

Kliniczna ocena w obserwacji krótkoterminowej skuteczności pimekrolimusu w leczeniu atopowego zapalenia w obrębie zmian skórnych u dzieci i młodzieży

Clinical evaluation of short-term efficacy of pimecrolimus in the treatment of children suffering from atopic dermatitis

RYSZARD KURZAWA, MAŁGORZATA WANAT-KRZAK, KRZYSZTOF PISIEWICZ, URSZULA JĘDRYS-KŁUCJASZ, ADAM WÓJCIK

Klinika Alergologii i Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział w Rabce Zdroju, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Ryszard Kurzawa

Abstract

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is one of the most common skin diseases in children. Treatment of AD is often a big problem both for patients and physicians, and requires their close cooperation. The main anti-inflammatory treatment of AD is based on topical glucocorticosteroids, which are associated with a high risk of side effects. Calcineurin inhibitors are new topical medications available for the treatment of AD patients.

Aim: The aim of this study was to assess the short-term effectiveness of pimecrolimus 1% cream in the treatment of atopic dermatitis in children.

Material and methods: The study was performed in a group of 40 children with mild to moderate atopic dermatitis. Pimecrolimus 1% cream was applied twice a day on the affected skin. At every visit the extent and severity of skin changes were evaluated according to EASI. The intensity of pruritus and sleep disturbances were evaluated on a 10-point scale.

Results: The baseline of the study was mean EASI value of 12.0 and after 3 days of treatment EASI value decreased to 5.9. There was also an improvement in pruritus intensity from 6.2 to 3.2 and in sleep disturbances from 4.5 to 2.1. The differences were statistically significant.

Conclusions: The results show that pimecrolimus 1% cream is highly effective in the treatment of AD children. There was a statically significant improvement in the clinical condition of

Streszczenie

Wprowadzenie: Atopowe zapalenie skóry jest jedną z najczęstszych chorób skóry wieku dziecięcego. Jego leczenie bardzo często niesie wiele problemów zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy i wymaga ich wzajemnej współpracy. Głównymi lekami przeciwwzapalnymi stosowanymi dotychczas w leczeniu AZS były glikokortykosteroidy miejscowe (mGKS). Jednak ich stosowanie związane jest z ryzykiem wystąpienia działań ubocznych. Od niedawna dostępne są również nowe leki przeciwwzapalne – miejscowo stosowane inhibitory kalcyneuryny.

Cel pracy: Celem badania była kliniczna skuteczność 1% kremu pimekrolimusu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży w obserwacji krótkoterminowej.

Materiał i metody: Badaniem objęto 40 dzieci i młodzieży chorych na AZS o stopniu ciężkości od łagodnego do umiarkowanego, u których 2 razy dziennie w obrębie zmian skórnych stosowano 1% krem pimekrolimusu. W trakcie każdej wizyty oceniano stopień rozległości i nasilenia zmian skórnych wg skali EASI (Eczema Area and Severity Index), występowanie świądu i zaburzeń snu (ocena pacjenta lub rodziców w skali od 1–10).

Wyniki: W dniu włączenia do badania średnia wartość wskaźnika EASI wynosiła 12,0, stopień nasilenia świądu oceniany był średnio na 6,2, a stopień nasilenia zaburzeń snu na 4,5. Po 3 dniach leczenia wartość wskaźnika EASI zmniejszyła się do 5,9, stopień nasilenia świądu zmniejszył się do 3,2, natomiast stopień zaburzeń snu zmniejszył się do 2,1. Różnice te są istotne statystycznie.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ryszard Kurzawa, Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. prof. Jana Rudnika 3b, 34-700 Rabka Zdrój, tel. +48 18 267 69 36, faks +48 18 267 98 50, e-mail: rkurzawa@zpighch.edu.pl

patients and a reduction in severity of symptoms (pruritis and sleep disturbances) after 3 days of treatment.

Key words: atopic dermatitis, children, treatment, calcineurin inhibitors

Wnioski: Uzyskane wyniki wykazują, że 1% krem pimekrolimus jest skuteczny już po 3 dniach stosowania leku. Objawia się to zarówno statystycznie zmienną poprawą stanu klinicznego chorego, jak i zmniejszeniem nasilenia świądu i zaburzeń snu.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, dzieci, leczenie, inhibitory kalcyneuryny.

(*PDiA 2004; XXI, 5: 211–219*)

Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłym i nawrotowym schorzeniem z wybitnie nasilonym świądem, typową lokalizacją, charakterystycznym obrazem zmian oraz współistnieniem innych schorzeń atopowych u danego pacjenta lub w jego rodzinie. AZS jest chorobą występującą najczęściej w populacji dziecięcej. Częstość jego występowania u dzieci ocenia się na ok. 20% w porównaniu do 10–12% częstości występowania w populacji ogólnej.

Reakcje alergiczne, które biorą udział w powstawaniu zmian skórnych w przebiegu AZS to:

1. IgE-zależna odpowiedź na alergeny białkowe (poziwnopochodne i pokarmowe) i autoantygeny tkankowe;
2. komórkowa odpowiedź na alergeny białkowe, autoantygeny tkankowe oraz na hapteny;
3. reakcje z autoagresji – IgG przeciw IgE i autoantygeny tkankowe;
4. odpowiedź na supraantygeny, takie jak białka bakteryjne czy białka drożdżaków.

