

Н.Г. Короткий<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2</sup>, Г.А. Новик<sup>3</sup>, В.В. Пыж<sup>4</sup>, Ф.И. Петровский<sup>5</sup>,  
Р.М. Торшхоева<sup>2</sup>, А.А. Тихомиров<sup>1</sup>, Т.С. Лихачева<sup>3</sup>, С.Ш. Гасимова<sup>5</sup>, А.А. Ульянов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>3</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

<sup>4</sup> ООО «Инвар»

<sup>5</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

## Уверенность родителей в эффективности и безопасности лечения атопического дерматита у детей. Сравнение активированного пиритиона цинка с другими вариантами наружной терапии в рамках ступенчатого подхода

### Контактная информация:

Петровский Федор Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Адрес: 628012, Ханты-Мансийск, ул. Рознина, д. 73, тел.: (3467) 32-45-88, e-mail: fedor\_petrovsky@mail.ru

Статья поступила: 02.02.2010 г., принята к печати: 01.03.2010 г.

В статье представлены результаты исследования удовлетворенности родителей терапией, которую получают дети в возрасте от 1 года до 6 лет со среднетяжелым атопическим дерматитом (объективный SCORAD 15–40) при применении активированного пиритиона цинка (ПЦ) и любых других наружных средств. При применении активированного ПЦ все родители были уверены в безопасности и эффективности лечения своих детей. Они чаще характеризовали использовавшийся режим как простой и считали, что смогут самостоятельно пользоваться разработанным планом действий. При применении активированного ПЦ дополнительное назначение средств наружной терапии не потребовалось. В группе сравнения топические кортикостероиды назначались 83% больных. Выраженность симптомов и значение индекса SCORAD свидетельствовали в пользу активированного ПЦ. Безопасность изучавшихся режимов была сопоставимой. Результаты наблюдения свидетельствуют о том, что применение активированного ПЦ делает терапию среднетяжелого атопического дерматита у детей эффективной, простой и отвечающей ожиданиям родителей пациентов, которые хотят быть уверенными в безопасности лечения.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, наружная терапия, активированный пиритион цинка.

N.G. Korotky<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>2</sup>, G.A. Novik<sup>3</sup>, V.V. Pyzh<sup>4</sup>, F.I. Petrovsky<sup>5</sup>, R.M. Torshkhoeva<sup>2</sup>,  
A.A. Tikhomirov<sup>1</sup>, T.S. Likhacheva<sup>3</sup>, S.Sh. Gasymova<sup>5</sup>, A.A. Uliyanov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> The Russian State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Paediatrics Medical Academy

<sup>4</sup> OOO Invar

<sup>5</sup> Khanty Mansiysk State Medical Academy

## Parent confidence in efficacy and safety of atopic dermatitis treatment in children. Comparison of activated zinc pyrithione with other external therapy options as part of step-by-step approach

The article provides results of a study to assess the satisfaction of the parents with the therapy being administered to children at ages 1 to 6 with moderate atopic dermatitis (objective SCORAD 15–40) when using activated zinc pyrithione (ZP) and any other external agents. All the parents were confident in the safety and efficacy of the treatment for their children when activated ZP was administered. They more often described the administered treatment as straightforward and believed they could use the developed plan of action. No additional agents for external therapy were required when activated ZP was administered. 83% of the subjects in the control group were administered topical corticosteroids. Intensity of symptoms and SCORAD index value bear evidence in favour of activated ZP. The safety of the treatment regimes under review was comparable. The study results indicate that the use of activated ZP makes the therapy for medium severe atopic dermatitis in children efficient, straightforward and meeting expectations of the patients' parents who want to be sure of the treatment safety.

