

УДК 616.5-002-08-031.84

ЭЛИДЕЛ: НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: атопический дерматит, элидел, противорецидивное лечение.

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц, склонных к атопии, имеющее рецидивирующее течение, возрастные особенности клинических проявлений и характеризующееся повышенным уровнем общего и специфического IgE в сыворотке крови [3].

Атопический дерматит весьма распространенное заболевание. Заболеваемость среди населения разных стран составляет обычно не менее 5—10%, а в индустриально развитых государствах этот показатель достигает 20% [1, 8, 10].

Лечение атопического дерматита должно быть комплексным и поэтапным в связи с тем, что это хроническое рецидивирующее, генетически детерминированное заболевание. Необходимо интенсивное, купирующее клинические проявления лечение в период обострения, но не менее значима долгосрочная поддерживающая противорецидивная терапия, то есть контроль за течением заболевания [4].

Комплексное лечение больных АД в период обострения включает:

1. Антигистаминные препараты.
2. Препараты, стабилизирующие мембраны клеток.
3. Системные кортикостероиды (в наиболее тяжелых случаях).
4. Препараты, регулирующие процессы пищеварения, функцию нервной системы и другие.

Наружная терапия — один из самых важных разделов лечения больных АД, а на определенных этапах, пожалуй, и основной. Цели наружной терапии:

- подавление признаков воспаления кожи и связанных с ним основных симптомов АД в острой (гиперемия, отек, зуд) и хронической (лихенификация, зуд) фазах болезни;
- устранение сухости кожи;
- профилактика и устранение вторичного инфицирования пораженных участков кожи;
- восстановление поврежденного эпителия;
- улучшение барьерных функций кожи.

Для этого используют топические стероиды, препараты, содержащие антисептики, антибиотики, противогрибковые средства, кератолитические и кератопластические, антигистаминные, увлажняющие, стимулирующие эпителизацию средства, фитопрепараты и некоторые противовоспалительные средства нового поколения. Возможны различные комбинации перечисленных выше препаратов [7].

У больных с легкой и средней степенью тяжести заболевания часто акцент делается на наружной терапии, как и в лечении тяжелых пациентов. Вне обострения для поддерживающей наружной терапии используют различные в той или иной мере эффективные подходы. В период же обострения главными являются топические стероиды — мощные противовоспалительные средства.

Изучению механизма действия наружных лекарственных форм, содержащих кортикостероиды, посвящены многочисленные научные исследования. Было доказано, что эти препараты эффективно подавляют воспалительную реакцию, в том числе аллергическую, благодаря сосудосуживающему эффекту, тормозящему действие на миграцию лимфоцитов и макрофагов и высвобождение из них цитокинов; ингибируют высвобождение медиаторов воспаления из эозинофилов и нейтрофилов, снижают метаболизм арахидоновой кислоты (исходного продукта каскада разнообразных ферментативных окислительно-восстановительных реакций), подавляют активность гиалуронидазы, стабилизируют лизосомальные мембраны клеток эпидермиса [2].

Таким образом, обладая сильным противовоспалительным действием, топические стероиды не являются селективными, так как, ингибируя воспаление, действуют на множество мишеней, в том числе сосуды, иммунокомпетентные клетки, кератиноциты и другие. Все это и обуславливает потенциальный риск применения топических стероидов. Возможны атрофия кожи (стрии, сглаженность фолликулярного рисунка); телеангиэктазии; задержка регенерации; активация вирусной, бактериальной, грибковой инфекции; периоральный дерматит, розацеоподобный дерматит; изменение функции сальных желез (стероидные угри); нарушение трофики кожи; гипертрихоз; реактивный дерматит, обусловленный «синдромом отмены». Нужно отметить, что применение современных топических стероидов, назначаемых в рекомендуемых дозах и режимах, как правило, не приводит к системным эффектам. Но когда речь идет о маленьких детях, нельзя исключить и такой возможности. Не случайно круг топических стероидов, разрешенных для лечения детей до 12 лет, весьма ограничен: это элоком, адвантан, локоид. Но и для взрослых срок применения ТС ограничен двумя неделями, а для нефторированных препаратов — четырьмя неделями. К сожалению, за этот период

