

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БЕТАМЕТАЗОНОМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ЭКЗЕМЫ КИСТЕЙ

Соколовский Е.В.¹, Монахов К.Н.¹, Холодилова Н.А.¹,
Архипов А.В.², Парфенова А.А.², Радченко О.В.², Ульянова Д.К.²,
Москвин И.И.³, Мельник И.Ю.³, Мовчан С.Г.³, Цой А.А.³

¹ Кафедра дерматовенерологии с клиникой (зав. кафедрой – проф. Е.В.Соколовский) Санкт-Петербургского государственного медицинского Университета им. акад. И.П.Павлова,

² ГУЗ Республканский кожно-венерологический диспансер Республики Карелия (главный врач – А.В.Архипов),

³ ГУЗ Новгородский Областной кожно-венерологический диспансер (главный врач – И.И.Москвин)

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common skin diseases. The disease takes its chronic course, which necessitates long-term maintenance therapy. The effectiveness, safety, and impact of an intermittent regimen for applying topical steroids (Acriderm®) and basic skin care agents were studied in the treatment of patients with continuously relapsing forms of AD (n = 72) and atopic eczema of the hand (n = 32). The regimen allowed a steady-state practically complete drug remission to be achieved. Steroid load was low and resulted in no significant dystrophic changes. The major physiological indicators of the skin (sebaceous excretions, epidermal horny layer hydration, transepidermal water loss, and dermal desquamation) showed an evident tendency for normalization, which suggests a partial recovery of the baseline impaired skin barrier.

Key words: atopic dermatitis, topical steroids, intermittent therapy, Acriderm® quality of life

Атопический дерматит (АД) – это наследственно обусловленное хроническое заболевание организма с преимущественным поражением кожи, для которого характерны поливалентная гиперчувствительность и эозинофилия в периферической крови. Заболеваемость среди населения разных стран составляет не менее 5-10%, в индустриально развитых государствах – около 20%, а у детей АД уже давно является лидирующей патологией. Предполагают, что столь резкое увеличение числа больных аллергическими заболеваниями стало результатом так называемого западного стиля жизни (сокращение рождаемости, урбанизация, повышение социально-экономического статуса, рост числа инфекционных заболеваний, широкое использование антибиотиков и другие) [8].

Клинически АД, как известно, может быть представлен экссудативными, эритематозными, лихеноидными, пруригинозными высыпаниями как ограниченного, так и распространенного характера.

Одной из форм АД является атопическая экзема кистей. При всей частоте

использования и смысловой однозначности термин «экзема» ассоциируется в первую очередь с мокнутием при самых разнообразных воспалительных процессах в коже и как диагноз обозначает гетерогенную группу заболеваний, по-разному классифицируемую в различных дерматологических школах (истинная, профессиональная, себорейная, детская, микробная, микотическая, контактная, солнечная и пр.). С определенной долей условности все виды экзем можно разделить на эндогенные и экзогенные. У определенной части больных с эндогенной экземой кистей, как наиболее часто встречающейся, при комплексном обследовании и наблюдении выявляются признаки, характерные для АД. Так, по результатам специальных наблюдений больных с экземой кистей, у 48% выявлен атопический характер, в большей степени укладывающийся в общеизвестные критерии Rajka, что и позволяет выделить их в самостоятельную группу – атопическая экзема кистей [2].

АД сопровождается сухостью кожи (вследствие генетической несостоятельности кожного барьера и повышения

трансэпидермальных потерь воды), шелушением, эритематозными высыпаниями (часто на открытых участках кожи) и мучительным зудом, снижая качество жизни пациентов, ограничивая тем самым социальное общение пациентов и приводя к психосоматическим нарушениям.

