

Д.С. Коростовцев¹, А.Н. Пампура², Р.С. Фассахов³, Е.О. Сукманская³, Ф.И. Петровский⁴

¹ Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

² Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

³ Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии

⁴ Ханты-Мансийский государственный медицинский институт

Клиническая эффективность и антимикробная активность пиритиона цинка при атопическом дерматите у детей

Контактная информация:

Петровский Фёдор Игоревич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийского государственного медицинского института

Адрес: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Розина, д. 73, тел. 8 (3467) 32-45-88, e-mail: fedor_petrovsky@mail.ru

Статья поступила: 10.11.2008 г., принята к печати 14.01.2009 г.

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных заболеваний в детской популяции, имеет хроническое рецидивирующее течение, часто осложняется вторичной инфекцией. Это диктует необходимость выбора препарата, воздействующего на все звенья патогенеза заболевания, и имеющего высокий профиль безопасности. Данная обзорная статья посвящена активированному пиритиону цинка (АПЦ). В целом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить об этом средстве, как об одном из наиболее эффективных и безопасных в ряду используемых для местной терапии атопического дерматита у детей.

Ключевые слова: атопический дерматит, активированный пиритион цинка, дети.

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных болезней и встречается у 10–20% детей [1–3]. Его отличительными особенностями в детской популяции являются не только большая распространенность, но также значительный социальный и экономический ущерб, включающий низкое качество жизни

больных и членов их семей, дезадаптацию, существенные ограничения повседневной активности детей, пропуски школьных занятий и работы родителями [1–3]. В течение длительного времени основой наружной фармакотерапии атопического дерматита и псориаза оставались топические кортикостероиды (КС). Эти препара-

D.S. Korostovtsev¹, A.N. Pampura², R.S. Fassakhov³, Ye.O. Sukmanskaya³, F.I. Petrovsky⁴

¹ Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy

² Moscow Research Institute of Pediatrics and Children's Surgery, Russian Medical Technologies

³ Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology

⁴ Khanty-Mansiysk State Medical Institute

Clinical efficiency of zinc pyrithione to treat atopic dermatitis in children

Atopic dermatitis is one of the most widespread children's diseases, it has a chronic recurrent clinical course, may be often complicated with the secondary infection. This necessitates the choice of a medication to impact all stages of the disease process with a high safety profile. This digest is devoted to activated zinc pyrithione. Overall, currently available data make it possible to state that this agent is one of the most effective and safest products to be used for a local therapy of atopic dermatitis in children.

Key words: atopic dermatitis, activated zinc pyrithione, children.

ты обладают быстрым и выраженным эффектом, приемлемы с косметической точки зрения, однако, побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств, такие как атрофия кожи, телеангиоэктазии, акнеформная сыпь, гипертрихоз и др., а также стероидофобия существенно ограничивают их длительное применение [4]. Между тем, атопический дерматит имеет хроническое рецидивирующее течение, часто осложняется вторичной инфекцией, как бактериальной, так и грибковой и, бесспорно, требует адекватной и постоянной наружной терапии и ухода за кожей, что, очевидно, невозможно при применении только топических КС.

В последние несколько десятилетий для местного лечения этой болезни у детей был предложен ряд нестероидных препаратов, включая активированный пиритион цинка (АПЦ, препарат Скин-кап). В отличие от топических кортикостероидов АПЦ не имеет существенных побочных эффектов, может использоваться длительно и в самых разных клинических ситуациях. Патфизиология атопического дерматита многокомпонентная, включает хроническое воспаление, нарушение апоптоза иммунокомпетентных клеток и кератиноцитов и микробный компонент, поэтому фармакотерапия должна быть направлена одновременно на все ее составляющие. Этим требованиям соответствует АПЦ. Благодаря уникальному разнонаправленному механизму действия этот препарат представляет собой одно из лучших средств терапии атопического дерматита у детей.

Клиническая и микробиологическая эффективность АПЦ при атопическом дерматите у детей была оценена в нескольких исследованиях [5–9]. Данная обзорная статья посвящена анализу результатов клинического испытания, отвечающего требованиям доказательной медицины.

В рамках многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с продолжительностью лечебного периода 21 день, проведенного у 94 больных в возрасте от 1 до 16 лет, была выполнена оценка влияния терапии этим препаратом на выраженность кожного зуда, нарушения сна, индексы тяжести течения болезни, а также степень колонизации кожи грибами и *S. aureus* [5, 6].