далеко не всегда можно достичь клинической ремиссии, а возможности долгосрочной поддерживающей противорецидивной терапии вообще весьма ограничены. То есть сегодня практически нет средств, долговременно «контролирующих» течение АД. Необходим принципиально новый подход к лечению заболевания. Нужны средства, позволяющие бороться с обострением в ранней стадии АД и безопасные в такой мере, чтобы обеспечить длительное эффективное поддерживающее противорецидивное лечение без риска развития побочных эффектов. Эта цель достигнута в результате разработки нового нестероидного препарата пимекролимуса (элидел).

Элидел — клеточно селективный ингибитор и принадлежит к классу аскомициновых макролактамов. Особая структура и размеры молекулы обуславливают его высокое сродство кожи и кожную селективность противовоспалительного действия. Пимекролимус специфично связывается с цитозольным рецептором, макрофилином-12, и ингибирует Са-зависимую фосфатазу — кальцинеурин, необходимую для транслокации нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов в ядро. В результате, блокируя транскрипцию ранних цитокинов, он подавляет активацию Т-лимфоцитов. В частности, в наномолярных концентрациях пимекролимус ингибирует синтез в человеческих лимфоцитах ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, INF- γ и TNF- α и пролиферацию Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов. Это вещество также препятствует высвобождению из активных тучных клеток таких медиаторов воспаления, как гистамин, триптаза, TNF- α [11, 21]. В то же время одним из положительных свойств препарата является восстановление функции кожного барьера, как правило, нарушенной в ходе воспалительного процесса при АД, что в свою очередь приводит к микробной колонизации кожи. Это особенно важно для больных АД, так как микробные факторы нередко выступают триггерами воспаления [22].

Клиническое изучение новых лекарственных препаратов включает два важных положения: изучение терапевтической эффективности, включая ближайшие и отдаленные результаты, а также переносимости и безопасности этой терапии. Для получения достоверных результатов клинических исследований проводят многоцентровые, часто двойные слепые, исследования [6].

Таким же образом исследован новый препарат элидел. При этом лечили больных разного возраста и с разной степенью тяжести заболевания:

- дети в возрасте от 3 до 24 мес [16];
- дети в возрасте от 2 до 17 мес [14];
- взрослые [18].

Учитывали следующие показатели: частота развития обострений (в течение 6 или 12 мес), изменение тяжести заболевания по динамике индекса площади и выраженности заболевания (Eczema Area and Severity Index — EASI), а также уменьшению использования топических стероидов. Установлено, что элидел, применяемый в период обострения, быстро купирует его проявления.

При применении элидела уже на второй день отмечается 50% уменьшение зуда [18].

Раннее назначение элидела снижает риск развития обострения заболевания как при поражении легкой, так и средней тяжести [1, 9, 19].

Исследование, проведенное с включением 130 пациентов с заболеванием средней тяжести, продемонстрировало, что среднее время до первого обострения (для всех пациентов) было в 5 раз дольше в случаях применения элидела — 144 дня (5 мес) по сравнению с контролем — 26 дней.

В исследованиях на детях разных возрастных категорий среднее время до первого обострения не могло быть оценено в группе элидела, так как у более 70% детей, получавших его, не было обострений более 180 дней [14].

Элидел значительно снижает потребность в топических стероидах. Так, показано, что 67,5% пациентов в возрасте от 3 до 24 мес [16], 69,2% в возрасте от 2 до 17 лет [14], 59,7% взрослых [18] имели возможность не применять топические стероиды в течение 6 месяцев. И даже те больные, которые прибегали к ТС, применяли их значительно меньший период. Так, процент дней, когда взрослые, получавшие элидел, нуждались в местной кортикостероидной терапии, был значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы (9,7 против 37,8%) [18].