**Key words:** atopic dermatitis, external therapy, activated zinc pyrithione.



Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных заболеваний и встречается в среднем у 10–20% детей [1–3]. Его отличительными особенностями в детской популяции являются не только широкая распространенность, но и значительный социальный и экономический ущерб, включающий низкое качество жизни больных и их родителей, дезадаптацию, существенные ограничения повседневной активности пациентов, пропуски работы и школы [1–3]. В течение длительного времени основу наружной фармакотерапии атопического дерматита у детей составляли топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Эти препараты обладают быстрым и выраженным эффектом, приемлемы с косметической точки зрения, однако побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств, значительно ограничивают их длительное применение [4–6]. Стероидофобия, особенно выраженная у родителей детей раннего возраста, может приводить к низкой комплаентности, неудовлетворенности терапией и, как следствие, отсутствию эффекта от лечения и низкому качеству жизни всей семьи больного ребенка [4–6]. Современные алгоритмы наружной терапии атопического дерматита предполагают использование ТГКС в течение непродолжительного времени для купирования обострений с последующим применением этого класса препаратов по требованию (эпизодически) или переходом на другие средства, например, ингибиторы кальциневрина (ступенчатый подход) для длительной поддерживающей терапии [1, 3]. Этот подход требует разработки письменного плана действий, обучения родителей пациента принципам самоведения, четких инструкций о правилах перехода со ступени на ступень.

Атопический дерматит имеет хроническое рецидивирующее течение, часто осложняется вторичной инфекцией и, бесспорно, требует адекватной и постоянной наружной терапии, ухода за кожей. Применение только ТГКС недостаточно для достижения полного контроля над болезнью [1, 3]. Это диктует необходимость поиска новых средств, которые могут быть высокоэффективны при простом режиме использования, применяться длительно, обеспечивать воздействие на все составляющие многокомпонентного патогенеза атопического дерматита, а также в полной мере соответствовать ожиданиям родителей. Целью настоящего исследования было оценить удовлетворенность родителей терапией, которую получают дети со среднетяжелым атопическим дерматитом, при применении активированного пиритиона цинка (ПЦ, препарат Скин-кап) и любых других средств наружной терапии в рамках ступенчатого подхода, а также сравнить эффективность и безопасность изучавшихся режимов фармакотерапии.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в течение 6 недель находились 80 детей с атопическим дерматитом среднетяжелого течения. В соответствии с целью и задачами исследования пациенты были рандомизированы на группы с разными режимами терапии (рис. 1). В I группе наряду с препаратами традиционной терапии использовался активированный пиритион цинка в форме 0,2% крема 2 раза в день в течение 42 ± 2 дней. Дети из II группы получали только препараты стандартного подхода. Вводный период и период скрининга не предусматривались. В исследование включались дети с атопическим дерматитом среднетяжелого течения (объективный

Рис. 1. Дизайн исследования (лечебный период)



индекс SCORAD [SCORing Atopic Dermatitis] 15–40 баллов) [3], в возрасте от 1 года до 6 лет, не получавшие активированный пиритион цинка когда-либо ранее и не применявшие ТГКС и пимекролимус в течение 2 недель до включения в исследование.

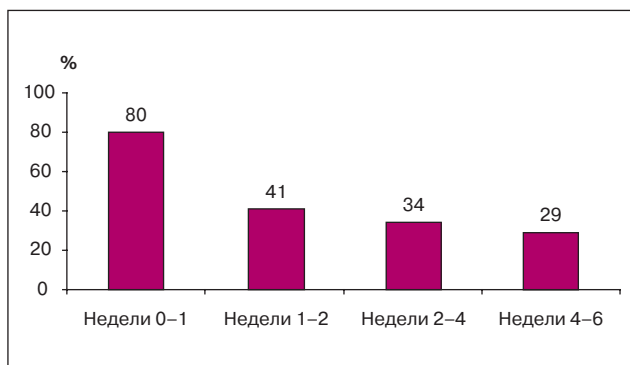
Исследование было приближено к реальной клинической практике и проводилось в трех клинических центрах (2 центра в г. Москве и 1 — в г. Санкт-Петербурге). Полученная информация была обработана независимым референсным центром (Ханты-Мансийская государственная медицинская академия). Пациентам обеих групп в ходе исследования было разрешено использовать ТГКС. Решение о первом назначении ТГКС принимал врач-исследователь. Это могло быть сделано на первом и любых последующих визитах. Врач-исследователь рекомендовал конкретный препарат (кортикостероид), продолжительность его применения, а также самостоятельно, на основании собственного клинического суждения, алгоритм наружной ступенчатой терапии атопического дерматита. Пациент обеспечивался письменным планом действий с указанием, когда и как изменять терапию, торговых наименований лекарственных средств, режимов их дозирования, описанием клинических признаков, требующих изменения терапии (снижения или увеличения ее активности). План действий разрабатывался врачом-исследователем и мог быть скорректирован на любом из визитов. Кроме ТГКС, на протяжении всего исследования могли использоваться любые антигистаминные препараты, увлажняющие средства, а также любые иные препараты, применение которых необходимо с точки зрения врача-исследователя.

