УДК: 615.849.19:616.5-002.2

РОЛЬ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

ТАШКЕНБАЕВА У.А.[1], КАЗАКОВА М.Р.[1]

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

https://doi.org/10.5281/zenodo.21357924

АННОТАЦИЯ

Данная статья посвящена изучению механизмов действия и оценке эффективности применения такролимуса при лечении атопического дерматита (АД). Рассмотрены особенности использования 0,03% мази такролимуса (Протопик) у пациентов. Представлены клинические наблюдения применения данного препарата. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности 0,03% мази такролимуса (Протопик) в дерматологической практике.

Ключевые слова: *атопический дерматит (АД), такролимус, топическая терапия, эффективность, безопасность.*

ANNOTATSIYA

Ushbu maqola atopik dermatitda takrolimusning ta'sir mexanizmlari va samaradorligi haqida yozilgan. 0,03% takrolimus (protopik) malhamdan foydalanish masalalari yoritilgan. Ushbu malhamdan foydalanishning klinik kuzatuvlari tavsiflari keltirilgan. Yuqoridagi ma'lumotlar dermatologiyada 0,03% takrolimus (protopik) malhamdan foydalanishning yuqori samaradorligi va xavfsizligini ko'rsatadi.

Калит сўзлар: *atopik dermatit, takrolimus, samaradorlik, xavfsizlik.*

ABSTRACT

This article deals with the mechanism of action and efficacy of tacrolimus in atopic dermatitis. The use of protopic (tacrolimus) ointment 0,03%. Accounts of clinical cases of application of this ointment are given. The above data show the high efficiency and safety of using protopic (tacrolimus) ointment 0,03% in dermatologic care.

Key words: *atopic dermatitis, tacrolimus, efficacy, safety.*

Атопический дерматит (АД) — заболевание с высокой распространённостью, достигающей 15–20 % в развитых странах. В течение последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению частоты заболевания. Сложности ведения пациентов с АД обусловлены частыми обострениями, хроническим течением и многообразием клинических вариантов. При тяжёлом течении пациенты страдают от постоянного зуда, который не только негативно влияет на дневную активность, но и вызывает нарушение ночного сна.

Основу терапии АД составляет увлажнение кожи и исключение воздействия специфических и неспецифических триггерных факторов. Для купирования симптомов острого воспаления используются топические кортикостероиды, являющиеся препаратами первой линии [2]. Опыт их применения у больных АД насчитывает более полувека. Однако возможности использования топических кортикостероидов ограничены развитием

побочных эффектов; кроме того, они не показаны в качестве средств профилактики рецидивов.

Помимо традиционно применяемых для местной терапии АД топических кортикостероидов, в последние годы появилась новая группа препаратов — топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус). Такролимус может использоваться как для купирования обострения, так и в период ремиссии заболевания в качестве длительной проактивной (противорецидивной) терапии. В целом группа ингибиторов кальциневрина включает циклоспорин А, такролимус и пимекролимус.

Субстанция FK506, впоследствии названная такролимусом, была изолирована в 1980-е годы в Японии из почвенных бактерий Streptomyces tsukubaensis и по химической структуре относится к классу макролидов. Было установлено, что данное вещество обладает иммуномодулирующими свойствами, сходными с циклоспорином А. Меньшая молекулярная масса (822 Да, примерно на 30 % ниже, чем у циклоспорина) позволяет такролимусу проникать в повреждённую кожу, где реализуется его местное противовоспалительное действие [3].

Избирательное действие такролимуса в коже основано на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, подавлении транскрипции генов и связанной с этим продукции провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.). Название «такролимус» отражает характеристики вещества и является акронимом: гора Tsukuba (место выделения бактерии), макролид, иммуносупрессант.

Кальциневрин — основная мишень такролимуса — представляет собой серин/треонин-фосфатазу, обнаруженную во всех клетках — от дрожжевых до клеток млекопитающих. Как было установлено в последние годы, кальциневрин опосредует широкий спектр биологических эффектов, включая активацию лимфоцитов, развитие нейронов и мышечных волокон, а также морфогенез сердечных клапанов [4, 5].

Ключевым механизмом противовоспалительного действия такролимуса, вероятно, является его влияние на активацию Т-лимфоцитов, возникающую при их взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками, что приводит к активации TCR (Т-клеточного рецептора). Данная активация сопровождается повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, который в цитозоле связывается с кальмодулином, в свою очередь активирующим кальциневрин.

