

Е.В. Деева, Л.М. Огородова, И.А. Деев, И.В. Шевелева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Сравнительная характеристика клинической эффективности пимекролимуса при легком и среднетяжелом атопическом дерматите у детей

В СТРУКТУРЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТЕЙ МЛАДШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ ВЕДУЩУЮ ПОЗИЦИЮ ЗАНИМАЕТ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (АТД). ОДНИМ ИЗ ПОСЛЕДНИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ, ПРЕДЛОЖЕННЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ АТД У ДЕТЕЙ, ЯВЛЯЕТСЯ ИНГИБИТОР КАЛЬЦИНЕВРИНА ПИМЕКРОЛИМУС (ЭЛИДЕЛ, КРЕМ 1%). В ОТКРЫТОМ, ПРОСПЕКТИВНОМ, РАНДОМИЗИРОВАННОМ, СРАВНИТЕЛЬНОМ (В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ) ИССЛЕДОВАНИИ ИЗУЧАЛАСЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИМЕКРОЛИМУСА У ДЕТЕЙ ($N = 60$) В ВОЗРАСТЕ ОТ 3 МЕС ДО 7 ЛЕТ С ЛЕГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТД. ПОКАЗАНО, ЧТО ПИМЕКРОЛИМУС ПРИ СОБЛЮЖДЕНИИ РЕГУЛЯРНОГО ДЛИТЕЛЬНОГО РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВЕН В ТЕРАПИИ ЛЕГКОГО АТД (ИНДЕКС TIS < 17 БАЛЛОВ), ТОГДА КАК ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ — У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ПИМЕКРОЛИМУС, ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ, ЛЕЧЕНИЕ.

55

Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки России,
проректор по научной работе
и последиplomной подготовке
Сибирского государственного
медицинского университета
Адрес: 634050, Томск,
ул. Московский тракт, д. 2,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 16.11.2007 г.,
принята к печати 31.03.2008 г.

Ведущую позицию в структуре аллергических болезней детей младшей возрастной группы занимает атопический дерматит (АТД). Распространенность этого заболевания в разных популяциях колеблется от 1 до 20%, а в течение первого года жизни достигает 60% [1]. Начинаясь в раннем возрасте, АТД сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет, оказывая неблагоприятное воздействие на физическое развитие детей, резко снижает качество их жизни, приводит к социальной дезадаптации [2].

В большинстве случаев АТД является одним из первых клинических проявлений атопии, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями кожи в детском возрасте. При манифестации дерматита в первые 3–4 года жизни риск реализации бронхиальной астмы и аллергического ринита составляет 20–30% и возрастает при сочетании с дополнительными факторами риска [3].

В настоящее время концепция АТД основывается на представлении о персистирующем воспалении в коже, следствием которого являются типичные

E.V. Deeva, L.M. Ogorodova, I.A. Deev, I.V. Shevelyova

Siberian State Medical University, Tomsk

Comparison of clinical activity of pimecrolimus in pediatric patients with mild and moderate atopic dermatitis

ATOPIC DERMATITIS (AD) IS PREVALENT DISEASE IN YOUNGER CHILDREN. CALCIUM INHIBITOR PIMECROLIMUS (ELIDEL, CREAM 1%) IS THE LATEST ANTI-INFLAMMATORY DRUG OFFERED FOR MANAGEMENT OF AD. THE ACTIVITY OF PIMECROLIMUS WAS EVALUATED IN OPEN, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, COMPARISON TRIAL, ON 60 CHILDREN (AGE FROM 3 MONTHS TO 7 YEARS) WITH MILD AND MODERATE AD. PIMECROLIMUS WAS MORE EFFECTIVE IN MANAGEMENT OF MILD AD ON THE ASSUMPTION OF REGULAR USE OF DRUG (TIS < 17), AND TOPICAL CORTICOSTEROIDS WERE EFFECTIVE IN PATIENTS WITH MODERATE AD.