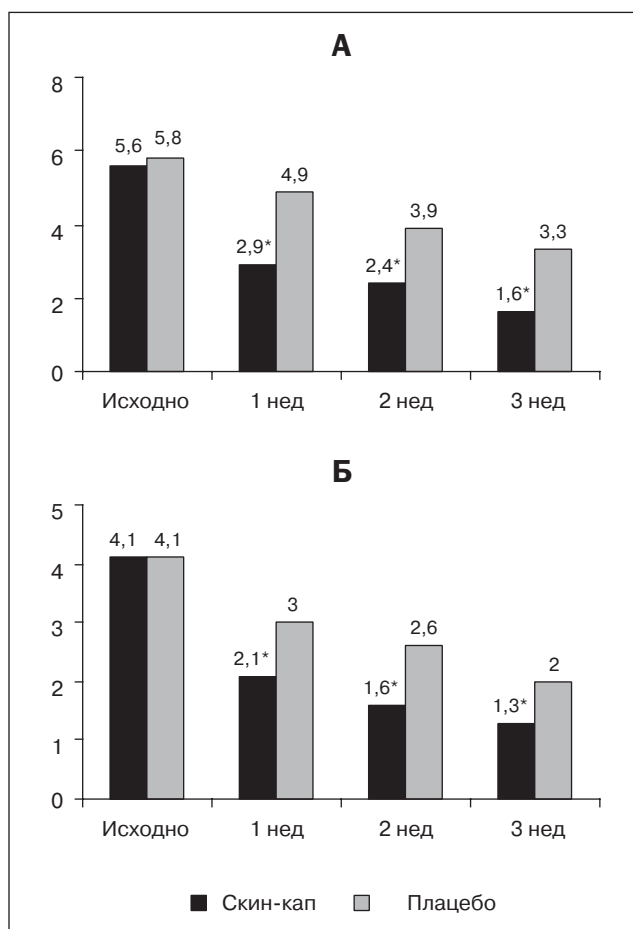
Больные были рандомизированы в 2 группы: получавшие АПЦ (аэрозоль для наружного применения 0,2% или крем для наружного применения 0,2%) 2 раза в день в течение 21 дня (1-я группа) или плацебо в соответствующей форме 2 раза в день в течение 21 дня (2-я группа). Помимо исследуемого препарата пациенты, при сохранении симптомов атопического дерматита, могли принимать H₁ антигистаминные препараты и топические КС III класса по потребности (это фиксировалось в соответствующем разделе дневника пациента), а также увлажняющий крем. Для оценки эффективности проводимой терапии на 7-й, 14-й и 21-й день лечения, а также через 2 нед после прекращения терапии определяли:

- выраженность зуда и нарушений сна;
- число пациентов, нуждавшихся в дополнительном использовании топических КС и антигистаминных препаратов;
- динамику индексов SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis — индекс тяжести течения атопического дерматита) и IGA (Investigator's Global Assessment — исследовательская глобальная оценка) по сравнению с исходными значениями.

В подгруппе из 40 пациентов была изучена микробная и грибковая колонизация кожных покровов.

