

Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem pimekrolimus (1% krem) u chorych na atopowe zapalenie skóry – doświadczenia polskie

Evaluation of clinical efficacy and safety of Pimecrolimus (cream 1%) in the treatment of patients with atopic dermatitis – polish experience

WOJCIECH SILNY¹, LIGIA BRZEZIŃSKA-WCISŁO², GRAŻYNA CHODOROWSKA³,
MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ¹, MONIKA KAPIŃSKA-MROWIECKA⁴,
WALDEMAR PLACEK⁵, DANUTA ROSIŃSKA⁶, JADWIGA ROSZKIEWICZ⁷

¹Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu,

²Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie

⁴Szpital Specjalistyczny im. S. Żeromskiego w Krakowie

⁵Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy

⁶Szpital Dermatologiczny św. Łazarza w Warszawie

⁷Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and relapsing inflammatory skin disease. Strong need for safe and effective anti-inflammatory agents in the treatment of AD patients resulted in invention of a new group of therapeutics — calcineurine inhibitors.

The aim of the study was to evaluate efficacy and safety of Pimecrolimus (cream 1%) in the short term treatment of AD patients.

We investigated 76 children aged from 6 to 10 years presenting mild or moderate type of the disease. Patients were clinically evaluated according to IGA (Investigator Global Assessment) index before treatment and after 15 and 29 days of therapy. We also evaluated skin pruritus in the scale of 0 to 3 points.

At the starting point of the trial most patients presented mild (48.7%) or moderate (47.4%) skin inflammation. After

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest schorzeniem o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, w którym potrzeba zastosowania skutecznych i bezpiecznych preparatów hamujących stan zapalny skóry doprowadziła do wyodrębnienia nowej grupy leków, a mianowicie inhibitorów kalcyneuryny.

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa krótkoczasowego stosowania preparatu pimekrolimus 1% krem w leczeniu pacjentów chorych na AZS w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej.

Badaniami objęto 76 dzieci w wieku od 6 do 10 lat, z historią AZS o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu. Każdy z pacjentów został poddany ocenie klinicznej przy zastosowaniu tzw. wskaźnika IGA (Investigator Global Assessment) przed leczeniem oraz w 15. i 29. dniu stosowanej terapii. Ocenie poddano także świąd skóry w skali od 0 do 3 pkt.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Wojciech Silny, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

4 weeks of treatment majority of patients were nearly asymptomatic (52.8%) or clear of skin lesions (27.8%). Differences of clinical evaluations were statistically significant ($p < 0.001$). Before treatment skin pruritus was evaluated as moderate in 56.6% of cases and after 4 weeks of therapy most patients reported mild intensity of itching sensation (47.2%). The difference was statistically significant ($p < 0.001$).

We were able to present that pimecrolimus is an effective topical anti-inflammatory agent which reduces skin pruritus in the treatment of AD patients.

Key words: atopic dermatitis, calcineurin inhibitors, pimecrolimus.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest schorzeniem o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, którego jednym z podstawowych objawów klinicznych jest uporczywy świąd oraz zapalne zmiany skórne o morfologii wyprysku. Zmiany skórne mogą mieć charakter ostrego, podostrego lub przewlekłego stanu zapalnego, którego odróżnienie pod względem klinicznym od typowego wyprysku jest bardzo trudne, a czasami wręcz niemożliwe. AZS ma przebieg uporczywy i uciążliwy, wyraźnie obniża komfort życia, a w skrajnych przypadkach może prowadzić do kalectwa. Schorzenie to rozpoczyna się zwykle już we wczesnym dzieciństwie, a wystąpienie objawów klinicznych uzależnione jest od wielu czynników zarówno genetycznych, jak i niegenetycznych, czyli środowiskowych, które współdziałając ze sobą, są odpowiedzialne za rozwój i przebieg objawów chorobowych. W ostatnich kilkudziesięciu latach obserwuje się znaczny wzrost częstości występowania schorzeń z kręgu atopii, w tym AZS [1]. Podczas gdy częstość występowania AZS wśród dzieci urodzonych przed 1960 r. oceniano na 1,4–3% ogólnej populacji, dla dzieci urodzonych po 1970 r. wskaźnik ten wzrósł już do wartości pomiędzy 8,9–20,4% [2].

Podstawową rolę w patogenezie zmian w AZS odgrywają immunoglobulina E (IgE), komórki Langerhansa oraz limfocyty T posiadające, w zależności od charakteru wydzielanego profilu cytokinowego, właściwości regulowania humoralnego lub komórkowego typu odpowiedzi ustroju wobec poszczególnych antygenów. U chorych na AZS receptory o wysokim powinowactwie dla IgE (FcεRI) znajdują się zarówno na komórkach tucznych, bazoofilach, jak i komórkach Langerhansa [3, 4]. Te ostatnie odgrywają podstawową rolę w reakcji

W dniu rozpoczęcia badania większość pacjentów prezentowała łagodne (48,7%) oraz umiarkowane (47,4%) nasilenie dolegliwości zapalnych. Po 4 tyg. leczenia przewagę stanowili pacjenci w stanie prawie bezobjawowym (52,8%) lub całkowicie bezobjawowym (27,8%). Różnice te były statystycznie istotne ($p < 0,001$). W ocenie ustępowania świądu skóry przed leczeniem dominowała grupa pacjentów z dolegliwościami o nasileniu umiarkowanym (56,6%), natomiast po 4 tyg. leczenia przewagę stanowili chorzy ze świądem o nasileniu łagodnym (47,2%). Także te różnice wykazywały cechy statystycznej istotności ($p < 0,001$).