При лечении заболевания используют наружную терапию, а при средне-тяжелых и тяжелых формах — системную терапию, включающую антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства, системные кортикостероиды иммунодепрессанты. К группе препаратов для наружного лечения АД относят топические глюкокортикостероиды (ТГКС), топические ингибиторы кальциневрина и средства базового ухода за кожей [1, 4]. Несостоятельность кожного барьера, обусловленная генетическим дефектом белка филаггрина у пациентов с АД и экземой приводит к повышению трансэпидермальных потерь воды и проникновению в кожу различных аллергенов. Этим объясняется наличие сухости и шелушения видимо неповрежденной кожи у пациентов с АД и экземой, подтвержденные результатами исследований с использованием современных аппаратных методик [6]. Наиболее эффективно функцию кожного барьера восстанавливают средства базового ухода за кожей, так называемые эмоленты, которые в настоящее время рекомендовано использовать как в период ремиссии, так и во время обострения заболевания [4].

Несмотря на появление новых препаратов, производство которых связано с возросшим интересом фирм-производителей к проблеме АД, основными средствами его лечения, остаются ТГКС, эффективность которых доказана многолетней практикой и результатами многочисленных контролируемых исследований.

Поскольку большинство кожных заболеваний являются хроническими, возникает необходимость в длительной поддерживающей терапии. Этим объясняется постепенно накапливающийся в мире опыт использования интермиттирующих схем лечения наружными стероидами. Так, N.Veien и соавт. [7] показали, что длительная (в течение 36 нед.) интермиттирующая терапия сильным ТГКС эффективна для контроля заболевания, особенно при дорсальной локализации проявлений экземы кистей, и имеет высокий профиль безопасности (редко вызывает легкую атрофию кожи). Препарат в данном исследовании в одной группе назначался по так называемой схеме выходного дня — только в субботу и воскресенье, а в другой — через день. J.Hanifin и соавт. [5] доказали эффективность и безопасность длительного интермиттирующего использования флутиказона пропионата в сочетании с эмолентами в лечении больных тяжелым АД.

Учитывая интерес к данной схеме лечения ТГКС, было выполнено постклиническое открытое несравнительное рандомизированное многоцентровое исследование. Целью исследования было оценить эффективность, безопасность и влияние на качество жизни интермиттирующей схемы лечения препаратами Акридерм[®], Акридерм[®] ГК и Акридерм[®] Гента (действующее вещество бетаметазон) и средств базового ухода за кожей при лечении взрослых больных АД и атопической экземой кистей различной степени тяжести.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 72 больных АД (35 мужчин, 37 женщин) в возрасте от 16 до 49 лет и 32 пациента с атопической экземой кистей (11 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 17 лет до