KEY WORDS: CHILDREN, ATOPIC DERMATITIS, PIMECROLIMUS, TOPICAL CORTICOSTEROIDS, MANAGEMENT.

клинические проявления болезни (зуд, гиперемия, шелушение и др.). Важную роль в формировании и поддержании хронического аллергического воспаления играют высокий уровень провоспалительных цитокинов — таких как интерлейкин (ИЛ) 4, 5, гиперпродукция иммуноглобулина (Ig) E, изменение состава поверхностной гидролипидной пленки кожи, нарушение соотношения провоспалительных клеток в очаге поражения (степень клеточной инфильтрации в «кожном окне») [4, 5].

Современная стратегия терапии АТД у детей направлена на снижение интенсивности воспаления в коже, что предполагает применение целого ряда медикаментозных средств — в зависимости от выраженности симптомов и ответа на терапию. Важное место в лечении АТД у детей занимают топические кортикостероиды, увлажняющие средства и антигистаминные препараты. Использование такого фармакотерапевтического комплекса у пациентов с дерматитом позволяет эффективно купировать обострение болезни. При отсутствии эффекта от лечения рекомендован оральный прием системных кортикостероидов. В последние годы появились данные об использовании цитостатических препаратов при тяжелом АТД [4, 6]. Данные Национального многоцентрового клинко-эпидемиологического исследования АТД (360 детей, 9 исследовательских центров) демонстрируют, что не более половины больных применяют указанный выше режим (топические кортикостероиды в комбинации с увлажняющими средствами и антигистаминными препаратами) для лечения обострений [6]. При этом многие больные АТД применяют исключительно антигистаминные препараты и увлажняющие средства, что связано со стероидофобией [2, 4, 7]. Таким образом, несмотря на то, что существует эффективная терапия обострений АТД у детей, в реальной клинической практике отсутствует подход к ведению пациентов с АТД, направленный на долговременную профилактическую терапию, позволяющую предотвратить рецидивы болезни.

Одним из современных противовоспалительных средств, предложенных для долговременной терапии АТД у детей, является ингибитор кальциневрина пимекролимус. Данные, приведенные в Национальном исследовании АТД у детей, демонстрируют, что доля пациентов, получающих пимекролимус по поводу АТД, не превышает 13% всей популяции. При этом в 37% случаев препарат назначается с нарушением показаний (при тяжелом АТД), а более 50% детей применяют его с нарушением аппликационного режима (вместо регулярного длительного использования — эпизодическое применение) [8]. В связи с этим следует признать необходимым проведение специальных исследований для отработки клинических рекомендаций по применению пимекролимуса в педиатрической практике. Целью настоящего исследования было изучение эффективности пимекролимуса в виде 1% крема у детей, больных легким и среднетяжелым АТД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов с подтвержденным диагнозом легкого и среднетяжелого АТД (диагноз верифицирован в соответствии с программой «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004 г.) [2].

Открытое проспективное, рандомизированное сравнительное (в параллельных группах) исследование с контролем по исходным показателям. Протокол данного исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета при ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол заседания № 560 от 16.01.07). Родители всех пациентов подписывали информированное согласие.