По окончании лечебного периода родителями заполнялся вопросник. В качестве основной конечной точки в исследовании определялась доля родителей, уверенных в эффективности и безопасности лечения своих детей к окончанию лечебного периода. Как дополнительные показатели эффективности оценивались:

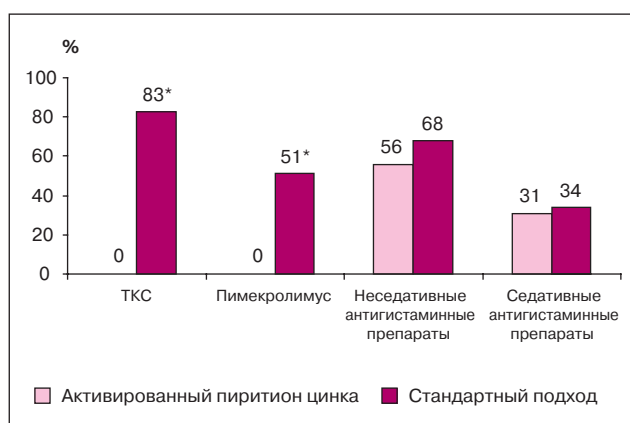
- доля родителей, оценивших использовавшийся терапевтический режим как простой;
- доля родителей, которые считают, что смогут самостоятельно пользоваться разработанным планом действий после окончания исследования;
- средняя выраженность симптомов атопического дерматита (оценка родителями по 4-балльной шкале) в ходе исследования и к окончанию лечебного периода;
- среднее значение объективного индекса SCORAD в ходе исследования и к окончанию периода наблюдения;
- общая продолжительность дней применения ТГКС;



**Рис. 2.** Доля детей, получавших топические кортикостероиды в ходе исследования, в группе стандартного подхода. В группе больных, использовавших активированный пиритион цинка, ни один из пациентов не нуждался в назначении ТГКС



**Рис. 3.** Доли детей, получавших топические кортикостероиды, пимекролимус, неседативные и седативные антигистаминные препараты в течение всего исследования (на любом этапе) в группах активированного пиритиона цинка и стандартного подхода



Примечание.

\* —  $p < 0,001$  при сравнении показателей между группами.

- доля пациентов, которым потребовалось дополнительное назначение ТГКС в ходе исследования;
- общее количество дней применения антигистаминного препарата.

Безопасность изучавшихся терапевтических режимов оценивалась по количеству/частоте нежелательных явлений.

**Таблица.** Исходная клиническая характеристика изучавшихся групп

Показатель		Активированный пиритион цинка (n = 39)	Стандартный подход (n = 41)	p
Мальчики, %		72	64	0,575
Возраст, лет		4,15 ± 2,17	4,63 ± 2,57	0,524
Индекс SCORAD		26,8 ± 8,8	26,9 ± 5,6	0,802
Продолжительность болезни, лет		2,97 ± 1,84	3,45 ± 2,02	0,247
Сопутствующие болезни, %	астма	2,6	5,1	0,620
	аллергический ринит	10,3	15,4	0,737

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0. (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. При приведении клинической характеристики пациентов количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, при сравнении средних — в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряженности 2×2) использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой по Йетсу или 2-сторонний точный критерий Фишера. Для таблиц сопряженности 2×2 рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ отношения шансов. Для сравнения количественных и полуколичественных признаков в несвязанных выборках использовался U критерий Манна–Уитни. Разницу значений считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 80 пациентов со среднетяжелым атопическим дерматитом: 39 составили группу активированного пиритиона цинка и 41 ребенок — группу стандартной терапии. В начале исследования пациенты обеих групп имели схожую клиническую и половозрастную характеристику, без достоверных различий в каком-либо из изучавшихся показателей (табл.).

