

Эффективность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении больных атопическим дерматитом средней степени тяжести. Влияние препарата на микроциркуляцию в коже

Е.В. Соколовский, К.Н. Монахов, О.И. Аксенова

Efficiency and tolerability of 0,1% tacrolimus ointment in the treatment of patients with moderate atopic dermatitis. Effect of the medication on the skin microcirculation

E.V. SOKOLOVSKY, K.N. MONAHOV, O.I. AKSENOVA

об авторах:

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России
К.Н. Монахов — д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России
О.И. Аксенова — врач, старший лаборант кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России

Освещены современные представления о влиянии ингибиторов кальциневрина на образование и высвобождение воспалительных цитокинов и их иммуномодулирующей способности (активности, свойствах).

Цель. Оценить эффективность и переносимость 0,1% мази такролимуса (Протопик) у больных атопическим дерматитом (АтД) средней степени тяжести и экземой кистей в качестве поддерживающей терапии, а также влияние препарата на микроциркуляцию в коже.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 35 пациентов, страдающих АтД средней степени тяжести. Препарат Протопик (0,1% мазь) наносился ежедневно наружно тонким слоем на хорошо очищенную кожу 2 раза в день до клинического улучшения, но не менее 2 нед. Далее при достижении клинической ремиссии было рекомендовано использовать препарат 2 раза в неделю на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. В остальные дни пациентам было рекомендовано пользоваться релипидантом.

У пациентов с АтД до лечения и через 1 мес. от начала применения препарата с помощью доплерографического исследования оценивали уровень микроциркуляции в коже (объемную скорость кровотока).

Результаты. Показана высокая активность препарата в качестве средства длительной поддерживающей терапии. Непрерывное применение препарата в течение 2 нед. позволяет достичь в большинстве случаев почти полной ремиссии. По данным доплерографического исследования, микроциркуляция в коже у пациентов с АтД после наружного применения 0,1% мази такролимуса (Протопик) усилилась, что можно объяснить снижением инфильтрации в дерме. Использование препарата отличается достаточной комфортностью, а единичные случаи местного раздражения в области применения мази носят транзиторный характер.

Ключевые слова: атопический дерматит, ингибиторы кальциневрина, такролимус.

The article covers modern concepts of the influence of calcineurin inhibitors on formation and liberation inflammatory cytokines and their immunomodulating ability.

Goal: to estimate efficiency and bearableness of 0,1 % Tacrolimus ointment (Protopik) at treatment of atopic dermatitis of moderate severity and eczema of hands as supporting therapy, and also influence of a preparation on microcirculation in skin.

Materials and methods. In research took part 35 patients having atopic dermatitis (ATD) of moderate severity.

The preparation Protopik (0,1% ointment) was used externally by daily thin layer on well cleared skin 2 times a day before clinical improvement, but not less than 2 weeks. Further, at achievement of clinical remission, it was recommended to use a preparation 2 times a week on the sites of skin which are usually struck at aggravations. In other days it was recommended to patients to use a relipidant.

To patients with atopic dermatitis before the beginning of treatment and in 1 month from the beginning of application of a preparation by means of Doppler monitoring research microcirculation level in skin (volume speed of a blood-groove) was estimated.

Results. High activity of a preparation as means of long supporting therapy is shown. Continuous application of a preparation within 2 weeks allows to reach in most cases almost complete remission. According to Doppler monitoring research, microcirculation in skin at patients with ATD after external application of 0,1% Tacrolimus ointment (Protopik) amplified that it is possible to explain decrease in an infiltration in a dermis. Use of a preparation differs sufficient comfort, and individual complaints to local irritation in the area where the ointment was applied were transient by nature.

Key words: atopic dermatitis, calcineurin inhibitors, Tacrolimus.

■ Заболевания, с которыми сегодня наиболее часто обращаются к врачу-дерматологу (атопический дерматит, экзема, псориаз и т. д.), относят к болезням с наследственной предрасположенностью. В то же время все эти нозологические единицы можно отнести к иммуноопосредованным дерматозам. К сожалению, на сегодняшний день не существует методов, приводящих к полному выздоровлению пациентов. В связи с этим целью лечения является достижение стойкой ремиссии болезни. Несомненно, важным при ведении больных с хроническими дерматозами является максимально возможное устранение триггерных факторов. Однако это не всегда представляется возможным, особенно в условиях мегаполиса.