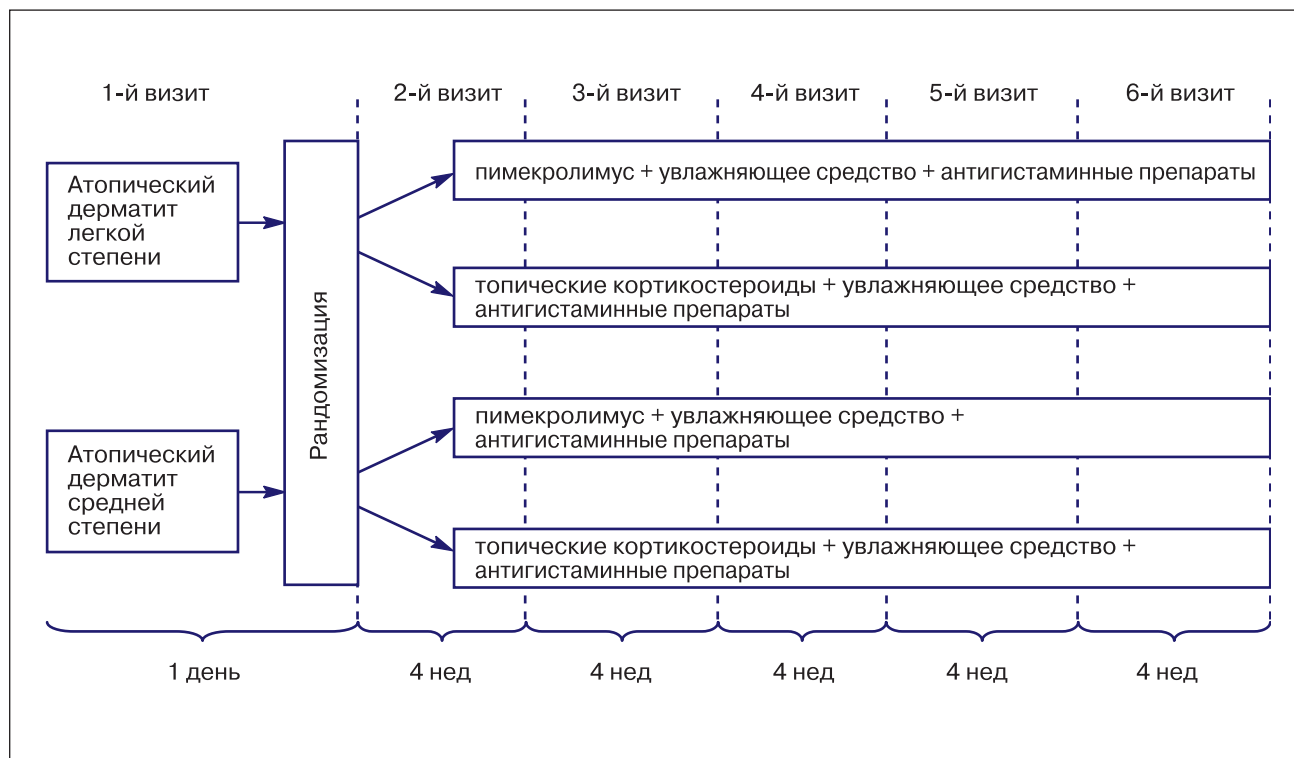
Критериями включения детей в исследуемые группы служили: амбулаторный и стационарный режим лечения, возраст от 3 мес до 7 лет; наличие ранее подтвержденного диагноза АТД, не получавшие в течение последнего месяца, предшествовавшего включению терапии, адекватной степени тяжести АТД; присутствие в анамнезе (в течение последнего года) значений общего IgE в сыворотке крови не менее 150 МЕ/мл; индекс TIS (Three Item Severity score) (на момент включения) не менее 5 баллов; комплаентные пациенты (а также родители или официальные опекуны), подписавшие информированное согласие, способные адекватно оценивать свое состояние, состояние ребенка и своевременно заполнять дневник самонаблюдения.

При включении в исследование, вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений АТД при 1-м визите всем пациентам назначался цетиризин в дозе, соответствующей возрасту (в соответствии с официальной инструкцией к препарату). Дополнительно, у всех детей применяли увлажняющий крем декспантенол (рис. 1). При 1-м визите устанавливалось соответствие пациента критериям включения, подписывалось информированное согласие, осуществлялась рандомизация, сбор анамнеза, клиническое обследование (TIS, шкалы симптомов). На 2-м и последующих визитах проводилось повторное клиническое обследование (TIS, шкалы симптомов) с контролем эффективности лечения. В случае необходимости увеличения объема противовоспалительной терапии из-за отсутствия эффекта от лечения в течение 5 дней пациент исключался из исследования и его данные в рамках этой публикации не анализировались.

