

А.В. Емельянов

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

Глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина для местного применения в современной стратегии лечения атопического дерматита

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (АТД) — ХРОНИЧЕСКОЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КОЖИ, КОТОРОЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ У 10–20% ДЕТЕЙ И 1–3% ВЗРОСЛЫХ. ДЛЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТД ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ, ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА, СМЯГЧАЮЩИЕ И УВЛАЖНЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ), ЭЛИМИНАЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ И ИРРИТАНТОВ. СОГЛАСНО СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ АТД, ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА (ПИМЕКРОЛИМУС) ЯВЛЯЮТСЯ ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТД. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПИМЕКРОЛИМУСА ПОКАЗАНО ПРИ ПОЯВЛЕНИИ НАЧАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ РАЗВИТИЕ ЕГО ОБОСТРЕНИЙ И ЭФФЕКТИВНО КОНТРОЛИРОВАТЬ ТЕЧЕНИЕ. КОРОТКИЕ КУРСЫ ТОПИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ НАЗНАЧАЮТСЯ ПРИ РАЗВИТИИ ВЫРАЖЕННЫХ СИМПТОМОВ ОБОСТРЕНИЯ. ПИМЕКРОЛИМУС МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ АЛЬТЕРНАТИВЫ ТОПИЧЕСКИМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЧАСТКАХ КОЖИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ, ПИМЕКРОЛИМУС, ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ.

Контактная информация:

Емельянов Александр Викторович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной
терапии Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им. академика И.П. Павлова
Адрес: 197089, Санкт-Петербург,
ул. Л. Толстого, д. 6/8,
тел. (812) 234-24-75
Статья поступила 30.04.2006 г.,
принята к печати 28.07.2006 г.

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое аллергическое воспаление кожи, поражающее 10–20% детей и 1–3% взрослых. Заболевание существенно снижает качество жизни больных, членов их семей и является фактором риска развития бронхиальной астмы и аллергического ринита. Прямые расходы на лечение АтД в США достигают 1 млрд долларов в год [1].

При лечении атопического дерматита в качестве наружных средств используют глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина, смягчающие и увлажняющие средства, антимикробные препараты (при осложнённом течении). Настоящая статья посвящена применению препаратов первых двух групп, рациональное использование которых имеет важное значение при лечении этого заболевания.

Местные глюкокортикоиды используются в клинической практике с начала 50-х годов. Эти препараты обладают выраженным противовоспалительным эффектом, механизмы которого являются предметом интенсивных исследований. В последние десятилетия сформировалось представление о классическом двухэтапном механизме действия глюкокортикоидов [2]. Согласно этой концепции стероиды путём диффузии проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными (α -) рецепторами. Комплекс гормон-рецептор в виде димера транспортируется в ядро клетки и связывается с чувствительным элементом ДНК (геномный эффект). Это приводит к активации процессов

A.V. Yemelianov

I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University

Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in state of the art strategy of atopic dermatitis treatment

ATOPIC DERMATITIS IS A CHRONIC ALLERGIC INFLAMMATION OF SKIN. TOPICAL CORTICOSTEROIDS, CALCINEURIN INHIBITORS, SKIN EMOLLIENTS, ANTIMICROBIAL PREPARATIONS (IN COMPLICATED CASES), ALLERGEN AND IRRITANT ELIMINATION ARE USED FOR TOPICAL TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS. STATE OF THE ART STRATEGY FOR ATOPIC DERMATITIS TREATMENT STATE THAT TOPICAL CORTICOSTEROIDS AND CALCINEURIN INHIBITORS COMPLEMENT EACH OTHERS ACTIVITY IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS. PIMECROLIMUS IS INDICATED FOR EARLY SIGNS AND SYMPTOMS, ENABLING TO PREVENT ATOPIC DERMATITIS FLARES AND TO CONTROL THE DISEASE COURSE. SHORT-TERM ADDITION OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS COULD BE USED TO REDUCE IN SEVERE FLARES. PIMECROLIMUS COULD BE USED AS AN ALTERNATIVE TO TOPICAL CORTICOSTEROIDS WHEN INFLAMMATION IS LOCALIZED ON SENSITIVE AREAS OF SKIN.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, EXTERNAL THERAPY, PIMECROLIMUS, TOPICAL CORTICOSTEROIDS.

