

А.Б. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.Г. КОЧЕРГИН, У.Г. БИЛАЛОВА

УДК 616.5-002

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Новое в наружной терапии атопического дерматита

Кочергин Николай Георгиевичдоктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней
119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 4, nkocha@yandex.ru

Рассмотрены современные аспекты патогенеза и особенности клиники атопического дерматита (АД), динамика заболеваемости, трансформация клинической картины и вероятные причины этих изменений. На основе данных международных исследований проанализированы новые возможности наружной терапии заболевания, представленные классом противовоспалительных нестероидных препаратов, относящихся к группе ингибиторов кальциневрина, на примере мази такролимус. Приведены собственные данные по применению этого препарата у небольшой группы больных АД средней и тяжелой степени, также констатирующие высокую эффективность такролимуса при этом заболевании.

Ключевые слова: атопический дерматит, наружная терапия, ингибиторы кальциневрина, такролимус.

A.B. MELNICHENKO, N.G. KOCHERGIN, U.G. BILALOVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

New in external therapy of atopic dermatitis

The modern aspects of the pathogenesis and clinical features of atopic dermatitis (AD), the dynamics of disease, transformation of clinical presentation and probable causes of these changes were considered. Based on data from international studies to analyze the new opportunities external of therapy the disease, presented by class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, belonging to a group of calcineurin inhibitors, tacrolimus ointment for example. Presented their own data on the use of this drug in a small group of patients with AD of moderate and severe, also notes the high efficiency of tacrolimus in this disease.

Keywords: atopic dermatitis, external therapy, calcineurin inhibitors, tacrolimus.

Атопический дерматит (АД) представляет собой хроническое иммунозависимое воспалительное кожное заболевание с широко варьирующей тяжестью течения, являющееся одним из самых распространенных дерматозов в развитых странах. Данное заболевание поражает около 20% детей и 1-3% взрослого населения, характеризуясь такими кожными проявлениями как эритема, папулезные высыпания, экссудация, лихенификация, сопровождающиеся зудом различной степени интенсивности. Перечисленные симптомы могут оказывать значительное влияние на качество жизни больного, вызывать нарушение сна вследствие зуда и трудности в социальной сфере по причине видимых высыпаний на открытых участках кожного покрова [1, 2].

Проблема атопического дерматита в настоящее время становится все более значимой. Данная патология составляет от 5 до 30% в структуре общей заболеваемости больных дерматозами. Рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставят атопический дерматит в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины. Увеличение заболеваемости и неблагоприятное течение болезни могут быть связаны с ухудшающейся экологической обстановкой, недостаточной осведомленностью больного и пренебрежением

факторами, составляющими качество жизни. Имеются данные о постоянном росте заболеваемости АД в развитых странах, а также в государствах, находящихся в процессе урбанизации и индустриализации [3, 6].

На протяжении последних лет регистрируется и некоторая трансформация клинической картины: раннее появление первых высыпаний — с 1-2 мес. жизни; более тяжелое течение заболевания с увеличением площади поражения кожи, вплоть до развития эритродермии, увеличение количества больных с безуспешной терапией и ухудшением исхода заболевания.

Большое значение в развитии атопического дерматита приобретает в последние годы экологическое неблагополучие окружающей среды. Вредные промышленные отходы во взаимодействии с ксенобиотиками создают повышенную нагрузку на организм больного атопическим дерматитом и провоцируют обострение заболевания. При АД рецидив заболевания чаще всего возникает в период сезонных колебаний погоды — ранней весной и поздней осенью. Нарушение основных правил режима ухода и использование средств, не предназначенных для больных атопическим дерматитом, также могут способствовать развитию обострения заболевания. К бытовым факторам риска относится курение, при котором вероятность возникновения атопического дерматита возрастает в 1,5 раза.



Причины АД многообразны, но преобладающими являются генетическая предрасположенность, иммунные нарушения, дисфункция кожного барьера, а также неблагоприятное воздействие окружающей среды [5]. Результаты генетических исследований указывают на дисфункцию кожного барьера в качестве провоцирующего фактора в патогенезе кожного заболевания, что в свою очередь говорит о важной роли поддержания нормального состояния кожного покрова в терапии АД [3, 7].