Не менее важной характеристикой лекарственного препарата, чем эффективность, является его переносимость, безопасность, отсутствие побочных эффектов.

Изучена переносимость элидела. Выявленные реакции на препарат (эритема, чувство жжения) были незначительно выраженными и кратковременными. Их количество у детей практически не отличалось от контрольной группы. Чувство жжения у взрослых встречалось не чаще, чем у детей, но было несколько больше, чем в контроле, где этот показатель оказался чрезвычайно низким [14, 18].

Особенно перспективным оказалось применение элидела в области так называемых проблемных зон (лицо, шея, складки) [13].

В то же время ультразвуковыми и гистологическими исследованиями доказано, что уменьшение толщины кожи при применении наиболее часто используемых ТС, содержащих бетаметазон и триамцинолон, начинается с 8-го дня, тогда как элидел в течение 4 нед не влияет на толщину кожи [20].

Отмечена низкая частота, а также не выявлено клинически значимой разницы выраженности кожных бактериальных и грибковых инфекций у детей в связи с несколько большим количеством случаев вирусной кожной инфекции в группе опыта по сравнению с контролем. Сделан вывод о том, что не следует назначать элидел на участки кожи в период активной вирусной инфекции.

Отсутствие возможного системного эффекта элидела подтверждается незначительным всасыванием препарата через кожу. Коэффициент его всасывания значительно ниже, чем топических стероидов [12].

В ходе фармакокинетических исследований наблюдали низкие концентрации элидела в крови вне

зависимости от возраста, размеров пораженной поверхности, на которую наносили препарат (10—92% поверхности тела), длительности лечения (до одного года). При этом у 97% больных концентрация элидела в крови была меньше 2 нг/мл. Не было признаков кумуляции препарата и каких-либо системных эффектов [17].

В ходе клинических испытаний уже выработаны определенные рекомендации по применению элидела. При обращении к врачу у пациента, скорее всего, уже есть те или иные проявления заболевания. Лечение АД должно основываться на оценке анамнеза заболевания, его длительности, выявления и элиминации триггерных факторов, сопутствующей патологии, оценке распространенности и тяжести поражения.

В случае поражения легкой и средней степени тяжести для лечения может быть применен элидел, который назначается до достижения выраженного терапевтического эффекта. В дальнейшем препарат рекомендуется применять при первых признаках обострения заболевания для предотвращения его рецидива. В ряде случаев, особенно при тяжелых очагах, ТС могут быть использованы для снижения тяжести поражения, в дальнейшем же лечение проводится элиделом по описанной выше схеме [1, 5].

Рекомендации по максимально раннему применению препарата зачастую позволяют больному самостоятельно предотвратить развитие очередного рецидива и реже посещать врача, что важно для эмоционально лабильных пациентов, особенно детей, в частности длительно болеющих, у которых лечебное учреждение также является психотравмирующим фактором.

Элидел включен в новый консенсус ICAAD по лечению АД [15]. Согласно ему, элидел целесообразно применять максимально рано (при первых признаках развития заболевания и/или его обострения). Доказано, что при этом не только в короткие сроки купируются признаки обострения (зуд, гиперемия, инфильтрация и др.), но и снижается тяжесть течения заболевания, предотвращается дальнейшее его прогрессирование и развитие обострений, уменьшается потребность в ТС и, следовательно, риск осложнений [15].

На участках, более подверженных к вреждению, в так называемых горячих точках, рекомендуется более длительное применение препарата.

Наш опыт лечения элиделом прежде всего касается больных АД. Под наблюдением находился 131 пациент (мужского пола — 69, или 52,7%, женского — 62, или 47,3%), с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести в возрасте от 6 мес до 32 лет: от 6 мес до 2 лет — 48 человек (36,6%), от 2 до 12 лет — 53 (40,4%), от 12 до 18 лет — 16 (12,3%), от 18 до 32 лет — 14 (10,7%) (таблица).