Наиболее часто при лечении больных atopическим дерматитом (АтД) и экземой дерматологи назначают топические стероиды. Впервые эти препараты были использованы еще в 1952 г. М. Sulzberger и V. Witten [1]. Обладая противовоспалительными, иммуносупрессивными и антипролиферативными свойствами, топические стероиды позволяют существенно облегчить течение иммунозависимых дерматозов. В то же время длительное использование этой группы препаратов может привести к развитию серьезных как местных (атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, пурпура, акнеформная сыпь и др.), так и системных побочных эффектов (чаще у детей до 2 лет из-за более высокой проницаемости кожи) [2—4]. В случае тяжелого течения хронического дерматоза при серьезном нарушении кожного барьера, аутоаллергических формах заболевания и т. д. возникает необходимость в длительной поддерживающей терапии. В этих случаях, особенно при уже сформировавшейся местной стероидной зависимости, возможно использование интермиттирующих схем лечения наружными стероидами [5—7]. Не только многие пациенты, но и врачи нередко опасаются использовать местные стероиды [8]. Однако исключение этой группы препаратов абсолютно неоправданно, так как на сегодняшний день

они представляют собой наиболее сильные противовоспалительные средства, позволяющие быстро добиться клинического эффекта.

На современном этапе необходим эффективный, безопасный и простой в использовании препарат для наружного применения, который мог бы составить конкуренцию топическим кортикостероидам по интенсивности влияния на воспалительную реакцию и в то же время не имел побочных эффектов, свойственных кортикостероидам (КС). Особый интерес в этом плане представляет группа так называемых ингибиторов кальциневрина. Представители этой группы такролимус и пимекролимус относятся к нестероидным клеточно-селективным ингибиторам, принадлежащим к классу аскомициновых макролактамов. Такролимус ингибирует пролиферацию и активацию CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов путем соединения с клеточными рецепторами, известными как FK506-связывающий белок (FK506-binding protein — FKBP). Образующийся при этом комплекс ингибирует кальциневрин-фосфатазу, участвующую в переносе нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов в ядро [9]. Это препятствует образованию и высвобождению цитокинов (интерлейкинов-2, -3, -4, -5, фактора некроза опухоли α , интерферона- γ) и пролиферации Т-лимфоцитов, которая возникает при стимуляции клеточных рецепторов [10]. Таким образом, ингибиторы кальциневрина являются иммуномодулирующими препаратами, способными проникать в кожу, не подвергаясь при этом значительной системной абсорбции, а потому не приводящими к побочным эффектам, характерным для системных иммуносупрессоров.

Цель работы — оценка эффективности и переносимости 0,1% мази такролимуса (Протопик) при лечении больных АтД средней степени тяжести и экземой кистей в качестве поддерживающей терапии, а также изучение влияния препарата на микроциркуляцию в коже.

Материал и методы

В исследовании участвовали 35 пациентов, страдающих АтД средней степени тяжести, средний индекс SCORAD составлял 32,1. Все пациенты получали амбулаторное и стационарное лечение на кафедре дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Диагноз АтД ставили на основании критериев J. Hanifin и G. Rajka.

Перед началом лечения, на 7, 14, 30 и 60-й дни лечения мазью Протопик проводилась клиническая оценка состояния больного, включающая в себя определение индекса SCORAD.

У пациентов с АтД до лечения и через 1 мес. от начала применения препарата с помощью доплерографического исследования оценивали уровень микроциркуляции в коже (объемная скорость кровотока). За стандартную была выбрана точка, общая для всех пациентов: в локтевом сгибе правой руки.

Препарат Протопик (0,1% мазь) использовался наружно ежедневно с нанесением тонким слоем на хорошо очищенную кожу 2 раза в день до клинического улучшения, но не менее 2 нед. Далее, при достижении клинической ремиссии было рекомендовано использовать препарат 2 раза в неделю на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. В остальные дни пациентам было рекомендовано пользоваться релипидантом — кремом Локобейз Рипеа. Промежуток между нанесениями Протопика составлял не менее 2—3 дней.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились 35 больных АтД (13 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 16 до 39 лет. Во всех случаях дебют заболевания приходился на детский возраст, отмечалось хроническое течение болезни с частыми рецидивами. В 32 случаях имело место длительное использование наружных глюкокортикостероидов. Абсолютное большинство пациентов в прошлом не пользовались средствами базового ухода за кожей и применяли для индивидуальной гигиены щелочные моющие средства. У всех пациентов, включенных в исследование, была зарегистрирована фаза обострения заболевания. Локализация наиболее выраженных воспалительных изменений кожи была различной. У 17 пациентов преобладало поражение типичных для АтД участков кожи (локтевые сгибы, подколенные ямки, задняя поверхность шеи), у 12 — кожи кистей и у 9 — кожи лица.

Практически все пациенты отметили хорошую переносимость и эффективность использованного препарата. В то же время у 14 (40%) пациентов появлялось чувство жжения после нанесения препарата. В большинстве случаев (9 больных) эти ощущения проходили в течение первой недели использования

препарата. Лишь у 3 больных чувство жжения вызывало значительный дискомфорт и в 1 случае по желанию пациентки препарат был отменен. У остальных больных субъективные ощущения носили транзиторный характер и не потребовали отмены препарата.

