

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ 1% КРЕМА ПИМЕКРОЛИМУС В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА.

Крук Н.В., Крук А.В., Хилькевич Н.Д.

УО Белорусский государственный медицинский университет

Проведено комплексное лечение 32 пациентам мужского и женского пола с розацеа, включавшее метронидазол, лоратадин и наружное лечение 1% кремом пимекролимус. Эффективность лечения оценивалась с помощью шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Переносимость лечения была хорошей, побочных явлений не выявлено. Практически у всех пациентов было констатировано значительное уменьшение индекса ШДОР и ДИКЖ в группе независимо от возраста, что свидетельствует об эффективности включения в терапию розацеа 1% крема пимекролимус.

Ключевые слова: розацеа, лечение, пимекролимус.

CLINICAL EXPERIENCE OF PIMECROLIMUS 1 % CREAM APPLICATION FOR THE COMPLEX TREATMENT OF ROSACEA PATIENTS

Kruk N., Kruk A., Khilkevich M.

We carried out a complex treatment of 32 patients of both genders with rosacea, which included metronidazole, loratadine and external application of 1% pimecrolimus cream. Effectiveness of treatment was assessed by means of a scale diagnostic evaluation of rosacea scale (DERS) and dermatological life quality index (DLQI). Tolerability was good enough; no side effects have been identified. Almost all the patients had a significant decrease of estimated indices, regardless of age, which indicates the effectiveness of inclusion of 1% pimecrolimus cream in the rosacea treatment.

Key words: rosacea, treatment, pimecrolimus.

Розацеа (синонимы: розовые угри, acne rosacea, cuperose, teleangiectasiasis faciei, gutta rosacea, «приливы кельтов») – это хронический дерматоз, поражающий преимущественно центральную часть лица и характеризующийся появлением персистирующей эритемы, отежных папул, пустул в области лба, носа, щек и подбородка, что нередко негативно влияет на психоэмоциональный статус человека. Зачастую процесс сопровождается ощущениями приливов, жжения, сухости и покалывания кожи. Нередко присутствуют дополнительные

признаки в виде телеангиоэктазий, отека, фиматозных изменений кожи, гранулематозных поражений и глазных симптомов (сухость, раздражение, нередко – блефарит, конъюнктивит, реже – кератит). Преимущественно болеют женщины.

По существующим на сегодняшний день представлениям, розацеа представляет собой полиэтиологичный дерматоз, с участием в его развитии многих универсальных патологических реакций [1]. В его патогенезе основное значение имеют сосудистые нарушения, в развитии которых участвуют различные медиаторы (эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция P), в том числе вазоактивные пептиды (пентагастрин, вазоактивный кишечный пептид — vip). Наиболее интересным в патогенетическом значении пептидом является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) – цитокин, вызывающий расширение сосудов и ангиогенез. [2,3]. Также отмечается активация калликреин-кининовой системы плазмы крови при этом расширяются мелкие сосуды, нарушается проницаемость кровеносного русла, что приводит к появлению персистирующей эритемы и отека [4].

Медиаторы воспаления, свободные радикалы, а также воздействие продуктов жизнедеятельности условно-патогенных бактерий со временем приводят к лимфоцитарной пролиферации и формированию воспалительных элементов — папул, пустул, единичных узлов, затем возникает эластоз кожи, лимфоцитарная инфильтрация, лимфедема, а также гиперплазия соединительной ткани и сальных желез (преимущественно у мужчин), что обуславливает возникновение фиматозных изменений кожи (ринофима, гнатофима, отофима, метафима, блефарофима) [5].

Полиэтиологичность и недостаточно изученный патогенез розацеа объясняют трудности в лечении и реабилитации пациентов. Согласно международным данным, «золотым стандартом» в терапии данного дерматоза является использование местных и пероральных антимикробных препаратов (группа тетрациклинового ряда, макролиды, нитроимидазолы), системных ретиноидов (изотретиноин от низких до средних доз), местных ретиноидов; в качестве поддерживающей терапии - применение лазера для лечения сосудов, контурное моделирование и хирургическое лечение в тяжелых случаях.