Przeprowadzone badania wykazały, że pimecrolimus jest skutecznym miejscowym lekiem o silnym działaniu przeciwzapalnym oraz znacznie obniżającym świąd skóry w leczeniu pacjentów chorych na AZS.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, inhibitory kalcyneuryny, pimecrolimus.

(PDia 2005; XXII, 1: 1–9)

alergiczej zachodzącej w AZS, stanowiąc ogniwo łączące pomiędzy immunoglobuliną E a limfocytom T. Prezentacja antygeny limfocytom pomocniczym Th₀, które mają na swojej powierzchni marker CD₄, odbywa się przez komórkę Langerhansa połączoną z antygenowo swoistą IgE (asIgE), związaną fragmentami Fab z alergenem. Swoiście pobudzony limfocyt Th₀ przy współdziałaniu IL-1 różnicuje się w kierunku limfocytów Th₁ lub Th₂, posiadających odmienny charakter wydzielanego profilu cytokinowego [5].

Charakterystycznym zjawiskiem dla AZS jest zaburzenie równowagi pomiędzy limfocytami Th₁ i Th₂ [6–8]. W początkowym okresie odpowiedzi immunologicznej stwierdza się przewagę limfocytów Th₂ wydzielających IL-4, 5, 6, 10 i 13. Okres ten nazywany jest wczesną fazą odpowiedzi immunologicznej IgE-zależnej. Interleukiny 4 i 13 pojawiające się w dużych ilościach stymulują limfocyty B do produkcji IgE. W fazie przewlekłej (tzw. późnej fazie IgE-zależnej) zaznacza się przewaga limfocytów Th₁ oraz produkcji IL-2 i IFN-γ, odpowiedzialnych za przewlekłe zmiany zapalne typu wyprysku [4–13].

W dotychczasowym leczeniu AZS jedną z podstawowych grup leków stosowanych zewnętrznie w celu opanowania stanu zapalnego skóry były miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe. Ich działanie nierzadko obarczone było powstawaniem niepożądanych objawów ubocznych, jak np. zaniki skóry, teleangiektazje, odbarwienia lub przebarwienia skóry, trądzik posteroideowy, nadmierne owłosienie czy rozstępy skórne. Potrzeba zastosowania preparatów wykazujących porównywalną w stosunku do glikokortykosteroidów siłę hamowania reakcji zapalnej, ale pozbawioną ich działań niepożądanych, doprowadziła do wyodrębnienia nowej grupy le-

ków działających przeciwzapalnie, a mianowicie inhibitorów kalcyneuryny (INK). Do tej grupy preparatów należą cyklosporyna A, takrolimus i pimekrolimus.

W wyniku reakcji antygen–przeciwciało zachodzącej w zmienionej chorobowo skórze obserwuje się wzrost poziomu wolnego wapnia w komórce, który wiążąc się z kalmoduliną, aktywuje enzym kalcyneurynę, wykazującą kluczowe znaczenie w stymulacji syntezy cytokin prozapalnych. Działanie INK polega na łączeniu się z białkami cytozolowymi – immunofilinami (makrofiliną). Tak utworzone kompleksy hamują aktywność kalcyneuryny, co powoduje blokadę defosforylacji podjednostki cytoplazmatycznej jądrowego czynnika aktywacji pobudzonych limfocytów T (NFATc – *nuclear factor of activated T-cells*), w efekcie uniemożliwiając jego przeniknięcie do jądra komórkowego i połączenie się z podjednostką jądrową (NFATn). W związku z tym nie dochodzi do transkrypcji mRNA dla szeregu cytokin prozapalnych, charakterystycznych dla ostrej i przewlekłej fazy wyprysku IgE-zależnego [14–16].

W grupie tak działających leków znajduje się już wcześniej wspomniany pimekrolimus, czyli 32-epi-chloro-32-dezoksyaskomycyna, uzyskiwana z bakterii z rodzaju *Streptomyces hygroscopicus* [17]. Cechuje się on dużą lipofilnością, co powoduje powolne przechodzenie przez warstwę rogową naskórka sprawiając, że jego działanie ogranicza się głównie do skóry [18]. Wykazuje on także zdolność blokowania degranulacji mastocytów oraz ograniczania ekspresji genów zaangażowanych w syntezę leukotrienów, natomiast nie wpływa na hamowanie komórek Langerhansa [14]. Wybiórcze oddziaływanie pimekrolimusu na limfocyty i komórki tuczne nie powoduje powstawania zaników skórnych oraz teleangiektazji [14, 19]. Biorąc pod uwagę mechanizm i efekt działania pimekrolimusu, należy się spodziewać bardzo znaczącej jego skuteczności w odniesieniu do hamowania stanu zapalnego skóry.

