



Л.Д. Калюжная¹, А.В. Горбенко²

¹Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев

²ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»,
Киев

Агонисты каннабиноидных рецепторов в дерматологии — новая технология коррекции зуда и воспаления в коже

Ключевые слова

Зуд, воспаление, агонисты каннабиноидных рецепторов, эндоканнабиноидная система кожи, РЕА-пальмитоилэтаноламин, «Физиогель А.І.».

В начале XXI века, несмотря на передовые разработки сверхтонкой органической химии и их успешное внедрение в клиническую практику, вопрос эффективного контроля симптомов воспалительных дерматозов остается открытым. Широкий диапазон терапевтических модальностей, представленный разными классами топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК), позволяет уменьшать выраженность иммунновоспалительного процесса в коже при дерматозах, но в то время как обуславливает местные и системные побочные реакции, увеличивает риск рецидива заболевания после отмены, нередко требует модификации курса лечения и постоянного мониторинга со стороны специалиста.

Нередко воспалительные дерматозы сопровождаются выраженным зудом, и этот особый, сугубо дерматологический симптом еще больше ухудшает качество жизни пациентов, приводя к экскориациям и вторичному инфицированию. За последние 20 лет были проведены фундаментальные исследования в области патофизиологии и биохимии зуда, а также его фармакологической коррекции. В то же время на практике количество лекарственных средств, специфически влияющих на механизмы зуда, существенно лимитировано: широко распространенные глюкокортикостероиды и антигистаминные средства демонстрируют неспецифическое влияние на симптом зуда, а это, в свою очередь, лежит в основе слабого контроля симптома и обуславливает побочные реакции.

Зуд — это неопределенное неприятное ощущение, вызывающее желание расчесывать кожу. Биологическая цель зуда — путем расчесывания устранить действие пруритогенов. Зуд возникает при первичных кожных заболеваниях, но также может быть симптомом системных заболеваний, что примерно составляет 10–50 % [3, 14]. К системным заболеваниям относятся метаболические расстройства, гематологические, онкологические заболевания, осложнения медикаментозной терапии, нейропсихические расстройства. У некоторых больных зуд бывает при отсутствии признаков изменений на коже.

Не существует единой определенной классификации зуда, которая бы учитывала его клинические проявления и патофизиологические механизмы.

Еще в 460–377 гг. до нашей эры Гиппократ описал зуд вульвы, сенильный зуд и пруриго, позже он также отметил, что зуд — это скорее недостаток, чем заболевание. А определение зуда как ощущения ввел в 1660 году немецкий врач С. Хафенрефер. В 2005 году состоялся Международный форум изучения зуда, в этом же году утвердили Первое руководство по лечению зуда, а в 2007-м — Первую международную классификацию зуда [13].

К хроническому относится зуд, существующий более 6 недель. Сегодня частота хронического зуда в норвежской популяции составляет 8,4 % (причем женщины отмечали зуд чаще — 9,2 % по сравнению с мужчинами — 7,5 %), а из 200 взрослых в Германии зуд выявлен у 13,9 %

[21]. Среди дерматологических пациентов преимущественно предъявляют жалобы на зуд: при псориазе — 87 %, при атопическом дерматите — 100 %, при крапивнице — 100 % [14]. Из соматических заболеваний по частоте такого симптома, как зуд, распределение следующее: уремия (хроническая почечная недостаточность — ХПН) — 10–70 %, поражения печени — 15–100 % [8, 14, 29].

Различают нейроанатомическую и клиническую классификации зуда.

Нейроанатомическая классификация дифференцирует зуд с учетом его основных возможных причин:

- пруритоцептивный — реализуется в коже;
- нейропатический — является результатом патологических изменений периферических нервов;
- нейрогенный — медиаторы реализуют зуд в ЦНС без повреждения нервов;
- психогенный.

Клиническая классификация дифференцирует зуд с учетом наличия или отсутствия воспалительного процесса в коже, его первичности и системности:

I. Основанная на клинической картине:

- зуд первично воспаленной кожи;
- зуд первично невоспаленной кожи;
- зуд с хроническими вторичными эксориациями.

II. Основанная на возможных заболеваниях:

- дерматологические заболевания;
- системные заболевания;
- неврологические заболевания;
- психосоматические/психогенные заболевания;
- неопластические заболевания;
- смешанные заболевания;
- другие (неизвестны причины).

Зуд может быть генерализованным и локализованным.

Как проявление системных заболеваний особого внимания заслуживает генерализованный зуд. Он сопровождает многие достаточно серьезные заболевания, является симптомом, который порой первым привлекает внимание пациента к достаточно грозной патологии и иногда позволяет впервые предположить это заболевание. Рецепторы зуда располагаются только в коже и слизистых оболочках. Нервные волокна, проводящие сигнал зуда, локализируются преимущественно в месте дермально-эпидермального соединения. Доля С-волокон, проводящих сигнал зуда, составляет всего 5 % среди всех нервных окончаний в коже. Между тем имеют значение и эндогенные вещества, способные провоцировать зуд. К ним относятся: амины (гистамин), протеазы, опиоиды, метаболиты липидного обмена

(простагландины, лейкотриены), нейропептиды, цитокины, ростовые факторы (факторы роста нервных клеток) и другие биологически активные вещества [21, 25–27].

Ниже представлены некоторые основные системные причины генерализованного зуда:

- метаболические и эндокринные расстройства (гипертиреоз/тиреотоксикоз, беременность, ХПН, гематологические заболевания, паразитарные инвазии, лекарственные реакции, опухолевые заболевания — болезнь Ходжкина, кожная Т-клеточная лимфома, опухоль ЦНС, скрытая (оккультная) карцинома;
- психопатический/психогенный зуд;
- сенильный зуд;
- зуд при ВИЧ-инфекции и СПИДе.

Особо следует остановиться на заболеваниях кожи, поскольку ряд дерматозов протекает с зудом, порой невыносимым. Это некоторые паразитарные поражения кожи: чесотка, педикулез, артроподные клещи, шистосомальный церкариальный дерматит. Зуд прекращается после устранения инвазии. При воспалительных заболеваниях кожи зуд стойкий, устраняется с трудом. К ним относятся: атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, красный плоский лишай, простой хронический лишай, крапивница, узловатое пруриго, буллезные заболевания (дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид), эозинофильный пустулезный фолликулит, медикаментозные реакции, мастоцитоз, псориаз, параспориоз, болезнь Девержи, зудящие папулы у беременных. Кроме того, с зудом протекают инфекции кожи — бактериальные, вирусные и грибковые; неопластические заболевания — Т-клеточная лимфома кожи; генетические — болезнь Дарье, болезнь Хейли — Хейли; воспалительный линейный веррукозный эпидермальный невус; а также ряд других заболеваний кожи — ксероз, сенильный зуд, аногенитальный зуд, первичный кожный амилоидоз, посттравматический и постожоговый зуд, зудящие рубцы, аквагенный зуд [8, 13, 21, 26].