Активированный кальциневрин дефосфорилирует цитоплазматическую субъединицу ядерного фактора активированных Т-клеток (NF-AT), что обеспечивает её транслокацию в ядро клетки и последующую активацию. В результате запускается транскрипция ряда генов, включая IL-2, который индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов и активацию Т-клеток. По данному сигнальному пути синтезируются и секретируются IL-3, IL-4, IL-5, интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Такролимус образует комплекс с макрофиллином-12 (FKBP-12), который взаимодействует с кальциневрином, тем самым блокируя его активность. Кроме того, такролимус способен предотвращать дегрануляцию тучных клеток, базофилов и эозинофилов и подавлять высвобождение провоспалительных медиаторов — гистамина, триптазы и эйкозаноидов.

В исследованиях in vitro показана способность такролимуса влиять на клетки Лангерганса. При этом in vivo клетки Лангерганса в очагах высыпаний при атопическом дерматите, подвергнутых воздействию такролимуса, остаются интактными [6]. Основные иммунологические характеристики действия топических ингибиторов кальциневрина по сравнению с топическими кортикостероидами представлены в табл. 1.

Клиническое применение такролимуса в качестве средства местной терапии атопического дерматита началось в 1999 г. в Японии; с 2001 г. препарат активно используется в США, а с 2002 г. — в странах

Европейского союза. Предпосылкой для применения топических ингибиторов кальциневрина при атопическом дерматите является существенная роль Т-клеточного иммунитета и Th2-цитокинов в развитии воспаления кожи при данном заболевании.

Цитокины Th2 — IL-4 и IL-13 — способствуют усилению синтеза иммуноглобулина Е, тогда как IL-5 участвует в развитии эозинофилии и увеличении продолжительности жизни Т-клеток в очаге воспаления. Кроме того, Т-клетки у пациентов с атопическим дерматитом продуцируют существенно меньше интерферона-γ — цитокина Th1, способного ингибировать активацию Th2 [6, 7]. При местном применении топические ингибиторы кальциневрина временно модифицируют локальный иммунный ответ.

Важным аспектом топической фармакотерапии пациентов с аллергическими дерматозами является нарушение барьерной функции кожи [7]. Топические ингибиторы кальциневрина, в отличие от топических кортикостероидов, не оказывают влияния на функцию фибробластов, структуру коллагена и не вызывают атрофию кожи [8]. Применение топических ингибиторов кальциневрина в качестве альтернативы топическим кортикостероидам способствует восстановлению структуры эпидермиса, нарушенной при длительном применении последних [9].

Таблица 1. Основные иммунологические характеристики и эффекты топических ингибиторов кальциневрина и топических кортикостероидов

	Такролимус	Кортикостероиды
Т-клетки	Ингибрование NF-AT	Ингибирование NF-κB
Цитокины	Ингибирование синтеза IL-2, I-3, I-4, I-5, I-13, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF	Ингибирование синтеза IL-2, I-3, I-4, I-5, I-6, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF
Тучные клетки	Ингибирование выделения провоспалительных медиаторов (гистамин, триптаза, эйкозаноиды)	Ингибирование выделения провоспалительных медиаторов (гистамин, триптаза, эйкозаноиды), синтеза простагландинов
Дендритные клетки/клетки Лангерганса	Уменьшение числа воспалительных дендритных клеток без апоптоза, изменение иммунофенотипа, снижение презентации антигенов	Апоптоз, снижение адгезии нейтрофилов
Фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки	Нет	Атрофия кожи, телеангиэктазии

Примечание. GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; NF-AT — нуклеарный фактор активации Т-клеток; NF-κBα — ядерный фактор κBα; TCR-рецептор — Т-клеточный рецептор; IFN — интерферон.

Эффективность такролимуса в настоящее время подтверждена большим числом исследований; клинические испытания мази такролимуса относятся к наиболее масштабным, проводившимся в дерматологии. В программу клинических исследований такролимуса было включено более 24 000 пациентов (в том числе около 7600 детей). В общей сложности в Европе, Северной Америке и Японии проведено 16 исследований III фазы и 4 исследования IV фазы.

Клинические исследования в целом продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость мази такролимуса в обеих концентрациях (0,1% и 0,03%) как у взрослых, так и у детей, в том числе при тяжёлом течении заболевания [10]. Метаанализ, объединивший 9 рандомизированных исследований применения такролимуса у детей (2056 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет), подтвердил высокую эффективность и безопасность препарата [4].

Эффективность такролимуса была достоверно выше по сравнению с плацебо [3], 1% гидрокортизона ацетатом [14, 15] и 1% пимекролимусом [5], а также сопоставима с эффективностью топических кортикостероидов III класса активности [1].