Cel pracy

Celem pracy była kliniczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa krótkiego stosowania preparatu pimekrolimus 1% krem w leczeniu chorych na AZS w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w Polsce.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto dzieci w wieku od 6 do 10 lat chore na AZS o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu. Rozpoznanie AZS postawiono na podstawie kryteriów Hanifina i Rajki [20]. Do badań zakwalifikowano 76 dzieci (30 chłopców i 46 dziewcząt), leczonych w 7 ośrodkach dermatologicznych w kraju. W każdym przypadku uzyskano zgodę rodziców lub prawnych opiekunów na przeprowadzenie badania.

Badanie trwało 4 tyg. i obejmowało 3 wizyty, a mianowicie w dniu rozpoczęcia leczenia oraz w 15. i 29. dniu terapii. Podczas każdej wizyty oceniano stan kliniczny pacjenta, dotyczący zarówno skóry całego ciała, jak i odnoszący się tylko do twarzy, świąd skóry oraz kliniczny efekt stosowanego leczenia w opinii rodziców, obserwowany w ciągu poprzedzających 7 dni. Do oceny stanu klinicznego posłużono się tzw. wskaźnikiem IGA (*Investigator Global Assessment*), w którym nasilenie stanu zapalnego skóry oceniano w następującej skali punktowej: 0 pkt – stan bezobjawowy, 1 pkt – stan prawie bezobjawowy, 2 pkt – stan łagodny, 3 pkt – stan umiarkowany, 4 pkt – stan ciężki i 5 pkt – stan bardzo ciężki (tab. 1.). W odniesieniu do oceny świądu skóry pacjent mógł otrzymać maksymalnie 3 pkt w przypadku bardzo nasilonych dolegliwości, 2 pkt przy umiarkowanym świądzie, 1 pkt przy świądzie o łagodnym nasileniu i 0 pkt w przypadku braku objawów podmiotowych. Natomiast w ocenie efektu zastosowanego leczenia w opinii rodziców przyjęto następującą skalę: 0 pkt – całkowite zahamowanie procesu zapalnego, 1 pkt – znaczne zahamowanie procesu zapalnego, 2 pkt – umiarkowane zahamowanie procesu

Tab. 1. Wskaźnik IGA (*Investigator's Global Assessment*)

Skala punktowa	Opis
0 – brak zmian	▶ stan bezobjawowy
1 – prawie brak zmian	▶ ledwo zaznaczony rumień i niewielki naciek zapalny
2 – łagodny	▶ niewielki rumień i obrzęk skóry ▶ pojedyncze grudki
3 – umiarkowany	▶ wyraźny rumień, obrzęk skóry ▶ dość liczne grudki
4 – ciężki	▶ znaczny obrzęk skóry z rumieniem ▶ liczne grudki obrzękowe, pojedyncze pęcherzyki
5 – bardzo ciężki	▶ nasilony rumień i obrzęk skóry ▶ nacieki grudkowe z pęcherzykami, krostami, nadżerkami i sączeniem

zapalnego i 3 pkt – brak efektu leczniczego. Warunkiem włączenia do badania było stwierdzenie w dniu rozpoczęcia leczenia łagodnego lub umiarkowanego stanu zapalnego skóry (skala IGA 2 lub 3) oraz wcześniejsze zaprzestanie stosowania innych aktywnych metod terapii AZS. Dopuszczalne były jedynie leki przeciwhistaminowe oraz preparaty natłuszczające i nawilżające, w zależności od nasilenia stanu zapalnego skóry. Badany lek stosowano 2 razy dziennie cienką warstwą w obrębie ognisk zmian skórnych. W trakcie każdej wizyty odnotowywano zgłaszane przez chorego występowanie ewentualnych niepożądanych objawów ubocznych prowadzonego leczenia.

Analiza statystyczna

Ponieważ nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym, zastosowano testy nieparametryczne. Dla porównania w czasie zastosowano dla $k \geq 3$ test ANOVA Friedmana z analizą kontrastów Dunna. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$. Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA v 6.0, pakietu Instat v 3.00 firmy GrafPad.

Wyniki

Z 76 dzieci zakwalifikowanych do badania leczenie ukończyło 72 chorych. U jednej osoby przerwano leczenie z powodu wystąpienia ospy wietrznej, a u drugiego dziecka z powodu hospitalizacji w związku z wcześniej planowanym zabiegiem operacyjnym (wada serca). Dwoje dzieci nie ukończyło badania z niewiadomych przyczyn – nie zgłosiło się do badań kontrolnych. W wyniku przeprowadzonego badania podmiotowego stwierdzono, że pojawienie się pierwszych objawów AZS przed ukończeniem 3. roku życia wystąpiło u 53 dzieci (69,8%), a u 16 chorych (21,1%) między 4. a 7. rokiem życia. Rodzinne występowania chorób alergicznych wykazano u 28 dzieci, co stanowi 36,8% ogółu badanych.