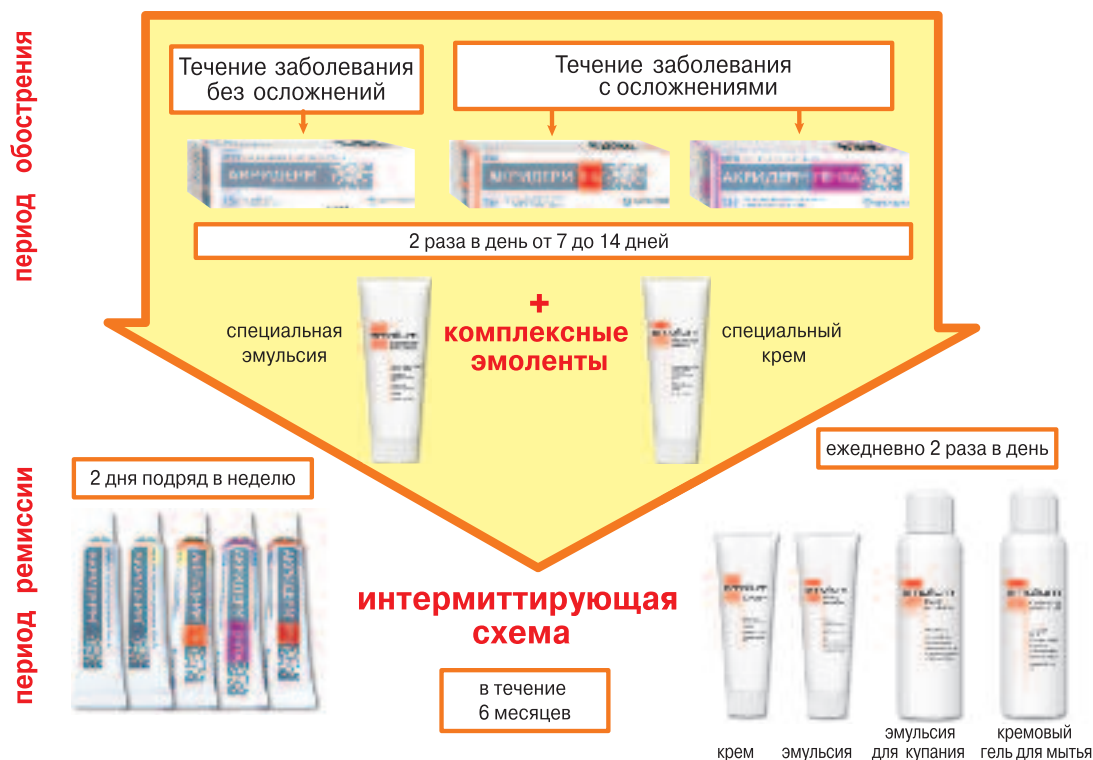
61 года. У всех пациентов, включенных в исследование, заболевание было легкой и средней степени тяжести в фазе обострения; дебют заболевания приходился на детский возраст. Отмечалось хроническое течение болезни с частыми рецидивами, лечение которых проводили как амбулаторно, так и стационарно. Во всех случаях длительно применялись наружные глюкокортикостероиды, использование средств базового ухода в основном было несистематическим. Диагноз подтверждали на основании данных анамнеза и клинической картины заболевания. Для диагностики АД использовали диагностические критерии, предложенные Hanilin и Rajka (1980).

Перед началом лечения, в процессе лечения и наблюдения проводили клиническую оценку состояния больного, включавшую: индекс SCORAD для пациентов с АД, дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) для больных атопической экземой, дерматологический индекс качества жизни.

У 52 пациентов (32 с АД и 20 с экземой) изучали салоотделение, гидратацию рогового слоя эпидермиса, трансэпидермальную потерю воды (аппарат МРА-5, производство “Courage + Kha-zaka electronic GmbH”, Германия) и шелушение кожи (аппарат Visioscan той же фирмы) до назначения препаратов и ежемесячно на протяжении всего курса терапии.

В зависимости от клинической картины заболевания, наличия сопутствующих осложнений препараты Акридерм[®], Акридерм[®] ГК и Акридерм[®] Гента наносились на пораженные участки кожи 2 раза в день не более 14 дней до достижения практически полного разрешения высыпаний. В дальнейшем, пациентов переводили на интермиттирующую схему использования: препараты наносили на пораженные участки кожи 2 дня подряд с интервалом 5 дней (2 дня в неделю) на фоне ежедневного использования средств базового ухода. (рис. 1) При отсутствии проявлений заболевания Акридерм[®] не наносили,

Рис. 1 Схема назначения препаратов линии Акридерм[®], при лечении АД.



использовали лишь средства базового ухода — комплексные эмоленты.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство пациентов отметили прекрасную или хорошую переносимость и эффективность наружных препаратов. Лишь 2 пациента предъявляли жалобы на чувство стягивания, легкого кратковременного зуда на некоторых участках, что не потребовало отмены препаратов. Во всех случаях у пациентов с атопическим дерматитом при контрольном визите через 2 нед. после начала терапии отмечалось значительное улучшение: средний индекс SCORAD снизился почти в 2 раза (с 33,1 до 17,9). В дальнейшем продолжалось более медленное снижение индекса SCORAD и при последнем визите он равнялся 6 (рис. 2).