Применение Протопика (моногидрата такролимуса) 2 раза в неделю в период ремиссии (проактивная терапия) достоверно

снижает частоту и тяжесть обострений АД [5].

По данным авторов, 0,1% и 0,03% мазь такролимуса (Протопик) является эффективным и безопасным средством для лечения АД среднетяжёлого и тяжёлого течения как в период обострения, так и в качестве поддерживающей терапии.

Показанием к назначению такролимуса является среднетяжёлое и тяжёлое течение АД в случае недостаточного ответа, наличия противопоказаний или резистентности к стандартной терапии.

У взрослых и подростков с 16 лет применяется 0,1% мазь такролимуса; у детей использование 0,03% мази такролимуса разрешено с 2-летнего возраста. В настоящее время изучается безопасность применения такролимуса у детей младше 2 лет; предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и профиле безопасности, сопоставимом с таковым у детей старшего возраста [2].

Режим применения — 2 раза в сутки ежедневно до достижения очищения кожи. У детей двукратный режим дозирования рекомендуется использовать не более 3 недель, после чего мазь наносят однократно в сутки. Клинический эффект, как правило, достигается в течение первой недели терапии.

При проведении проактивной терапии у пациентов, подверженных частым рецидивам заболевания (более 4 раз в год), такролимус рекомендуется наносить на все участки кожи, обычно вовлекаемые в период обострений, 2 раза в неделю (интервал между нанесениями должен составлять 2–3 дня). При развитии обострения следует вновь перейти на режим применения 2 раза в сутки.

Длительность противорецидивного применения такролимуса обычно составляет 6–12 месяцев, после чего необходимо провести повторный осмотр пациента для решения вопроса о продолжении или отмене терапии. Во время курса лечения следует избегать активной инсоляции и использовать фотозащитные средства на открытых участках кожи, обрабатываемых мазью такролимуса [2].

Всасывание такролимуса в системный кровоток при местном применении минимально. Благодаря липофильности такролимус обладает высоким сродством к богатому липидами эпидермису. Лишь незначительная часть препарата проникает в системный кровоток, поскольку молекулярная масса такролимуса (822 Да) остаётся достаточно высокой (соединения с молекулярной массой более 500 Да характеризуются низкой способностью к системной абсорбции).

Молекулярная масса кортикостероидов составляет около 470 Да, и их системная абсорбция значительно выше, чем у топических ингибиторов кальциневрина (такролимуса и пимекролимуса) [13]. Даже у детей с выраженным обострением и воспалением кожи концентрация такролимуса в крови остаётся минимальной или не определяется при использовании высокочувствительных методов [7].

Системная абсорбция топических ингибиторов кальциневрина зависит от площади поражения и уменьшается по мере регресса клинических проявлений АД. У пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера (ихтиозиформная эритродермия, синдром Неттертона) применение такролимуса при эритродермии противопоказано вследствие риска повышенного всасывания и системного воздействия [9].

Поскольку системная иммуносупрессия ассоциирована с развитием не меланоцитарного рака кожи, дискутируется теоретическая возможность того, что применяемые местно ингибиторы кальциневрина могут повышать риск возникновения данной патологии. Вследствие этих соображений FDA 1 в 2005 г. в инструкцию по применению топических ингибиторов кальциневрина (крем пимекролимус и мазь такролимус) были внесены соответствующие предупреждения.

Эти предположения не были подтверждены данными, полученными в настоящее время [10]. Клиническими и доклиническими исследованиями в течение 6-летнего периода наблюдения не выявлено повышения риска развития лимфомы или фотоканцерогенеза [10]. Данные некоторых авторов, однако, показывают слабовыраженную статистическую корреляцию риска развития Т-клеточной

лимфомы кожи и применения топических ингибиторов кальциневрина. Такие результаты, как предполагается, являются следствием повышенного риска развития Т-клеточной лимфомы у пациентов с тяжелым течением атопического дерматита [4], тогда как именно тяжелое течение заболевания часто является показанием к назначению такролимуса. По данным S. Schneeweiss и соавт., у пациентов с атопическим дерматитом, получавших топические кортикостероиды, риск развития лимфомы также повышен, как и у получавших топические ингибиторы кальциневрина. Вероятно, наибольший риск, с которым связано возникновение лимфомы, представляет тяжелая форма АД, независимо от проводимой терапии.

