

## Streszczenie

*Ocena stopnia repigmentacji plam bielaczych po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego*

Bielactwo nabyte (*vitiligo*) to autoimmunologiczna/autozapalna choroba skóry, charakteryzująca się występowaniem wyraźnie odgraniczonych od otoczenia, odbarwionych plam o różnych kształtach i rozmiarach. Odbarwienia mogą również obejmować błony śluzowe, włosy czy aparat paznokciowy. Depigmentacja jest wynikiem początkowo dysfunkcji, a następnie zniszczenia melanocytów, które znajdują się w warstwie podstawnej naskórka oraz w mieszkach włosowych. Charakteryzująca bielactwo nabyte utrata prawidłowych melanocytów ma mechanizm wieloczynnikowy. Pośród teorii tłumaczących etiologię choroby należy wymienić czynniki genetyczne, autoimmunologiczne, stresu oksydacyjnego, autozapalne, neurogenne, zaburzeń przylegania (melanocytorrhagia), niemniej żaden z proponowanych mechanizmów nie wydaje się być wystarczający. Obecnie uważa się, że bielactwo nabyte ujawnia u osób predysponowanych genetycznie, na które zadziałały różne niekorzystne czynniki zewnętrzne (środowiskowe) i wewnętrzne, indukujące stres komórkowy w melanocytach, przez co dochodzi do aktywacji mechanizmów autoimmunologicznych i autozapalnych.

Leczenie bielactwa nabytego jest ogromnym wyzwaniem współczesnej dermatologii. Aktualnie obowiązujące zalecenia proponują wiele metod leczenia obejmujących: preparaty miejscowe (glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, inhibitory kinaz janusowych), fototerapię (NB-UVB 311nm, PUVA), ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, zabiegi chirurgiczne polegające na przeszczepie naskórka, metody łączone a także zabiegi kamuflażu czy depigmentacyjne. Skuteczność terapii jest wciąż ograniczona, metody te są często kosztowne, a ich stosowanie – czasochłonne.

Statyny są powszechnie stosowanymi preparatami w leczeniu hipercholesterolemii, ale według dotychczasowych badań pozytywny wpływ na pierwotną i wtórną prewencję incydentów sercowo-naczyniowych może ściśle korelować z działaniami wykraczającymi poza hamowanie syntezy cholesterolu. Statyny hamują proliferację autoreaktywnych limfocytów T (CD8+), zmniejszają produkcję IFN- $\gamma$ , zwiększają produkcję przeciwzapalnych cytokin: IL-4, IL-5 i IL-10, powodują przesunięcie różnicowania limfocytów T w kierunku odpowiedzi Th2-zależnej. W wyniku ich działania obserwuje się również spadek różnicowania limfocytów w

kierunku komórek Th17 oraz nasilenie różnicowania limfocytów T regulatorowych. Całość tych działań skutkuje zahamowaniem procesów zapalnych i uzyskaniem immunotolerancji. Statyny powodują również anergię limfocytów spowodowaną upośledzeniem ich migracji i zmniejszeniem napływu do tkanek zmienionych zapalnie. Dotychczasowe doniesienia dotyczące zastosowania statyn podawanych ogólnoustrojowo u pacjentów z bielactwem nabytym wskazują na ich skuteczność w maksymalnych dobowych dawkach. Uwzględniając aspekty patogenetyczne bielactwa nabytego oraz profil działania statyn, zaplanowano ocenę skuteczności tych leków u pacjentów z bielactwem nabytym. Z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo nietolerancji oraz ewentualne działania niepożądane (szczególnie ryzyko rozwoju miopatii, rabdomiolizy) w przypadku ogólnoustrojowego stosowania statyn w wysokich dawkach, a także biorąc pod uwagę cechy substancji umożliwiające przenikanie cząsteczek do skóry, podjęliśmy próbę oceny wpływu statyn aplikowanych miejscowo na plamy bielacze.

Badanie EVRAAS zostało zaprojektowane jako pilotażowe, jednoosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Faza czynna badania była prowadzona w okresie od października do marca w celu wyeliminowania ewentualnego wpływu promieniowania słonecznego na repigmentację plam bielaczych. Populacja badana obejmowała 24 pacjentów z aktywną, kończynowo-twarzową, niesegmentalną postacią bielactwa nabytego. Preparaty badane stanowiły maści zawierające 1% sól sodową kwasu simwastatyny i 1% sól wapniową atorwastatyny. Kontrolą negatywną była maść zawierająca samo podłoże. Badane leki były aplikowane na wybraną kończynę górną i dolną, a maść zawierająca podłoże na kończyny przeciwstawne przez okres 12 tygodni (2 razy na dobę).

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto ocenę stopnia repigmentacji plam bielaczych po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego. Do drugorzędowych punktów końcowych należą: odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję powierzchni bezwzględnej plam bielaczych, skali BSA oraz VASI w zakresie: 0% brak, 1-25% mierna, 26-50% umiarkowana, 51-75% dobra, >75% znakomita; porównanie skuteczności preparatów zawierających simwastatynę i atorwastatynę wśród badanych pacjentów; korelacja pomiędzy czasem trwania choroby oraz pomiędzy dziennym zużyciem maści (ocenianej w gramach na centymetr kwadratowy powierzchni skóry) a stopniem repigmentacji u pacjentów

poszczególnych ramion; ocena częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że zastosowanie 1% soli sodowej kwasu simwastatyny oraz 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z bielactwem nabytym nie pozwoliło uzyskać istotnie lepszej repigmentacji niż zastosowanie maści niezawierającej substancji aktywnych. W obrębie kończyn, na które stosowano miejscowo simwastatynę zahamowanie progresji choroby stwierdzono istotnie częściej niż w przypadku zastosowania placebo ( $p=0,004$ ), natomiast różnica nie była istotna statystycznie w przypadku atorwastatyny ( $p=0,082$ ).

Badanie EVRAAS jest pierwszym na świecie badaniem klinicznym oceniającym skuteczność miejscowo stosowanych preparatów statyn u pacjentów z bielactwem nabytym. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki i analizę mocy badania należy oczekiwać wyraźniejszych różnic między ocenianymi zmiennymi w przypadku zwiększenia liczebności grup badanych lub przedłużenia aktywnej fazy badania.