При втором визите (через 1 нед. от начала терапии) у всех пациентов отмечено улучшение состояния кожи: средний индекс SCORAD снизился с 32,1 до 20,2 (рис. 1). В дальнейшем, при третьем визите, зарегистрировано еще большее снижение этого показателя (средний индекс SCORAD составил 10,4). У 31 пациента воспалительные изменения кожи отсутствовали полностью. На 30-й и 60-й дни лечения существенной динамики в состоянии кожного процесса не наблюдалось (показатель SCORAD составил 11,1 и 10,9 соответственно). Большинство пациентов (28 из 34) отметили комфортность использования крема Локобейз Рипеа, и лишь 6 больных предъявили жалобы на излишнюю «жирность» данного косметического средства.

Важным показателем эффективности терапии является качество жизни пациентов. Этот показатель в ходе исследования также значительно менялся (рис. 2). Через 1 нед. от начала терапии регистрировалось его улучшение, проявлявшееся снижением с 17,2 до 12,6. Положительная динамика прослеживалась и в дальнейшем. Длительное поддержание удовлетворительного состояния кожи, по-видимому, изменило отношение пациентов к своему состоянию. В резуль-

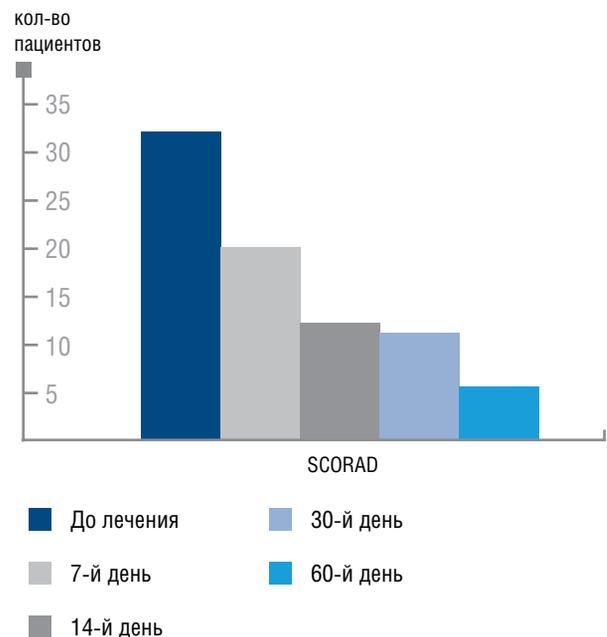


Рис. 1. Изменение показателя SCORAD на фоне лечения

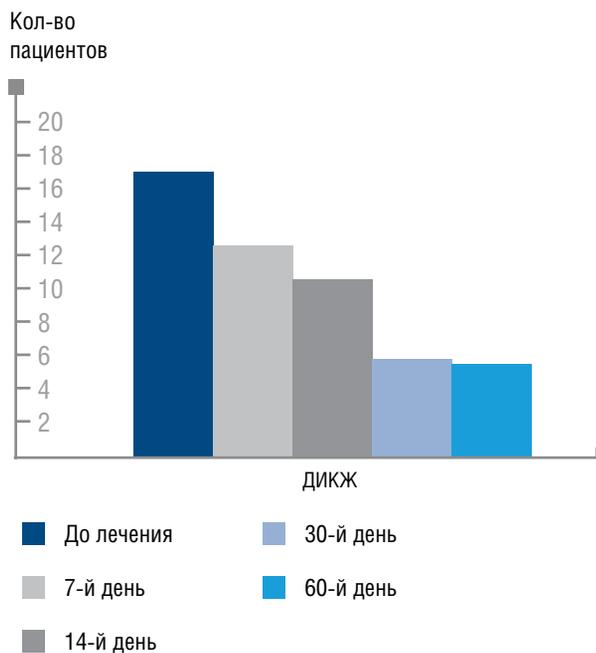


Рис. 2. Динамика показателя дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на фоне лечения

к окончанию исследования индекс качества жизни составил в среднем 5,7.

У 2 пациентов была отмечена недостаточная эффективность терапии, что можно было объяснить несоблюдением режимных рекомендаций или профессиональными агрессивными воздействиями на кожу.

Серьезных побочных эффектов ни в одном случае нами не зарегистрировано.

По данным доплерографического исследования, микроциркуляция в коже у пациентов с АД в после наружного применения 0,1% мази такролимуса (Протопик) усилилась. Из 35 больных, находившихся под наблюдением, существенное усиление объемной скорости кровотока, от 0,2 до 0,53 мл/мин., наблюдалось в 32 случаях. У 3 пациентов изменение уровня микроциркуляции было незначительным — от 0,01 до 0,2 мл/мин. До лечения объемная скорость кровотока в среднем по группе была равна 0,34 мл/мин., после лечения показатель микроциркуляции увеличился до 0,58 мл/мин. (рис. 3).