Топические ингибиторы кальциневрина, являясь иммуносупрессантами, теоретически могут увеличивать риск присоединения инфекций кожи. Исследование A. Fleischer и соавт. показало, что местное применение такролимуса не было ассоциировано с увеличением числа бактериальных инфекций. Рядом авторов наблюдалось присоединение распространенных вирусных инфекций в период лечения такролимусом. Другие исследования эти данные не подтверждают или выявляют транзиторные изменения [9]. Изучение колонизации кожи St. aureus показало снижение колонизации этим микроорганизмом после терапии такролимусом (аналогичные данные получены при терапии топическими кортикостероидами) [10,11]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что такролимус не влияет на клеточный иммунный ответ [11]. Наиболее частые побочные эффекты такролимуса — покраснение, чувство жжения (52,4 %), усиление зуда (18,1 %), фолликулит (11,7 %) на участках, обработанных препаратом. Эти симптомы беспокоят, как правило, в первые дни лечения и разрешаются к концу первой недели. Тяжесть их коррелирует с тяжестью АД. Охлаждение мази в холодильнике перед нанесением уменьшают выраженность реакции.

При длительном использовании протопика у детей необходимо учитывать возможность проведения вакцинации. Вакцинацию следует осуществить до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего ее использования. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней. Показано, что местное применение такролимуса не влияет на формирование иммунного ответа при проведении вакцинации [2]. У всех обследованных пациентов выработались антитела в защитном титре ко всем использовавшимся при вакцинации штаммам пневмококков. Необходимо отметить, что в формировании иммунного ответа к пневомококковой вакцине (Pneumovax 23, Merck Frosst Canada Ltd) участвуют только В-лимфоциты, поэтому данное исследование не позволяет оценивать состояние иммунной системы в целом. Сходные результаты получены при исследовании формирования иммунного ответа при вакцинации против менингококка [3].

Для демонстрации эффективности применения 0,03 % мази такролимуса у детей приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1. Ребенок С. 2021года, поступил в дерматологическое отделение с жалобами на высыпания на коже, покраснение кожи, мокнутие, сильный зуд, приводящий к выраженному нарушению ночного сна (несколько раз за ночь пробуждения вследствие зуда, сопровождающиеся беспокойством, плачем, невозможностью уснуть по 2–3 ч), сухость кожи. Ребенок от 1-й беременности, 1-х своевременных родов. На грудном вскармливании находился до года жизни.

Высыпания возникли с первых дней жизни. Проводилась коррекция диеты матери, терапия антигистаминными средствами, топическими кортикостероидами. Неоднократно находился на стационарном лечении в различных учреждениях, где получал терапию антигистаминными средствами, десенсибилизирующую терапию, топические кортикостероиды, мазевую терапию, различные диетические рекомендации.

Несмотря на терапию, заболевание протекало без выраженных ремиссий. В возрасте 1 года ребенок был направлен на санаторно-курортное лечение в условиях

морского климата, где возникло резкое обострение, присоединение вторичной инфекции. Проведен курс лечения антигистаминными, антибактериальными препаратами, наружная терапия топическими кортикостероидами, увлажняющими средствами. Проявления инфицирования были купированы, однако сохранялись выраженные высыпания, сильный зуд, сухость кожных покровов.

При поступлении в отделение общее состояние удовлетворительное, тяжелое по основному заболеванию. При осмотре имеются очаги эритемы, папулезные, везикулезные элементы, мокнутие. На спине, бедрах, предплечьях —эритематозные очаги, единичные папулы, расчесы. На лице — яркая эритема, корочки, шелушение. Пальпируются единичные эластичные лимфоузлы.

В отделении проведено общеклиническое, аллергологическое обследование. Уровень общего IgE в крови 950 МЕ / мл (возрастная норма до 45 МЕ / мл). Выявлена высокая степень сенсибилизации к бытовым аллергенам, аллергенам Malazessia, энтеротоксинам золотистого стафилококка, поливалентная пищевая сенсибилизация.

Ребенку была назначена элиминационная диета с учетом выявленной сенсибилизации. Медикаментозная терапия включала десенсибилизирующую и антигистаминную терапию. Наружная терапия — локоид, клотримазол, фукорцин, 2 % борно-нафталанная мазь. На фоне лечения отмечался выраженный положительный эффект в виде значительного уменьшения площади эритемы, папулезных высыпаний, уменьшения выраженности сухости кожи, снижения интенсивности зуда.

Однако через 3 дня после отмены местной гормональной терапии вновь возникли распространенные высыпания в виде яркой эритемы, папул, везикул, усилился зуд. (рис. 1, а). Пациенту была назначена 0,03 % мазь протопик на лицо, кисти, предплечья, локтевые и подколенные ямки, бедра 2 раза в день в течение 2 нед, зиртек, постоянное применение увлажняющих средств.