У 91 пациента диагностирована эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита. В клинической картине отмечалась гиперемия, отечность лица, эритематозно-сквамозные проявления с шелушением в местах типичной локализации атопического дерматита: шеи (55%), локтевых сгибах (80%), подколенных ямках (более 60%), лучезапястных суставах и тыла кистей (27%), верхней части груди и спины (15%), голеностопных суставах (20%). У 40 больных установлена эритематозно-сквамозная форма с явлениями лихенификации. На фоне эритематозно-сквамозных элементов отмечались выраженная сухость, инфильтрация и шелушение, а также очень мелкие поверхностные полигональные множественные лихеноидные папулы, местами пигментации, мелкие отрубевидные чешуйки. У 13 пациентов были вторичные дисхромии. У 8 подростков наблюдались проявления атопического хейлита в виде нерезко выраженной эритемы губ, шелушения и трещин в углах рта, в некоторых случаях определялись периорбитулярные проявления атопического дерматита с преобладанием воспалительных явлений, отека и шелушения, гиперпигментации в параорбитальной области.

Все больные жаловались на зуд кожи в местах высыпаний, плохой сон, раздражительность.

Пациенты указывали на начало заболевания в детстве, волнообразное рецидивирующее течение процесса, снижение частоты и силы рецидивов с возрастом.

У 95% выявлен наследственный характер дерматоза. 85% случаев обострения связывали с введением прикорма (у детей грудного возраста), психоэмоциональными переживаниями в старшей воз-

Таблица. Распределение больных по полу и возрасту

Клиническая форма АД	Количество больных	6 месяцев — 2 года		2 — 12 лет		12 — 18 лет		18 — 32 года	
		м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Эритематозно-сквамозная	91	26	21	20	16	4	3	—	1
Эритематозно-сквамозная с лихенификацией	40	—	1	8	9	5	4	6	7
Всего	131	26	22	28	25	9	7	6	8

растной группе, обострением очагов хронической инфекции и интеркуррентных заболеваний.

72% пациентов до настоящего времени получали терапию с применением наружных кортикостероидных препаратов.

Монотерапия элиделом назначена 87 пациентам (66,4%) с использованием увлажняющих и питательных кремов, 44 больных атопическим дерматитом — в сочетании с антигистаминными, седативными препаратами и пищеварительными ферментами (по показаниям). Лечение проводилось до исчезновения симптомов или максимально в течение 3 нед.

Мы также убедились в возможностях элидела купировать признаки обострения: зуд и гиперемия уменьшались буквально на 2—3-й день лечения, постепенно разрешалась инфильтрация (рис. 1—3, см. цветную вклейку).

Результаты терапии оценивали на основании анализа объективных данных атопического дерматита по индексу SCORAD, где $S = A/5 + 7B/2 + C$, где А — площадь поражения, В — выраженность симптомов, С — зуд и нарушение сна) до лечения, на 7-й и 14-й день терапии. До начала лечения больных атопическим дерматитом кремом элидел у 87 пациентов (64,4%) определялась легкая ($S = 20—40$), у 44 (35,6%) — средняя ($S = 40—60$) степень выраженности симптомов атопического дерматита.

Как видно из рис. 4, площадь поражения у детей до двух лет, получавших элидел, уменьшалась почти в 3 раза, у подростков в 2,4 раза и у взрослых в 1,4 раза.

Выраженность сыпи (инфильтрации, отека, эритематозно-сквамозной сыпи) максимально снижалась у детей до двух лет в 6 раз, а также у подростков в 4 раза. Результаты, полученные в группе подростков, особенно важны, поскольку пациенты этой возрастной категории резистентны к проводимой терапии.

После лечения кремом элидел отмечалось значительное уменьшение выраженности зуда и нарушения сна у детей до двух лет и подростков в 6,3 и 4,5 раза соответственно.