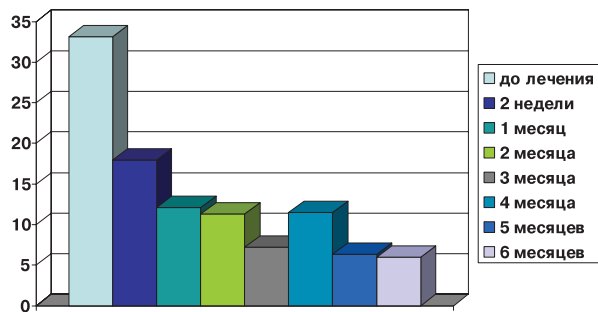


Рис. 2 Изменение индекса SCORAD

Наблюдающееся на 4-м месяце некоторое повышение индекса можно объяснить сезонным осенним обострением заболевания. В то же время, более трети пациентов в связи с отсутствием клинических проявлений в летнее время использовали Акридерм® значительно реже (1 раз в 2-3 нед.).

Интенсивность кожного зуда при первичном осмотре практически у всех пациентов была высокой. Через 2 нед. ежедневного использования препарата Акридерм® она снизилась с 3,7 до 1,3.

Максимально низкое значение симптома регистрировали после 4 месяца от начала лечения (0,6). Выраженность эритемы так же существенно менялась на протяжении исследования, достигая минимума только через 6 месяцев. Как и кожный зуд, этот симптом заболевания более выражено проявлялся в осеннее время при сезонном обострении дерматоза.

Выраженный клинический эффект обусловил и значительное снижение индекса качества жизни пациентов (рис. 3).

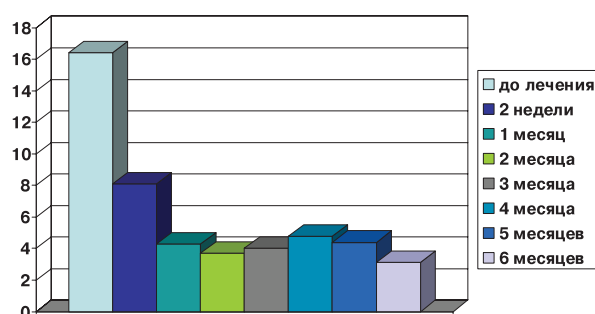


Рис. 3 Изменение качества жизни у больных АД

Уже через 2 нед. после начала терапии этот показатель уменьшился более чем в 2 раза (с 16,4 до 8,1). На протяжении последующих 2-х недель все больные отмечали улучшение состояния кожи, чему соответствовало дальнейшее снижение индекса качества жизни (до 4,3). В последующем существенной динамики этого показателя не отмечалось. Можно лишь отметить некоторую тенденцию к его увеличению в начале осени (сезонное обострение) и снижению к последнему визиту.

У части больных АД (32 человека) проводилось объективное исследование показателей салоотделения, гидратации рогового слоя, трансэпидермальной потери воды и шелушения.

Исходно уровень салоотделения у всех пациентов был низкий (средний показатель — 3,16 при норме от 120) (рис. 4).

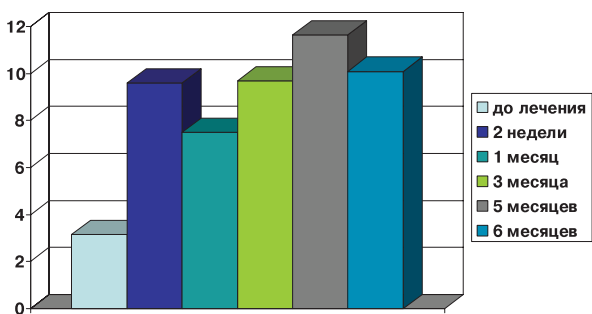


Рис. 4 Изменение интенсивности салоотделения у больных АД

На фоне терапии препаратом Акридерм® и базового ухода салоотделение несколько увеличилось, однако даже к концу исследования не удалось достичь уровня салоотделения, характерного для людей со здоровой кожей, что можно объяснить генетическими особенностями больных АД. Уровень гидратации рогового слоя эпидермиса неуклонно увеличивался на протяжении всего исследования, незначительно уменьшившись при последнем визите (рис. 5).