А Б

Рис. 1. больной С. после курса лечения топическими стероидами. А — до начала, Б — через 3 дня применения терапии протопиком.

При первых использованиях мази протопик возник выраженный зуд в течение 30–60 мин после нанесения, в связи с чем рекомендовано охлаждение мази перед нанесением. Уже через 3 дня терапии отмечено выраженное улучшение (рис. 1, б). Значительно уменьшился зуд, площадь высыпаний, интенсивность эритемы. Не беспокоил зуд после нанесения мази. Через 2 нед. лечения высыпания представлены рассасывающимися папулами, зуд не беспокоил, нормализовался сон.

В дальнейшем рекомендовано нанесение мази протопик 0,03 % на лицо, кисти, бедра 2 раза в неделю в течение 12 нед, соблюдение диеты, постоянное применение увлажняющих средств. Ребенок находится под амбулаторным наблюдением в отделении.

Клиническое наблюдение № 2. Ребенок Т., 2 года поступил в отделение с жалобами на покраснение кожи, распространенные высыпания на коже, сильный зуд, покраснения кожных покровов.

Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов в срок. На грудном вскармливании находился до 10 мес жизни. Высыпания на коже, зуд возникли с 7 мес жизни, преобладали очаги мокнутия, эритема. С рождения беспокоит выраженная сухость кожи, сильный зуд. Течение заболевания круглогодичное, без выраженных ремиссий.

При поступлении в отделение общее состояние удовлетворительное, тяжелое по основному заболеванию. При осмотре — эритема, шелушение кожи.



Рис. 2. больной Т. до начала терапии (а) и через 2 нед применения протопика (б).

Имеются очаги эритемы, папулы, везикулезные элементы, мокнутия. На лице эритема, мокнутие, корки, шелушение. (рис. 2, а). Пальпируются единичные эластичные лимфоузлы. В отделении проведено общеклиническое, аллергологическое обследование. Уровень общего IgE 136 МЕ / мл. Выявлена сенсибилизация к бытовым аллергенам, энтеротоксинам золотистого стафилококка, пищевая сенсибилизация.

Ребенку была назначена элиминационная диета с учетом выявленной сенсибилизации. Медикаментозная терапия включала десенсибилизирующую и антигистаминную терапию. Наружная терапия — протопик,

фукорцин. На фоне лечения через 2 нед отмечался положительный эффект в виде разрешения эритемы, мокнутия, папулезных высыпаний, выраженного снижения интенсивности зуда. (рис. 2, б).

Данные наблюдения подтверждают, что такролимус является эффективным противовоспалительным средством при АД. Эффективность такролимуса значительно превышает эффект плацебо, а также эффективность глюкокортикостероидов I — II класса активности в краткосрочных и долгосрочных контролируемых исследованиях, при этом эквивалентна топическим у детей кортикостероидам III класса активности. Применение протопика (моногидрат такролимуса) 2 раза в неделю в период ремиссии с нанесением такролимуса на области обычной локализации высыпаний 2 раза в неделю (проактивная терапия) позволяет значительно снизить частоту и тяжесть обострений АД и обеспечивает длительный контроль заболевания. Одновременное использование средств, содержащих церамиды, холестерол, свободные жирные кислоты, позволяет восстановить функцию эпидермального липидного барьера и дополнительно улучшить результаты терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jung Y.J., Jung M., Kim M. et al. IL-1a Stimulation restores epidermal permeability and antimicrobial barriers compromised by topical tacrolimus. J Invest Dermatol 2011; 131: 698—705.
2. Rustin M.H.A. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of children eczema: a review. Br J Dermatol 2007; 157: 861—873.
3. Chen S.L., Yan J., Wang F.S. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of true eczema in pediatric patients: a meta analysis of randomized clinical trials. J Dermatol Treatment 2010; 21: 144—156.
4. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S. et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis and children eczema in children. J Allergy ClinImmunol. 1998;102:637—644.
5. Reitamo S., Van Leent E.J., Ho V. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 539—546.
6. Reitamo S., Harper J., Bos J.D. et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe childborn eczema: Results of a randomized double-blind controlled trial. Br J Dermatol 2004; 150: 554—562.
7. Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of microbial eczema: Results from 3 randomized, comparative studies. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 810—822.
8. Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T. et al.Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with children eczema. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 547—555.
9. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proaktive treatment of microbial eczema in child with 0,1% tacrolimus ointment. Allergy 2008; 63: 742—750.
10. Thaci D., Reitamo S., Gonzales Ensenat M.A. et al. Proaktive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with eczema of the child: results of a randomized, multicenter comparative study. Br J Dermatol 2008; 159: 1348—1356.