Все пациенты, включенные в исследование были рандомизированы в следующие фармакотерапевтические группы: 1-я — 30 пациентов с легким АТД, 2-я — 30 пациентов с АТД средней степени тяжести. В каждой группе были выделены 2 подгруппы по 15 больных: А — леченные топическими кортикостероидами (мазь метилпреднизолона ацепонат 0,1%); Б — получавшие 1% крем пимекролимуса (Элидел, Новартис Фарма, Швейцария).

Эффективность лечения оценивали с учетом выраженности изменений клинических симптомов АТД за предыдущие 4 нед. С этой целью использовали шкалу TIS, по результату применения которой с использованием формулы $A/5 + 7 \times B/2 + C$ рассчитывался соответствующий индекс, где А — площадь поражения кожных покровов. Оценка распространенности кожного процесса выражается в процентах (параметр А) и рассчитывается по правилу «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи). Для определения параметра В (интенсивность клинических проявлений) подсчитывали выраженность 6 признаков (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эксфолиации,

Рис. 1. Схема исследования



лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов (0 — отсутствие признака, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко; дробные значения не допускались). Оценку симптомов проводили на участке кожи с максимальной выраженностью. Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов. Параметр С не принимали во внимание, учитывая невозможность четкой субъективной оценки ребенком данной величины.

Кроме того, для оценки эффективности лечения использовалась шкала симптомов, включавшая субъективную оценку родителями интенсивности клинических проявлений заболевания (гиперемия, папула, корки, расчесы, сухость кожи и зуд) у ребенка по 4-балльной шкале, где 0 баллов — отсутствие симптома; 1, 2 и 3 — симптом слабо, умеренно и резко выражен. Методика расчета среднего суммарного балла по всем симптомам (М) в течение 4 нед: $M = (\sum C1 + C2 \dots C6)/6$, где $C = (\sum S1 + S2 \dots Sn)/n$, n — число пациентов в исследуемой группе (6 — число описываемых параметров). Методика расчета суммарного балла (S) для одного симптома в течение 4 нед: $S = \sum s1 + s2 \dots s28$, где s — интенсивность проявления симптома за 1 день в баллах (28 — количество дней в месяце).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ ошибка среднего. Различия средних значений независимых переменных определяли с помощью U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных —

критерия Вилкоксона. Разницу средних значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство (67,5%) пациентов характеризовались отягощенным аллергологическим анамнезом (аллергическое заболевание у родственников 1-й степени родства), в том числе, в 38,5% случаев хотя бы один из родителей страдал бронхиальной астмой. Пациенты с легким и среднетяжелым АтД были сопоставимы по возрасту и длительности анамнеза АтД. У всех пациентов в анамнезе отмечались частые обострения болезни (в среднем до 4 раз в течение последнего года; см. табл.). Число госпитализаций по поводу АтД было сопоставимым в исследуемых группах и составило в среднем $1,0 \pm 0,1$ за предшествовавшие 12 мес. Однако группы значительно различались по интенсивности кожных проявлений болезни — величине индекса TIS, уровню сывороточного IgE, числу эозинофилов в периферической крови.

При сравнительной оценке выраженности симптомов АтД в последние 4 нед до включения в исследование установлено, что у пациентов со среднетяжелым АтД зуд, сухость кожи, лихенификация, папулезный характер высыпаний и гиперемия, были более интенсивными, чем у детей с легким течением заболевания ($p < 0,05$; рис. 2). Статистически значимых различий выраженности таких проявлений дерматита, как расчесы и корки, между группами сравнения обнаружено не было. Следует отметить, что наибольшее беспокойство пациенты испытывали из-за зуда, сухости кожных покровов и гиперемии вне зависимости от тяжести течения болезни (см. рис. 2).