Kluczową rolę w patogenezie zmian w AZS odgrywają komórki Langerhansa. Są to komórki prezentujące antygen, które na swojej powierzchni posiadają receptory dla przeciwciał w klasie IgE. Receptory te, poprzez związanie z IgE wiążą selektywnie odpowiednie antygeny i mogą je prezentować komórkom immunokompetentnym, takim jak limfocyty T pomocnicze, posiadającym na swojej powierzchni marker CD4+. Prezentacja antygeny limfocytom T przez komórki Langerhansa prowadzi do powstania dwóch typów limfocytów Th; Th1 lub Th2, które różnią się profilem produkcji cytokin. Th1 produkują IFN- γ , IL-2 i działają pomocniczo w odpowiedzi typu komórkowego, natomiast Th2 produkują IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 i wspomagają odpowiedź humoralną. IL-4 m.in. stymuluje proliferację limfocytów B i produkcję przez nie IgE, jednocześnie hamując czynność limfocytów Th1. Wzajemnej równowadze pomiędzy Th1 i Th2 przypisuje się prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego. U chorych na atopowe zapalenie skóry reakcja odpowiedzi na alergeny jest dwufazowa. W pierwszej, ostrej fazie dominuje opisana wcześniej reakcja z przewagą limfocytów Th2. Natomiast

w drugiej fazie, klinicznie objawiającej się przewlekaniem procesu chorobowego, dominują limfocyty Th1 i wytwarzany przez nie IFN- γ . Przewlekły stan zapalny u chorych na AZS prowadzi do niszczenia tkanek i uwalniania autoantygenów. U ok. 60% chorych stwierdza się również występowanie autoprzeciwciał w klasie IgE przeciwko własnym białkom, najczęściej naskórka i komórek śródbłonna, ale także fibroblastów i płytek krwi. Mogą one znajdować się na powierzchni komórek Langerhansa, związane przez receptory o niskim powinowactwie dla IgE – Fc ϵ RI i w ten sposób prezentować autoantygeny limfocytom T, doprowadzając do powstawania zjawisk autoagresji i nasilenia stanu zapalnego.

Leki przeciwzapalne, stosowane dotychczas w leczeniu atopowego zapalenia skóry to preparaty glikokortykosteroidowe (GKS). Po raz pierwszy w leczeniu dermatologicznym zostały one zastosowane w 1952 r. przez Sulzbergera i Wittena i od tego czasu znalazły zastosowanie w miejscowym leczeniu wielu chorób skóry. Leki te działają poprzez wiązanie się z receptorem dla GKS, który znajduje się praktycznie we wszystkich komórkach organizmu. Po połączeniu się z receptorem oddysocjowane zostają białka szoku termicznego Hsp 70 i Hsp 90, a sam aktywny kompleks GKS-receptor wędruje do jądra komórkowego, gdzie łączy się z sekwencją GRE. Działanie przeciwzapalne GKS polega zarówno na syntezie białek przeciwzapalnych, takich jak lipokortyna-1 czy wazokortyna, jak i hamowaniu syntezy receptorów dla cytokin oraz hamowaniu syntezy samych cytokin. Wazokortyna bierze udział w mechanizmie zwężenia naczyń i przy współudziale katecholamin pod wpływem jej działania dochodzi do obrzęku włókien kolagenowych i wzrostu uwodnienia substancji międzykomórkowej. Lipokortyna pełni rolę inhibitora fosfolipazy A2, produkcji prostaglandyn i innych mediatorów reakcji zapalnej, a przez to hamuje proliferację limfocytów oraz migrację monocytów do miejsca zapalenia. GKS powodują także spadek poziomu składowych dopełniacza. Oprócz działania przeciwzapalnego, antyproliferacyjnego i immunosupresyjnego posiadają one także pewne działanie przeciwświądowe, które może być związane z działaniem antagonistycznym w stosunku do histaminy. Glikokortykosteroidy dobrze wnikają do skóry, zwłaszcza w miejscach, w których skóra właściwa i naskórek są cienkie. Do takich miejsc należą okolice twarzy (szczególnie

powieki), narządów płciowych. Zwiększone przenikanie występuje również w fałdach skórnych, gdzie przyleganie skóry tworzy naturalny opatrunek okluzyjny, a także u niemowląt i małych dzieci, u których komórki naskórka ułożone są luźniej, a warstwa rogowa naskórka jest słabiej wykształcona. Miejscowe stosowanie GKS jest skuteczne, jednakże przy nieumiejętnym stosowaniu tych leków, a zwłaszcza przy przewlekłej miejscowej aplikacji, istnieje ryzyko wystąpienia miejscowych objawów ubocznych związanych z hamowaniem syntezy kolagenu i aktywności fibroblastów, spowodowanym antymitotycznym działaniem GKS. Najczęściej występującymi miejscowymi objawami ubocznymi, związanymi ze stosowaniem GKS są zanik naskórka i skóry właściwej, poszerzenie naczyń krwionośnych, powstawanie rozstępów skóry, występowanie nadmiernego owłosienia oraz trądzik posteroïdowy. Z przewlekłym stosowaniem GKS związane jest również ryzyko dołączenia się infekcji bakteryjnej, wirusowej czy grzybiczej oraz coraz częściej opisywane występowanie alergii kontaktowej. W przypadku stosowania mGKS rzadko dochodzi do powstawania ogólnych działań ubocznych, które polegają na zahamowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Zdarzają się one najczęściej u małych dzieci [1, 2]. Dlatego istniało duże zapotrzebowanie na inne leki do stosowania miejscowego, które działając przeciwwzapalnie, pozbawione będą tych działań ubocznych, a w związku z tym będą mogły być stosowane przewlekle w grupie najmłodszych chorych.

