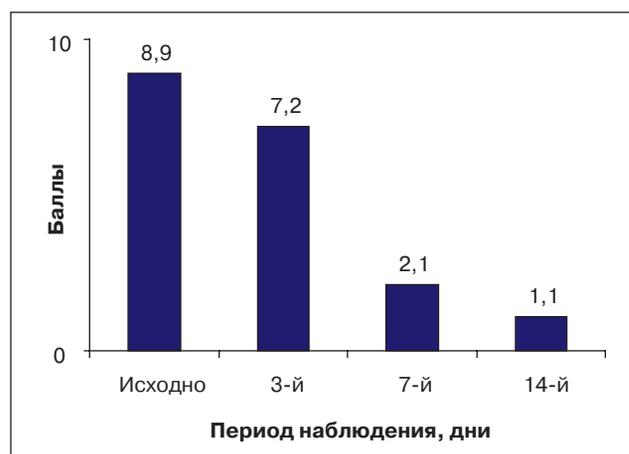


Рис. 2. Изменение выраженности эритемы на коже лица больных atopическим дерматитом на фоне лечения кремом 1% пимекролимуса

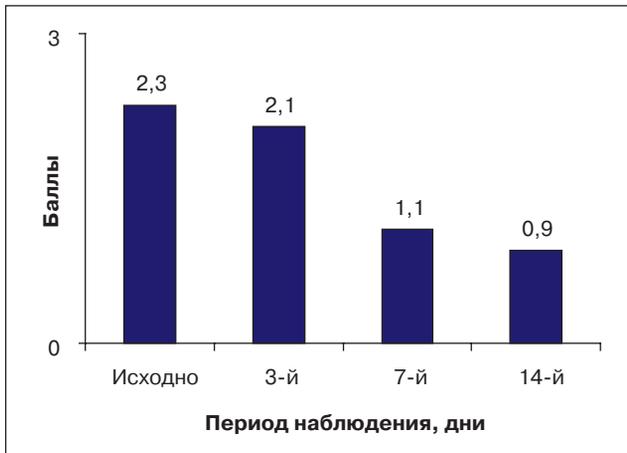
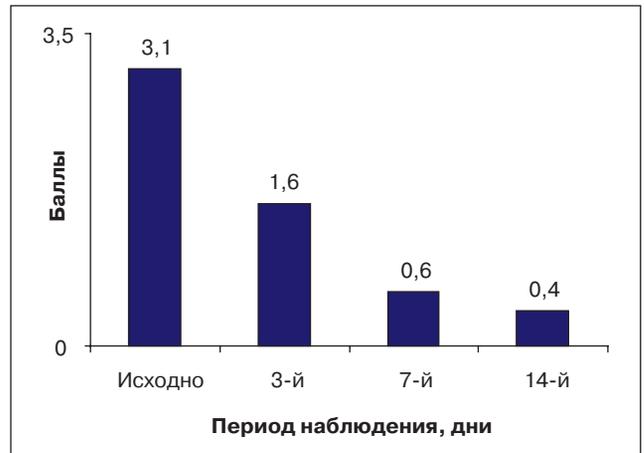


Рис. 3. Изменение интенсивности кожного зуда у больных atopическим дерматитом на фоне лечения кремом 1% пимекролимуса



составил уже 1,1 балла, а на 14-й — 0,9. Несколько медленнее снижалась яркость эритемы на коже век. Помимо изменений кожи, на качество жизни больных АтД существенно влияет выраженность кожного зуда. Интенсивность этого показателя выясняли в ходе опроса пациентов по 10-балльной шкале. Этот показатель изменялся достаточно быстро: уже на 3-й день его интенсивность понизилась с 3,1 до 1,6 балла (рис. 3). В целом в абсолютном большинстве случаев мы наблюдали значительное улучшение в течении заболевания. У всех 3 больных с поражением кожи мошонки также отмечен положительный результат терапии. В 18 (32%) случаях регистрировалась полная медикаментозная ремиссия. В 7 (12%) случаях результаты лечение были признаны

незначительными, что может быть объяснено невыполнением режимных и диетических рекомендаций, а также неадекватным уходом за кожей. Таким образом, результаты наблюдения за больными, получавшими крем Элидел (1% пимекролимус), свидетельствуют о хорошем профиле безопасности и эффективности препарата. Пимекролимус при лечении детей с АтД можно использовать после купирования ТКС резко выраженных острых проявлений, что уменьшает риск возникновения более тяжелой клинической картины. С учетом ранее полученных данных пимекролимус можно считать средством первой линии при лечении больных АтД при локализации высыпаний на чувствительных участках кожи (прежде всего — на коже лица и аногенитальной зоны).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ashcroft D., Dimmock P., Garside R. et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. — 2005. — V. 330, № 7490. — P. 516.
2. Williams H., Robertson C., Stewart A. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — V. 103, № 1. — P. 125–138.
3. Laughter D., Istvan J., Tofte S. et al. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2000. — V. 43, № 4. — P. 649–655.
4. Jennifer D., Peterson M., Lawrence S. et al. A comprehensive management guide for atopic dermatitis // *Dermatol. Nurs.* — 2006. — V. 18, № 6. — P. 531–542.
5. Sulzberger M., Witten V. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses // *J. Invest. Dermatol.* — 1952. — V. 19, № 2. — P. 101–102.
6. Hengge U., Ruzicka T., Schwartz R. et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — V. 54, № 1. — P. 1–15.
7. Giusti F., Martella A., Bertoni L. et al. Skin barrier, hydration, and PH of the skin of infants under 2 years of age // *Pediatr. Derm.* — 2001. — V. 18, № 2. — P. 93–96.
8. Walsh P., Aeling G., Huff L. et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent steroids // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — V. 29, № 3. — P. 501–503.
9. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В. Новые препараты в местной терапии atopического дерматита // *Consilium Medicum.* — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 14–17.
10. Stuetz A., Grassberg M., Meingasser J. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) — preclinical pharmacologic profile and skin selectivity // *Semin. Cutan. Med. Surg.* — 2001. — V. 20, № 4. — P. 233–241.
11. Kalthoff F., Meingassner J., Chung J. et al. Pimecrolimus and tacrolimus differ in their inhibition of lymphocyte activation during the sensitization phase of contact hypersensitivity // *J. Dermatol. Sci.* — 2006. — V. 43, № 2. — P. 117–126.
12. Reuters Health Information 2006. Pimecrolimus cream provides fast relief of pruritus // *Allergy.* — 2006. — V. 61. — P. 375–381.