Каких-либо серьезных побочных явлений на протяжении всего срока лечения не отмечено. Лишь у трех пациентов (2,3%) отмечался легкий зуд и незначительная гиперемия в местах нанесения препарата в течение 20—30 мин, которая не требовала отмены. У одного пациента 6 лет с эмоционально лабильной психикой препарат был отменен в связи с отказом ребенка от применения элидела, так как он вызывал жжение в течение 20 мин.

Последующее применение препарата при первых проявлениях обострения позволило избежать рецидива в течение периода наблюдения (от 1,5 до 6 мес у 93% больных). Эти исследования продолжаются.

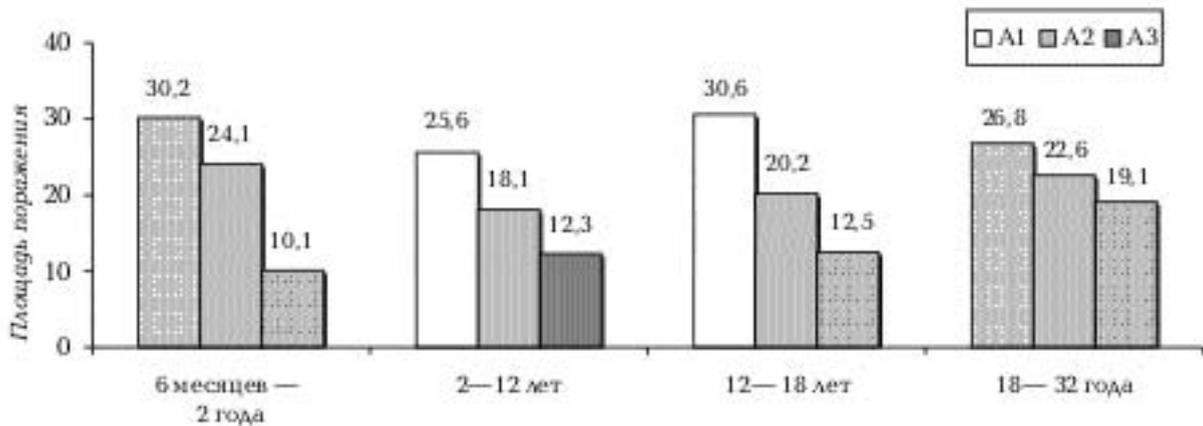


Рис. 4. Изменение площади поражения индекса SCORAD при лечении кремом элидел

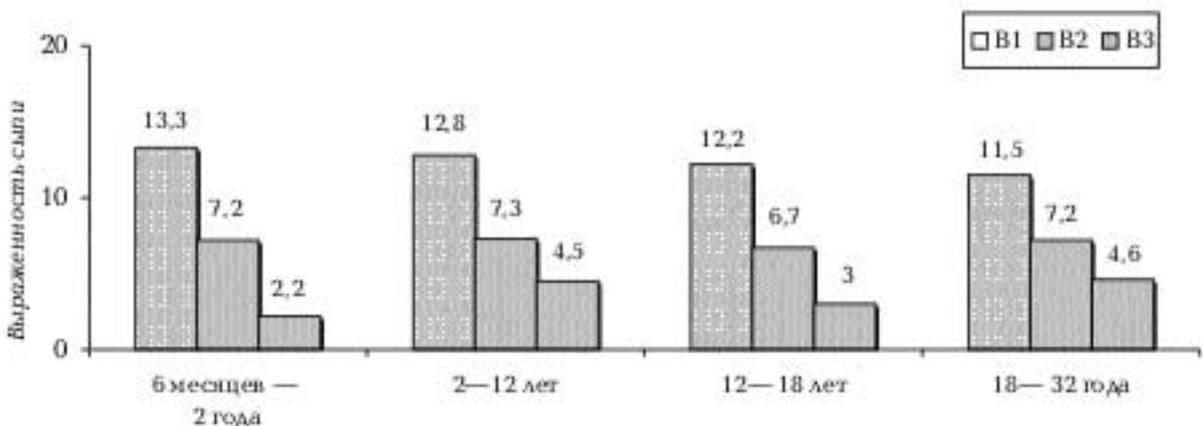


Рис. 5. Изменение выраженности симптомов индекса SCORAD при лечении кремом элидел