W początkach lat 80. do leczenia immunosupresyjnego wprowadzono pierwszy inhibitor kalcyneuryny (IK) – cyklosporynę (CsA). Stosowana ona była dotychczas u chorych po przeszczepach narządów. W 1986 r. wykazano jej skuteczność również w leczeniu łuszczycy, a później okazało się także, że inne przewlekłe zapalne choroby skóry także dobrze reagują na doustne leczenie CsA. Jednakże dawki CsA stosowane doustnie u chorych po przeszczepach mogą być za małe do skutecznego działania w przypadku chorób skóry, natomiast stosowanie dawek wyższych związane jest z pojawianiem się poważnych działań ubocznych, takich jak nadciśnienie, nefrotoksyczność, zaburzenia psychiatryczne, hiperlipidemia oraz związany z immunosupresją wzrost ryzyka rozwoju chłoniaków i zakażeń. Z uwagi na jej słabą penetrację skóry (wielkość graniczna cząstek penetrujących skórę określana jest na ok. 500 D, podczas gdy masa cząsteczkowa CsA wynosi 1 202 D), działania uboczne i wysokie koszty leczenia, stosowanie CsA nie zyskało szerszej akceptacji. Dopiero wprowadzenie takrolimusu i pimekrolimusu, różniących się budową, ale o podobnym do CsA mechanizmie działania, przyniosło szansę na skuteczne i pozbawione poważnych powikłań miejscowe leczenie przeciwwzapalne przewlekłych chorób skóry [3, 4]. Jako pierwszy do lecznictwa został wprowadzony takrolimus. Jego masa cząsteczkowa wy-

nosi 822 D, wchłania się on w większym stopniu do skóry niż CsA. Poziom jego wchłaniania może wzrastać, gdy skóra jest zmieniona zapalnie lub uszkodzona. Jednak przy stosowaniu tego leku w dużym stężeniu należy pamiętać, że swoisty poziom leku w surowicy krwi przy doustnym podawaniu jest wyższy od terapeutycznego. [3, 4].

Jako drugi do lecznictwa wprowadzony został pimekrolimus. Lek ten penetruje dobrze do skóry, jednakże praktycznie nie wchłania się do krwiobiegu – jego poziomy w surowicy krwi u chorych stosujących lek są przeważnie poniżej poziomu oznaczalności [3–5].

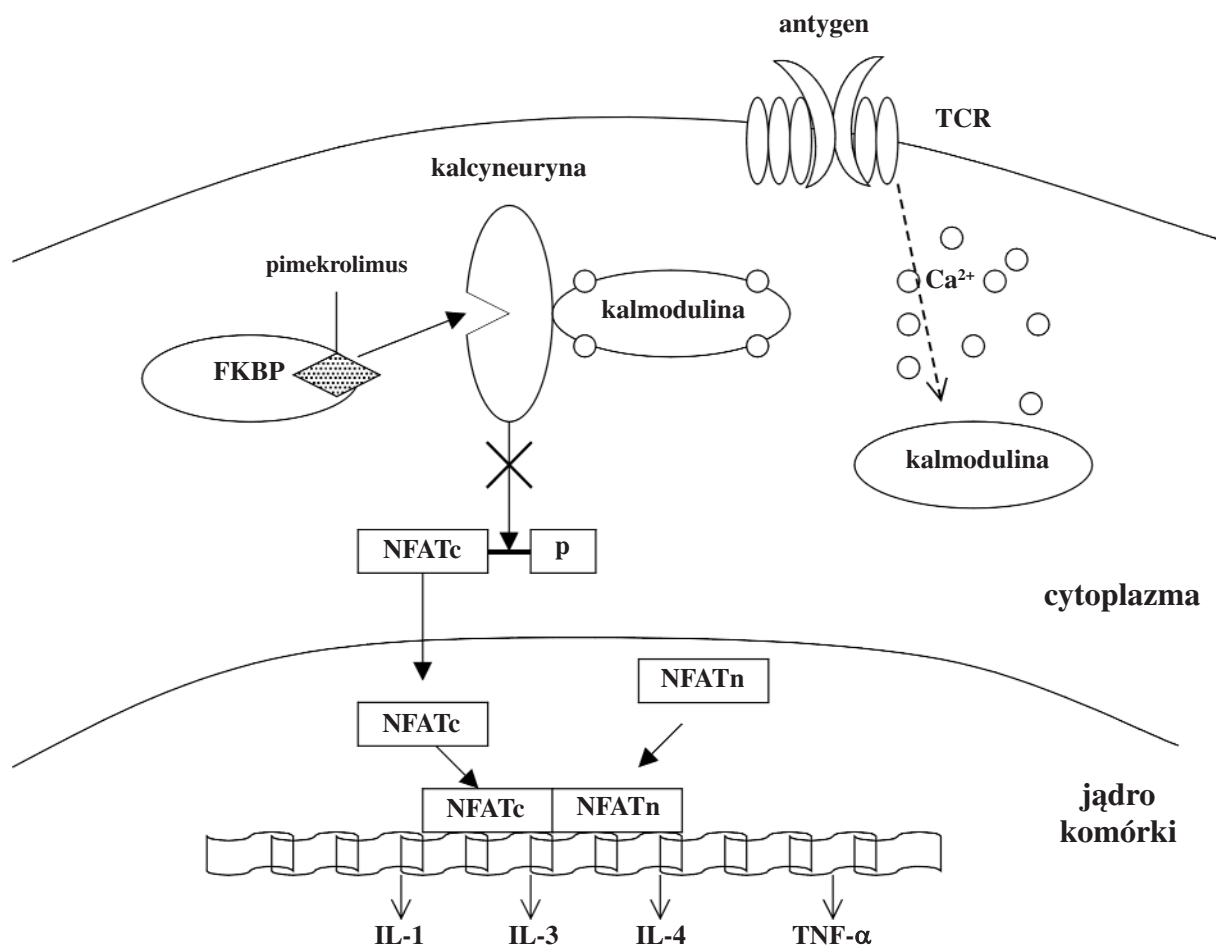
Działanie IK (ryc. 1.) polega na łączeniu się z białkami cytozolowymi (cyklofilina w przypadku CsA oraz makrofilina-12 w przypadku takrolimusu i pimekrolimusu). Kompleks taki blokuje kalcyneurynę – fosfatazę serynowo-tyreoninową. Podczas reakcji antygen – przeciwciało dochodzi do wzrostu stężenia wolnego wapnia w komórce, który po związaniu z kalmoduliną aktywuje kalcyneurynę. Prowadzi to do defosforylacji cytoplazmatycznej podjednostki białka regulatorowego NFATc i jego przemieszczenia się do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do połączenia się z jednostką jądrową NFATn. Tak powstały kompleks prowadzi do ekspresji genów dla cytokin prozapalnych; IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF. Kompleks lek – immunofilina blokuje kalcyneurynę i zapobiega defosforylacji NFATc, co uniemożliwia jego przeniknięcie do jądra komórkowego. W związku z tym nie dochodzi do transkrypcji mRNA dla wymienionych wyżej cytokin prozapalnych zarówno w zakresie Th1, jak i Th2. Miejscowo stosowane inhibitory kalcyneuryny powodują również blokadę degranulacji mastocytów oraz ograniczają ekspresję genów zaangażowanych w produkcję leukotrienów. Takrolimus ponadto działa również hamująco na czynność komórek Langerhansa, którego to działania nie ma pimekrolimus. Nie wpływa on również na uwalnianie cytokin prozapalnych z monocytów, fibroblastów i keratynocytów. Działając wybiórczo na limfocyty i komórki tuczne, pimekrolimus nie powoduje powstawania zaników skórnych i poszerzenia naczyń krwionośnych skóry [3–5].