Одним из хронических заболеваний с мучительным хроническим зудом является атопический дерматит. Большинство больных субъективно определяют тяжесть атопической экземы интенсивностью зуда, влияющего на качество жизни, а не появлением высыпаний. Сегодня исследования по установлению причины зуда при атопическом дерматите, углубились. Так, некоторые исследователи установили, что при атопическом дерматите изменено количество нервных волокон в коже [25, 26, 27]. Увеличивается количество чувствительных волокон и уменьшается количество адренергических самостоятельных во-

локон, что определяет роль первичных афферентных и автономных нервных волокон в патофизиологии зуда. Самостоятельные нервные окончания расположены в дерме, кровеносных сосудах, артериовенозных анастомозах, лимфатических сосудах, волосяных фолликулах, в стимулирующих иммунных клетках через нейротрансмиттеры. Известно, что нижняя часть продолговатого мозга расценивается как центр зуда. Роль нейропептидов в патогенезе атопического дерматита, возможно, не основная, однако очевидно, что эти субстанции влияют на развитие и течение атопического дерматита. После различных неспецифических триггерных факторов, а также после расчесывания свободные нервные окончания в коже освобождают нейропептиды. Медиаторами зуда являются: амины (гистамин, серотонин, триптамин), нейропептиды, протеазы, опиоидные пептиды, эйкозаноиды и лейкотриены, цитокины, интерферон-гамма, нейротропин, эозинофилы, базофилы. Такой сложный и разнообразный механизм реализации зуда делает весьма сложным поиск реальных его ингибиторов.

Терапия зуда включает:

- элиминацию триггерных факторов (грубая и шерстяная одежда, теплая постель, частое мытье с мылом), классическую дерматологическую терапию (кремы увлажняющие, топические кортикостероиды, мочевины, ментол), исключение специй, алкоголя, горячих напитков, медикаментов, психогенных факторов, стрессов;
- топическую противозудную терапию (ТГКС, крем с капсаицином, ТИК, крем с агонистами каннабиноидных рецепторов);
- системную противозудную терапию (Н₁-блокаторы гистаминовых рецепторов, противосудорожные средства, антагонисты опиоидных рецепторов, антидепрессанты);
- лучевую терапию.

В случае зуда невыясненной этиологии применяют:

- Местно:
 - холодные аппликации;
 - лечебные ванны;
 - лосьоны (1—2 % ментол, 1—2 % фенол, 0,1—3 % камфора);
 - дегтярные составы;
 - эмоленты;
 - молочную кислоту 3—12 %;
 - анестетики (бензокаин, лидокаин, прамоксин);
 - крем «доксепин»;
 - крем «капсаицин».
- Системно:
 - Н₁-блокаторы гистаминовых рецепторов (с седативным эффектом);

— антидепрессанты;

— антибиотики.

• Физические методы:

— UVB;

— PUVA;

— чрескожная электрическая стимуляция нервов.

Поиск лечебных субстанций для контроля зуда и воспаления продолжается, и в этом аспекте особое внимание привлекли «естественные» молекулы, или биомолекулы, образующиеся в организме в норме и при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды. Такими молекулами являются эндоканнабиноиды — амиды жирных кислот.

Каннабиноиды — это обширная группа биологически активных веществ, присутствующих в растении *Cannabis sativa* (конопля обыкновенная; синонимы: марихуана, анаша, гашиш). Каннабиноиды издавна известны как психоактивные вещества, обладающие выраженным влиянием на центральную нервную систему, вызывающие галлюцинаторный и психоделический эффекты. Самая ранняя ссылка на лекарственные свойства каннабиса датируется 2700 годом до нашей эры, когда его использовали в Китае для лечения обстипации, малярии, ревматических болей и нарушений менструации. С тех пор каннабиноиды применяют на протяжении всей истории в Индии, на Среднем Востоке, в Южной Африке и в Южной Америке [11, 18].

По происхождению каннабиноиды могут быть экзогенными (полученные из растительного сырья или синтезированные химическим путем) и эндогенными (содержатся в организме). Открытие экзогенных и эндогенных каннабиноидов имеет интересную историю. В 1964 году профессор Рафаэль Мешулам (Израиль) впервые выделил из *Cannabis sativa* L. психоактивное вещество, (-)-транс-Δ⁹-тетрагидроканнабинол. В последующие годы были тщательно изучены его фармакологические свойства на уровне органов и тканей. Также была высказана гипотеза о возможном присутствии в организме эндогенных лигандов, которые обуславливают схожие фармакологические эффекты. В девяностые годы прошлого столетия начались поиски эндогенных каннабиноидов в органах и тканях человеческого организма, которые были основаны на гипотезах о биосинтезе каннабиноидов из липидных компонентов клеточных мембран. С давних пор думали, что каннабиноиды осуществляют свое действие на этом же уровне — через неспецифические взаимодействия с липидами мембраны, но исследования открыли механизмы тонкого рецепторного взаимодействия.

В 1990 году Matsuda и Cie идентифицировали каннабиноидные рецепторы в головном мозге и на уровне периферических нейронов (рецепторы CB₁). В 1992 году Люмир Хануш выделил из мозга первый эндогенный лиганд — анандамид [9, 20, 22].

В 1993 году Munro и Cie идентифицировали каннабиноидные рецепторы в периферических тканях (рецепторы CB₂). Рецепторы CB₂ действуют на уровне клеток иммунного происхождения, включая лимфоциты, мастоциты и макрофаги, равно как и базальных слоях эпидермиса и фолликулах волос у человека [10, 22].

Параллельно был открыт еще один тип каннабиноидных рецепторов — CB₁. Агонисты рецептора CB₁ продемонстрировали антиноцицептивное действие при острой боли (Welch и Cie, 1995) и невропатической боли (Herzberg и Cie, 1997) [23].