W dotychczasowym leczeniu w terapii ogólnej dominowały leki przeciwhistaminowe (48 dzieci – 63,1%), a w miejscowej preparaty glikokortykosteroidowe (53 dzieci – 79,1%) oraz środki natłuszczające i nawilżające (67 dzieci – 88,1%).

Ocena stanu zapalnego skóry całego ciała (IGA) w trakcie leczenia

W dniu rozpoczęcia leczenia większość pacjentów uczestniczących w badaniu prezentowała zarówno łagodne (37 osób – 48,7%) jak i umiarkowane (36 osób – 47,4%) nasilenie dolegliwości zapalnych na skórze. Dwoch chorych wykazywało stan prawie bezobjawowy (2,6%), a jedno dziecko stan ciężki (1,3%). Po 2 tyg. prowadzonego leczenia przewagę stanowiły osoby w stanie łagodnym (35 pacjentów – 47,9%) oraz w stanie prawie bezobjawowym (25 osób – 34,3%). U 7 dzieci zanotowano kliniczne całkowite ustąpienie stanu zapalnego na skórze (9,6%), a umiarkowane nasilenie dolegliwości prezentowało 6 osób (8,2%). Po 14 dniach leczenia żaden z pacjentów nie przedstawiał ciężkiego stanu zapalnego skóry. W odniesieniu do 4-tygodniowego cyklu leczenia znaczną przewagę, bo aż 52,8% – czyli 38 osób, stanowili chorzy w stanie prawie bezobjawowym, natomiast całkowitą remisję stanu zapalnego na skórze zanotowano u 20 dzieci, co stanowiło 27,8% ogółu badanych. 8 chorych (11,1%) wykazywało stan łagodny, a 6 osób (8,3%) umiarkowane nasilenie dolegliwości (tab. 2., ryc. 1.). Fot. 1. i 2. przedstawiają grzbiety rąk 9-letniego chłopca, na których widoczne są wyniki leczenia pimekrolimusem w kremie po 15 dniach aplikacji.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że stan zapalny skóry badanych pacjentów po 2 i po 4 tyg. leczenia poprawił się istotnie klinicznie w porównaniu ze stanem wyjściowym ($p < 0,001$). Różnicę statystycznie istotną zanotowano także w odniesieniu do poprawy stanu klinicznego pacjentów pomiędzy 15. a 29. dniem leczenia ($p < 0,05$).

Tab. 2. Ocena stanu zapalnego skóry całego ciała (IGA)

Skala punktowa	0. dzień		15. dzień		29. dzień	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	7	9,6	20	27,8
1	2	2,6	25	34,3	38	52,8
2	37	48,7	35	47,9	8	11,1
3	36	47,4	6	8,2	6	8,3
4	1	1,3	0	0,0	0	0,0
<i>analiza statystyczna:</i>	<i>IGA 0–15 – $p < 0,001$</i>				<i>test Friedmana z analizą</i>	
	<i>IGA 0–29 – $p < 0,001$</i>				<i>kontrastów Dunna</i>	
	<i>IGA 15–29 – $p < 0,05$</i>					



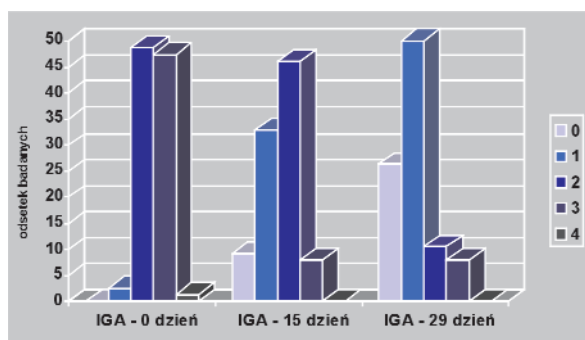
Fot. 1. Zdjęcia grzbietu rąk 9-letniego chłopca przed leczeniem preparatem pimekrolimus 1% krem



Fot. 2. Zdjęcia grzbietu rąk 9-letniego chłopca po 15 dniach aplikacji preparatu pimekrolimus 1% krem

Ocena stanu zapalnego skóry twarzy (IGA) w trakcie leczenia

Stan zapalny skóry, oceniany tylko na twarzy, przed rozpoczęciem leczenia u badanych dzieci wykazywał cechy łagodnego nasilenia u 25 pacjentów (32,9%), umiarkowanego u 21 osób (27,7%), a stan bezobjawowy lub prawie bezobjawowy prezentowało po 15 chorych w każdej grupie (odpowiednio po 19,7%). W 15. dniu leczenia zaznaczyła się wyraźna przewaga pacjentów w stanie prawie bezobjawowym (38 osób – 52,1%) i stanie całkowicie bezobjawowym (23 osoby – 31,5%). 7 dzieci wykazywało łagodne nasilenie stanu zapalnego na twarzy (9,6%), a 5 osób (6,8%) prezentowało stan umiarkowany. Po zakończeniu miesięcznego cyklu leczenia ponad połowa, bo aż 51 pacjentów (70,8%), w badaniu klinicznym prezentowała stan bezobjawowy na skórze twarzy, natomiast u 17 dzieci (23,6%) stan ten był prawie bezobjawowy. Trójka dzieci (4,2%) zakończyła leczenie na twarzy w stanie łagodnym, a jedno dziecko (1,4%) w stanie umiarkowanym. W trakcie ca-