Cel pracy

Celem badania była ocena kliniczna szybkości działania przeciwwzapalnego pimekrolimusu, objawiającego się znaczącym ustąpieniem objawów fizykalnych, jak i złagodzeniem świądu i zmniejszeniem zaburzeń.

Materiał i metody

Badaniem objęto 40 dzieci i młodzież w wieku od 13. mies. życia do 16. roku życia, chorych na AZS o stopniu ciężkości od łagodnego do umiarkowanego, leczonych



Ryc. 1. Mechanizm działania inhibitorów kalcineuryny.

TCR – receptor limfocyta T, FKBP – immunofilina wiążąca pimekrolimus, NFATc – składowa cytoplazmatyczna czynnika transkrypcyjnego, NFATn – składowa jądrowa czynnika transkrypcyjnego, IL-1, IL-3, IL-4 – interleukiny, TNF- α – czynnik martwicy nowotworów

w Klinice Alergologii i Pneumonologii oraz w Poradni Przyklinicznej IGIChP ZP w Rabce Zdroju. Rozpoznanie AZS stawiane było zgodnie z kryteriami Hanifina i Rajki. Badanie prowadzono przez 6 tyg., obejmowało ono 5 wizyt kontrolnych:

- I wizyta – dzień 1. – włączenie do badania,
- II wizyta – 4. dzień – ocena skuteczności leczenia po 3 dniach stosowania leku,
- III wizyta – 8. dzień – ocena skuteczności leczenia po 7 dniach stosowania leku,
- IV wizyta – 22. dzień stosowania leczenia w połowie badania,
- V wizyta – 43. dzień – ocena skuteczności leczenia po 6 tyg. stosowania leku.

Warunkiem włączenia do badania było również odstąpienie na 3 dni stosowanych wcześniej miejscowych GKS i miejscowych leków immunomodulujących oraz na 1 tydzień GKS stosowanych ogólnie. Lek stosowano 2 razy dziennie w miejscach występowania zmian skórnych. W trakcie badania utrzymano leczenie pielęgnacyjne preparatami nawilżającymi oraz dietę wymaganą u poszczególnych chorych. Zarówno przed badaniem, jak i w trakcie jego trwania dzieci nie otrzymywały leków przeciwhistaminowych.

W trakcie każdej wizyty oceniano stopień rozległości i nasilenia zmian skórnych wg skali EASI (*Eczema Area and Severity Index*), występowanie świądu i zaburzeń snu (ocena pacjenta lub rodziców w skali od 1–10) oraz wykonywano dokumentację fotograficzną. W trakcie każdej wizyty odnotowywano również zgłaszane przez chorego

występowanie niepożądanych objawów ubocznych.

Dla wskaźnika EASI, stopnia nasilenia świądu i stopnia nasilenia zaburzeń snu obliczano wartości średnie wraz z 95% przedziałem ufności. Różnice pomiędzy wartościami średnimi oceniano jednostronnym testem T-studenta.