транскрипции (транс-активация) генов и образованию белков, обладающих противовоспалительным эффектом (липокортина 1, интерлейкина 10, ингибитора ядерного фактора κВ и др.)

В последние годы установлено, что гормонорецепторные комплексы (в виде мономера) непосредственно и при участии молекул специализированных белков взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин 1, ядерный фактор κВ и др.), которые активируются в различных клетках под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Итогом этого является торможение транскрипции «воспалительных» генов (транс-репрессия) и уменьшение синтеза провоспалительных медиаторов (интерлейкинов 2, 4, 5 и др., фактора некроза опухоли α, хемокинов, адгезивных молекул и др.) Известные данные о молекулярных механизмах действия стероидов приведены на рис. 1. Следует отметить, что за счёт непосредственного взаимодействия с ДНК стероиды могут оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ. Поэтому одним из направлений дальнейшего совершенствования этого класса лекарственных препаратов является создание средств с преимущественно внегеномным механизмом действия. Вероятно, это позволит повысить их безопасность и уменьшить возможность развития побочных эффектов.

Рис. 1. Механизм действия глюкокортикоидов [1]



Примечание:

AP-1 — активирующий протеин-1,
NF-κB — ядерный фактор κВ.

Описанные молекулярные механизмы лежат в основе действия глюкокортикоидов на различные клетки, принимающие участие в развитии воспаления кожи при АтД: дендритные и тучные клетки, макрофаги, Т лимфоциты, эозинофилы, кератиноциты, эндотелий сосудов и фибробласты кожи. Стероиды при местном применении уменьшают тяжесть клинических симптомов АтД, гиперреактивность кожи, улучшают качество жизни пациентов и могут предупреждать обострения заболевания (при использовании 2 раза в нед в течение 16 нед). Эти препараты снижают колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* [3–7].

К факторам, ограничивающим топическое использование глюкокортикоидов в клинической практике, относится стероидная фобия и связанная с ней низкая дисциплина больных. Известно, что 50% пациентов неправильно применяют эти препараты [8]. Другим ограничением является вероятность развития при неправильном использовании

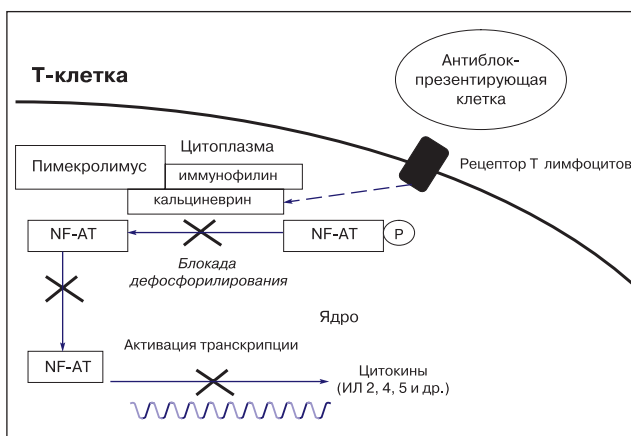
местных и системных побочных эффектов. К первым относятся атрофия кожи (чаще на лице, веках, шее, подколенных, локтевых ямках и кожных складках), телеангиэктазии, стрии, эритема, пурпура, акне, фолликулит, периоральный дерматит, гипопигментация кожи, развитие вторичной инфекции, замедленное заживление ран, контактный аллергический дерматит. Развитие побочных эффектов второй группы (снижение функции надпочечников, задержка роста у детей) возможно при нанесении глюкокортикоидов с высокой активностью на большую поверхность кожи, проницаемость которой у детей выше, чем у взрослых [7].

Перечисленные выше недостатки не позволяют использовать глюкокортикоиды местно для поддерживающего лечения АтД. Они ограничивают их применение на области с минимальной толщиной кожи, где наиболее часто развивается атрофия кожи и телеангиэктазии (лицо, шея, кожные складки).