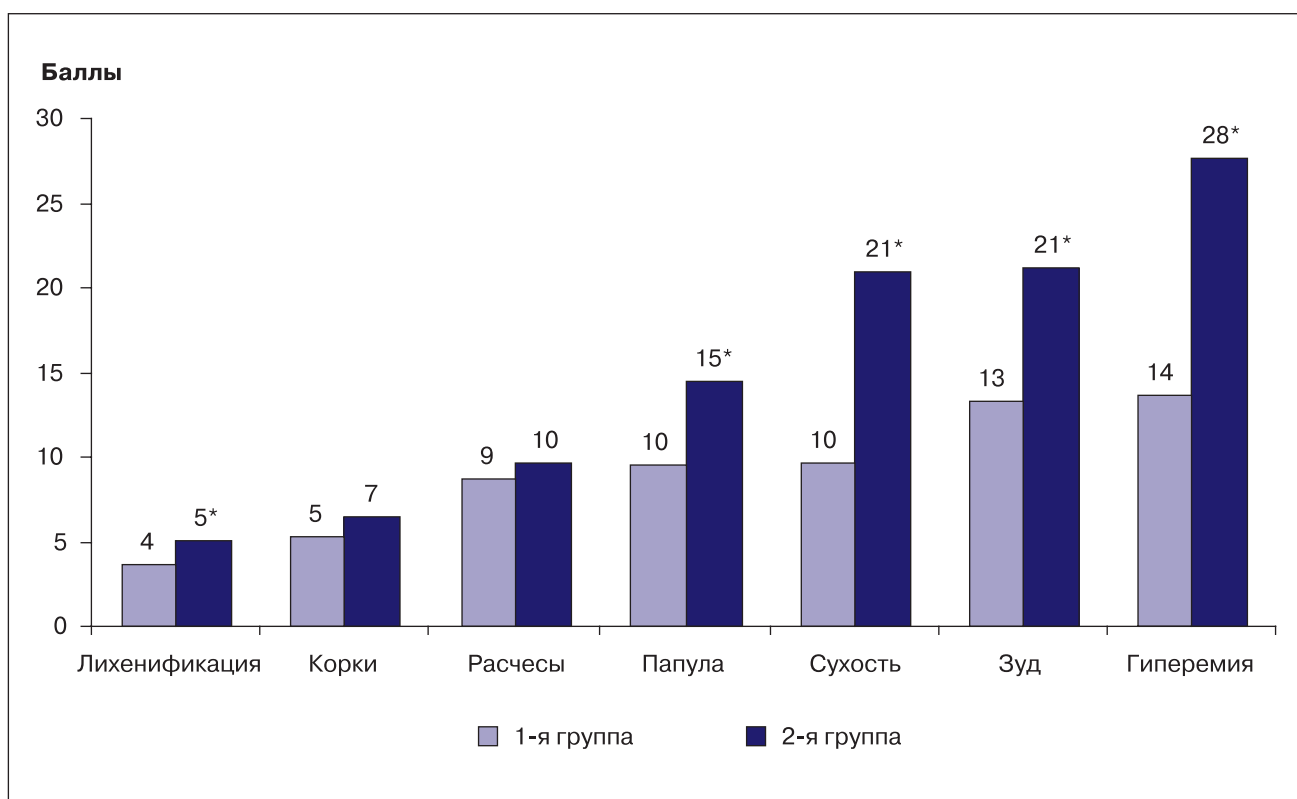
Таблица. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	1-я группа			2-я группа		
	вся группа	подгруппа А	подгруппа Б	вся группа	подгруппа А	подгруппа Б
Возраст, годы	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,9	1,9 ± 0,9	2,3 ± 0,8	2,1 ± 0,9	2,2 ± 0,8
Пол (м/д), абс.	13/17	7/8	6/9	14/16	7/8	7/8
Длительность АтД, годы	1,8 ± 0,7	1,9 ± 0,9	1,7 ± 0,3	1,9 ± 0,8	2,0 ± 0,7	1,8 ± 0,8
Индекс TIS, баллы	17,1 ± 0,6	17,7 ± 0,6	16,3 ± 1,2**	32,8 ± 1,3*	32,7 ± 1,5*	33,1 ± 3,0*,**
Госпитализации за предшествующий год, абс.	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
Обострения за предшествующий год, абс.	3,9 ± 0,8	4,3 ± 1,2	3,3 ± 0,7	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,5
Сывороточный IgE, МЕ/мл	254 ± 106	361 ± 191	129 ± 45	376 ± 74*	379 ± 88	368 ± 152*
Эозинофилы крови, %	4,0 ± 0,6	4,1 ± 0,8	3,8 ± 1,0	6,0 ± 0,9*	5,2 ± 1,0	8,2 ± 1,5