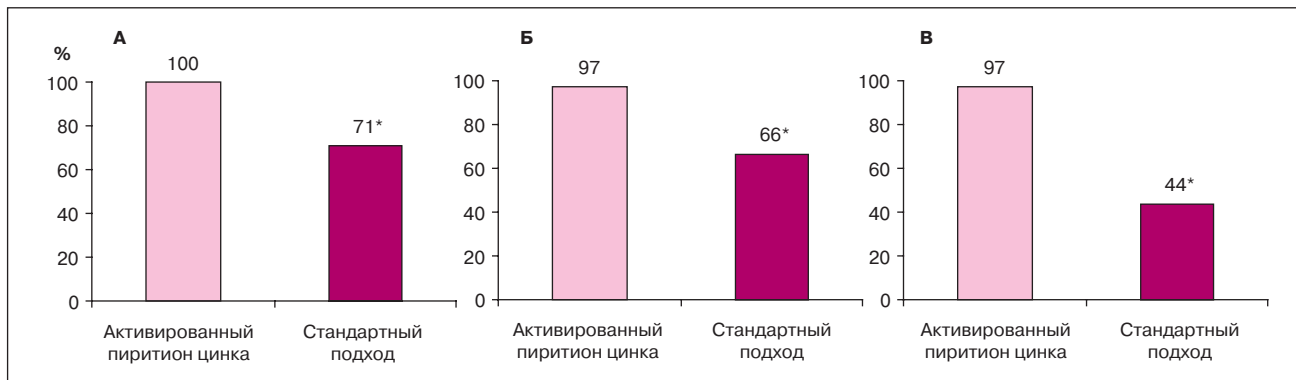
В ходе исследования использовавшиеся фармакотерапевтические режимы существенно отличались. Так, у пациентов, получавших активированный пиритион цинка, дополнительное назначение топических стероидов или ингибиторов кальциневрина не потребовалось. Вместе с тем, в группе стандартного подхода на протяжении первой недели исследования ТГКС были назначены 80% пациентов (рис. 2), а в течение всех 6 недель наблюдения в разные его периоды — 83% больных (рис. 3). Необходимо отметить значительную среднюю продолжительность терапии ТГКС в этой группе (14,7 дней, 95% ДИ 9,4–19,9). В группе стандартного подхода 8 пациентов (20%) использовали топические стероиды половину времени исследования и более, а 5 детей (12%) применяли эти препараты все 6 недель. Кроме того, в данной группе более половины пациентов использовали пимекролимус (см. рис. 3). Значимых различий в частоте применения седативных и неседативных антигистаминных препаратов установлено не было.

Было установлено, что при применении активированного пиритиона цинка все родители были уверены в безопасности и эффективности лечения своих детей, при этом в группе стандартного подхода таких роди-





**Рис. 4.** А — доля родителей, уверенных (ответы «полностью уверен(а)» и «скорее уверен(а)») в эффективности и безопасности лечения своих детей к окончанию лечебного периода. Б — доля родителей, оценивших использованный терапевтический режим как простой и очень простой. В — доля родителей, которые считают, что смогут самостоятельно пользоваться разработанным планом действий после окончания исследования



Примечание.

\* —  $p < 0,001$  при сравнении показателей между группами.

телей было значительно меньше (рис. 4). Кроме того, родители пациентов, получавших активированный ПЦ, значительно чаще характеризовали использованный терапевтический режим как простой (ОШ = 19,7; 95% ДИ 2,44–158,9;  $p < 0,001$ ; см. рис. 4) и считали, что смогут самостоятельно пользоваться разработанным планом действий после окончания исследования (ОШ = 48,6; 95% ДИ 6,07–388,4;  $p < 0,001$ ; см. рис. 4).

Существенные различия также были установлены в показателях, характеризующих клиническую эффективность изучавшихся режимов терапии. Выраженность симптомов, оценивавшаяся родителями пациентов, и значение индекса SCORAD, начиная со 2 недели исследования, свидетельствовали в пользу активированного ПЦ. Выявленные различия оставались статистически значимыми на протяжении 6 недель наблюдения (рис. 5).