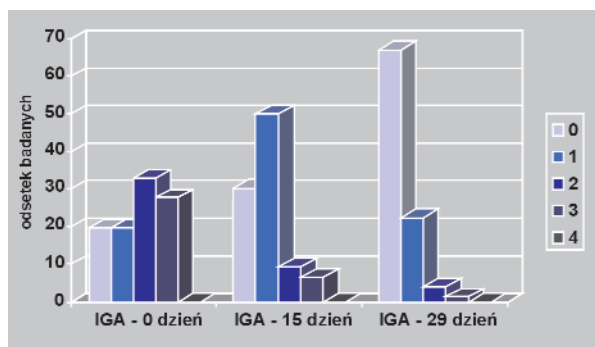
Ryc. 1. Ocena stanu zapalnego skóry całego ciała (IGA)

łego cyklu leczenia żadne dziecko nie prezentowało ciężkiego stanu zapalnego skóry twarzy (tab. 3, ryc. 2.).

Ustępowanie stanu zapalnego na twarzy u badanych dzieci wykazało cechy statystycznej istotności zarówno w porównaniu 15. i 29. dnia leczenia z dniem wyjściowym ($p < 0,001$), jak i pomiędzy 15. i 29. dniem leczenia ($p < 0,05$).

Tab. 3. Ocena stanu zapalnego skóry twarzy (IGA)

Skala punktowa	0. dzień		15. dzień		29. dzień	
	n	%	n	%	n	%
0	15	19,7	23	31,5	51	70,8
1	15	19,7	38	52,1	17	23,6
2	25	32,9	7	9,6	3	4,2
3	21	27,7	5	6,8	1	1,4
4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
analiza statystyczna:		IGA 0–15 – $p < 0,001$		test Friedmana z analizą		
		IGA 0–29 – $p < 0,001$		kontrastów Dunna		
		IGA 15–29 – $p < 0,05$				



Ryc. 2. Ocena stanu zapalnego skóry twarzy (IGA)

Ocena ustępowania świądu w trakcie leczenia

W dniu rozpoczęcia leczenia ponad połowa dzieci (56,6% – 43 osoby) skarżyła się na świąd o umiarkowanym nasileniu, natomiast u 27 chorych (35,5%) odnotowano świąd o nasileniu łagodnym. 5 pacjentów prezentowało bardzo nasilony świąd skóry (6,6%), a 1 dziecko

(1,3%) nie podawało żadnych objawów podmiotowych. Po 2 tyg. leczenia przewagę stanowili pacjenci wykazujący łagodne nasilenie świądu (46 osób – 63,0%), następnie chorzy ze świądem umiarkowanym (13 chorych – 17,8%) i brakiem świądu (12 osób – 16,4%). Tylko 2 pacjentów skarżyło się na bardzo nasilony świąd skóry (2,8%). Po zakończeniu leczenia dominowały dzieci ze świądem o łagodnym nasileniu (34 osoby – 47,2%) lub brakiem świądu (32 osoby – 44,4%). Na umiarkowane dolegliwości świądowe uskarżały się 4 osoby (5,6%), a na nasilony świąd skóry 2 osoby (2,8%) (tab. 4., ryc. 3.).

Analiza statystyczna wykazała, że zarówno po 15, jak i po 29 dniach leczenia udało się uzyskać znaczący efekt w ustępowaniu dolegliwości świądowych ($p < 0,001$) w porównaniu z początkiem badania. Różnicę statystycznie istotną odnośnie terapii przeciwświądowej uzyskano także w ocenie pomiędzy 15. a 29. dniem leczenia ($p < 0,05$).

Ocena efektu stosowanego leczenia w opinii rodziców

Ponad połowa rodziców, a mianowicie 48 osób (63,2%), dotychczasowe leczenie, stosowane w ciągu

Tab. 4. Ocena występowania świądu

Skala punktowa	0. dzień		15. dzień		29. dzień	
	n	%	n	%	n	%
0	1	1,3	12	16,4	32	44,4
1	27	35,5	46	63,0	34	47,2
2	43	56,6	13	17,8	4	5,6
3	5	6,6	2	2,8	2	2,8

analiza statystyczna:

IGA 0–15 – $p < 0,001$

test Friedmana z analizą

IGA 0–29 – $p < 0,001$

kontrastów Dunna

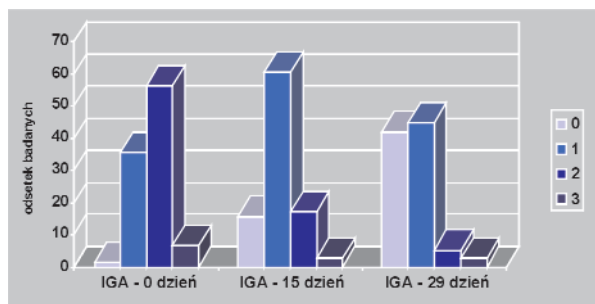
IGA 15–29 – $p < 0,05$

0 – świąd nieobecny

1 – świąd o łagodnym nasileniu

2 – świąd umiarkowany

3 – bardzo nasilony świąd



Ryc. 3. Ocena występowania świądu

ostatnich 7 dni przed włączeniem do badania, oceniała jako wykazujące umiarkowaną skuteczność terapeutyczną. 23 rodziców (30,3%) oceniało je jako znacznie hamujące proces zapalny, natomiast 5 osób (6,5%) jako pozbawione efektu terapeutycznego. Żaden z rodziców nie zanotował całkowitego opanowania procesu zapalnego. W 15. dniu badania efekt stosowanej terapii w ciągu poprzedzających 7 dni 51 osób (69,9%) oceniło jako znaczne zahamowanie procesu zapalnego, natomiast 16 rodziców (21,9%) jako umiarkowane. 6 osób (8,2%) zanotowało całkowite ustąpienie dolegliwości. Żadne

dziecko, w ocenie rodziców, po 14 dniach leczenia nie wykazywało braku efektu leczniczego. W 29. dniu leczenia, zgodnie z opinią rodziców, przewagę stanowili pacjenci, w przypadku których stosowane leczenie spowodowało znaczne zahamowanie (38 osób – 52,8%) lub całkowite zahamowanie procesu zapalnego (25 osób – 34,7%), natomiast 8 chorych (11,1%) prezentowało umiarkowany postęp leczenia, a 1 pacjent (1,4%) nie wykazywał efektu leczniczego (tab. 5., ryc. 4.).

Analiza opinii rodziców odnośnie efektu klinicznego stosowanego leczenia wykazała statystycznie istotną poprawę stanu klinicznego dzieci w porównaniu z okresem sprzed badania i 15. oraz 29. dniem leczenia ($p < 0,001$). Ocena pomiędzy 15. a 29. dniem terapii także w ocenie rodziców wykazała ustępowanie dolegliwości klinicznych, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna ($p > 0,05$).

U 10 dzieci (13,2%) w pierwszych 4 dniach aplikacji preparatu pimekrolimus pojawiło się działanie niepożądane w postaci nieznacznie nasilonego uczucia pieczenia skóry, które w następnych dniach ustąpiło. W jednym przypadku stwierdzono objawy ospy wietrznej, co spowodowało odstawienie pimekrolimusu i włączenie odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego.

na), *Streptomyces tsukubaensis* (takrolimus) oraz *Streptomyces hygroscopicus* (pimekrolimus), które nie posiadają kalcyneuryny, doprowadziły do poznania interesującego mechanizmu, pozwalającego przeżyć tym mikroorganizmom w środowisku oraz zapewnić podziały komórkowe i możliwości rozrostowe. Odbywa się to na drodze uwalniania przez te bakterie czynników hamujących aktywność kalcyneuryny innych mikroorganizmów w środowisku.

Pimekrolimus, należący do INK, ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące stał się jednym z nowych i bardzo obiecujących miejscowych leków, stosowanych w leczeniu chorych na AZS. Ponieważ jest to preparat stosunkowo nowy, przeprowadzono dotychczas znacznie mniej badań dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa miejscowego leczenia chorych na AZS, aniżeli w przypadku innych leków z grupy INK, np. takrolimusu. Wiadomo, że pimekrolimus charakteryzuje się działaniem porównywalnym z potencjałem 17-propionianu klobetazolu (maść 0,05%) [22], ale jest pozbawiony działań niepożądanych charakterystycznych dla preparatów glikokortykosteroidowych. Wykazano, że pimekrolimus zapobiega rozwojowi procesu zapalnego w obrębie naskórka i skóry właściwej

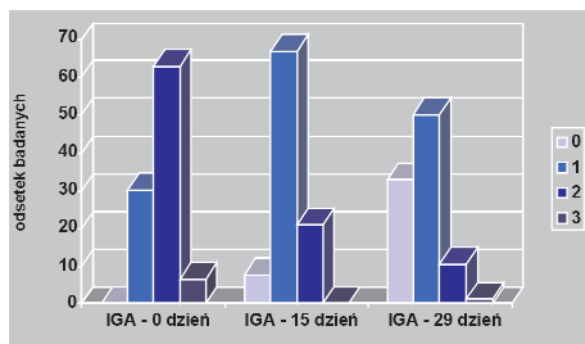
Tab. 5. Ocena efektu stosowanego leczenia w opinii rodziców