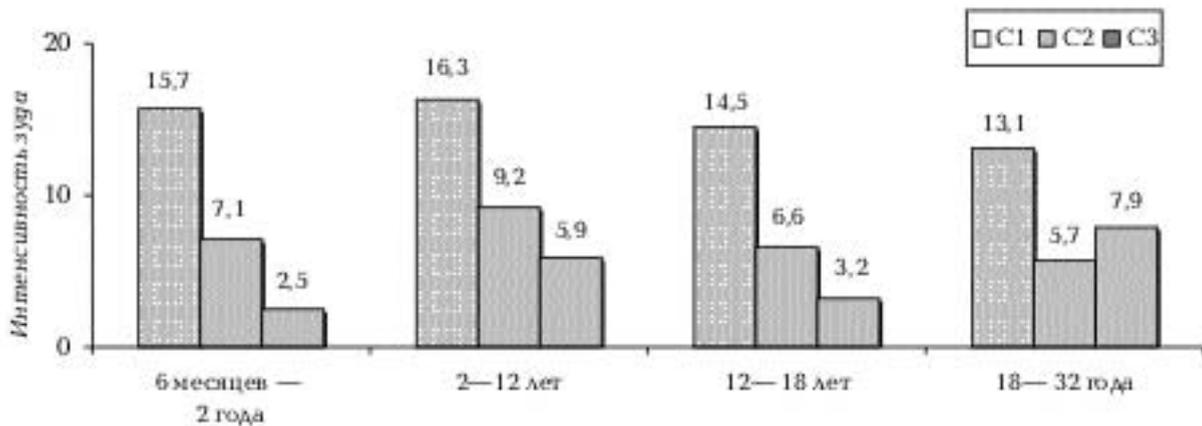


Рис. 6. *Изменение интенсивности зуга индекса SCORAD при лечении кремом элидел*

Хотелось бы поделиться впечатлениями от успешного применения элидела при других дерматозах. Весьма обнадеживающие результаты получены при лечении 5 больных себорейным дерматитом. Элидел при первых признаках заболевания купировал обострение за 2—4 дня, что позволило не применять ТС. А так как у всех больных заболевание проявлялось в области лица, и они из косметических соображений использовали ТС годами, мы считаем это очень существенным достижением.

Выраженный терапевтический эффект был получен при применении элидела у больных псориазом. Мы также считали очень важной возможность длительного использования препарата на открытых участках, прежде всего на лице, в складках. Однако терапевтическая эффективность элидела

при других дерматозах требует дальнейшего изучения.

Сегодня же на основании данных литературы и собственного скромного опыта мы можем сделать вывод о том, что элидел — это революционный подход в лечении больных АД, ответ на нерешенные проблемы лечения АД. Препарат предотвращает прогрессирование обострений при использовании его при первых симптомах. Он продемонстрировал способность контролировать заболевание при интермиттирующем или непрерывном режиме терапии без угрозы развития атрофии кожи или других побочных эффектов, характерных для топических стероидов. То есть появилась возможность не только купировать обострения, но и осуществлять долгосрочный контроль заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит: Рук-во для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех, 2002.— 183 с.
2. Грецкий В.М., Константинов А.В., Малова И.Д. Гормоны в наружной терапии дерматозов.— М.: Медицина, 1981.— 184 с.
3. Діагностика та терапія атопічного дерматиту (стандарти діагностики та терапії) / Бережний В.В., Білоторов О.П., Горюченко Н.Г., Кутасевич Я.Ф. та ін.— К., 2002.— 32 с.
4. Імуносупресивна терапія при атопічному дерматиті (Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень) / В.І. Степаненко, К.С. Іщайкін, П.П. Рижко, І.П. Кайдашев // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 19—22.
5. Калюжная Л.Д. Принципиально новое направление в наружной терапии атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 42—45.
6. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.М. Коваленко.— К.: Морион, 2002.— 352 с.
7. Кутасевич Я.Ф., Маштакова І.О., Савенкова В.В. Сучасні підходи до застосування препаратів зовнішньої дії, що містять глюкокортикоїди: Метод. рекомендації.— Харків, 2000.— 14 с.
8. Рациональный подход до обґрунтованої терапії атопічного дерматиту / Л.Д. Калюжна, М.М. Шмигло,