В 2002 году открыт и исследован пальмитоил-этаноламин — PEA, после предположения Natarajan & Cie, сделанном еще в 1982 году, относительно того, что это вещество накапливается в воспаленных тканях. Были продемонстрированы выраженные противовоспалительные и антиишемические свойства молекулы PEA [1, 4, 5, 19].

Амиды жирных кислот представляют собой группу липидных биорегуляторов, образующихся из длинноцепочечных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот сложных липидов путем амидирования соответствующими аминами.

Наиболее изучены этаноламиды жирных кислот, для которых установлен альтернативный путь биосинтеза — через гидролиз N-ацилированных фосфатидилэтаноламинов фосфолипазой D. Такой процесс наблюдается при воспалении, или оксидативном стрессе, когда разрушаются липиды биологических мембран [1, 6, 11]. Повышение эндогенного синтеза каннабиноидов при воздействии неблагоприятных факторов можно рассматривать как защитную реакцию, позволяющую взять под контроль процессы алтерации на молекулярном уровне [11].

Этаноламиды жирных кислот связываются с каннабиноидными рецепторами центральной нервной системы (CB₁) или периферических тканей (CB₂) и рассматриваются как эндогенные лиганды этих рецепторов [22, 23]. Они проявляют фармакологические свойства, характерные для каннабимиметиков. Простые амиды жирных кислот также являются эндогенными биорегуляторами, действующими как факторы, вызывающие сон (олеамид), или ангиогенные (эрукамид) [1]. Новую группу биорегуляторов представляют амиды жирных кислот с биологически активными аминами (ванилинамином, дофамином, серотонином) [1, 23, 25].

На сегодня открыто и изучено три типа эндоканнабиноидных рецепторов CB_L, CB₁ и CB₂. Обнаружение специфических каннабиноидных рецепторов указывает на существование эндогенных веществ, которые влияют на эти рецепторы в норме или при патологии (эндогенные каннабиноиды или эндоканнабиноиды). Эта система рецепторов вместе с эндогенными лигандами образовала так называемую эндогенную каннабиноидную систему, или эндоканнабиноидную систему (ЭКС) [2, 10, 18].

CB_L-рецепторы обнаружены в структурах центральной нервной системы — периферических нейронах, глиальных элементах, вегетативных ядрах и ганглиях. Влияние экзо- и эндогенных каннабиноидов на эти рецепторы обуславливает высвобождение нейромедиаторов и улучшение межнейрональной проводимости и нейропластичности [20, 22].

CB₁-рецепторы связаны с болевой чувствительностью на центральном и периферическом уровнях — влияние на них эндоканнабиноидных лигандов угнетает соматическую (или протопатическую) и невропатическую боль. Кроме того, CB₁-рецепторы при их активации эндогенными лигандами могут влиять на процессы роста, дифференцировки и апоптоза клеток соединительной ткани и эпителия [2, 26].

Ключевую роль в реактивном ответе на тканевое повреждение играет активация CB₂-рецепторов, которые обнаружены в паренхиматозных и соединительнотканых структурах органов, в коже, клетках крови — макрофагах, базофилах, лимфоцитах и нейтрофилах. Эти рецепторы при их активации эндогенными лигандами, также как и CB₁-рецепторы, могут регулировать процессы пролиферации, дифференцировки и запрограммированной гибели — апоптоза [2, 9, 23].

Таким образом, эндогенные каннабиноиды можно рассматривать в качестве тканевых регуляторов, а ЭКС выполняет сложные функции поддержания тканевого гомеостаза. Поиск путей влияния на звенья ЭКС — одно из направлений фундаментальных исследований в мировой фармакологии. Сегодня имеются определенные клинико-экспериментальные наработки по применению агонистов каннабиноидных рецепторов в таких сферах, как боль (протопатическая и невропатическая), поражения кожи различного генеза, профилактика рвоты (например, при химиолучевой терапии), нейропротекция, церебральная ишемия, неопластические процессы (новообразования), ревматические заболевания (ревматоидный артрит), заболевания пищеварительного канала, глаукома, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз [2, 18, 23].

Эндогенные каннабиноиды обнаруживаются в органах и тканях организма как в норме, так и в условиях патологического процесса, и прежде всего воспаления. Некоторые из них до сих пор количественно выделить не удалось, в то время как при получении *in vitro* и постановке эксперимента они демонстрируют выраженное фармакологическое действие. Например, ГЭА (гомо-илинолеилэтаноламид) и ДЭА (докосатетраэноилэтаноламид) относятся к специфичным по отношению к СВ₁-каннабиноидам, которые никогда не определялись количественно в мозговой ткани, но в условиях эксперимента оказывали анальгетический эффект [1, 2].

Кожа как самый обширный орган человеческого организма является важным плацдармом для ЭКС. Исследования последних лет позволяют сформулировать отдельную концепцию эндоканнабиноидной системы кожи (ЭКСК) [2]. ЭКСК представлена клетками, в которых (и из структур которых) образуются различные эндоканнабиноидные лиганды и, соответственно, СВ₁- и СВ₂-рецепторы различных структур кожи и ее придатков, на которые они воздей-

ствуют. Результатом такого воздействия по принципу агонизма являются специфические эффекты, которые реализуются как в норме, так и при патологии [2, 6, 16]. Последнее свидетельствует о протективном действии ЭКСК в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (механическое, лучевое, химическое, микробное и другие виды повреждений). На рис. 1 можно видеть основные функции ЭКСК.

Как можно видеть на рис. 1, ключевыми эндоканнабиноидными лигандами в здоровой коже человека, которые выделены и изучены на данный момент, являются анандамид (или арахидоноилэтаноламин) и 2-арахидоноил-глицерол, источниками для синтеза которых главным образом выступают ламинарно уложенные липиды эпидермиса и себум (высшие жирные кислоты и фосфолипиды). В коже имеется определенный пул этих эндоканнабиноидов, которые, связываясь с СВ₁- и/или СВ₂-рецепторами клеток эпидермиса, фибробластов дермы, потовых желез, сально-волосного аппарата, иммунокомпетентных клеток и свободных нервных окончаний,