Skala punktowa	0. dzień		15. dzień		29. dzień		
	n	%	n	%	n	%	
0	0	0,0	6	8,2	25	34,7	
1	23	30,3	51	69,9	38	52,8	
2	48	63,2	16	21,9	8	11,1	
3	5	6,5	0	0,0	1	1,4	
analiza statystyczna:		IGA 0–15 – $p < 0,001$		IGA 0–29 – $p < 0,001$		test Friedmana z analizą kontrastów Dunna	
		IGA 15–29 – $p < 0,05$					

0 – całkowite zahamowanie procesu zapalnego
 1 – znaczne zahamowanie procesu zapalnego
 2 – umiarkowane zahamowanie procesu zapalnego
 3 – brak efektu leczniczego

Omówienie

Jak już wspomniano we wstępie, działanie przeciwzapalne INK polega na hamowaniu aktywności kalcyneuryny poprzez blokadę defosforylacji NFATc, co prowadzi do blokady produkcji cytokin prozapalnych [14–16] oraz wydzielania ich przez pobudzone limfocyty T. Początkowo skuteczność kliniczną INK wiązano z ich inhibitoryjnym wpływem na aktywność rotamazu. Dopiero badania Liu i wsp. [21] na początku lat 90. udowodniły prawdziwy mechanizm działania tych leków, czyli hamowanie kalcyneuryny. Obserwacje i badania nad takimi bakteriami, jak *Bauveria nivea* (cyklospory-



Ryc. 4. Ocena efektu stosowanego leczenia w opinii rodziców

i tylko w niewielkim stopniu przedostaje się do krążenia [23]. Działa wybiórczo na limfocyty T i komórki tuczne, nie wpływa na keratynocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna, komórki Langerhansa i nie powoduje zmian zanikowych w obrębie skóry [16, 24].

W 1998 r. Van Leent i wsp. przeprowadzili pierwsze uwiecznione powodzeniem badania, dotyczące oceny skuteczności pimekrolimusu w miejscowym leczeniu AZS [25]. Od tego czasu przeprowadzono szereg badań nad skutecznością pimekrolimusu w leczeniu AZS w badaniach krótko- [26, 27] i długoterminowych [28–30], dotyczących niemowląt, dzieci, młodzieży oraz ludzi dorosłych.

Zazwyczaj badania były wykonywane w warunkach podwójnie ślepej próby, na dużym materiale chorych, w wielu ośrodkach. Rejestrowano wpływ pimekrolimusu na stan zapalny skóry w AZS, nasilenie świądu i ewentualne występowanie objawów niepożądanych. Przeprowadzone badania wykazały, że pimekrolimus jest skutecznym miejscowym preparatem niesteroidowym o silnym działaniu przeciwzapalnym, eliminuje lub znacznie obniża świąd skóry. Wykazano, że może być stosowany w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych skóry i jest dobrze tolerowany na skórze twarzy, szyi oraz w fałdach skórnych. Z działań niepożądanych najczęściej podawano uczucie pieczenia skóry po aplikacji kremu oraz obserwowano wystąpienie rumienia skóry. Dolegliwości te utrzymywały się krótko, przez 3–4 dni i ustępowały samoistnie. W trakcie badań stwierdzono w niewielkim odsetku infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe, które nie różniły się jakościowo i ilościowo od typowych zakażeń, spotykanych u chorych na AZS leczonych innymi metodami. Jak dotychczas nie zaobserwowano objawów nadwrażliwości, fototoksyczności oraz właściwości fotouczulających pimekrolimusu.

Przeprowadzone w Polsce w 7 ośrodkach badania nad skutecznością pimekrolimusu w leczeniu dzieci w wieku 6–10 lat chorych na AZS wykazały, że lek ten wykazuje miejscowe działanie przeciwzapalne, zapobiega zaostrzeniom choroby i zmniejsza świąd skóry. Jak wynika z tab. 2. i ryc. 1., w naszym badaniu stan zapalny skóry dzieci chorych na AZS, mierzony wskaźnikiem IGA, uległ znacznej poprawie po 15 dniach leczenia, a po 4 tyg. monoterapii pimekrolimusem uzyskano stan prawie bezobjawowy lub całkowicie bezobjawowy u 58 chorych, co stanowiło 80,6% ogółu badanych. Różnice te były statystycznie istotne. Podobne wyniki badań uzyskano przy ocenie ustępowania świądu, który po 4 tyg. leczenia pimekrolimusem był nieobecny u 44,4% dzieci, a miał łagodny charakter w 47,2% przypadków. Jak wynika z opinii rodziców, zastosowanie pimekrolimusu w leczeniu ich dzieci przyniosło znaczący efekt klinicznej poprawy. W ocenie rodziców po 14 dniach leczenia żadne dziecko nie wykazywało braku efektu leczniczego, a całkowite zahamowanie procesu zapalnego po 4 tyg. leczenia uzyskano u 25 dzieci (34,7%), a znaczne u 38