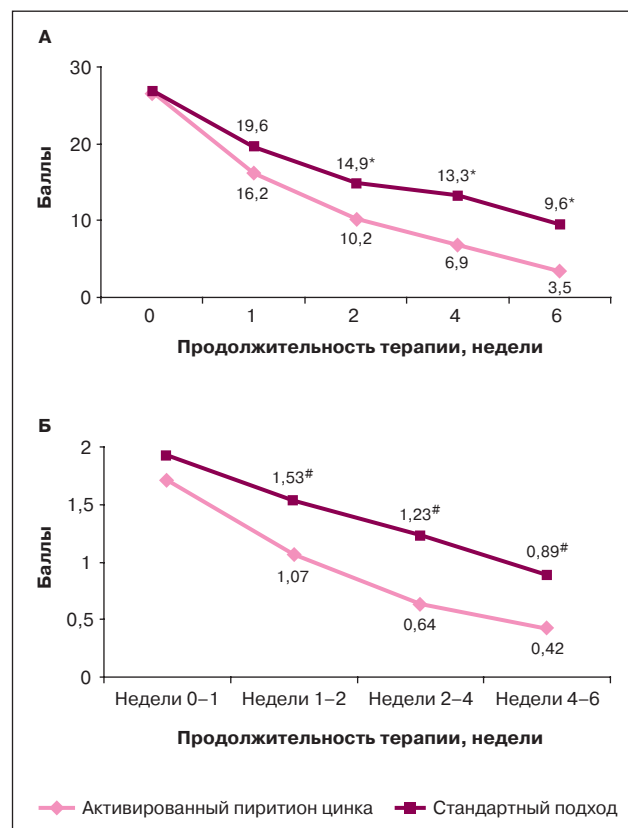
В ходе исследования также были установлены причины неудовлетворенности родителей терапией атопического дерматита, которую получают их дети. В группе стандартного подхода 39% родителей указали на сомнения в безопасности используемых препаратов, тогда как среди родителей, чьи дети получали активированный ПЦ, таких было всего 3% ( $p < 0,001$ ; рис. 6).

В ходе исследования у 7,7% пациентов, получавших активированный ПЦ и 12,2% больных, у которых использовался стандартный подход, были зарегистрированы нежелательные явления (различия не значимы); частота нежелательных явлений составила 0,0968 и 0,1923, соответственно (различия не значимы). Серьезных нежелательных явлений отмечено не было.

Данное исследование является первым, в котором была изучена удовлетворенность родителей терапией, которую получают их дети по поводу атопического дерматита.

Современные руководства по диагностике и лечению атопического дерматита предлагают ступенчатый подход, как это давно рекомендуется при бронхиальной астме [1, 3]. При отсутствии симптомов достаточно использования только увлажняющих средств; при легких и умеренных симптомах к увлажняющим средствам добавляются ТГКС с низкой и средней активностью и ингибиторы кальциневрина; при умеренных и тяжелых проявлениях

**Рис. 5.** Динамика индекса SCORAD (А) и оценки родителями выраженности симптомов по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 3 — признак/симптом трудно переносить; он нарушает повседневную деятельность и/или сон (Б)



Примечание.

\* —  $p < 0,012$  в сравнении с группой активированного пиритиона цинка;