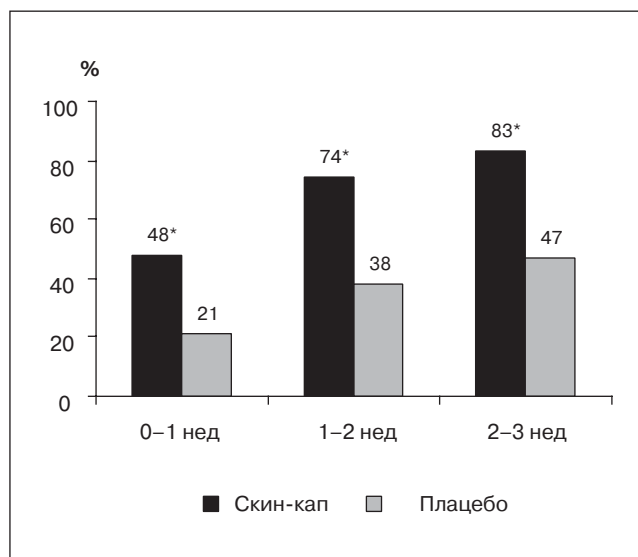
Было установлено, что у применявших АПЦ уменьшение выраженности кожного зуда происходило быстрее, чем у использовавших плацебо. Различие между группами стало статистически значимым уже через 7 дней терапии. Обращает на себя внимание снижение выраженности этого симптома в группе активной терапии на протяжении всего периода исследования (рис. 1) [5, 6]. Отмеченные различия в выраженности кожного зуда между сравниваемыми группами подтвердились и при оценке показателя «доля дней без кожного зуда» по дневникам самонаблюдения пациентов. В целом за весь период исследования у пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом, доля дней с полным отсутствием кожного зуда более чем в 2 раза превышала этот показатель, полученный в группе сравнения ($69,96 \pm 3,22$ и $34,6 \pm 5,63\%$ соответственно), см. рис. 2 [5, 6]. Снижение выраженности кожного зуда сопровождалось уменьшением нарушений сна. Начиная с 7 дня лечения и до конца наблюдения показатель нарушения сна у больных, получавших АПЦ, оказался существенно меньше в сравнении с использовавшими плацебо (рис. 1) [5, 6]. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о достоверном

Рис. 1. Изменение выраженности кожного зуда (визуальная шкала) (А) и выраженности нарушений сна (визуальная шкала) (В) в ходе исследования



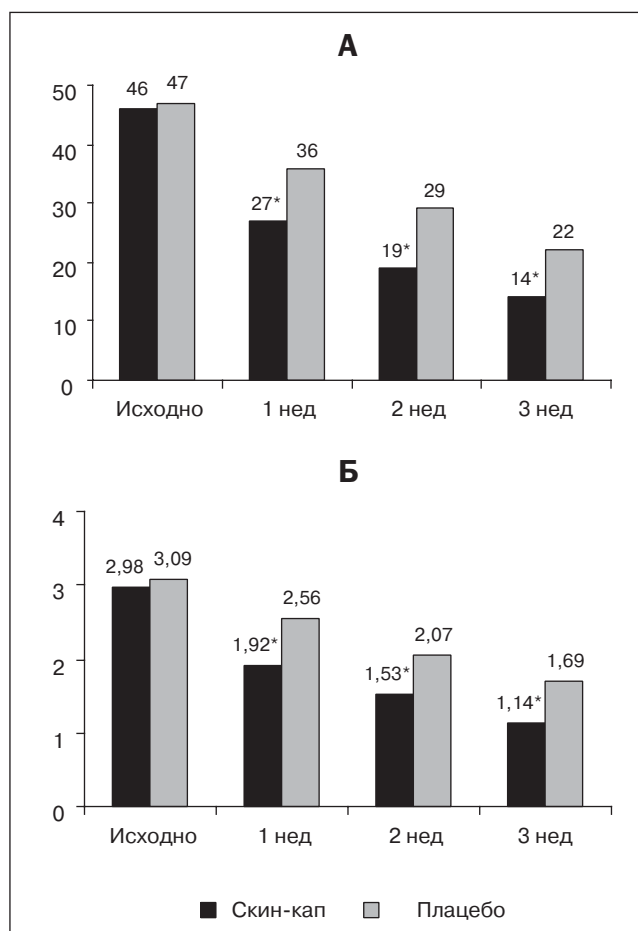
Примечание.

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой плацебо.

Рис. 2. Изменение доли дней без кожного зуда

Примечание.

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой плацебо.

Рис. 3. Изменение индекса SCORAD (А) и индекса IgA (В) в ходе исследования

Примечание.

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой плацебо.