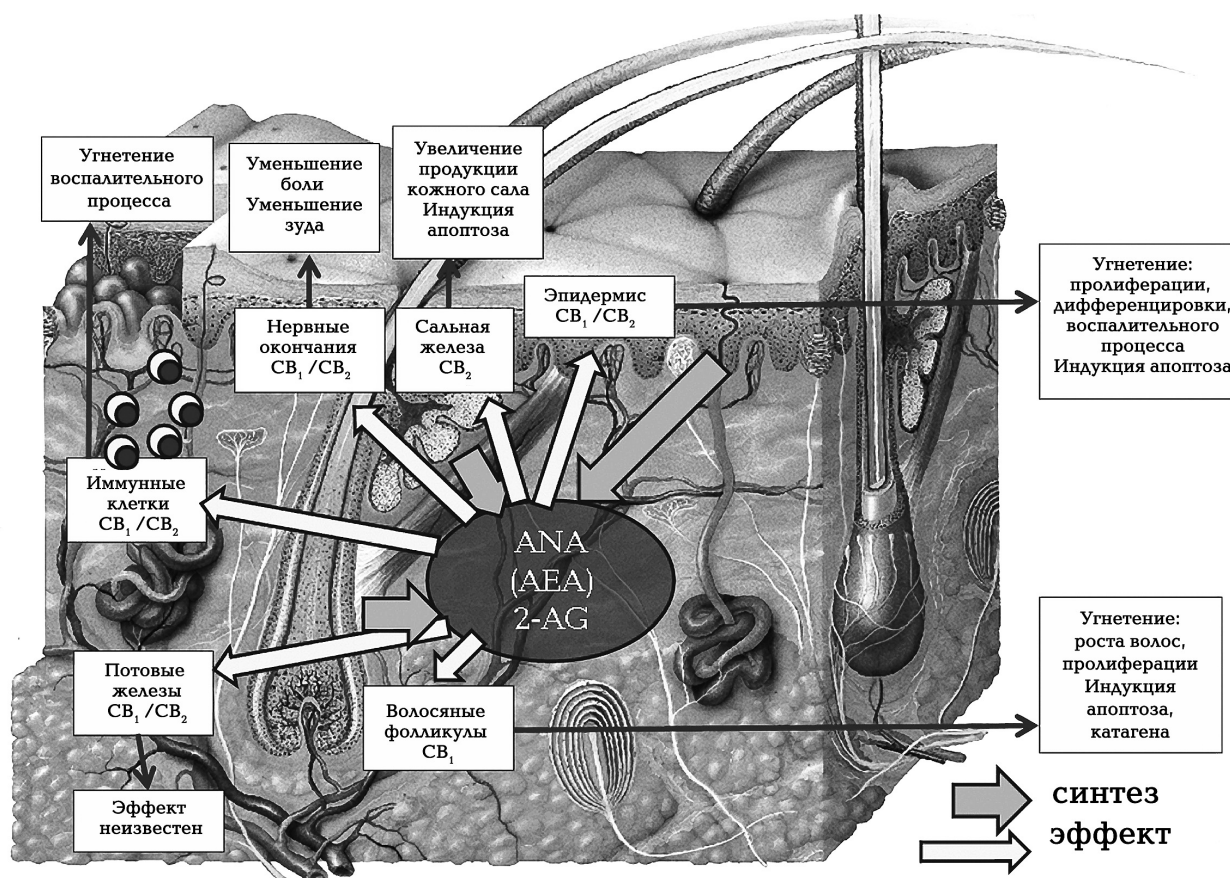


Рис. 1. Основные функции эндоканнабиноидной системы кожи (ЭКСК)

Аббревиатура: АНА — анандамид (арахидоноилэтаноламин), 2-АГ — 2-арахидоноил-глицерол. Адаптировано: Biro T., Pacher P. et al. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities; Trends in Pharmacological Sciences. — 2009. — Vol. 30, N 8. — P. 413

обуславлюють настання специфічних ефектів. Указаний пул лігандів ЕКСК саморегулюється і восполняється по мірі необхідності [2, 9, 10, 23].

Одним из универсальных и хорошо изученных эндоканнабиноидов является РЕА — пальмитоилэтаноламин. Он является структурным аналогом анандамида, в который и из которого может превращаться в ходе окислительно-восстановительных реакций [1]. РЕА — это эндогенный универсальный тканеспецифический каннабиноид — агонист СВ₂-рецепторов, дополнительно обладающий мощными антиоксидантными свойствами. РЕА обнаруживается в различных органах и тканях только при патологическом процессе, в отличие от его структурного аналога анандамида, который можно выделить из тканей и в норме [1, 2].

Наиболее изучена патофизиология РЕА в коже на уровне зернистого слоя эпидермиса [19]. При различного рода повреждениях (механическое, термическое, ультрафиолетовое, ионизирующее, химическое, микробное и др.) РЕА высвобождается из N-пальмитоил-фосфатидил-этанолamina — естественного липидного компонента клеточных мембран. РЕА накапливается исключительно в воспаленных тканях [2, 11, 17].

Можно выделить две принципиальные группы эффектов РЕА в очаге воспаления: 1) эффекты, связанные с нейтрализацией свободных радикалов в органах и тканях; 2) эффекты, опосредованные через связывание с СВ₂-рецепторами клеток и нервных окончаний.

Свободнорадикальное окисление — неизменный спутник поражений кожи различного генеза и характера (фотостарение кожи, дерматозы, раны). В очагах воспаления и гипоксии свободнорадикальное окисление достигает своего макси-

мума. Разрушаются химические связи фосфолипидов, церамидов, триглицеридов и высших жирных кислот, а также мембранных белков (гликопротеидов) с образованием большого количества свободных связей (радикалов), вступающих в процессы окисления других, интактных биомолекул. При свободнорадикальном окислении в цепочке ДНК происходит разрыв стабильных связей в составе нуклеотида тимина. Свободные связи образуют димеры между двумя соседними нуклеотидами в молекуле ДНК, что приводит к мутации и последующей гибели клетки [5, 11, 17].

РЕА — это достаточно мощный антиоксидант, который в силу трансформации двойных связей (анандамид) и наличия гидроксигруппы способен нейтрализовать свободные радикалы с очага поражения. Этот эффект РЕА был хорошо изучен в отечественных лабораториях биохимии и фармакологии [1, 11].