Таким образом, на фоне наружного применения 0,1% мази такролимуса микроциркуляция в коже значительно усилилась. Можно предположить, что этому способствовало уменьшение инфильтрата в дерме. Небольшое количество наблюдений не позволяет сделать окончательных выводов о влиянии 0,1% мази Протопик на уровень микроциркуляции. Требуется дальнейшее всестороннее изучение данного вопроса на выборке пациентов большей численности, что позволит разработать более детальные рекомендации по применению препарата. Избирательное влияние на микроциркуляцию препарата представляется интерес-

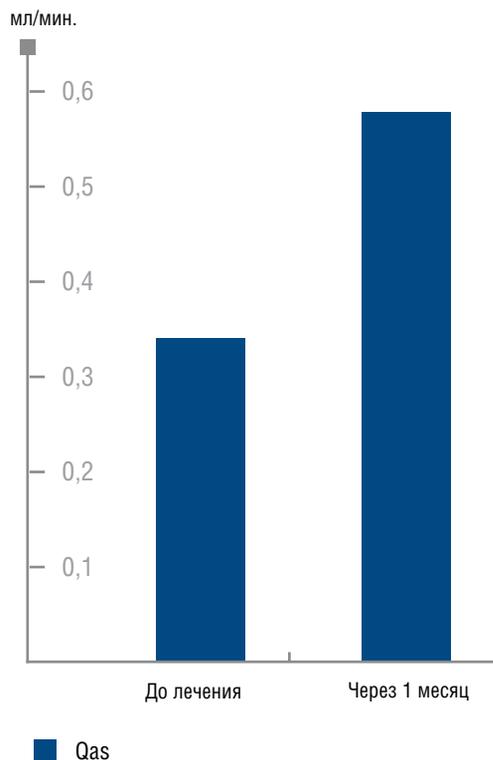


Рис. 3. Динамика объемной скорости кровотока на фоне применения 0,1% мази такролимуса (Протопик) у пациентов со средней степенью тяжести АД

ным, перспективным и может существенно увеличить возможности его использования.

Вышесказанное позволяет сделать вывод о целесообразности назначения поддерживающей терапии мазью Протопик больным АД в тех случаях, когда заболевание протекает с частыми и длительными рецидивами. Таким образом, с учетом высокой эффективности, сопоставимой с таковой сильных глюкокортикоидов, и высокого профиля безопасности, что подтверждено результатами многочисленных клинических исследований, можно констатировать, что данный препарат способствует повышению эффективности лечения и качества жизни больных АД.

Выводы

1. Мазь такролимуса 0,1% (Протопик) является высокоэффективным средством при лечении пациентов с АД.
2. Непрерывное применение препарата в течение 2 нед. позволяет достичь в большинстве случаев почти полной ремиссии.
3. Использование препарата отличается достаточной комфортностью, а единичные жалобы на местное раздражение в области нанесения мази носят транзиторный характер и, как правило, не требуют прекращения терапии. ■

Литература

1. Sulzberger M.B., Witten V.H. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952; 19: 101.
2. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A. et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(1): 1—15; quiz 16—8 (ISSN: 1097—6787).
3. Giusti F., Martella A., Bertoni L. et al. Skin barrier, Hydration, and PH of the skin of Infants Under 2 years of Age. *Ped Derm* 2001; 18: 93—6.
4. Walsh P., Aeling G.L., Huff L. et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501—3.
5. Veien N.K., Olholm Larsen P., Thestrup-Pedersen K. et al. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *BJD* 1999; 140: 882—6.
6. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276—278.
7. Соколовский Е.В., Монахов К.Н., Холодилова Н.А. и др. Современные подходы к лечению экземы кистей // *Клин. дерматол. и венерол.*, 2011; 6: 40—3.
8. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В. Новые препараты в местной терапии атопического дерматита. *Consilium Medicum* 2004; 3: 4—9.
9. Liu J., Farmer J.D. Jr, Lane W.S. et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807—15.
10. Stuetz A, Grassberg M, Meingasser JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) — preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg*. 2001 Dec; 20(4): 233—41.
11. Ashcroft D.M., 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; 330: 516: originally published online 24 Feb 2005.
12. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом/ (под ред. Кубановой А.А.). — М.: ДЭКС-Пресс, 2010. — 40 с.
13. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:228—41.
14. Baldo A, Cafiero M, D. Caterino P, D. Costanzo M. Tacrolimus ointment in the management of atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2009;2 1—7.
15. BosJD. Non-steroidal topical immunomodulators provide skin-selective, self-limiting treatment in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 455—61.