

Ф.И. Петровский¹, Д.С. Коростовцев²¹ Ханты-Мансийский государственный медицинский институт² Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

Активированный цинка пиритион при атопическом дерматите у детей. Механизм действия, клиническая эффективность

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: 23.01.2009 г., принята к печати: 09.03.2009 г.

67

Атопический дерматит имеет хроническое рецидивирующее течение, часто осложняется вторичной инфекцией и требует адекватной и постоянной наружной терапии. Данная статья посвящена обзору основных фармакодинамических и клинических эффектов активированного пиритиона цинка при атопическом дерматите (АтД). Активированный пиритион цинка обладает выраженным противовоспалительным, проапоптогенным, противогрибковым и антибактериальным действием, благодаря чему воздействует на все компоненты патогенеза АтД. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата при АтД у детей, что позволяет отнести его к эффективным нестероидным средствам для наружной терапии АтД у детей.

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

Современные алгоритмы наружной терапии атопического дерматита у детей предполагают использование топических кортикостероидов (КС), способствующих купированию обострений с последующим применением препаратов, например, ингибиторов кальциневрина (ступенчатая терапия) для длительного поддерживающе-

го лечения [1]. Этот подход требует разработки письменного плана действий, обучения пациента принципам самоконтроля, четких инструкций о правилах перехода со ступени на ступень. В отсутствии подобных рекомендаций и навыков ступенчатая терапия может привести к неконтролируемому использованию топических кортикостероидов.

F.I. Petrovsky¹, D.S. Korostovtsev²¹ Khanty-Mansiysk State Medical Institute² Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy

Activated zinc pyrithione application for the atopic dermatitis among children: mechanism of action, clinical efficiency

Atopic dermatitis is characterized by the chronic recurrent course and often complicated by the consecutive infection and requires an adequate and regular external treatment. This article is devoted to the overview of the key pharmacodynamic and clinical effects of the activated zinc pyrithione for the atopic dermatitis. The activated zinc pyrithione has an expressed, antiinflammatory, proapoptogenic, antifungal and antibacterial effect, owing to which it affects all the components of the atopic dermatitis pathogenesis. The research witnessed the high efficiency and safety of this medication for atopic dermatitis in children, which allows the researchers to classify it as the efficient nonsteroid medications for the external treatment for the atopic dermatitis among children.

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

дов, побочным эффектам терапии и, как следствие, будет потенцировать развитие стероидофобии. 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 [2–6]. Наличие данного факта требует поиска новых средств, которые были бы высокоэффективны при простом режиме использования, могли применяться длительно, обеспечивать воздействие на все составляющие многокомпонентного патогенеза болезни. Таким препаратом является активированный пиритион цинка (ПЦ). В отличие от топических КС активированный ПЦ при сопоставимой или большей эффективности не имеет существенных побочных эффектов, воздействует на все звенья патогенеза атопического дерматита и является оптимальным средством терапии этой болезни у детей [7–9]. Данная статья посвящена обзору основных фармакодинамических и клинических эффектов активированного ПЦ.

Механизм действия

Атопический дерматит имеет многокомпонентную патофизиологию, включающую: хроническое воспаление, нарушение апоптоза иммунокомпетентных клеток и кератиноцитов и микробный компонент [2, 4]. При выборе фармакотерапии этого заболевания необходимо назначать те лекарственные средства или их комбинации, которые эффективно воздействовали бы на все элементы патогенеза.

В основе патогенеза хронического воспаления при АД находятся иммунные механизмы с ведущей ролью Т лимфоцитов, клеток Лангерганса, активированных дендритных клеток эпидермиса, эозинофилов, тучных клеток, кератиноцитов и т.д. [2, 4, 10]. Гистологические исследования позволили установить, что активированный ПЦ обладает выраженным противовоспалительным действием [10]. Выявлено, что применение активированного ПЦ и топического КС (метилпреднизолона ацепонат) при атопическом дерматите сопровождается одинаковым снижением количества расширенных сосудов, уменьшением отека и гиперплазии эндотелия [10]. При этом действие нестероидного препарата характеризовалось более значимой нормализацией рогового слоя и уменьшением плотности периваскулярного инфильтрата [10]. Более того, применение активированного ПЦ сопровождалось большим снижением количества Т лимфоцитов, ключевых регуляторов воспаления при атопическом дерматите. Эти клетки, являясь источником ИЛ 4 и ИЛ 5, не только стимулируют выработку IgE, но также активируют пролиферацию эозинофилов и снижают их апоптоз. Противовоспалительные эффекты активированного ПЦ в сравнении с таковыми топических КС представлены в табл. 1.