При связывании РЕА и других тканеспецифических каннабиноидов с СВ₂-рецепторами нервных окончаний в них резко снижается концентрация и активность субстанции Р (SP) — универсального нейротрансмиттера, способствующего активации болевых ощущений в очаге воспаления, паретическому расширению сосудов, миграции клеток и жидкой части плазмы в ткани и другим провоспалительным эффектам. По последним данным, зуд как эквивалент болевого ощущения также опосредуется через субстанцию Р и некоторые другие нейромедиаторы, например, кальцитонингенсвязанный пептид (CGRP) — через безмиелиновые (серые) волокна типа С, по которым одновременно осуществляется патологическая болевая импульсация при воспалительном процессе или ишемическом повреждении тканей [25, 28]. В результате порог

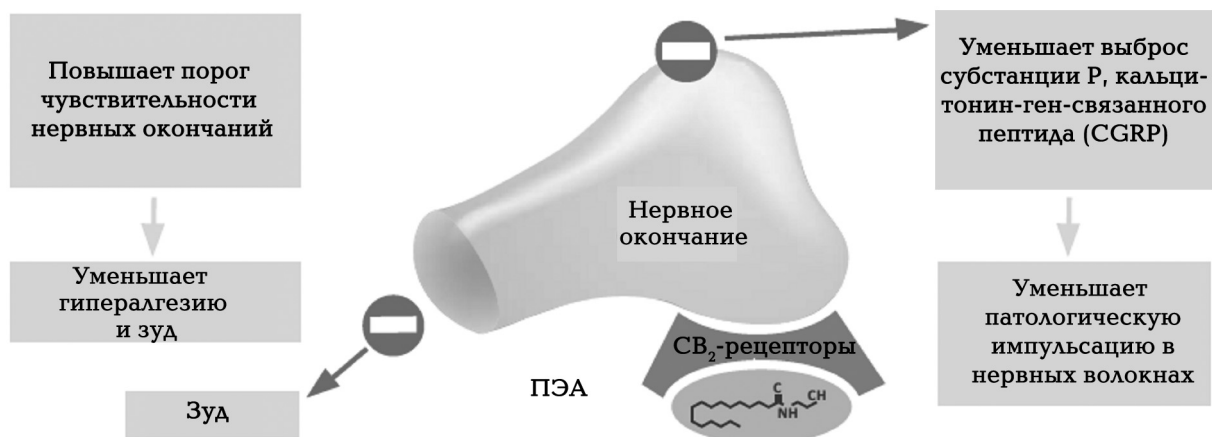


Рис. 2. Эффекты, связанные с воздействием РЕА на СВ₂-рецепторы нервных окончаний кожи

чувствительности нервных окончаний относительно зуда и боли повышается (рис. 2).

Еще одним важным эффектом, опосредованным через SV_2 -рецепторы на поверхности иммунокомпетентных клеток, и прежде всего тканевых базофилов (мастоцитов), является предупреждение их дегрануляции в ткани. В этих клетках блокируются процессы накопления гранул и последующей дегрануляции биологически активных веществ, а именно: гистамина, серотинина, цитокинов, лейкотриенов, азота оксида и супероксидов. Таким образом, выхода этих биологически активных соединений в ткани не происходит, а следовательно, они не оказывают влияния на специфические рецепторы. В эксперименте РЕА подавляет ответную воспалительную реакцию кожи, вызванную капсаицином (алкалоидом красного перца) или гистамином. Это происходит благодаря описанным выше механизмам. На уровне тучных клеток (мастоцитов) уменьшается эксперсия гранул, содержащих гистамин, и, соответственно, выброс гистамина в среду (рис. 3) [6, 9, 10, 18].

Таким образом, влияние РЕА и других эндогенных каннабиноидов на SV_2 -рецепторы кожи способно как минимум за счет двух хорошо изученных и доказанных механизмов контролировать зуд и предупреждать развитие воспалительного процесса, а значит, и дальнейшее повреждение тканей. Если брать во внимание и неспецифические эффекты РЕА как антиоксидантной молекулы, то можно говорить о принципиально новом и комплексном лечебно-профилактическом подходе в дерматологии.

Оригинальный крем, содержащий в своем составе РЕА и физиологические липиды в виде дерма-мембранной структуры (ДМС), прошел ряд клинических исследований и наблюдений на

предмет эффективности устранения зуда и воспаления кожи при различных дерматозах и повреждениях. Остановимся на результатах этих исследований и наблюдений [7, 12, 15–17, 24, 28, 29, 30].

В экспериментальном исследовании Л. Кемпу и соавт. (Университет г. Сигед, Венгрия) проанализирован протективный эффект РЕА в аспекте предупреждения свободнорадикального повреждения ДНК в клетках кожи вследствие интенсивного ультрафиолетового облучения (УФО). Исследователи определяли степень эритемы вследствие влияния моно, ди- и триэритменных доз УФО, а также факт мутации ДНК в клетках эпидермиса. Перед облучением на протяжении одного месяца осуществлялись аппликации крема с РЕА + ДМС (основная группа) и крема с ДМС (контрольная группа) — 2 раза/сут ежедневно. Степень эритемы оценивали спустя 24 и 48 часов после УФО.

В основной группе отмечена достоверно менее выраженная эритема в сравнении с контрольной группой. При сравнении биоптатов кожи в группе контроля можно было видеть большие интенсивно окрашенные ядра клеток с явлениями кариолизиса (распада ядерного аппарата). Мутация заключается в образовании димеров тимина в процессе свободнорадикального окисления под воздействием УФО. Между тиминовыми нуклеозидами, расположенными по соседству в цепочке ДНК, возникают новые химические связи. Считывание генетической информации с такой цепочки ДНК блокируется, что, как правило, является причиной мутации, которая, как правило, несовместима с жизнью клетки. Ядра таких клеток разрыхляются (кариолизис, кариорексис), а при иммуногистохимическом исследовании они приобретают интенсивное коричневатое окрашивание. В то же время в коже, на