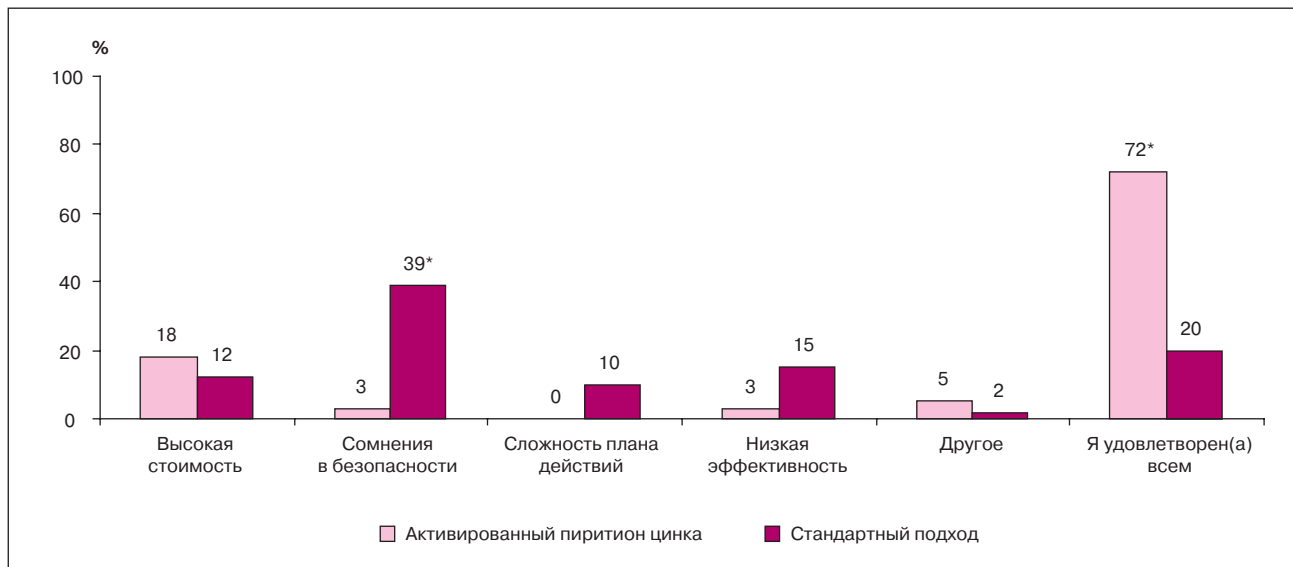
# —  $p < 0,020$  в сравнении с группой активированного пиритиона цинка.

болезни применяются ТГКС со средней и высокой активностью также в сочетании с ингибиторами кальциневрина [1]. При этом предполагается, что ТГКС должны назначаться для терапии обострений,





**Рис. 6.** Причины неудовлетворенности родителей терапией атопического дерматита, которую получает их ребенок (мог быть указан только один ответ)



Примечание.

\* —  $p < 0,001$  при сравнении показателей между группами.

а основу поддерживающего лечения будут составлять ингибиторы кальциневрина или те же ТГКС, но используемые эпизодически, например, 2–3 раза в неделю. Именно такой принцип был предложен врачам-исследователям в данном исследовании. Поскольку в изучавшейся возрастной группе наружная терапия полностью зависит от родителей больного ребенка, важной задачей было определить их уверенность в эффективности и безопасности лечения, а также отношение к различным терапевтическим режимам при использовании активированного пиритиона цинка и любых других препаратов для лечения атопического дерматита. В проведенном исследовании было установлено, что родители всех детей, получавших активированный ПЦ, уверены в эффективности и безопасности лечения. Кроме того, терапевтические режимы на основе активированного ПЦ и разработанные индивидуальные планы действий отличались большей простотой выполнения и приверженностью им по окончании исследования. Основной причиной установленных различий, вероятно, является высокая клиническая эффективность активированного ПЦ в изучавшейся популяции больных, которая позволила проводить монотерапию без использования дополнительных наружных средств (хотя это было разрешено), тогда как в группе сравнения большинство пациентов было вынуждено применять несколько препаратов.

Результаты проведенного исследования должны еще раз акцентировать внимание врачей на проблеме неконтролируемого применения топических кортикостероидов. Тот факт, что в группе стандартного подхода каждый пятый пациент использовал эти средства на протяжении 3-х недель и более, а 5 пациентов — на протяжении 6 недель, прямо указывает на необходимость тщательного наблюдения за применением топических стероидов.

Эффективность сравнивавшихся терапевтических режимов сопоставима с показанной в ранее проведенных исследованиях у детей старшей возрастной группы,

где также были установлены преимущества активированного ПЦ перед альтернативными вариантами лечения [7, 8]. В данной работе динамика индекса SCORAD и выраженности симптомов по дневникам пациентов была схожей, с достоверным превосходством активированного ПЦ через 2 недели от начала терапии и отсутствием значимых различий в течение первой недели исследования. Анализ полученных в исследовании результатов свидетельствует о клинических преимуществах активированного ПЦ, подтвержденных в исследовании заменой исходно назначенных ТГКС в группе стандартного подхода уже после 2-х недель лечения на их эпизодическое применение или ингибитор кальциневрина. Достоверное превосходство активированного ПЦ сохранялось до конца исследования, несмотря на то, что в обеих группах на протяжении всех 6 недель наблюдалось снижение выраженности симптомов и объективного индекса SCORAD. Таким образом, терапевтический режим на основе активированного ПЦ обеспечивал не только большую уверенность родителей в проводимом лечении, но также лучший клинический эффект.