Примечание:

* — достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем в 1-й группе;

** — достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении показателей в подгруппах.

Рис. 2. Выраженность симптомов атопического дерматита (по шкале симптомов), за последние 4 нед до начала исследования

Примечание:

* — достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем в группе пациентов с легким атопическим дерматитом (1-я группа).

Средний суммарный балл по шкале симптомов через 20 нед терапии (6-й визит) был достоверно меньше исходного вне зависимости от тяжести течения болезни и выбранного фармакотерапевтического режима (рис. 3). Вместе с тем, суммарный балл по шкале симпто-

мов в результате терапии препаратом пимекролимус в группе пациентов с легким АтД был достоверно ниже ($p < 0,05$) чем у детей, получавших топические кортикостероиды. Значимое уменьшение данной величины в группе пациентов с легким АтД, получавших пимекроли-

Нестероидный

ЭЛИДЕЛ

(пимекролимус) крем 1 %

Атопический дерматит под контролем



- Не имеет аналогов в России
- Разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста
- Быстро устраняет зуд и другие симптомы атопического дерматита¹
- Безопасен при длительном применении, не вызывает атрофии кожи²
- Может применяться на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, кожные складки^{3,4}

... Теперь у нас
есть решение



Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новартис Фарма» по адресу:
115035, Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2.
Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76.
www.novartis.ru

1. Wellington K., Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. Drug. 2002; 62 (5): 817–840.
2. Queille-Roussel C. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not include skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. Br J Dermatol. 2001; 144: 507–513. 3. Eichenfield L. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. Am J Acad Dermatol. 2002; 46: 495–504. 4. Lubbe J. et al. Clinical use of pimecrolimus in atopic eczema: a 6-month open label trial in 947 patients. Poster presented at EADV, 2003, Barcelona.

 **NOVARTIS**

мус, отмечено уже через 12 нед терапии (визит 4). В случае применения пимекролимуса и топических кортикостероидов у детей со среднетяжелым АТД значимых различий величины суммарного балла по окончании лечения (через 20 нед, 6-й визит) не выявлено.

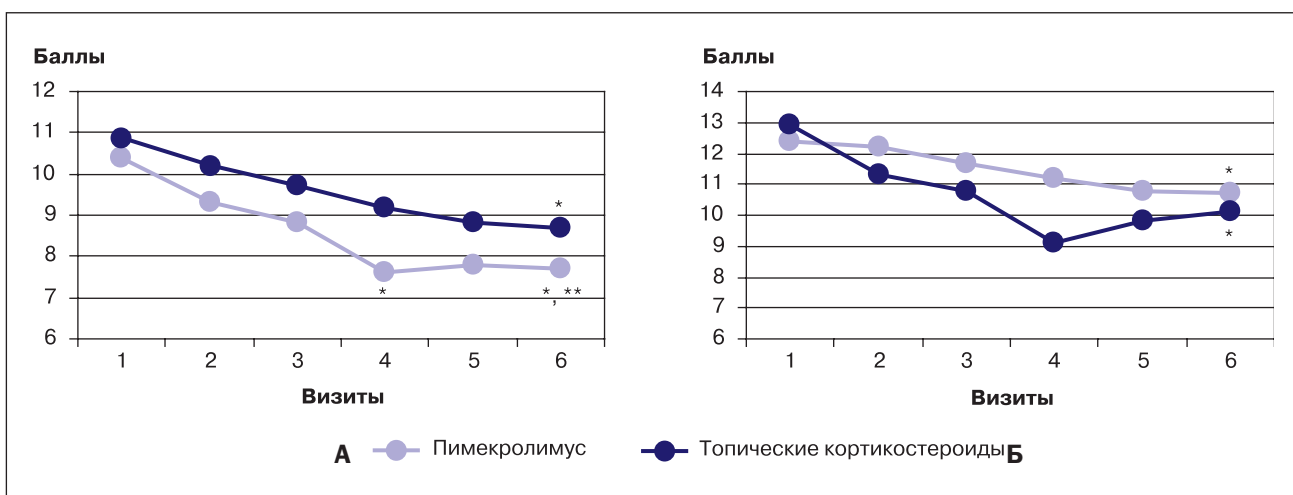
При сравнительном анализе изменения интенсивности зуда через 20 нед терапии (6-й визит) отмечено достоверное уменьшение выраженности указанного симптома у всех детей, вне зависимости от тяжести течения болезни или схемы лечения (рис. 4).