Существуют свидетельства участия ионов цинка в процессах апоптоза и его регуляции [11]. Очевидно, что ионы

этого металла определенным образом действуют на ранних фазах программированной клеточной гибели, а связывание цинка хелаторами может угнетать апоптоз [11]. Нарушение процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток и кератиноцитов в настоящее время рассматривается как одна из существенных особенностей патофизиологии АД [11, 12].

Клинические исследования свидетельствуют о выраженном проапоптогенном действии активированного ПЦ. Так, было показано, что при атопическом дерматите у детей применение этого препарата сопровождается многократным увеличением активности апоптоза клеток-эффекторов аллергического воспаления (рис.), чему сопутствовало значительное клиническое улучшение [12]. Способность активированного ПЦ оказывать влияние на апоптоз также была показана в ряде исследований *in vitro*. Было установлено, что в отношении тимоцитов мыши ПЦ в концентрации 400 нМ обладал проапоптогенной активностью, сопоставимой с таковой дексаметазона в концентрации в 2,5 раза выше [11].

Препараты на основе пиритионов давно используются в медицине и промышленности в качестве биоцидов, обладающих широким спектром противогрибковой и антибактериальной активности [13–15]. Антибактериальная и противогрибковая активность ПЦ является весьма важной при атопическом дерматите. В механизмах поддержания воспаления при этой болезни участвует грибковая флора (*Malassezia furfur*, грибки рода *Candida*, мицелиальные

Рис. Доли апоптотических и погибших клеток-мигрантов «кожного окна» (4 часа аппликации) у детей с атопическим дерматитом до и после (14 дней) начала лечения активированным пиритионом цинка

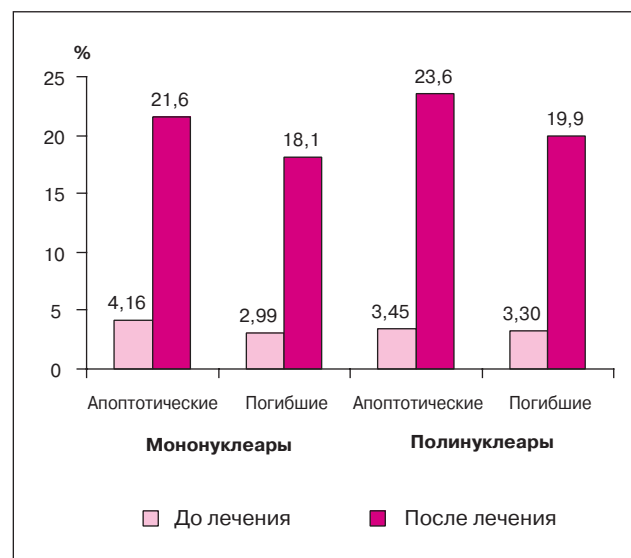


Таблица 1. Влияние активированного пиритиона цинка на морфологию кожи при атопическом дерматите у взрослых

Показатель	Активированный пиритион цинка	Метилпреднизолона ацепонат
Количество расширенных сосудов	+++	+++
Отек и гиперплазия эндотелия	+++	+++
Плотность периваскулярного инфильтрата	+++	++
Количество Т лимфоцитов	+++	++
Плотность эпидермальных клеток Лангерганса	+	+++



Одобрено
национальным
альянсом
дерматологов
и косметологов

Скин-кап – инновация, проверенная временем!*



Скин-кап - эффективный негормональный препарат для лечения atopического дерматита с тройным активным действием: противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым.