Новым словом в лечении розовых угрей стали исследования последних лет, проводимые в различных странах, которые указывают на эффективность 1% крема пимекролимус в терапии данного заболевания. Пимекролимус селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из T-лимфоцитов и тучных клеток. Интересно, что по данным зарубежных и российских авторов использование данного препарата позволяет получить достоверное улучшение морфологической структуры кожи больных в виде более однородного рогового слоя, увеличения толщины эпидермиса с четкой линией эпидермо-дермального соединения, более равномерного распределения гиперэхогенных зон, уменьшения площади гипоэхогенных зон, что особенно важно для пациентов со стероидно индуцированным розацеа [6].

Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости 1% крема пимекролимус в комплексной терапии больных с розацеа, устойчивых к традиционной местной терапии.

Под наблюдением находилось 32 пациента (16 женщин и 16 мужчин) с розацеа в возрасте от 24 до 58 лет у которых предшествовавшее назначение традиционной терапии по поводу данного заболевания оказалось малоэффективным. Давность заболевания составляла от 6 месяцев до 8 лет. При первичном приеме все пациенты заполняли индивидуальные опросники и давали согласие на использование данного лечения. В исследовании не участвовали беременные и кормящие женщины, а также пациенты, применявшие глюкокортикоидные кремы и мази в течение 2 недель до даты включения в исследование. Длительность наблюдения составила 4 недели.

Все больные предъявляли жалобы на наличие высыпаний на коже лица, преимущественно в области носа и щек и периодическую либо стойкую эритему. Из них чувство жжения и дискомфорта отмечало 26 человек (81,2%), ощущения «приливов» 23 человека (72%). 4 человека (12,5%) не предъявляли жалоб на какие-либо субъективные ощущения.

В процессе опроса и анкетирования удалось установить ряд триггерных факторов с которыми пациенты связывают появление первых признаков заболевания, либо его обострение: инсоляция - 7 человек (21,8%), стресс - 11 человек (34,3%), прием алкоголя - 7 человек (21,8%), резкие перепады температуры (тепловые процедуры) либо смена климатических поясов - 26 человек (81,25%), употребление острой либо пряной пищи - 4 человека (12,5%). На сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь) указывало 15 пациентов (46,9%). Наличие клещей *Demodex folliculorum* было обнаружено у 18 пациентов (56,25%). На длительное применение наружных ГКС мазей и кремов на область лица в анамнезе указывало 9 пациентов (28,1%).

Для проведения оценки дерматологического статуса исследуемых, применялась шкала диагностической оценки розацеа (ШДОР) [7] до лечения и через каждые 2 недели от начала лечения до конца исследования. Данная шкала включает качественную оценку выраженности эритемы: 0 — ощутимой эритемы нет; 1 — слабая (легкая); 2 — умеренно выраженная; 3 — тяжелая (сильная); определение количества папул и пустул: 0 — менее 10; 1 — от 11 до 20; 2 — от 21 до 30; 3 — более 30; наличие телеангиэктазий: 0 — отсутствуют; 1 — занимают менее 10% лица; 2 — от 11 до 30%; 3 — более 30%. Также оценивали второстепенные признаки: сухость кожи и наличие шелушения: 0 — сухость отсутствует; 1 — слабая; 2 — умеренная, с незначительным шелушением; 3 — сильная, с выраженным шелушением; субъективных ощущений (чувство жжения и покалывания кожи); наличие отека лица: 0 — отсутствует; 1 — слабый; 2 — умеренный; 3 — сильный; выраженность симптомов офтальморозацеа: 0 — отсутствует; 1 — нерезко выраженная гиперемия; 2 — конъюнктивит; 3 — кератит, язва роговицы, другие выраженные изменения.

Для оценки негативного влияния розацеа на качество жизни пациентов использовался дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), состоящий из шести основных параметров: симптомы и самочувствие, ежедневная активность, досуг, работа и учеба, личные отношения и лечение. Максимальная сумма баллов, которую можно набрать при оценке данной шкалы составляет

30, а качество жизни пациентов при этом обратно пропорционально количеству баллов.

Нежелательные явления возможные при применении препарата классифицировались по следующей условной шкале: 1 балл — побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий; 2 балла — нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата; 3 балла — побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, не требующие отмены препарата; 4 балла — незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата; 5 баллов — отсутствие побочных эффектов.