Другим классом лекарственных средств, оказывающим противовоспалительное действие, являются ингибиторы кальциневрина. Их создание и внедрение в клиническую практику является одним из наиболее значимых достижений в лечении АтД в последние годы. В России в настоящее время зарегистрирован пимекролимус в форме 1% крема (Элидел, Новартис Фарма, Германия), относящийся к классу аскомициновых макролактамов и специально созданный для лечения заболеваний кожи [9].

Механизм действия пимекролимуса заключается в ингибировании эффектов кальциневрина — фермента, участвующего в дефосфорилировании ядерного фактора активированных Т лимфоцитов (NF-AT). Этот белок необходим для транскрипции генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 2, 4, 5, фактора некроза опухоли α и др.) (рис. 2). В отличие от глюкокортикоидов пимекролимус избирательно действует на Т лимфоциты, тучные клетки и базофилы. Он не влияет на функцию других клеток (фибробластов, эндотелиоцитов) и не вызывает развитие атрофии кожи, телеангиэктазий и других побочных эффектов стероидов. Это позволяет использовать пимекролимус при лечении АтД более продолжительными курсами, чем глюкокортикоиды.

Рис. 2. Механизм действия ингибиторов кальциневрина [6]



Пимекролимус связывает макрофиллин 12 (иммунофиллин). Образующийся комплекс является ингибитором кальциневрина — фосфатазы, катализирующей дефосфорилирование ядерного фактора NF-AT. Это приводит к нарушению его транслокации в ядро клетки и тормозит экспрессию генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов.

Примечание:

NF-AT — ядерный фактор активированных Т лимфоцитов;
P — фосфат; ИЛ — интерлейкин.

Нестероидный

ЭЛИДЕЛ

(пимекролимус) крем 1%

Атопический дерматит под контролем

- Не имеет аналогов в России
- Разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста
- Быстро устраняет зуд и другие симптомы атопического дерматита
- Безопасен для длительного применения, не вызывает атрофии кожи
- Может применяться на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, кожные складки



... Теперь у нас
есть решение



Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании Новartis Фарма Сервисез Инк. по адресу: 123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15. Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76. www.novartis.ru

Сравнительная характеристика пимекролимуса и глюкокортикоидов для местного применения приведена в таблице.

Из таблицы видно, что глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина являются взаимодополняющими средствами при лечении АтД.

Известно, что макроскопически неизменная кожа при АтД сохраняет микроскопические признаки минимально выраженного персистирующего воспаления, которое способствует развитию последующих обострений заболеваний и, вероятно, сенсибилизации к эндогенным белкам и экзогенным аллергенам [10]. Возможность поддерживающей терапии пимекролимусом и его противовоспалительная активность открывают перспективы использования этого препарата для профилактики обострений АтД. Не исключено, что его назначение может уменьшить проницаемость кожи для аэроаллергенов и тем самым замедлить прогрессирование заболевания. Следует отметить, что это предположение требует подтверждения в длительных клинических наблюдениях.

В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от 6 до 24 мес показано, что назначение пимекролимуса детям в возрасте от 3 мес до 17 лет и взрослым при появлении первых симптомов болезни уменьшает частоту обострений и улучшает контроль за течением АтД. Оно сокращает потребность в стероидах для местного применения, снижает частоту обращений больных за медицинской помощью, улучшает качество жизни пациентов и членов их семей, а также снижает стоимость лечения [11–17]. Показано, что у детей и взрослых препарат начинает действовать через 2–4 дня [18–19].

К настоящему времени лечение пимекролимусом во всех странах мира получали более 6 млн больных, 2 млн из которых — дети в возрасте до 5 лет. Примерно 21 000 пациентов принимали участие в клинических исследованиях этого препарата. Во всех наблюдениях отмечена хорошая переносимость пимекролимуса. Наиболее частым его побочным эффектом (в 10%) было раздражение кожи, проявляющееся жжением, зудом и эритемой [20]. Не было отмечено развития атрофии кожи, телеангиэктазий и других побочных эффектов, характерных для местного применения стероидов, даже при нанесении препарата на чувствительные участки кожи (лицо, шея, складки). Пимекролимус хорошо проникает в кожу, но его системная адсорбция крайне низкая даже у новорождённых детей [21, 22].