Ю.Т. Ібрагім, О.А. Уваренко // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.— 2002.— № 545.— С. 102—104.

9. Рижко П.П., Сафронова Я.Н., Роценюк Л.В. Рациональность применения нового нестероидного крема Элидел // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 46—49.

10. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клини-ки и фармакотерапии атопического дерматита / Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, А.В. Таганов, М.В. Каражас // Росс. журн. кожн. и венер. болезн.— 2001.— № 2.— С. 56—70.

11. A novel anti-inflammatory drug. SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology / M. Grasserberger, T. Baumruker, A. Enz et al. // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 141, № 2.— P. 264—273.

12. Billich A., Aschauer H., Stuetz A. Pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus // J. Invest. Dermatol.— 2002.— Vol. 119.— P. 346.

13. Efficacy and local tolerability of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in the face/neck region of pediatric subjects / Pariser D., Paller A., Langley R. et al. // J. Invest. Derm.— 2002.— Vol. 119 (348).— Abstract 845.

14. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children / U. Wahn, J.D. Bos, M. Goodfield et al. // Pediatrics.— 2002.— Vol. 110.— P. e2.

15. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICAAD II): clinical update and current treatment strategies

/ C. Ellis, T. Luger, D. Abeck et al. // Br. J. Dermatol.— 2003.— Vol. 148 (suppl. 63).— P. 3—10.

16. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid antiinflammatory drug / A. Kapp, K. Papp, A. Bingham et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 2002.— Vol. 110.— P. 277—284.

17. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis / E.J.M. Van Leent, M.E. Ebelin, P. Burtin et al. // Dermatol.— 2002.— Vol. 204.— P. 63—68.

18. Meurer M., Brautigam M. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) cream reduced the need for corticosteroids in the long-term management of atopic dermatitis in adults // Abstr. of Am. Acad. Dermatol.— 2002.— P. 108.

19. Prevention of atopic dermatitis flare by pimecrolimus (SDZ ASM981): A meta-analysis of children and infant studies

/ Y. de Prost, M. Goodfield, S. Paul et al. // Ann. Dermatol. Venerol.— 2002.— Vol. 129.— P. 1S247.

20. Related Articles, 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 / C. Queille-Roussel, C. Paul, L. Duteil et al. // Br. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 144.— P. 507—513.

21. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils // T. Zuberbier, S.U. Chong, K. Grunow et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 2001.— Vol. 108, № 2.— P. 275—280.

22. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis / S. Reitamo, A. Remitz, H. Kyllonen et al. // Am. J. Clin. Dermatol.— 2002.— Vol. 3.— P. 381—388.

ЕЛІДЕЛ: НОВА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник

Наведено дані про розвиток atopічного дерматиту та сучасні методи його лікування. Дослідження дають підстави для висновку про високу ефективність еліделу в лікуванні atopічного дерматиту.

ELIDEL: A NEW STRATEGY IN THE ATOPIC DERMATITIS TREATMENT

Ya.F. Kutasevych, I.A. Oleynik

Data concerning development of the atopic dermatitis and modern methods of its treatment are presented in the article. The own investigation effort of authors gives an opportunity to make a conclusion about the high efficacy of elidel in the atopic dermatitis treatment.