Wyniki

Badaniem objęto 40 dzieci chorych na AZS o stopniu ciężkości od łagodnego do umiarkowanego, leczonych w Klinice Alergologii i Pneumonologii oraz w Poradni Przyklinicznej IGiChP ZP w Rabce Zdroju. W grupie tej znajdowało się 18 chłopców i 22 dziewczęta. Średni wiek dzieci objętych badaniem wynosił 5,2 roku. Najmłodsze dziecko w chwili włączenia do badania miało 16 mies., najstarsze – 15 lat. Nie wszystkie dzieci, które rozpoczęły badanie, uczestniczyły w nim do końca. Po włączeniu do badania na wizytę 2. i 3. zgłosiły się wszystkie dzieci biorące udział w badaniu. Na wizytę 4. nie zgłosiło się 2 dzieci, a na wizytę 5. dalszych 5 pa-

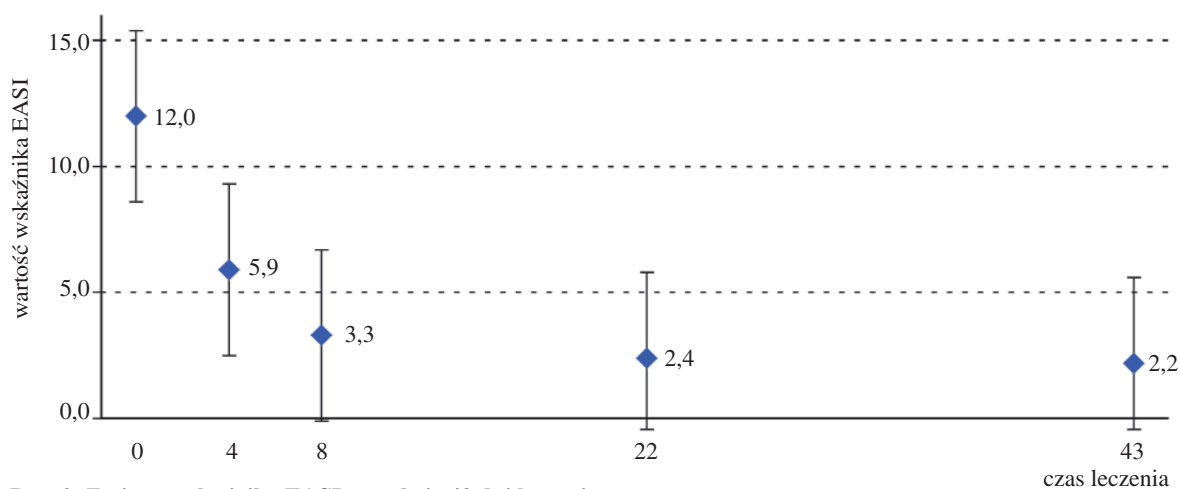
cientów. Badanie przed terminem przerwano u 3 dzieci; 2 z powodu dołączenia się infekcji skórnych, które wykluczyły dalsze stosowanie leku, oraz 1 z powodu włączenia w trakcie trwania badania leków przeciwhistaminowych przez lekarza poz. Dzieci zostały wyłączone z badania w trakcie 4. wizyty. Tak więc z badanej 40-osobowej grupy dzieci badanie ukończyło 30 dzieci.

W dniu włączenia do badania średnia wartość wskaźnika EASI wynosiła 12,0 (95% przedział ufności 8,7–15,4). Po trzech dniach stosowania leczenia wartość wskaźnika EASI zmniejszyła się do 5,9 (95% przedział ufności 3,9–8,0) (ryc. 2.). Zmniejszenie średniego wskaźnika EASI po 3 dniach stosowania leku jest istotne statystycznie.

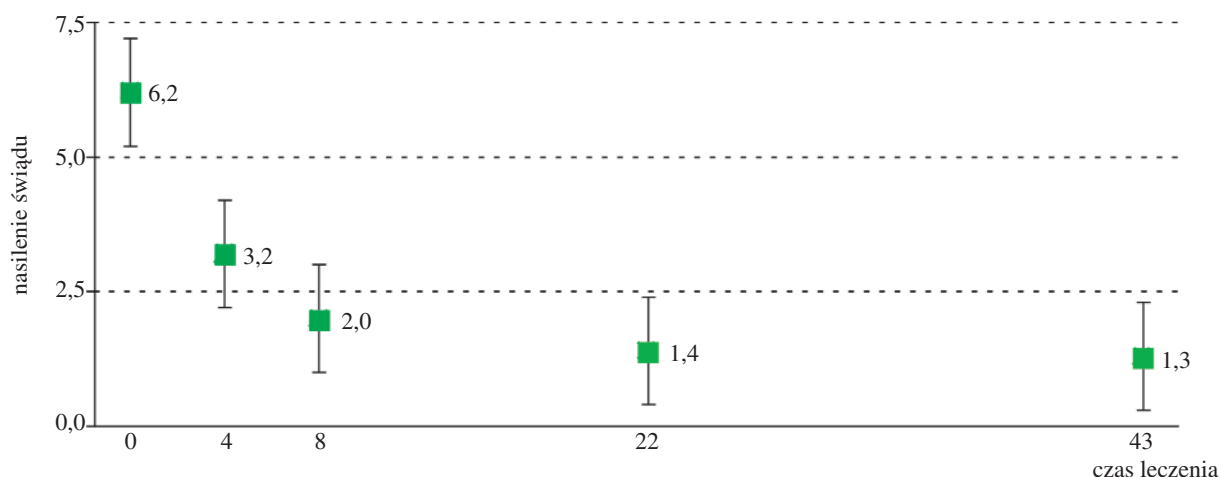
W 1. dniu badania nasilenie świądu w skali 0–10 oceniane przez rodziców lub chorych wynosiło średnio 6,2 (95% przedział ufności 5,2–7,2). Po 3 dniach stosowania leczenia stwierdzono zmniejszenie średniego stopnia nasilenia świądu do 3,2 (95% przedział ufności 2,3–4,2) (ryc. 3.).