В настоящее время разработано огромное количество разнообразных схем наружного и системного лечения, где получили широкое применение кортикостероиды, антигистаминные препараты, увлажняющие и смягчающие средства, физиопроцедуры и др., обеспечивающие стабильный лечебный эффект, но далеко не всегда дающие снижение периодичности обострений; зачастую уделяется недостаточное внимание поддержанию нормальной функции кожного барьера и профилактике дальнейших обострений. Особую терапевтическую проблему представляют больные atopическим дерматитом, у которых заболевание приобретает упорный, затяжной характер в силу индивидуальных особенностей организма, либо по причине неадекватно подобранной терапии. [2] Разработка и внедрение новых высокоэффективных и безопасных в применении методов лечения АД является важнейшей и всегда актуальной задачей для современного практикующего врача.

С этой точки зрения отдельный интерес представляет препарат из группы ингибиторов кальциневрина, обладающих избирательным иммуносупрессивным действием, под названием такролимус (Протопик), относящийся к классу противовоспалительных нестероидных средств и предназначенный для наружной терапии средне-тяжелого и тяжелого АД. Препарат выпускается в форме мази 0,03%-ной концентрации для применения у детей с двух лет и у взрослых, а также в 0,1%-ной концентрации только для взрослых.

В основе фармакологического действия такролимуса лежит связывание его со специфическим цитоплазматическим белком иммунофилином, в результате формируется комплекс, приводящий к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина, вследствие чего не происходит инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов (ИЛ-2 и γ -ИФН). Также под воздействием активного компонента происходит ингибирование транскрипции генов, кодирующих продукцию таких цитокинов, как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ФНО- α , которые принимают участие в начальных этапах активации Т-лимфоцитов [6, 8].

Помимо этого под влиянием такролимуса происходит ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, снижение экспрессии высокоаффинного поверхностного рецептора для иммуноглобулина Е на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентации антигена Т-лимфоцитам.

Основными преимуществами наружных ингибиторов кальциневрина вообще, в сравнении со стандартными методами лечения, в частности с наружными стероидами, является низкая частота развития побочных эффектов и, как следствие, возможность их длительного применения. Мазь, содержащая такролимус, не влияет на синтез коллагена и, таким образом, не вызывает атрофии кожи. Всасывание такролимуса в системный кровоток при местном применении является минимальным.

У большинства пациентов различных возрастных групп при однократном нанесении и при многократном применении 0,03% и 0,1% мази такролимуса концентрация его в плазме крови составляла минимальное значение <1.0 нг/мл. Системная абсорбция зависит от площади поражения и уменьшается по мере исчезновения клинических проявлений АД. Кумуляции

препарата при длительном применении (до 1 года) у детей и взрослых не отмечалось. Имеются также данные зарубежных исследований о снижении частоты обострений АД в практике применения данного препарата такролимуса у пациентов различных возрастных групп [4, 5].

Согласно инструкции мазь «Протопик» наносят тонким слоем на очаги поражения на любых участках тела, в том числе на чувствительной коже лица и шеи, за исключением слизистых оболочек. Препарат может использоваться непрерывными курсами (в течение 1-2 недель) или длительно интермиттирующе (на протяжении многих месяцев). Применение мази на пораженных участках кожного покрова проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Терапию необходимо возобновить при появлении первых признаков обострения atopического дерматита [6]. Для предупреждения рецидивов и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частотой обострений более 4 раз в год в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия, в соответствии с которой препарат наносится 2-3 раза в неделю. Целесообразность назначения такой поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме 2 раза в сутки.

Наиболее частыми побочными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, гиперемия) в месте нанесения препарата. Как правило, они выражены незначительно и проходят в течение первой недели от начала лечения. В процессе терапии зачастую отмечается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков), о чем необходимо своевременно предупредить больного. Также отмечается повышение вероятности развития фолликулита, возможно обострение акне и герпетической инфекции в связи с иммуносупрессивным действием активного компонента. При наличии признаков герпетической инфекции необходимо индивидуально оценить соотношение пользы и риска дальнейшего применения данного препарата.

Такролимус имеет ряд противопоказаний, в числе которых гиперчувствительность к самому препарату, макролидам и вспомогательным веществам препарата, период беременности и кормления грудью, возраст до 2 лет. Также крайне нежелательно применение препарата у больных с проявлениями вторичного инфицирования очагов поражения. Его нельзя применять пациентам с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, больным с генетическими дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Нетертона, в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса. Также не рекомендуется применять мазь у пациентов, принимающих иммуносупрессивные препараты. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать больного до начала применения такролимуса и тщательно наблюдать за динамикой во время нанесения мази. При невозможности установить вероятные причины лимфаденопатии или наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза нужно прекратить применение препарата [9, 10].