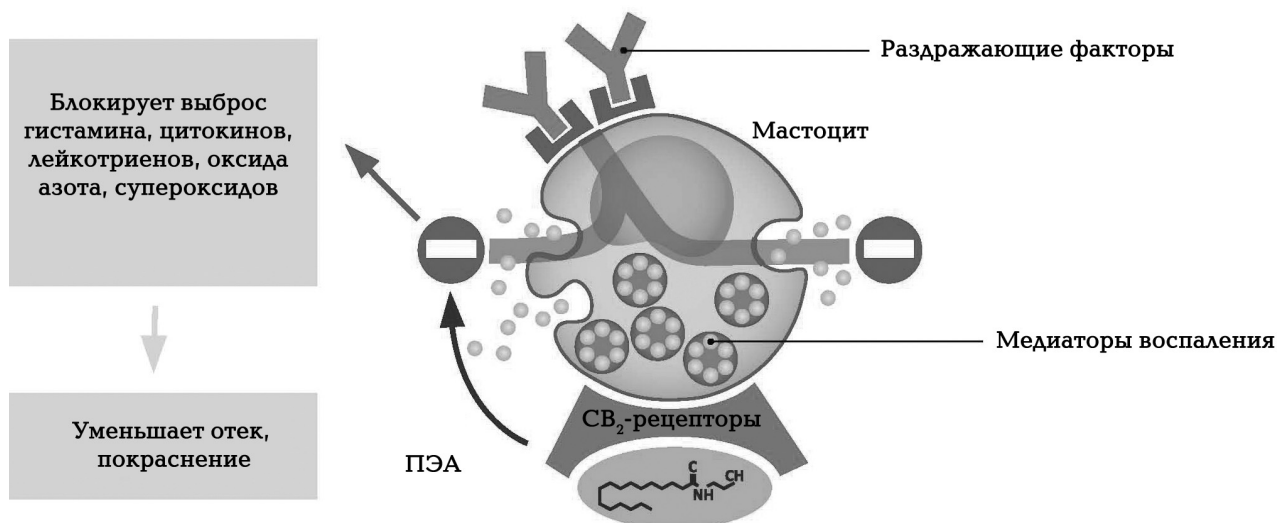


Рис. 3. Эффекты, связанные с воздействием РЕА на SV_2 -рецепторы тканевых базофилов (мастоцитов)

которую был предварительно нанесен крем с РЕА, таких явлений удалось полностью или частично избежать, что свидетельствует об антиоксидантном и цитопротективном действии РЕА на уровне клеток кожи [16, 17].

Исследователи пришли к следующим выводам:

- крем с РЕА в сравнении с кремом сравнения демонстрирует достоверно более выраженное влияние на уменьшение эритемы спустя 24 и 48 часов после УФО;
- крем с РЕА при аппликации на кожу способен предупредить мутации в ядрах клеток эпидермиса, которые характеризуются образованием атипичных димеров тимина между соседними нуклеозидами в молекулах ДНК;
- РЕА ингибирует воспалительный процесс в коже, индуцированный УФО, и может предупреждать канцерогенез в коже человека. Последнее требует более фундаментальных клинических исследований.

В другом исследовании L. Kemeny и соавт. установили, что действие крема с РЕА сопоставимо с действием некоторых ТГКС, в частности 1 % крема гидрокортизона. В нем приняли участие 15 пациентов, страдающих atopическим дерматитом. Пациентам проводили аппликацию крема с РЕА на одну сторону тела, а 1 % крема гидрокортизона — на другую. Кратность аппликаций — 2 раза/сут в течение 4 недель. Исследователи отметили следующие результаты:

- сопоставимая эффективность в отношении редукции зуда, инфильтрации (отека) кожи, эксфолиаций и лихенификации, но более быстрая динамика на стороне аппликации крема с РЕА;
- более высокая эффективность в устранении сухости кожи на стороне нанесения крема с РЕА;
- более высокая эффективность в отношении редукции эритемы на стороне аппликации 1 % крема гидрокортизона.

В отношении всех симптомов atopического дерматита, а именно зуда, эксфолиаций, отека (инфильтрации) кожи, сухости и лихенификации, также отмечена сопоставимая эффективность 1 % крема гидрокортизона и крема с РЕА. При этом уже с четвертого дня исследования положительную динамику на стороне аппликации отмечало больше пациентов, что свидетельствовало о более быстрой динамике редукции симптомов atopического дерматита под влиянием РЕА [15].

В другом сравнительном исследовании, проведенном в Италии (Dermining Institute of clinical research and bioengineering), сравнивали эффективность оригинального крема с РЕА и 0,5 % крема гидрокортизона в отношении редукции эритемы, индуцированной двумя эритемными

дозами УФО. В результате интенсивность эритемы снизилась наиболее значительно на участках, где предварительно был нанесен крем с РЕА, при этом наблюдалась быстрая динамика, начиная уже с первых 30 минут после УФО. Гидрокортизон демонстрировал менее выраженную динамику при оценке через 4, 8 и 24 часа после облучения кожи [8, 13].

Наиболее масштабным исследованием по применению оригинального крема с РЕА при atopическом дерматите стало многоцентровое неконтролируемое наблюдательное открытое когортное исследование АТОРА, в котором приняли участие 524 центра в Бразилии, Германии, Испании и на Филиппинах [7, 12]. В исследовании приняли участие 2456 пациентов в возрасте от 2 до 70 лет, страдающих atopическим дерматитом, из них: 923 детей в возрасте до 12 лет. Средний срок аппликаций крема с РЕА превышал 5 недель (38 дней). Многие пациенты получали терапию ТГКС, что не являлось критерием исключения из исследования. Основные симптомы — зуд, эксфолиация, лихенификация, эритема и сухость кожи — оценивали на 3–7-й день назначения крема с РЕА (в среднем на 6-й день) и на 6-й неделе терапии (в среднем на 38-й день).

Исследователи отметили положительную динамику в отношении всех симптомов у 58,6 % всех пациентов. Пациенты при оценке симптома зуда в ходе исследования указали, что уже на 6-й день под влиянием крема с РЕА интенсивность зуда, оцененная в баллах по шкале-опроснику, снизилась на 46 %, а после 5 недель применения — на 60 %. Качество сна, оцениваемое пациентами по шкале-опроснику в баллах, улучшилось на 46 % уже к 6-му дню после аппликаций, а после 5-недельного курса терапии сон улучшился на 60 % по сравнению с исходным состоянием.

Многие пациенты, которые принимали участие в исследовании, предварительно получали терапию ТГКС и продолжали получать такую терапию во время исследования для контроля рецидивов atopического дерматита. Важно отметить, что у 56 % пациентов после 5 недель аппликаций крема с РЕА стала возможной полная отмена ТГКС. В среднем кратность аппликаций ТГКС по сравнению с началом исследования снизилась на 62 %, то есть с 7,9 раза в неделю до 3 раз в неделю. Эти данные свидетельствуют о том, что оригинальный крем с РЕА позволяет снизить потребность пациентов, страдающих atopическим дерматитом, в ТГКС и в конце концов их отменить.

Особо следует отметить, что в исследовании АТОРА принимали участие 923 детей в возрасте от 2 до 12 лет. Положительная динамика в отно-

шении всех симптомов атопического дерматита среди детей была несколько выше по сравнению со взрослыми пациентами: у 60,5 % пациентов. У 62,5 % детей в конце исследования ТГКС были полностью отменены, а дерматоз перешел в стадию полной ремиссии. Очень хорошая и хорошая переносимость крема с РЕА отмечена у 92 % детей, участвовавших в исследовании. Таким образом, крем с РЕА можно рассматривать как альтернативу у детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита (индекс SCORAD до 40), особенно когда возможности применения топических противовоспалительных средств ограничены или их нет.