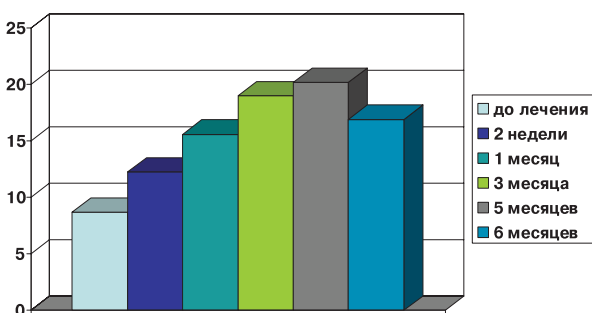


Рис. 5 Изменение интенсивности гидратации кожи у больных АД

Как и салоотделение, гидратация рогового слоя эпидермиса не восстановилась до нормального уровня (30 и выше). Основываясь на известных данных о несостоятельности гидролипидного барьера у больных АД, полученные результаты (удалось достигнуть 2/3 нормального уровня) можно расценить как значительное улучшение. Аппаратная оценка интенсивности шелушения кожи в целом совпадала с клинической

оценкой этого показателя (неуклонное уменьшение). При последнем визите регистрировалось некоторое его увеличение, по-видимому, поствоспалительное, связанное с тем, что часть пациентов перенесли сезонное умеренное обострение дерматоза (рис. 6).

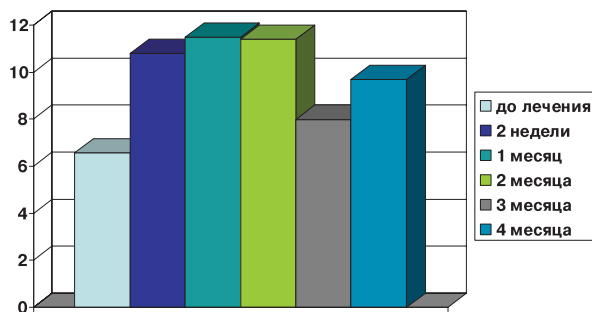


Рис. 6 Изменение интенсивности шелушения у больных АД

Неоднозначные результаты получены в результате измерения трансэпидермальной потери воды. Исходно у всех пациентов отмечалась повышенная трансэпидермальная потеря воды (40,8 при норме до 15) (рис. 7).

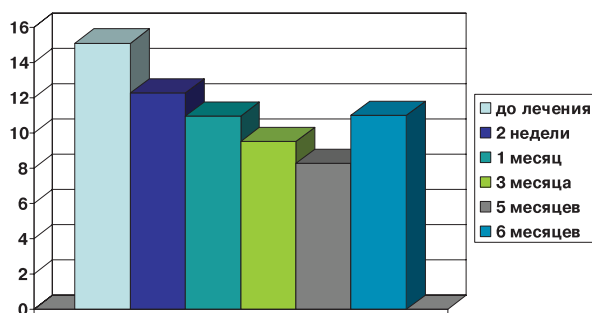


Рис. 7 Изменение интенсивности трансэпидермальной потери воды у больных АД

Это совпадает с данными других исследователей, изучавших данный показатель у больных АД. На фоне снижения воспаления регистрировалась тенденция к снижению уровня трансэпидермальной потери воды до практически нормальных цифр. Однако этот показатель оставался нестабильным и увеличивался даже при незначительном обострении кожного процесса, что еще раз подтверждает

гипотезу о генетической несостоятельности кожного барьера у пациентов с АД.

Для оценки состояния кожи у больных экземой кистей использовали ДИШС. В среднем, этот показатель до лечения составил 16 (рис. 8).

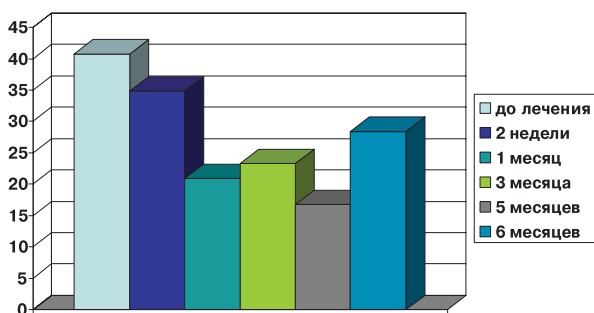


Рис. 8 Изменение ДИШС у больных экземой

Через 2 нед. терапии он снизился до 10. В дальнейшем ДИШС неуклонно снижался и к концу исследования достиг 0,5, что свидетельствует о том, что у большинства пациентов к этому времени патологический процесс разрешился полностью. В отличие от пациентов с АД интенсивность эритемы, шелушения и кожного зуда плавно снижались на протяжении всего срока наблюдения, достигая практически нулевых значений. Сезонных обострений в данной группе больных не отмечалось.