badanych (52,8%). Pimekrolimus był dobrze tolerowany, jednak w 10 przypadkach w pierwszych 4 dniach aplikacji preparatu pojawiło się przejściowe, nieznacznie nasilone uczucie pieczenia skóry. Tylko w jednym przypadku wystąpiły objawy ospy wietrznej, co praktycznie pod względem ilościowym nie różni się od typowych infekcji stwierdzanych u chorych na AZS. Eichenfield i wsp. w ocenie krótkoterminowej (6-tyg.) również wykazali znaczną skuteczność pimekrolimusu w leczeniu dzieci chorych na AZS [26]. Przeprowadzone badania zgodne są z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi o potencjalnej roli pimekrolimusu w ustępowaniu świądu i stanu zapalnego skóry u chorych na AZS [27–30].

Uzyskane w omawianym badaniu wyniki wykazały, że pimekrolimus jest skutecznym, niesteroidowym preparatem o działaniu przeciwzapalnym i przeciwswiądowym. W przypadku chorych na AZS o łagodnym i umiarkowanym przebiegu pimekrolimus efektywnie poprawia stan kliniczny pacjentów, wpływając pozytywnie na komfort ich życia. Przejściowe, samoistnie ustępujące objawy niepożądane, które miały charakter pieczenia skóry, nie ograniczają zastosowania leku u chorych na AZS.

Piśmiennictwo

1. Aas K, Aberg N, Bachert C, et al.: Epidemiology: prevalence of allergic diseases. In: European Allergy White Paper. AVISO sprl, Van Moerbeke D. Bruxelles, 1997, 14-47.
2. Taylor B, Wadsworth M, Wadsworth J, et al.: Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet* 1984; 1255-8.
3. Jurgens M, Wollenberg A, Hanau D, et al.: Activation of human epidermal Langerhans cells by engagement of the high affinity receptor for IgE Fc epsilon RI. *J Immunol* 1995, 155: 5184-7.
4. Kim HJ, Honig PJ: Atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 1998, 10: 387-92.
5. Majewski S: Układ immunologiczny skóry (SIS): rola w patogenie chorób alergicznych. W: *Immunologia*. Jakóbiński M (red.). PWN, Warszawa 1995: 21-6.
6. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen C, Schöpf E, et al.: A role of sequential activation of Th I and Th II cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998, 19: 359-64.
7. Rudikoff D, Lebowitz M: Atopic dermatitis. *Lancet* 1998, 351: 1715-21.
8. Silny W: Etiopatomechanizm atopowego zapalenia skóry. W: *Postępy w alergologii II*. Plusa T (red.). Medpress 1997: 265-9.
9. Bruijnzeel-Koomen C: The role of IgE in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergy* 1998, 53: 29-30.
10. Cooper KD: Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994, 102: 128-37.
11. De Vries JE: Novel fundamental approaches to intervening in IgE-mediated allergic diseases. *J Invest Dermatol* 1994, 102: 141-4.
12. De Vries JE, Punnonen J: Regulation of the human IgE response by IL-4 and IL-13. *Res Immunol* 1993, 144: 597-603.
13. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, et al.: Podstawowe mechanizmy. W: *Alergologia*. Tłum. Kruszewski J, Silny W. Urban & Partner, Wrocław, 1998: 9-59.
14. Czarna-Operacz M, Silny W: Nowe leki w miejscowej terapii atopowego zapalenia skóry. *Pol Merk Lek* 2003, 84: 682-4.
15. Graef IA: L type calcium channels and GKS-3 regulate the activity of NF-ATc4 in hippocampal neurons. *Nature* 1999, 401: 703-8.
16. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al.: A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999, 141: 264-73.
17. Hatanaka H, Kino T, Miyata S, et al.: FR-900520 and FR-900523,

- novel immunosupresants isolated from a Streptomyces. II. Fermentation, isolation and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot* 1988, 41: 1592-601.
18. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG: Pimekrolimus (Eli-del, SDZ ASM 981) – preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001, 20: 233-41.
 19. Santorski G, Sułowicz W, Pączek L: Nowe leki immunosupresyjne: leki immunomodulujące do stosowania zewnętrznego. *Przegl Lek* 2002, 59: 907-11.
 20. Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980, 92: 44-7.
 21. Liu J, Farmer JD: Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991, 66: 807-15.
 22. Meingassner JG: A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997, 137: 568-76.
 23. Billich A, Aschauer H, Stuetz A: Pimecrolimus (SDZ ASM 981) permeates less through skin than topical corticosteroids. *Ann Dermatol Vener* 2002, 129: 693-4.
 24. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al.: 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. *Br J Dermatol* 2001, 144: 507-13.
 25. Van Leent EJM, Graeber M, Thurston M, et al.: Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998, 134: 805-9.
 26. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al.: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46: 495-504.
 27. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al.: Safety and efficacy of non-steroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003, 142: 155-62.
 28. 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: 277-84.
 29. Meurer M, Folster Holst R, Wozel G, et al.: Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002, 205: 271-7.
 30. 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: e2.