В исследованиях Prieur и Nissen изучено влияние аппликаций оригинального крема с РЕА на фотооксидантный стресс в коже, индуцированный УФО, а также на химическое повреждение эпидермиса после аппликации натрия додецилсульфата под окклюзионной повязкой.

Исследование с УФО проведено следующим образом. Крем наносили ежедневно в течение 7 дней по 2 раза/сут на переднюю часть предплечий перед УФА-облучением пациентов, после чего оценивали уровни окисления кожного сала на обработанном и необработанном участках. Было отмечено значительное увеличение уровня окисления кожного сала на необработанном участке кожи, тогда как на участке, который предварительно обрабатывали кремом с РЕА, этот процесс ингибировался. Исследование подтверждает антиоксидатные и противовоспалительные свойства оригинального крема с РЕА [13].

Большой интерес представляют клинические наблюдения относительно влияния оригинального крема с РЕА на различные виды кожного зуда, проводимые профессором S. Stander, руководителем отделения нейродерматологии дерматологической клиники университета в Мюнстере, Германия. 22 пациента 25–82 лет с диагнозами: узловатая почесуха (13), простой лишай (2), идиопатический зуд (7) наносили крем с РЕА на участки поражения кожи. Интенсивность зуда оценивали сами пациенты по шкале-опроснику. У 14 из 22 участников исследования (63,6 %) отмечен хороший противозудный эффект, причем облегчение наступало уже на 1–2-й день аппликации. 8 из 14 пациентов (57 %) отметили полное устранение зуда. 3 из 14 пациентов (21,5 %) указали на 80–90 % редукции зуда. 3 из 14 пациентов (21,5 %) отметили редукцию зуда на 50–60 %. Усредненный результат — редукция зуда на 86,4 %. У 8 из 22 пациентов (36,4 %) эффект лечения отсутствовал [28].

Как уже отмечалось, особый вид зуда наблюдается при некоторых соматических заболеваниях, что связано с разными причинами нейрогенного, метаболического и другого характера. В исследовании J. Szepietowski и соавт. (Польша) оценивали эффективность оригинального крема с РЕА при зуде, ассоциированном с уреимией при ХПН. В основе патогенеза зуда при уремии лежит значительное повышение выделительной функции кожи с целью компенсации недостаточности выделительной функции почек. Азотистые шлаки — соединения аммония, аммиак, креатинин и мочевины в значительном количестве посредством перспирации и потовыделения покрывают эпидермис, вызывают сильный зуд и раздражение кожи.

23 пациентам, находящимся на гемодиализе в связи с ХПН и страдающим генерализованным зудом, ежедневно на всю поверхность тела наносили крем с РЕА. Объективно оценивали выраженность зуда по визуальной шкале. Также по шкале-опроснику оценивали такие показатели, как нарушение сна, частота возникновения зуда, распространенность и выраженность зуда. Под влиянием ежедневных аппликаций крема с РЕА у пациентов снизилась частота, распространенность и выраженность зуда, а также почти полностью исчезли нарушения сна. После прекращения аппликаций симптомы возобновлялись. При опросе пациентов относительно общей оценки курса терапии большинство из них были частично (38,1 %) или полностью (52,4 %) удовлетворены курсом. 9,5 % пациентов остались не удовлетворены лечением [29].

Эффективность крема с РЕА была также исследована при хронической экземе перианальной области с болью, зудом, эритемой, отеком и другими симптомами хронического воспаления. В открытом исследовании 20 пациентам, страдающим экземой перианальной области, проводили ежедневные аппликации крема с РЕА, курс составил 22 дня. В результате 68 % пациентов отметили редукцию боли, зуда и других симптомов воспаления перианальной области [24].

Сегодня компания «Стифель», подразделение «ГлаксоСмитКляйн», представляет на рынке «Физиогель А.І.» — инновационный продукт, нечто большее, чем просто средство по уходу за кожей. Сухая и раздраженная кожа нуждается не только в восстановлении гидро- и липорезерва. Необходимо устранить воспаление и зуд, которые являются нередкими спутниками сухости кожи при ряде состояний в дерматологии [30]. «Физиогель А.І.» представлен в виде крема и лосьона, которые можно применять дифференцированно в зависимости от преобладания су-

хости или зуда/воспаления, локализации поражений и других факторов.

Можно выделить три принципиальных свойства средств линии «Физиогель А.И.», которые обусловлены свойствами входящих в его состав ДМС и РЕА.

Выводы

Во-первых, за счет ДМС-структуры достигается восстановление пула ламинарных физиологических липидов, входящих в структуру эпидермиса, в результате чего нормализуется гидро- и липобаланс кожи.

Во-вторых, РЕА связывает свободные радикалы, образующиеся при повреждении кожи, предотвращая дальнейшее окислительное повреждение макромолекул — липидов и липоидов, белков и нуклеиновых кислот.

В-третьих, РЕА, связываясь с СВ₂-каннабиноидными рецепторами свободных нервных

окончаний С-типа, обуславливает угнетение патологической импульсации, опосредованной через субстанцию Р и кальциневрингенсвязанный пептид (CGRP) и характеризующей ощущения боли и зуда. Кроме того, на уровне тканевых базофилов, или мастоцитов, влияние на СВ₂-рецепторы предотвращает выброс из этих клеток гистамина и других медиаторов воспаления.