Очень важно заранее проинформировать больного о том, что во время применения мази необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, избегать ультрафиолетового облучения в солярии, терапии ультрафиолетовыми лучами спектра А и В в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Препарат не должен наноситься на очаги поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные. На протяжении двух часов на участках кожи, на которые наносилась мазь, не рекомендуется применять смягчающие средства. В период применения такролимуса рекомендуется не носить плотную воздухопроницаемую одежду. Так же, как при при-



менении любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на руки с лечебной целью.

Как правило, на фоне регулярного применения Протопика по предписанной схеме улучшение наблюдается в течение уже первой недели лечения. Если в течение двух недель с момента начала использования мази нет положительной динамики, необходимо пересмотреть схему лечения, подобрав более подходящий для данного пациента вариант терапии.

Рисунок 1.

Больной А. до начала лечения



Рисунок 2.

Больной А. через две недели применения мази «Протопик» 0,1%



В настоящее время уже более 20 миллионов больных во всем мире применяют мазь с такролимусом для профилактики и лечения обострений АД различной степени тяжести. Даже при длительном применении такролимус во многих исследованиях демонстрировал высокую степень безопасности и эффективности без риска развития атрофии кожи и других побочных эффектов, характерных для наружных стероидов. Положительные свойства такролимуса были оценены в 28 всемирных клинических исследованиях с участием более 4000 взрослых и детей от 2 лет.

Исследования проводились в США, Европе и Японии, свыше одной трети участвовавших больных были дети [11, 13]. Данные зафиксированных наблюдений показали, что у двух третей пациентов в общей сложности обе концентрации такролимуса (0,03% и 0,1%) способствовали значительной положительной динамике кожного процесса либо полному клиническому из-

лечению. У большинства больных видимое улучшение развивалось уже в течение первой недели с начала терапии. Во всех вышеупомянутых исследованиях у взрослых пациентов мазь с 0,1%-ной концентрацией такролимуса статистически показала сравнительно большую эффективность, чем в 0,03%-ной концентрации [12].

Рисунок 3.

Больная С. до начала лечения



Рисунок 4.

Больная С. через неделю применения мази «Протопик» 0,03%



Помимо этого есть данные о снижении количества обострений АД в целом при регулярном применении препарата с такролимусом. Это, в частности, подтверждено в исследовании, в котором участвовало 206 пациентов (от 2 до 15 лет), проводимое на протяжении двух лет в 19 медицинских центрах США. Основной целью исследования явилась возможность оценить эффективность прерывистого назначения такролимуса для уменьшения и предотвращения рецидивов АД. На основании полученных данных сделан вывод, что длительное прерывистое (3 раза в неделю) назначение мази с такролимусом детям, страдающим АД средней и тяжелой степени, является новым способом борьбы с обострениями этого заболевания. Длительные наблюдения за более чем 5000 детей показали, что такролимус абсолютно безопасен даже при назначении дважды в день и имеет минимальную системную абсорбцию [4].

Также был проведен ряд исследований, позволивших оценить клиническую эффективность и соотношение стоимости



применения наружного такролимуса при умеренной и тяжелой степени АД в сравнении с современными стандартными вмешательствами (применение смягчающих средств и наружных кортикостероидов). Было проанализировано 10 рандомизированных клинических испытаний мази с такролимусом — 4 с участием детей, 5 с участием взрослых и 1 — с участием как взрослых, так и детей, всего 4303 участника. Было показано, что местное применение такролимуса представляет собой экономически выгодное вмешательство первой линии при умеренном и выраженном АД с локализацией поражения на лице у взрослых и при дерматите иной локализации у детей [8, 10].

В качестве собственного начального опыта мы наблюдали группу больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени (17 человек), у которых мазь с такролимусом была применена в качестве монотерапии. Диагноз находился в полном соответствии с критериями Hanifin & Rajka (1980) с учетом выраженности кожных симптомов. Наблюдались больные обоих полов в возрасте от 15 до 45 лет. Кожный процесс был представлен как распространенными формами, так и ограниченными очагами поражения. Были учтены все вышеупомянутые противопоказания для назначения препарата. Оценка исходной тяжести клинических проявлений и динамики кожного процесса в ходе лечения проводилась с применением дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), которые применяются для оценки выраженности симптомов АД и их влияния на повседневную активность пациента.