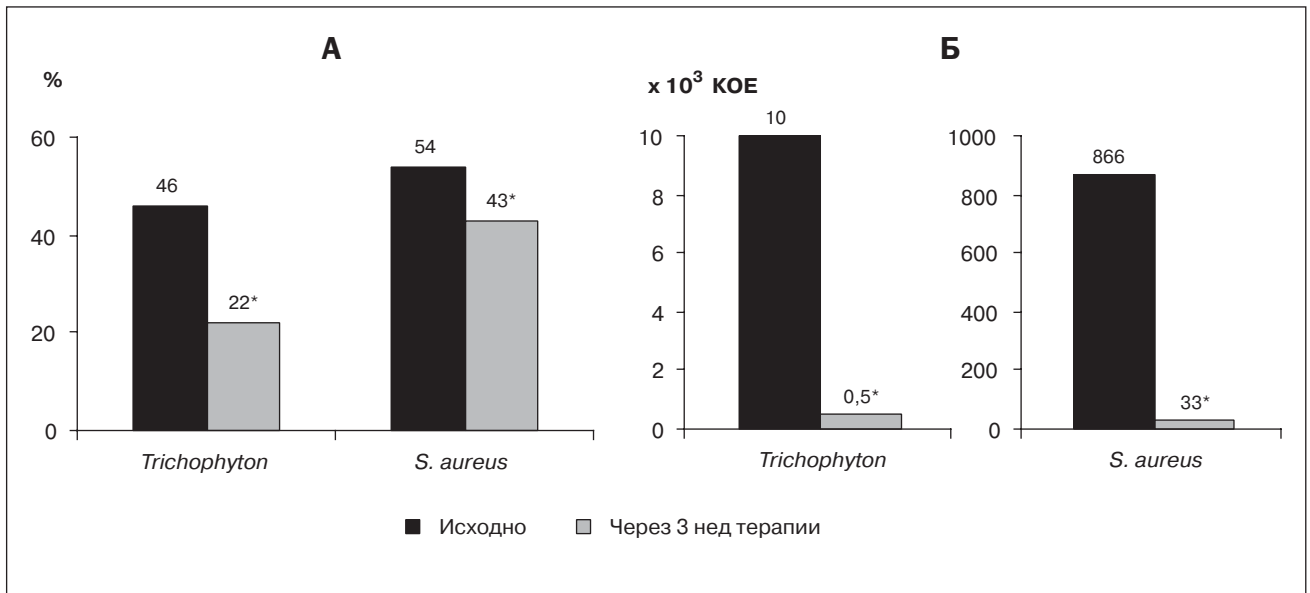
уменьшении выраженности кожного зуда и нарушений сна в процессе лечения АПЦ, что может рассматриваться как один из значимых его эффектов в лечебном действии при atopическом дерматите.

В процессе лечения уменьшение степени тяжести atopического дерматита отмечалось уже в течение первых недель лечения в обеих группах. Начиная со 2-й нед терапии, показатели индекса SCORAD в группе больных, получавших АПЦ, были существенно ниже, чем в группе сравнения (рис. 3) [5, 6]. К концу 3-й нед исследования величина этого показателя в группе пациентов, прошедших курс лечения препаратом АПЦ, была в 1,6 раза ниже, чем у больных, получавших плацебо. Клиническое улучшение в обеих группах пациентов подтверждает и динамика показателя оценки степени тяжести заболевания по шкале IgA [5, 6]. При этом следует отметить, что в группе активного препарата уменьшение значений этого показателя было более значительным, чем в группе плацебо, и достигало максимума уже в 1-ю нед наблюдения, хотя тенденция снижения величины индекса IgA сохранялась и в последующем (рис. 3) [5, 6].

Уменьшение активности кожного процесса сопровождалось снижением выраженности кожного зуда, что в свою очередь приводило к уменьшению потребности в приеме антигистаминных препаратов. Доля пациентов, у которых возникала потребность в купировании симптомов кожного зуда с помощью антигистаминных препаратов к 21 дню лечения в группе больных, получавших АПЦ, практически не изменилась, составив 23,78 и 22,81% соответственно, однако существенно (в 3,2 раза) снизилась продолжительность приема препарата (с 5,36 до 4,58 дней в нед) [5, 6]. В то же время в группе сравнения (плацебо) доля пациентов, нуждавшихся в дополнительном приеме антигистаминных препаратов, выросла в 2,2 раза. При этом отмечено также увеличение продолжительности приема этих препаратов с $4,77 \pm 0,77$ до $6,8 \pm 0,5$ дней в нед [5, 6]. Статистически достоверными оставались различия в количестве пациентов с потребностью в антигистаминных препаратах и через неделю после завершения курса лечения ($p = 0,019$) [5, 6].