Tab. 1. Stopień nasilenia zmian skórnych ocenianych w skali EASI oraz stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu w trakcie kolejnych wizyt

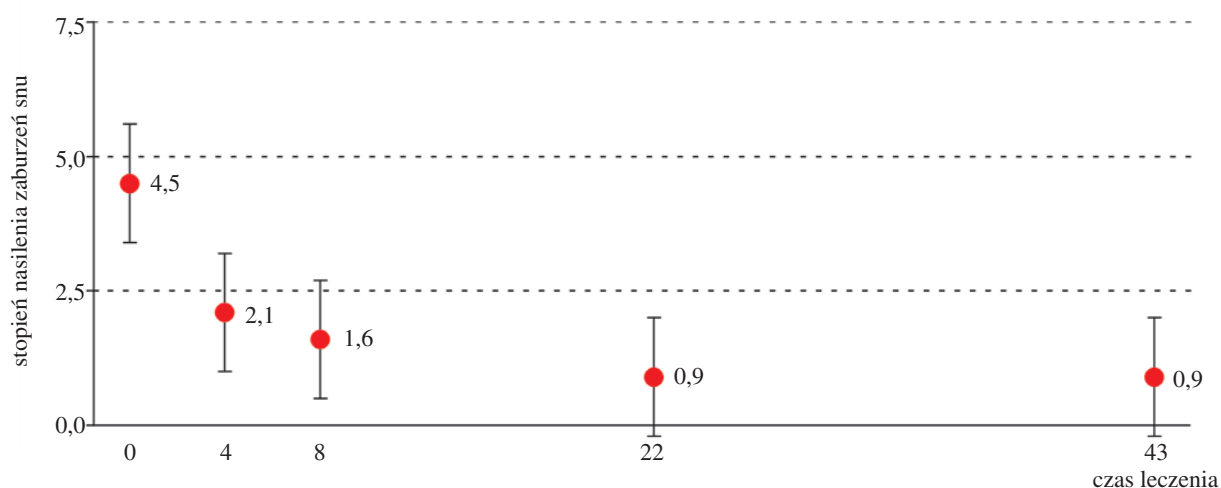
WIZYTA	I dzień 1.	II dzień 4.	III dzień 8.	IV dzień 22.	V dzień 43.
EASI	12,0	5,9	3,3	2,4	2,2
(95% przedział ufności)	(8,7–15,4)	(3,9–8,0)	(1,9–4,7)	(1,1–3,7)	(0,7–3,8)
świąd	6,2	3,2	2,0	1,4	1,3
(95% przedział ufności)	(5,2–7,2)	(2,3–4,2)	(1,1–2,9)	(0,7–2,1)	(0,3–2,2)
zaburzenia snu	4,5	2,1	1,6	0,9	0,9
(95% przedział ufności)	(3,3–5,6)	(1,1–3,1)	(0,7–2,5)	(0,3–1,5)	(0,1–1,7)



Ryc. 2. Zmiana wskaźnika EASI w trakcie 43 dni leczenia



Ryc. 3. Spadek nasilenia świądu w trakcie 43 dni leczenia



Ryc. 4. Spadek stopnia nasilenia zaburzeń snu w trakcie 43 dni leczenia

Obserwowano również zmniejszenie stopnia nasilenia zaburzeń snu, który w 1. dniu badania oceniany był na 4,5 (3,3–5,6), natomiast po 3 dniach leczenia już tylko na 2,1 (1,1–3,1) (ryc. 4). Zarówno zmniejszenie stopnia nasilenia świądu, jak i zaburzeń snu jest istotne statystycznie.

Wskaźnik EASI oceniany w trakcie 3. wizyty – po 7 dniach leczenia – wynosił średnio 3,3 (95% przedział ufności 1,9–4,7). Dalszemu zmniejszeniu uległy również wartości nasilenia świądu i zaburzeń snu i wynosiły one odpowiednio 2,0 (1,1–2,9) i 1,6 (0,7–2,5). W stosunku do wartości wstępnych z pierwszego dnia badania różnica jest istotna statystycznie, natomiast różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi po 3 i po 7 dniach stosowania leczenia nie są istotne statystycznie.

Po kolejnych 2 tyg. leczenia uzyskano dalszą popra-

wę stanu chorego – średnia wartość wskaźnika EASI zmniejszyła się do wartości 2,4 (1,1–3,7), a stopień nasilenia świądu oceniany był średnio na 1,4 (0,7–2,1), występowanie zaburzeń snu na 0,9 (0,3–1,5). Tak jak poprzednio, w stosunku do wartości wstępnych z 1. dnia badania różnica jest istotna statystycznie, natomiast różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi po 7 dniach i po 21 dniach stosowania leczenia nie są istotne statystycznie.

Po zakończonym badaniu – 6. tydz. leczenia – średnia wartość wskaźnika EASI wynosiła 2,2 (0,7–3,8), stopień nasilenia świądu oceniany był średnio na 1,3 (0,3–2,2), a zaburzeń snu na 0,9 (0,1–1,7). Również w tym zakresie, w stosunku do wartości wstępnych z 1. dnia badania, różnica jest istotna statystycznie, natomiast różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi w czasie ostatniej wizyty po 21 dniach i po 42 dniach stosowania

leczenia nie są istotne statystycznie. Uzyskane wyniki przedstawiono graficznie na ryc. 2.–4.