НОВИНКА
Скин-кап
крем 15 г

отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар®», Россия
тел./факс: (495) 962 1662, (812) 702 3818, (8452) 52 1352
www.skin-cap.ru, www.invar.ru

Реклама. Товар сертифицирован.
Регистрационное удостоверение №П N012231/02 от 07.07.2008.

* - в России с 1995 года.

дерматофиты, *Rhodotorula rubra*), которая индуцирует синтез специфических IgE и стимулирует дермальные лимфоциты [2, 3]. Колонизация кожи *S. aureus* характерна для atopического дерматита и рассматривается как один из ведущих триггеров болезни. Энтеротоксины *S. aureus* более чем у половины больных являются типичными аллергенами, вызывающими наработку специфических IgE, а у здоровых лиц при аппликации они способны провоцировать воспалительную реакцию кожи [2].

Предполагается, что грибковая и микробная колонизация кожи является фактором риска развития устойчивости к противоаллергической терапии и причиной рецидивов atopического дерматита. Было установлено, что у детей в возрасте 1 года — 15 лет, имеющих рецидивирующее течение болезни и резистентность к стандартной терапии, более чем в 60% случаев наблюдалась грибковая колонизация кожных покровов (*Malassezia furfur*, грибки рода *Candida*, *Rhodotorula rubra*, мицелиальные дерматофиты, грибки *Asperrgillus*) [16]. У 74% больных с грибковой колонизацией кожи отмечалась ассоциация с бактериальной флорой. Дополнительное введение активированного ПЦ к традиционно проводимой терапии atopического дерматита у этих пациентов приводило к положительному клиническому эффекту в 85,5% случаев, сопровождалось значительным снижением индекса SCORAD (в 3,2 раза: с 64 до 21,3) [16]. У многих больных была достигнута стойкая ремиссия болезни, а результаты микологического обследования стали отрицательными в 94% случаев [16].

В другой работе было выявлено, что при atopическом дерматите применение активированного ПЦ оказывает значительный положительный эффект на клиническое течение и колонизацию кожи *S. aureus*, что сопоставимо с комбинированным использованием мометазона и мощного антисептика повидон-йода [5]. Снижение колонизации *S. aureus* при терапии активированным ПЦ, мометазоном в сочетании с повидон-йодом и мометазоном отмечалось у 68, 60 и 44% пациентов соответственно. Исходя из полученных результатов, топические КС в случае микробной колонизации кожи не являются оптимальным выбором [5], а применение нестероидного препарата сопровождается длительным бессимптомным периодом по окончании терапии.

Результаты данных исследований подтверждают значимость микробного компонента в патогенезе atopического дерматита и универсальность активированного ПЦ в отношении всех патологических составляющих этого заболевания.

Несколько неожиданные результаты были получены в исследовании М.А. Мокроносковой и коллег [6]. Было установлено, что кортикостероиды, используемые для местной терапии atopического дерматита (гидрокортизон и мометазон) способны *in vitro* стимулировать рост грибов *Malassezia*, в то время как внесение в среду активированного ПЦ имеет противоположное действие (табл. 2) [6].

Таблица 2. Средняя численность колоний *Malassezia sympodialis* на питательных средах с различными препаратами

Препараты	Численность <i>Malassezia sympodialis</i> , КОЕ/см ²
Гидрокортизон	10 ⁹ –10 ¹⁰
Мометазона фураат	10 ⁸ –10 ⁹
Преднизолон	10 ⁷ –10 ⁸
Активированный пиритион цинка	10 ² –10 ³
Контроль	10 ⁵ –10 ⁶

Авторы справедливо полагают, что подобный эффект может быть одной из причин развития «дерматита отмены» при применении наружных стероидных препаратов.