Таблица. Характеристика свойств глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина (пимекролимуса), используемых местно для лечения атопического дерматита

Свойства	Глюкокортикоиды	Пимекролимус
Механизм действия	Связывание различных факторов транскрипции (NF-κB, AP-1, NF-AT и др.) и непосредственное действие на ДНК (геномный эффект)	Торможение специфического фактора транскрипции (NF-AT)
Клетки-мишени	Тучные клетки, базофилы, эозинофилы, Т лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, фибробласты, эндотелий сосудов	Т лимфоциты (Th1, Th2), тучные клетки, базофилы
Начало действия	Быстрое	Отсроченное (на 2–4-й день)
Показания для назначения	АтД различной тяжести течения	АтД лёгкого и средней тяжести течения
Лекарственные формы	Крем, мазь, жирная мазь, лосьон	Крем
Продолжительность лечения	Короткая (2–4 нед)	Длительная (интермиттирующее применение до 2 лет)

Примечание:

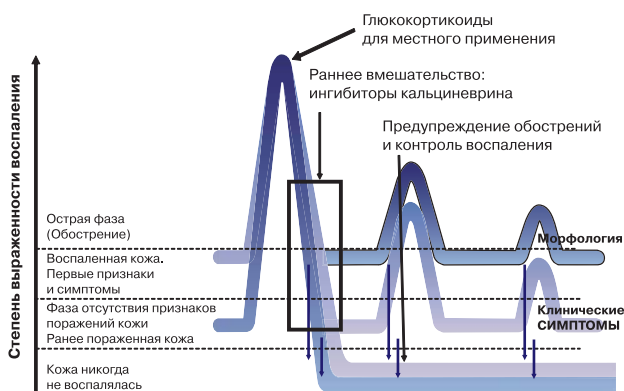
NF-κB — ядерный фактор κB; AP-1 — активирующий протеин-1; NF-AT — ядерный фактор активированных Т лимфоцитов; Th1 — Т-хелперы 1 типа; Th2 — Т-хелперы 2 типа.

Использование препарата в течение 2 лет не влияло на образование защитных антител после вакцинации детей [2]. Не установлено связи между кратковременным и длительным местным использованием ингибиторов кальциневрина и развитием опухолей кожи [23, 24].

Результаты цитируемых выше исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности пимекролимуса. Согласно современной стратегии лечения использование этого препарата показано при появлении начальных симптомов заболевания, что позволяет предупредить развитие его обострений и эффективно контролировать его течение. Короткие курсы стероидов для местного применения назначаются при развитии выраженных симптомов обострения (рис. 3). Пимекролимус может использоваться в качестве альтернативы глюкокортикоидам при локализации процесса на коже лица, шеи и естественных складок, а также при развитии побочных эффектов этих препаратов.

Таким образом, ингибиторы кальциневрина для местного применения открывают новые возможности в лечении АтД. Хочется надеяться, что их использование в широкой клинической практике позволит повысить эффективность терапии этого серьёзного заболевания.

Рис. 3. Раннее местное применение глюкокортикоидов и кальциневрина предупреждает развитие обострения и контролирует воспаление при атопическом дерматите



Примечание:

Конечной целью будет контроль воспаления в соответствии с клиническим профилем заболевания и возвращение кожи в нормальное состояние на клеточном уровне