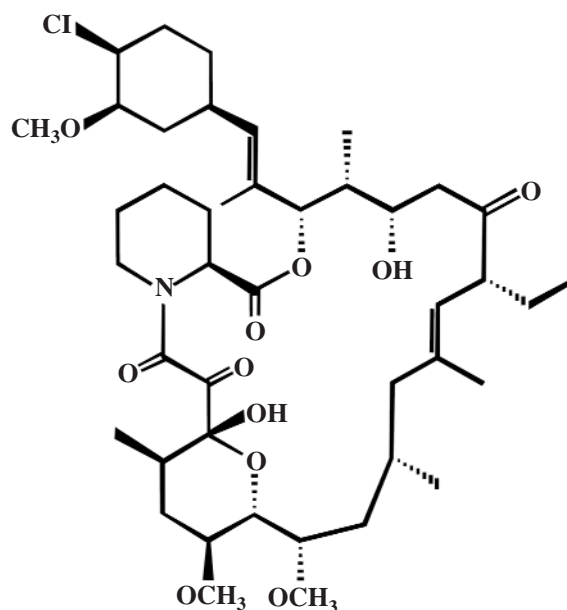
Omówienie wyników

Pimekrolimus – macrolactam ascomycyny jest produktem bakterii *Streptomyces hygroscopicus*, posiadającym właściwości immunosupresyjne. Został on wyodrębniony po raz pierwszy prawie 40 lat temu i początkowo badany był pod kątem działania przeciwgrzybicznego. Właściwości immunomodulujące macrolactamu ascomycyny poznano dopiero ok. 16 lat po jego wyizolowaniu. Budowa cząsteczki leku różni się od budowy cząsteczki takrolimusu dwoma podstawnikami: metylowym w miejscu etylowego i chlorowym w miejscu hydroksylowego (ryc. 5.). Charakteryzuje się on dobrą penetracją do skóry, ale słabszym przenikaniem przez skórę i nie wywiera działania układowego, niezależnie od czasu trwania kuracji i wieku leczonego chorego. Działając wybiórczo na limfocyty i komórki tuczne, pimekrolimus nie powoduje powstawania zaników skórnych i rozszerzenia naczyń krwionośnych skóry. Stosowany miejscowo w postaci 0,1% kremu posiada aktywność przeciwzapalną porównywaną z 0,05% propionianem klobetazolu i propionianem flutikazonu [3, 5, 6].

Pierwsze badanie nad zastosowaniem pimekrolimusu w leczeniu chorych na AZS przeprowadzone zostało przez Van Leenta i wsp. w 1998 r., w małej grupie 34 chorych [7]. Wykazało ono, że w grupie chorych, u których stosowano lek 2 razy dziennie, uzyskano znaczącą poprawę kliniczną w porównaniu z grupą chorych, u których stosowano samo podłoże.

Kolejne badania dotyczyły zarówno doboru dawki leku, jak i bezpieczeństwa jego stosowania. Badanie prowadzone przez Lugera i wsp. [8] w grupie 260 chorych wykazało, że skuteczność stosowanego miejscowo pimekrolimusu zależy od dawki leku. Najlepsze wyniki uzyskano, stosując lek w 1% stężeniu, nie zaobserwowano dla tego stężenia częstszego występowania miejscowych objawów ubocznych niż przy stosowaniu niższych stężeń leku. Harper i wsp. [9] przeprowadzili badanie dotyczące oceny ryzyka systemowego działania 1% pimekrolimusu stosowanego u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia na dużą powierzchnię ciała, wykazując bardzo dobry profil bezpieczeństwa tego leku. W badaniu tym uczestniczyło 10 dzieci, u których zmiany skórne obejmowały do 69% powierzchni ciała. U dzieci tych w trakcie i po 3-tygodniowym stosowaniu 1% kremu stwierdzono stałe niskie stężenie pimekrolimusu w surowicy krwi, nawet u tych z bardzo rozległymi zmianami skórnymi.

Następnym problemem, którego dotyczyły badania, był okres bezpiecznego stosowania leku i szybkość jego działania. Badania prowadzone przez różne ośrodki, m.in. przez Wahna i wsp. [10], Kapp i wsp. [11], Meurera i wsp. [12] oraz ostatnio opublikowana praca Papp



Ryc. 5. Makrolactam ascomycyny – budowa cząsteczki

i wsp. [13], wykazały, że stosowanie 1% kremu pimekrolimusu przez długi czas jest dobrze tolerowane przez chorych i nie obserwuje się występowania istotnych działań niepożądanych w porównaniu z grupą leczoną metodami konwencjonalnymi. Co więcej, wyniki potwierdziły skuteczność stosowania 1% kremu pimekrolimusu w zapobieganiu rozwojowi zaostrzeń – w grupach dzieci, w których stosowano lek aktywny, konieczność stosowania GKS była znacząco mniejsza niż w grupach, w których stosowano podłoże lekowe. W badaniach zwrócono również uwagę na to, że w grupach, w których stosowano 1% krem pimekrolimusu, w miarę upływu czasu zmniejszała się zarówno całkowita zajęta powierzchnia ciała, jak i częstość stosowania leku.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach dotyczących szybkości działania leku wykazywano znaczącą jego skuteczność widoczną już po 7 dniach stosowania. Poprawa dotyczyła zarówno stopnia nasilenia zmian skórnych ocenianych w skali EASI, jaki i nasilenia świądu. Działanie to wykazano w wieloośrodkowym badaniu Eichenfielda i wsp. [14], które obejmowało 403 dzieci w wieku od 1. do 17. roku życia. W badaniu tym po 7 dniach stosowania leku obserwowano znaczące zmniejszenie wskaźnika EASI oraz nasilenia świądu u dzieci w grupie stosującej pimekrolimus. Poprawa ta obserwowana była zarówno w stosunku do pierwszego dnia badania, jak i w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała placebo. Również badania prowadzone przez Ho i wsp. [15] wykazały szybkie działanie 1% kremu pimekrolimusu. Badanie to objęło 186 dzieci w wieku od 3 do 23 mies. i obejmowało II fazę. W I fazie, prowadzonej