Аналогичная тенденция регистрировалась и при оценке качества жизни больных (рис. 9).

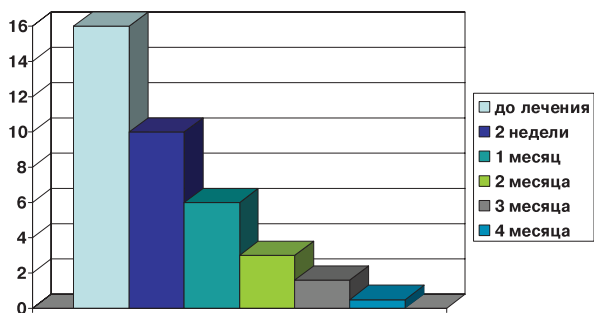


Рис. 9 Изменение индекса качества жизни у больных экземой

Так, если при включении в исследование заболевание существенно ограничивало пациентов в повседневной

деятельности, то к последнему визиту абсолютное большинство больных указало на незначительное влияние состояния кожи на полноценность жизнедеятельности.

Исходный уровень салоотделения у больных экземой кистей был несколько выше, чем у пациентов с АД (рис. 10), однако на протяжении исследования он увеличивался медленнее и к последнему визиту мало отличался от достигнутого уровня салоотделения больных АД.

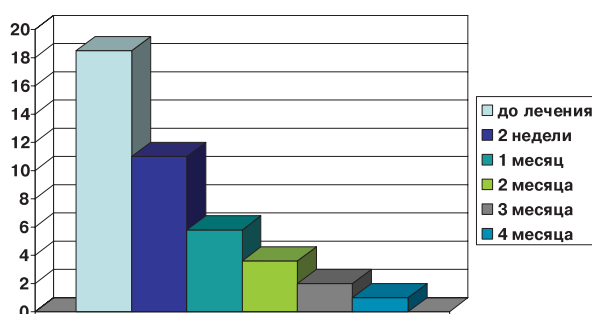


Рис. 10 Изменение интенсивности салоотделения у больных экземой

Уровень гидратации рогового слоя у пациентов с экземой до начала терапии (средний показатель составил — 20,6, рис. 11) был более близок к норме, в отличие от такового у больных АД. В течение первого месяца терапии этот показатель несколько уменьшился, что можно объяснить исчезновением отека кожи, и только к последнему визиту регистрировалось умеренное, но значимое увеличение степени гидратации.

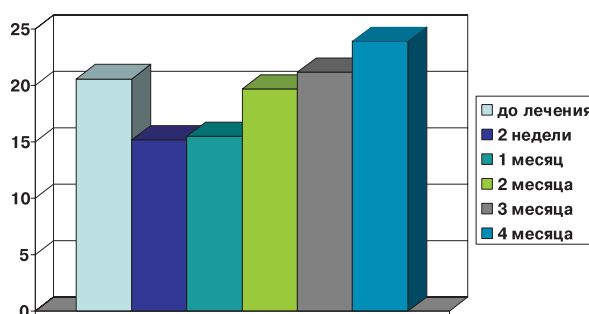


Рис. 11 Изменение гидратации у больных экземой

Несмотря на то, что клинически фиксировалось существенное снижение выраженности шелушения у больных экземой, результаты использования аппаратной методики свидетельствовали о несущественном изменении этого показателя. Вероятно, это объясняется постоянной сухостью кожи и феноменом скрытого шелушения, присущих больным экземой. На всем протяжении исследования уровень трансэпидермальной потери воды существенно снижался, как и у больных АД.