Результаты исследования показали, что использование АПЦ приводит к существенному снижению необходимости применения топических КС. Уже через 2 нед терапии среди пациентов, у которых возникла потребность в дополнительном назначении топических КС, 79% больных получали плацебо [5, 6]. В целом, в ходе исследования количество больных, нуждавшихся в дополнительном использовании топических КС было, по меньшей мере, в 8 раз больше в группе плацебо (через 2 нед терапии ОШ = 11,65, $p = 0,0002$; через 3 нед терапии ОШ = 8,28, $p = 0,0009$), а доля получавших эти препараты в группе АПЦ не превышала 7% [5, 6]. При этом следует отметить, что противовоспалительный эффект сохранялся и через 2 нед после отмены АПЦ: потребность в дополнительном применении топических КС в группе, получавших ранее АПЦ, оставалась в 6,6 раза ниже, чем в группе больных, использовавших плацебо [5, 6]. В связи с существенными различиями в долях пациентов, использовавших топические КС, оценка показателей эффективности также проводилась в группах больных, не применявших эти средства. Дополнительный анализ подтвердил значимость и достоверность основного.

Рис. 4. Доли пациентов, имевших положительные результаты микробиологического исследования (А) и выраженность колонизации (В) до и после терапии активированным пиритионом цинка



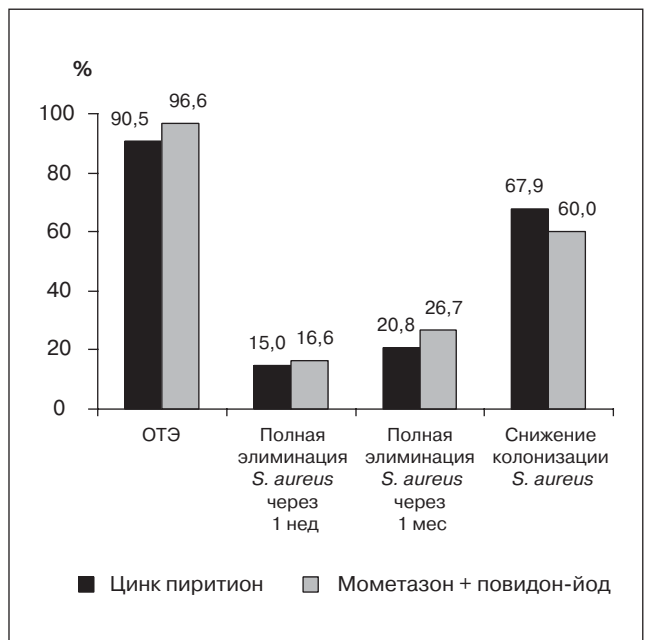
Примечание.

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения.

Микробиологическое исследование позволило установить (данные публикуются впервые), что до начала терапии в обеих группах 80% и 60% пациентов имели положительные результаты, свидетельствующие о грибковой и бактериальной (*S. aureus*), соответственно, колонизации. По окончании 3-х нед терапии в группе больных получавших активный препарат было отмечено значительное снижение колонизации дерматофитов *Trichophyton*, а также *S. aureus* (рис. 4).

Полученные в данном исследовании данные полностью согласуются с результатами других работ. Так было показано, что у детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 года до 3 лет, имеющих рецидивирующее течение болезни и устойчивость к противоаллергической терапии, дополнительное введение в терапевтический режим АПЦ в течение 3 нед приводило к положительному клиническому эффекту в 85,5% случаев [7]. У больных отмечался регресс индекса SCORAD в 3,2 раза (с 64 до 21,3), а также была достигнута стойкая ремиссия заболевания [7]. Результаты микологического обследования по окончании лечения были отрицательными в 94% случаев [7]. Схожие результаты были получены в работах Мокроносовой М.А. и Маланичевой Т.Г. [8, 9], а также в исследовании, проведенном в смешанной популяции детей и молодых взрослых [10]. В группе больных в возрасте от 2 до 35 лет применение АПЦ сопровождалось как лучшим терапевтическим эффектом, так и лучшей микробиологической эффективностью в сравнении с топическими КС и было сопоставимо с комбинацией последних с повидон-йодом (рис. 5) [10].

Рис. 5. Влияние активированного пиритиона цинка и комбинации мометазона с повидон-йодом на течение атопического дерматита и колонизацию кожи *S. aureus*



Примечание.

По оси Y указаны доли больных. ОТЭ — общий терапевтический эффект — доля больных (%) с положительным индивидуальным терапевтическим эффектом через месяц лечения.