Учитывая, что эффективность агониста каннабиноидных рецепторов может быть сопоставима с эффективностью некоторых ТГКС, можно говорить о принципиально новой технологии, расширяющей существующие ранее возможности коррекции зуда и воспаления в коже и имеющей более высокий профиль безопасности. Последующие исследования призваны открыть перед нами еще больше терапевтических модальностей этих биомолекул в дерматологии.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

PHSG/10/UA/25.11.2011/5570

Список литературы

1. Безуглов В.В., Бобров М.Ю., Арчаков А.В. Биоактивные амиды жирных кислот // Биохимия.— 1998.— № 63 (1).— С. 22—30.
2. Biró T., Pacher P., et al. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities // Trends in Pharmacological Sciences.— 2009.— Vol. 30, N 8.— P. 411—420.
3. Callen J.P., Jorizzo J.L. Dermatological Signs of Internal Diseases Saunders.— 2003.— 374 p.
4. Conti S., Costa B., Colledni M., Parolari D., Giagnoni G. Anti-inflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat // Br. J. Pharmacol.— 2002.— Vol. 135.— P. 181—187.
5. Costa B., Conti S., Giagnoni G., Colleoni M. Therapy effect of the endogenous fatty acid amide, Palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric and cyclooxygenase systems // Br. J. Pharmacol.— 2002.— Vol. 137.— P. 413—420.
6. Dvorak M., Watkinson A., McGlone F., Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin // Inflamm. Res.— 2003.— Vol. 52.— P. 238—245.
7. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.-W., Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study) // JEADV.— 2008.— Vol. 22.— P. 73—82.
8. EDF-Guidelines for Chronic Pruritus. Available by: <http://www.euroderm.org/edf/images/stories/guidelines/EDF-Guideline-on-Chronic-Pruritus.pdf> (title screen).
9. Facci L., Dal Toso R., Romanello S. et al. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide // Proc. Natl Acad. Sci. USA.— 1995.— Vol. 11, N 92 (8).— P. 3376—3380.
10. Galiege S., Mary S., Marchand J. et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations // Eur. J. Biochem.— 1995.— Vol. 232.— P. 54—61.
11. Gulaya N.M., Kuzmenko A.I., Margitich V.M. et al. Long-chain N-acylethanolamines inhibit lipid peroxidation in rat liver mitochondria under acute hypoxic hypoxia // Chem. Phys. Lipids.— 1998.— Vol. 97 (1).— P. 49—54.
12. <http://www.atopa.de> (title screen).
13. <http://www.awmf.org/leitlinien.html> (title screen).
14. Kantor G.R. Pruritus, Principles and Practice of Dermatology.— New York: Churchill-Livingstone, 1996.— P. 881—885.
15. Kemeny L. Comparison of S236 cream to hydrocortisone 1 % cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 52.— P. 68.
16. Kemeny L. AAD 63rd Annual Meeting February 18—22, 2005, New Orleans, LA/Poster P07.70.
17. Kemeny L., Koreck A., Kis K. et al. Endogenous Phospholipid Metabolite Containing Topical Product Inhibits Ultraviolet Light-Induced Inflammation and DNA Damage in Human Skin // Skin Pharmacol. Physiol.— 2007.— Vol. 20.— P. 155—161.
18. Klein T.W., Newton C., Larsen K. et al. The cannabinoid system and immune modulation // J. Leukoc. Biol.— 2003.— Vol. 74.— P. 486—496.
19. Lambert D.M., Vandevoorde S., Jonsson K., Fowler C. The Palmitoylethanolamide Family: a new class of Anti-inflammatory Agents? // Curr. Med. Chem.— 2002.— Vol. 9.— P. 663—674.
20. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA // Nature.— 1990.— Vol. 346.— P. 561—564.
21. Metz M., Stander S. Chronic pruritus — pathogenesis, clinical aspects and treatment // JEADV.— 2010.— Vol. 24, N 11.— P. 1249—1259.
22. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids // Nature.— 1993.— Vol. 365.— P. 61—65.
23. Pertwee R.G. Pharmacology of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors // Pharmacol. Ther.— 1997.— Vol. 74.— P. 29—180.

24. Rohde H., Ghyczy M. Treatment of Chronic Anal Eczema with a Cream Containing Endocannabinoids // Haut.— 2003.— Vol. 7.— P. 281–282.
25. Salomon J., Baran E. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis // JEADV.— 2008.— Vol. 22, N 2.— P. 223–228.
26. Stander S., Luger T. Pathophysiology of Pruritus // Atopic Dermatitis.— 2009.
27. Stander S., Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview // Exp. Dermatol.— 2002.— Vol. 11.— P. 12–24.
28. Stander S., Reinhardt H.W., Luger T.A. Topical Cannabinoid agonists: An effective new alternative for treating chronic pruritus // Hautarzt [Dermatologist].— 2006.— Vol. 57.— P. 801–807.
29. Szepletowski J.C., Szepletowski T., Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured Physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study // Acta Dermatovenerol. Croat.— 2005.— Vol. 13.— P. 97–103.
30. Wohlrab J., Herrmann A. Anti-inflammatory lipid components for topical use // J. Cosmet. Dermatol.— 2004.— Vol. 2.— P. 99–104.

Л.Д. Калюжна, А.В. Горбенко

Агоністи канабіноїдних рецепторів у дерматології — нова технологія корекції свербіжів і запалення в шкірі

В огляді представлено результати клінічних досліджень та спостережень щодо оцінки ефективності та переносності крему з РЕА («Фізіогель А.І.»). Крем, що містить РЕА та дермамембранну структуру («Фізіогель А.І.»), продемонстрував ефективність у зменшенні таких симптомів, як свербіж, еритема, ліхеніфікація, подразнення, а також сухість шкіри внаслідок ураження зовнішніми факторами, при дерматозах та соматичній патології — УФ-індукованій еритемі, атопічному дерматиті, вузлуватому пруриго, свербіжі при уремії, анальній екземі. Більша ефективність крему порівняно з деякими топічними глюкокортикостероїдами, добра переносність у дітей роблять можливим застосування «Фізіогелю А.І.» як альтернативного засобу або окремої опції для контролю свербіжів і запалення в педіатричній практиці. Топічні агоністи канабіноїдних рецепторів представляють нову терапевтичну модальність у дерматології, а також визначають нову медичну технологію для контролю свербіжів і запалення в шкірі.

L.D. Kaliuzhnaya, A.V. Gorbenko

Agonists of cannabinoid receptors in dermatology as the new technology of pruritus and skin inflammation treatment

The results of clinical trials and observations on PEA-containing cream (Physiogel A.I.) effectiveness and tolerability is presented in this review. PEA-containing cream with Derma-Membrane-Structure (Physiogel A.I.) has demonstrated effectiveness against itching, redness, lichenification, irritation as well as dryness and other manifestations of skin damage, dermatoses and somatic disorders such as atopic dermatitis, prurigo nodularis, UV-induced erythema, uremic pruritus, anal eczema etc. The comparable efficacy with the some topical corticosteroids and good tolerability in children make possible to use Physiogel A.I. as an alternative or separate option to control pruritus and skin inflammation in pediatric practice. Generally, topical cannabinoid agonists provide new therapeutic modalities in dermatology as well as represent new health technology to manage pruritus and skin inflammation. □