Fot. 1a. Chłopiec 2-letni, AZS od 3. mies. życia, wizyta I – EASI – 9,4



Fot. 1b. Chłopiec 2-letni, AZS od 3. mies. życia, wizyta II – EASI – 4,2



Fot. 2a. Chłopiec 4,5-letni, AZS od 3. mies. życia, wizyta I – EASI – 46



Fot. 2b. Chłopiec 4,5-letni, AZS od 3. mies. życia, wizyta II – EASI – 13,8

w warunkach podwójnie ślepej próby i trwającej 6 tyg., dzieci zostały losowo przydzielone do dwóch grup otrzymujących odpowiednio 1% krem pimekrolimus lub podłoże lekowe. W II fazie, prowadzonej przez 20 tyg., wszystkie dzieci otrzymywały 1% krem pimekrolimus. Klinicznie i statystycznie znaczące różnice w poprawie stanu klinicznego chorych w dwóch grupach obserwowano już w 8. dniu badania. Dotyczyły one zarówno poprawy wskaźnika EASI, jak i zmniejszenia nasilenia świądu.

Ostatnio opublikowane zostały również wyniki badania prowadzonego przez Kaufmana i wsp. [16] w grupie 196 niemowląt w wieku od 3 do 23 mies. Wykazały one

znaczącą skuteczność stosowanego miejscowo pimekrolimusu już po 3 dniach leczenia. Skuteczność ta dotyczyła zmniejszenia stopnia nasilenia zmian skórnych (znaczące zmniejszenie wskaźnika EASI) oraz zmniejszenia zaburzeń snu. Natomiast znaczące zmniejszenie nasilenia świądu obserwowano już po 2 dniach stosowania leczenia pimekrolimusem.

Wyniki uzyskane w prowadzonym przez nas badaniu również wykazały znaczącą skuteczność leku, obserwowaną już po 3 dniach stosowania leczenia. Skuteczność ta dotyczyła zmniejszenia stopnia nasilenia zmian skórnych (EASI 12,0 w 1. dniu badania i 5,9



Fot. 3a. Dziewczynka 4,5-letnia, AZS od 6. mies. życia, wizyta I – EASI – 32,8



Fot. 3b. Dziewczynka 4,5-letnia, AZS od 6. mies. życia, wizyta II – EASI – 15,1

w 4. dniu badania) oraz zmniejszenia nasilenia świądu (odpowiednio 6,2 i 3,2) i zaburzeń snu (4,5 i 2,1). Różnice w wynikach uzyskiwanych przy kolejnych wizytach nie były już istotne statystycznie, co sugeruje, że w ciągu pierwszych 3 dni stosowania leku uzyskuje się najszybsze, czasami wręcz spektakularne efekty. W kolejnych dniach stosowania leku uzyskuje się już wolniejszą poprawę i podtrzymywanie efektów leczenia.

Wnioski

1. Pimekrolimus 1% krem okazał się wysoce skuteczny w łagodzeniu dolegliwości u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry już po 3 dniach stosowania leku. Objawia się to zarówno znamienym statystycznie zmniejszeniem stopnia nasilenia klinicznych, jak i zmniejszeniem nasilenia świądu oraz zaburzenia snu.
2. Najszybsze działanie leku obserwowano w ciągu pierwszych 3 dni jego stosowania. W trakcie kolejnych wizyt różnice w zakresie nasilenia objawów klinicznych (EASI), jak i nasilenia świądu oraz zaburzeń snu nie były istotne statystycznie.

Piśmiennictwo

1. Szepietowski J: Atopowe zapalenie skóry: aspekty terapeutyczne. *Standardy Medyczne* 2003, 12 (50): 1437-1442.
2. Wojas-Pelc A, Setkiewicz M, Bogdaszewska-Czbanowska J: Kortykosteroidy w miejscowej terapii chorób skóry – korzyści i efekty uboczne. *Przegląd Lekarski* 2002, 59, 3: 170-174.
3. Czarnecka-Operacz M, Silny W: Nowe leki w miejscowej terapii atopowego zapalenia skóry. *Pol Merk Lek* 2003, XIV, 84: 682-684.

4. Santorski G, Sułowicz W, Pączek L: Nowe leki immunosupresyjne: leki immunomodulujące do stosowania zewnętrznego. *Przegląd Lekarski* 2002, 59, 11: 907-911.
5. Bernard LA, Bergman JN, Eichenfield LF. Pimecrolimus 1% Cream (Elidel (r)). *Skin Therapy* 2002, 7 (4).
6. Griffiths CEM: Ascomycin: an advance in the management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001, 144: 679-681.
7. Van Leent EJM, Graeber M, et al.: Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998, 134: 805-809.
8. Luger T, Van Leent EJM, Graeber M, et al.: SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001, 144: 788-794.
9. Harper J, Green A, Scott G, et al.: First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001, 144: 781-787.
10. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al.: Efficacy and safety of pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children. *Pediatrics* 2002, 110 (1).
11. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al.: Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110, 2: 277-284.
12. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, et al.: Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Adults: A Six-Month Study. *Dermatology* 2002, 205: 271-277.
13. Papp K, Staab D, Harper J et al.: Effect of pimecrolimus cream 1% on the long term course of pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2003.
14. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al.: Safety and efficacy of (ASM981) cream 1% pimecrolimus in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 4: 495-504.
15. Ho VC, Gupta E, Kaufman R, et al.: Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatrics* 2003; Feb: 155-162.
16. Kaufman R, Fölster-Holst R, Hoeger P, et al.: Pimecrolimus 1% cream shows within 3 days of treatment a significant improvement in atopic dermatitis in infants aged 3-23 months. 2003 Po. no. 49. EAACI Paryż 2003.