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность активированного ПЦ при atopическом дерматите у детей была оценена в нескольких клинических испытаниях. В рамках двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования с продолжительностью лечебного периода 21 день, проведенного у 94 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет была проведена оценка влияния терапии этим препаратом на индексы тяжести течения, а также степень колонизации кожи грибами и *S. aureus* [7, 8]. Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения в обеих группах допускалось, при необходимости, использование топических КС. Начиная со 2-й недели терапии показатели индекса SCORAD в группе больных, получавших активированный ПЦ, были существенно ниже, чем в группе сравнения [7, 8]. К завершению 3-й недели исследования величина данного показателя в группе пациентов, прошедших курс лечения активированным ПЦ, была в 1,6 раза меньше (14 и 22 соответственно; $p < 0,05$). Результаты показали, что использование активированного ПЦ 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 [7, 8]. Микробиологическое исследование позволило установить, что до начала терапии в обеих группах 80 и 60% пациентов имели положительные результаты, свидетельствующие о грибковой и бактериальной (преимущественно *S. aureus*), соответственно, колонизации. По окончании трех недель терапии в группе больных, получавших активный препарат, было отмечено значительное снижение колонизации дерматофитов *Trichophyton* (с 10×10^3 до $0,5 \times 10^3$ КОЕ), а также *S. aureus* (с 866×10^3 до 33×10^3 КОЕ).

Клиническая эффективность активированного ПЦ была также изучена в рамках открытого исследования с продолжительностью лечения 3 нед, проведенного у 85 детей, страдающих atopическим дерматитом (в возрасте 3–15 лет), осложнившимся присоединением грибковой инфекции [9]. Введение этого препарата в традиционную терапию atopического дерматита и хронической гастроудоденальной патологии в комплексе с системным антимикотиком приводило к улучшению в 80,5% случаев [9]. Снижение индекса SCORAD более чем в 3 раза было отмечено у 55% пациентов [9]. Кроме того, высокая эффективность лечения подтверждалась сокращением длительности обострений в 2 раза, сроков пребывания в стационаре, увеличением продолжительности ремиссии в 4 раза (в среднем до 10 мес) [9]. В результате микологического обследования отрицательный результат был выявлен у 75,5% больных [9]. Уровень циркулирующего канديدозного антигена снизился до следовых количеств у 71,1% пациентов [9].

В ряде исследований было установлено, что активированный ПЦ обладает хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не имеет раздражающего и повреждающего действия даже при аппликации 20%-х составов (концентрация, в 100 раз превышающая содержание ПЦ в креме и аэрозоле Скин-кап). Несмотря на способность влиять на процессы апоптоза и иммунологические реакции, данный препарат не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК [13, 17]. Совокупность данных о механизмах действия активированного ПЦ и результатах клинических исследований позволяют говорить об этом средстве как об

одном из наиболее эффективных и безопасных для местной терапии атопического дерматита у детей.

Заключение

В коже, а также некоторых других тканях, для которых характерно интенсивное обновление, концентрация цинка выше: его содержание в эпидермисе составляет 20% от общего в организме. Вероятно, цинк играет значительную роль в поддержании нормального состояния кожи, поскольку дефицит этого металла сопровождается ее разнообразными поражениями и ухудшением заживления ран [17, 18]. Создание активированного ПЦ, препарата цинка, который обладает антибактериальной активностью, способен восстанавливать гомеостаз кератиноцитов и угнетать воспалительные реакции, является значительным достижением фармакологии. Активированный ПЦ обладает широким спектром взаимодействующих фармакодинамических эффектов, обуславливающих его эффективность при атопическом дерматите. Этот препарат не вызывает атрофии кожи, характерной для топических КС, и воздействует на большее количество патогенетических звеньев болезни. Высокая клиническая эффективность оригинального активированного ПЦ (Скин-кап, Хеминова Интернасьональ) явилась причиной появления на рынке Европы и США большого количества подделок и клонов с похожими наименованиями (Skin-Zinc и т.п.), содержащих различные топические КС — от триамцинолона до клобетазола и зачастую не имеющих в своем составе собственно ПЦ. Это привело к целому ряду спекуляций в печати (включая

серьезные периодические издания). Однако существующие исследования, результаты некоторых из которых представлены в данной статье, свидетельствуют о значительных отличиях средства Скин-кап от топических КС. Это не только различия клинической и микробиологической эффективности, а также и влияние на морфологию кожи. В 1997–1999 гг. компания Хеминова Интернасьональ предоставила образцы оригинального препарата в независимые лаборатории многих европейских стран, а также в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для проведения всестороннего анализа. Ни в одной из лабораторий наличия кортикостероидов в составе этого препарата установлено не было (заключения лабораторий представлены на сайте <http://www.skincap.ru>).