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carroll C.L., Balkrishnan R., Feldman S.R. et al. The burden of atopic dermatitis: impact on the patients, family and society // *Pediatr. Dermatol.* — 2005. — V. 22, № 3. — P. 192–199.
2. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases // *Allergy.* — 2001. — V. 56, № 10. — P. 928–936.
3. Boguniewicz M., Eichenfield L., Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112, № 6. — P. S140–S150.
4. Nilsson E.J., Henning C.G., Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1992. — V. 27. — P. 29–34.
5. Simpson E.L., Hanifin J.M. Atopic dermatitis // *Med. Clin. North Am.* — 2006. — V. 90. — P. 149–167.
6. Stalder J.F., Fleury M., Sourisse M. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 1994. — V. 131. — P. 536–540.
7. Williams H. Atopic dermatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352. — P. 2314–2324.
8. Rogers P.J., Wood S.M., Garrett E.L. et al. Use of nonprescription topical steroids: patients' experiences // *Br. J. Dermatol.* — 2005. — V. 152, № 6. — P. 1193–1198.
9. Boguniewicz M., Leung D.Y.M. Atopic dermatitis // *Ibid.* — 2006. — V. 117, № 2. — P. S475–S480.
10. Mihm M.C., Soter N.A., Dvorak H.F., Austen K.F. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema // *J. Invest. Dermatol.* — 1976. — V. 67. — P. 305–312.
11. Ellis C.N., Kahler K.H., Grueger J., Chang J. Cost effectiveness of management of mild-to-moderate atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream in children and adolescents 2–17 years of age // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2006. — V. 7, № 2. — P. 133–139.
12. Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 110. — P. 277–284.
13. McKenna S.P., Whalley D., de Prot Y et al. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ AZM 981): impact on quality of life and health-related quality of life // *Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2006. — V. 20, № 3. — P. 248–254.
14. Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic eczema in adults: a six month study // *Dermatology.* — 2002. — V. 205. — P. 271–277.
15. Meurer M., Fartasch M., Albrecht G. et al. Long term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis // *Ibid.* — 2004. — V. 208. — P. 365–372.
16. Papp K.A., Werfel T., Folster-Holst R. et al. Long term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two year study // *Ibid.* — 2005. — V. 52. — P. 240–246.
17. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M. et al. efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics.* — 2002. — V. 110. — P. e2.
18. Kaufmann R., Bieber T., Helgesen A.L. et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial // *Allergy.* — 2006. — V. 61, № 3. — P. 375–381.
19. Kaufmann R., Folster-Holst R., Hoger P. et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 114. — P. 1183–1188.
20. Breuer K., Werfel T., Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2005. — V. 6, № 2. — P. 65–77.
21. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis // *Dermatology.* — 2005. — V. 211. — P. 174–187.
22. Lakhanpaul M., Davies T., Allen B.R., Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1 year pharmacokinetic study with pimecrolimus 1% cream // *Exp. Dermatol.* — 2006. — V. 15, № 2. — P. 138–141.
23. Fonacier L., Spergel J., Charlesworth E.N. et al. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — V. 115, № 6. — P. 1249–1253.
24. Ring J., Barker J., Behrendt H. et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2005. — V. 19, № 6. — P. 663–671.

Знаменательные и юбилейные даты из истории педиатрии 2006 года

250 лет

2006 год можно обозначить годом великого русского ученого **Михаила Васильевича Ломоносова** (1711–1765). А.С. Пушкин гениально образно назвал его «первым нашим университетом», поставив наряду с Петром Великим и Екатериной II в трицу самых выдающихся деятелей России 18 столетия.

250 лет назад в 1756 году М.В. Ломоносов:

- открыл, экспериментально обосновал и сформулировал закон сохранения веса веществ в химических реакциях: «Все перемены в натуре (природе — ред.) случающиеся, такого суть состояния, что сколько чего у одного тела отнимется, столько присовокупится к другому»;

- впервые высказал основные положения о трёхкомпонентной теории цветного зрения;
- издал труд «Размышление о природе тепла»;
- открыл существование атмосферы у Венеры.

245 лет назад в 1761 г. М.В. Ломоносова написал своё знаменитое письмо к выдающемуся государственному деятелю графу И.И. Шувалову «О сохранении и размножении российского народа», в котором предложил законодательные и общественные меры, направленные на увеличение народонаселения России путём уменьшения смертности, повышения рождаемости и привлечения в Россию иностранцев. Приходится удивляться тому, насколько созвучны мысли русского гения нынешней ситуации в стране.



М.В. Ломоносов