У 2 больных АД и 1 больного экземой схема лечения препаратом Акридерм® и средствами базового ухода была недостаточно эффективна вследствие нарушения ими режима использования препаратов.

Как известно, противовоспалительный эффект ТГКС связан с их супрессивным влиянием на гены клеток кожи, как основных, так и постоянно мигрирующих и обеспечивающих процесс воспаления. В коже ТГКС действуют следующим образом:

- подавляют пролиферацию или регенерацию эпидермиса, образование коллагеновых и эластиновых волокон в дерме, миграцию и пролиферацию лейкоцитов, реакцию антиген – антитело, продукцию антител или пролиферацию лимфоцитов;
- вызывают сужение кровеносных сосудов, атрофию жировой ткани, стабилизацию клеточных мембран.

Противовоспалительная активность ТГКС способствует:

- снижению экссудации лейкоцитов и различных составляющих плазмы, приводя таким образом, уменьшению выраженности отека;
- поддержанию целостности клеточной мембраны с соответствующим предупреждением чрезмерного набухания клеток;

- подавлению высвобождения лизоцима из гранулоцитов и ингибированию фагоцитоза другими путями;
- стабилизации мембран внутриклеточных лизосом, которые содержат гидролитические ферменты, ответственные за распространение воспалительного тканевого повреждения [3].

Таким образом, действие ТГКС на кожу клинически проявляется противовоспалительным, противоаллергическим, антипролиферативным и противозудным эффектами. В связи с наличием ряда побочных эффектов до недавнего времени относительно безопасным считалось только кратковременное использование данных препаратов. Однако в тяжелых, резистентных к иной терапии случаях заболевания возможно использование интермиттирующей схемы использования наружных стероидов, в том числе линии Акридерм®.

Заключение

Использованная схема интермиттирующего применения линии Акридерм® на фоне постоянного нанесения на кожу базового увлажняюще-ожирывающего средства позволила в абсолютном большинстве случаев добиться стойкой практически полной медикаментозной ремиссии заболевания. Стероидная нагрузка была невысокой и не приводила к значимым дистрофическим изменениям. Наиболее значимый для исследуемых групп пациентов физиологический показатель – трансэпидермальная потеря воды – имел отчетливую тенденцию к нормализации, что свидетельствует о частичном восстановлении исходно нарушенного кожного барьера.

Таким образом, на основании первого проведенного в России исследования можно сделать вывод о том, что для

пациентов с интермиттирующим, часто рецидивирующим течением АД и экземы кистей использованная схема терапии наружными средствами линии Акридерм® является эффективной, безопасной и позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Современная стратегия терапии atopического дерматита. Программа действий педиатра: Согласительный документ Ассоциации детских алергологов и иммунологов России. – М., 2004.
2. Монахов К.Н. Всероссийский съезд дерматовенерологов, 8-й. – М., 2001; – Т.1. – С. 244.
3. Barnes P.J. // J Allergy Clin. Immunol. New directions in allergic diseases; mechanism-based anti-inflammatory therapies. – 2000. – Vol. 106; – P. 5-16.
4. Darsow U., Lubbe J., Taieb A. et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. Euro-pean Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 286-295.
5. Hanifim J., Gupta A.K., Rajago-palan R. // British J. Dermatology. Intermittent dosing of fluticasone hropionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. 2002; – Vol.147, № 3. – P. 528-537.
6. Jeffrey L., Sugarman J.L. et al. // Arch. Dermatol. The Objective severity assessment of atopic dermatitis score. – 2003. – Vol. 139. – P. 1417-1422.
7. Veien N.K., Olholm Larsen P., Thest-rup-Pedersen K., Schou G. // British J. Dermatology. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. – 1999; – Vol. 140, – P. 882-86.
8. von Mutius, E. // J. Allergy and Clin. Immunol. The environmental predictors of allergic disease. – 1999.– Vol. 105, – P. 9-19.

Российский журнал кожных и венерических болезней, 3, 2009.