В настоящее время активированный ПЦ является одним из наиболее используемых дерматологических средств. Накапливается все больше данных о его клинической эффективности при различных патологических процессах в коже, связанных не только с хроническим воспалением, но также с трофическими и биохимическими нарушениями. Также установлено, что ПЦ может стимулировать рост волос у пациентов с алопецией и синтез керамидов в эпидермисе при себорее [19, 20]. Таким образом, широкий спектр фармакологических активностей, а также накопленный опыт его клинического применения во многих странах мира позволяет отнести активированный ПЦ к эффективным, безопасным нестероидным средствам для наружной терапии атопического дерматита у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. — М.: Союз педиатров России, 2008. — 248 с.
2. Волкова Е.Н. Атопический дерматит // Лечащий Врач. — 2006. — Т. 9. — С. 22–29.
3. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3. — С. 176–184.
4. Ревякина В.А. Иммунологические основы развития атопического дерматита и новая стратегия терапии // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6. http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_03c/31.shtml.
5. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита // РАЖ. — 2004. — № 1. — С. 58–61.
6. Мокроносова М.А., Глушакова А.М., Голышева Е.В. Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата скин-кап: антимикотическая активность активированного цинка пиритиона // Клиническая дерматология и венерология. — 2008. — № 5. — С. 60–63.
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) // РАЖ. — 2007. — № 2. — С. 75–81.
8. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинка пиритиона (скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования) // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2006. — Т. 3, № 6. — С. 28–31.
9. Маланичева Т.Г. и др. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности местной терапии атопического дерматита у детей при сочетанном поражении кожи и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida* // Аллергология. — 2006. — № 4. — С. 14–19.
10. Латий О.В. и др. Иммуногистологические особенности применения препарата Скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматол. и венерол. — 2005. — № 1. — С. 46–50.
11. Mann J.J., Fraker P.J. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim // Apoptosis. — 2005. — V. 10, № 2. — P. 369–379.
12. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема «скин-кап» // Аллергология. — 2006. — № 3. — С. 7–11.
13. Guthery E., Seal L.A., Anderson E.L. Zinc pyrithione in alcohol-based products for skin antisepsis: persistence of antimicrobial effects // Am. J. Infect. Control. — 2005. — V. 33, № 1. — P. 15–22.
14. Dinning A.J., AL-Adham I.S.I., Austin P. et al. Pyrithione biocide interactions with bacterial phospholipid head groups // J. Appl. Microb. — 1998. — V. 85, № 1. — P. 132–140.
15. Dinning A.J., AL-Adham I.S.I., Eastwood I.M. et al. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis // J. of Applied Microb. — 1998. — V. 85. — P. 141–146.
16. Маланичева Т.Г. и др. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей, осложненного микотической инфекцией // РАЖ. — 2004. — № 2. — С. 90–93.
17. Lansdown A.B. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions // Crit. Rev. Toxicol. — 1995. — V. 25, № 5. — P. 397–462.
18. Rowlands C.G., Danby F.W. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione // Am. J. Dermatopathol. — 2000. — V. 22, № 3. — P. 272–276.
19. Rogers J.S., Moore A.E., Meldrum H. et al. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione // Arch. Dermatol. Res. — 2003. — V. 295. — P. 127–129.
20. Berger R.S., Fu J.L., Smiles K.A. et al. The effects of minoxidil, 1% pyrithione zinc and a combination of both on hair density: a randomized controlled trial // Br. J. Dermatol. — 2003. — V. 149, № 2. — P. 354–362.