Исходные средние показатели индексов до начала терапии составили для ДИШС — $16,3 \pm 2,9$ и для ДИКЖ — $18,2 \pm 3,8$. Больные применяли мазь «Протопик» 0,1% на коже туловища и конечностей, а Протопик 0,03% на коже лица и шеи. Препарат назначался по стандартной схеме: 2 раза в день тонким слоем на пораженные участки. В первые 2-3 дня применения мази у части пациентов (6 человек) отмечалось умеренное чувство жжения в местах нанесения препарата (особенно это касалось 0,1%-ной концентрации). Положительная клиническая динамика отмечалась уже в первые дни терапии, что проявлялось в виде уменьшения шелушения, лихенификации, побледнения эритематозных высыпаний (рисунки 1, 2, 3, 4).

Субъективно уменьшался зуд и чувство стянутости в очагах поражения (в среднем через 3 дня с момента начала терапии), также больные отмечали высокую экономичность применения мази, небольшое количество которой легко распределялось по необходимой области. Контроль ДИШС и ДИКЖ проводился еженедельно, и в конце двух недель от начала лечения наблюдалась значительная положительная динамика индексов (ДИШС — $6,4 \pm 1,5$ и ДИКЖ — $8,1 \pm 2,2$, что составило редукцию в 61 и 55,5% соответственно). Мазь было рекомендовано применять до полного регресса симптомов обострения АД. Таким образом, наши первые результаты по применению такролимуса при АД весьма оптимистичны и демонстрируют высокую эффективность препарата в очень короткие сроки.

Поскольку АД является одним из самых распространенных хронических дерматозов, разработка новых методов лечения

является важнейшей задачей. В России на сегодняшний день, по нашим данным, лишь начинаются исследования по изучению клинической эффективности наружного такролимуса при АД как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными средствами. В то время как во многих странах мира этот препарат применяется давно и достаточно успешно, демонстрируя высокие показатели эффективности и безопасности у пациентов различных возрастных групп со значительно варьирующейся тяжестью течения заболевания, что находит подтверждение и в результатах наших первых наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочергин Н.Г. — Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии. Вестник дерматологии и венерологии, 2009. — № 4. — С. 80-85.
2. Кочергин Н.Г. — Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита. Автореф. ... докт. дисс. — Москва, 2001.
3. Саликова Т.И., Максимов В.Н. с соавт. Мутации в гене филаггрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология, 2010; 3:4.
4. Paller A.S., Eichenfield L.F., Kirsner R.S. et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use; Pediatrics, 2008; 122 (6): e1210-8.
5. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis; Dermatology, 2005; 211: 174-87.
6. Sehgal V.N., Srivastava G., Dogra S. Atopic dermatitis: current options and treatment plan; Skinmed. 2010 Nov-Dec; 8 (6): 335-44.
7. Hvid M., Vestergaard C., Kemp K., Christensen G.B., et al. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction; J Invest Dermatol., 2011 Jan; 131 (1): 150-7.
8. Ellis C.N., Drake L.A., Paller A.S. et al. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis; J Am Acad Dermatol., 2003; 48: 553-63.
9. Kang S., Paller A., Hanifin J.M. et al. — The safety and efficacy of treatment of head and neck atopic dermatitis with tacrolimus ointment; J Dermatol Ther. 2003; 14: 86-94.
10. Garside R., Stein K., Pitt M. et al. — The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation; Health Technology Assessment, 2005; 9 (29).
11. Simpson E.L., Thompson M.M. Prevalence and Morphology of Hand Eczema in Patients with Atopic Dermatitis; J Am Acad Dermatol., 2006; 17 (3): 123-127.
12. Hanifin J.M., Paller A.S., Eichenfield L. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis; J Am Acad Dermatol., 2005; 53: S186-S194.
13. Reitamo S., Ortonne J.P., Sand C. et al. Long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study; Acta Derm Venereol., 2007; 87: 406-412.

WWW.MFVT.RU

МЕДИЦИНА, ПРОВЕРЕННАЯ НА ПРАКТИКЕ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ. КОСМЕТОЛОГИЯ