Всем больным проводилось исследование кожи лица и ресниц на определение клещей рода *Demodex folliculorum* их личинок и яиц.

Исследуемые пациенты были объединены в одну группу из 32 человек, получавшую комплексную терапию включающую прием метронидазола («Трихопол») внутрь 0,25 г 3 раза в день в течение 14-21 дней, лоратадин по 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней, экстракт валерианы по 2 таблетки 2 раза в день и местного нанесения 1 % пимекролимуса («Элидел») 2 раза в день тонким слоем до получения стойкого терапевтического эффекта. Итоговая оценка эффективности и переносимости препарата определялась в конце исследования по следующим критериям: степень эритемы, отека, распространенности и количеству папул, сухости кожных покровов, ощущения жжения, стянутости кожи, приливов, и включала следующие варианты: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение состояния пациента.

Завершило исследование 31 человек: одну пациентку пришлось исключить из выборки в связи с неявкой на контрольные исследования.

По результатам исследования среди больных преобладали пациенты со средней степенью тяжести заболевания — 21 (67,7%), у которых средний балл по ШДОР составил $10,2 \pm 1,2$. Легкая степень тяжести (ШДОР — $6,3 \pm 1,3$) отмечалась у 6 (25,8%) испытуемых, тяжелая папуло-пустулезная (ШДОР — $16,4 \pm 2,1$) — у 4 (12,9%). Спустя 4 недели терапии в исследуемой группе клиническое улучшение в соответствии со ШДОР на 75% и более от исходного уровня наступило у 17 (54,8%) пациентов, на 50—75% от исходного уровня — у 8 (25,8%) и на 25—50% от исходного значения — у 5 (16,1%). Один пациент не показал выраженного изменения по шкале ШДОР более 25%. Переносимость лечения была хорошей, побочных явлений не наблюдалось.

Показатель ДИКЖ до лечения находился на уровне $21,9 \pm 1,8$, что, учитывая максимальный уровень значения показателя равном 30, свидетельствует о значительном снижении качества жизни пациентов и нарушениях социальной функции связанных с распространенным патологическим процессом на лице.

После проведенной терапии 1% кремом пимекролимус в составе комплексного лечения отмечается существенное понижение значения ДИКЖ уровень которого составил $4,5 \pm 1,8$, что означает улучшение качества жизни больных розацеа, что соответствовало динамике клинического улучшения состоя-

ния кожи лица пациентов. С учетом имеющихся литературных данных, касающихся эффективности стандартной терапии, включение в комплексную терапию крема пимекролимус показало сравнительно лучшие результаты, хотя для окончательных выводов требуется продолжение данных исследований с целью дальнейшего проведения статистической обработки результатов.

Таким образом, в результате комплексной терапии у больных розацеа было констатировано значительное уменьшение индекса ШДОР и ДИКЖ в группе независимо от возраста, что свидетельствует об эффективности 1% крема пимекролимус при лечении розацеа. Также основными преимуществами применения наружных ингибиторов кальциневрина в сравнении со стандартными методами лечения, в частности с наружными ретиноидами и антибактериальными препаратами, является низкая частота развития побочных эффектов и, как следствие, возможность их длительного применения в процессе лечения.

Литература

1. Адаскевич, В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 160 с.
2. Detmar M. The role of VEGF and trombospodins in skin angiogenesis // J Dermatol.- 2000.- Vol.24.- P.78—84
3. Курдина М.И., Потехаев Н.Н., Самгин М.А. Розацеа (учебное пособие). М., 1999; 24 с.
4. Wikovvski J.B., Goldman M.P. Rosacea: where are we now? // J Drugs dermatol.- 2004.- N.3.- P.251—261
5. Курдина М.И. Розацеа (этиология, патогенез, клиника, лечение) // Эстетическая медицина.- 2005.- N.3.- P.55—57.
6. Додина М. И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекроклимусом // Автореф. ... канд. мед. наук. - М., 2011.- 25 с.
7. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии.: Н. Новгород: Медицинская книга, 2004.- С.118—120.