Сомнения в безопасности терапии были основной причиной неудовлетворенности родителей, чьи дети получали стандартное лечение. Это очень важный результат, косвенно свидетельствующий о высокой распространенности стероидофобии. Неуверенность в безопасности назначенных препаратов может стать причиной низкой приверженности лечению и отсутствия клинического эффекта.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнении с топическими кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина активированный пиритион цинка обладает большим спектром фармакодинамических эффектов и воздействует на все компоненты патогенеза атопического дерматита [9]. Способность этого нестероидного препарата угнетать воспаление, активировать апоптоз иммунокомпетентных клеток, его антимикробная и противогрибковая активность опреде-





ляют превосходную клиническую эффективность, продемонстрированную в данном исследовании [9]. Высокий профиль безопасности активированного пиритиона цинка, описанный во многих работах, также является существенным преимуществом перед другими наруж-

ными средствами [7–9]. Совокупность этих свойств делает терапию среднетяжелого атопического дерматита у детей эффективной, простой и, что не менее важно, отвечающей ожиданиям родителей пациентов, которые хотят быть уверенными в безопасности лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология / Под ред. Баранова А.А., Хаитова Р.М. М.: Союз педиатров России, 2010. 248 с.
2. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей: рук. для врачей / Под ред. Н.Г. Короткого. Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2003. 238 с.
3. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009.
4. Charman C., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic dermatitis // Br J Dermatol. 2000. V. 142. P. 931–936.
5. Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. Systematic review of treatments for atopic dermatitis // Health Technol Assess. 2000. V. 4. P. 1–191.

6. Sidbury R., Hanifin J.M. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis // Dermatol Clin. 2000. V. 18. P. 1–11.
7. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ) // Рос. аллергол. ж. 2007. Т. 2. С. 75–81.
8. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (Скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования) // Вестн. пед. фарм. и нутрициологии. 2006. Т. 3. С. 28–31.
9. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С. и др. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение // Рос. аллергол. ж. 2007. Т. 3. С. 70–75.

### МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ «ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА СКИН-КАП (АКТИВИРОВАННЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА) В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ»

Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в установленном порядке зарегистрирована новая медицинская технология «Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов» (Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФСН<sup>№</sup> 2009/414 от 28.12.2009 серия АА 0000103). Авторы технологии: Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии», Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунологии». Согласно письму Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 24.02.2009 № 01И-98/09 «О порядке применения разрешенных Росздравнадзором медицинских технологий», разрешенная Росздравнадзором медицинская технология может использоваться без ограничений всеми лицами, осуществляющими медицинскую деятельность в соответствии с законодательством Российской Федерации при условии ее правильного выполнения.

Медицинская технология предназначена для врачей дерматовенерологов, **врачей общей практики**. Масштаб использования медицинской технологии: специализированные дерматовенерологические учреждения, **лечебно-профилактические учреждения, оказывающие первичную помощь больным дерматозами**.

Медицинская технология применения препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии больных **атопическим дерматитом**, вульгарным псориазом и себорейным дерматитом содержит алгоритмы назначения лекарственных форм данного наружного средства в зависимости от характера клинических проявлений заболеваний, стадии процесса, наличия осложнений. Применение нестероидного препарата Скин-кап в режиме монотерапии и при интеграции его в комплексную терапию оптимизирует лечение дерматозов, способствует снижению микробной и грибковой контаминации кожи, в тяжелых случаях сокращает необходимость в использовании других сильнодействующих фармпрепаратов и методов фотохимиотерапии.



С полным текстом вышеуказанной медицинской технологии можно ознакомиться в журнале Российского общества дерматовенерологов «Вестник дерматологии и венерологии» № 1 за 2010 год, а также направив запрос на предоставление электронного репринта на адрес NMTSK@mail.ru.