Анализ продолжительности симптомов дерматита показал, что при легком АТД достоверных различий в сроках

купирования зуда, сухости и гиперемии в группах сравнения нет (рис. 5). Так, исчезновение зуда и гиперемии было зафиксировано не позднее 2-го дня, а такой симптом, как сухость кожных покровов, был купирован уже к 3-му дню лечения. При анализе эффективности терапии у пациентов 2-й группы (среднетяжелый АТД), купировании таких симптомов, как сухость кожи и гиперемия происходило у пациентов леченных топическими кортикостероидами. При этом значимых различий в длительности зуда в группах сравнения не обнаружено.

В результате проведенного 20-недельного лечения обострение АТД было отмечено у 87% детей с легким те-

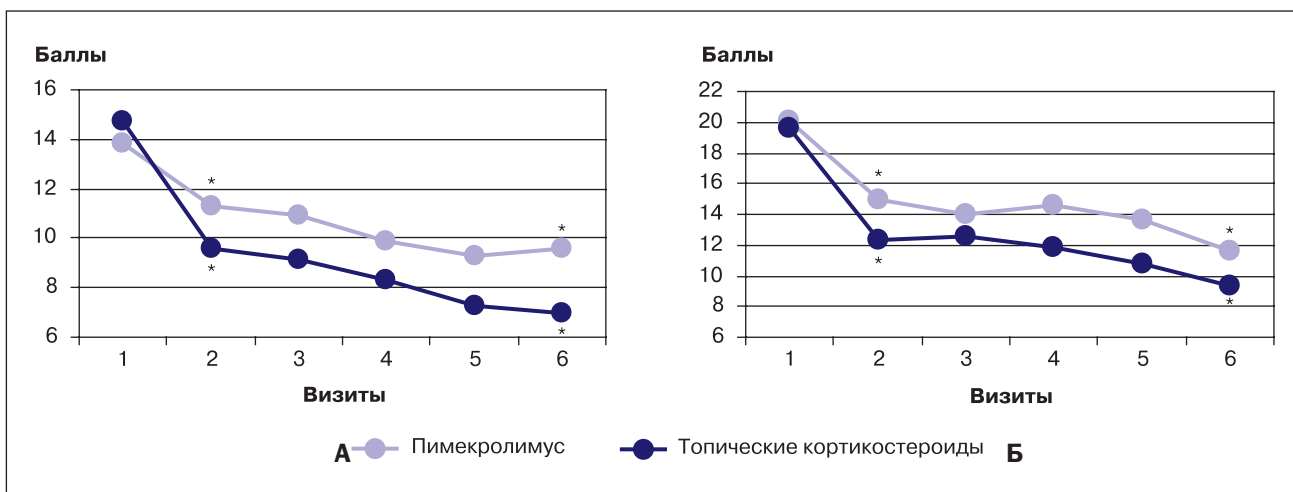
Рис. 3. Динамика выраженности симптомов atopического дерматита (суммарный бал по шкале симптомов) у детей с легким atopическим дерматитом (А) и среднетяжелым АТД (Б) на фоне разных фармакотерапевтических режимов



Примечание:

* — достоверное ($p < 0,05$) отличие при сравнении с исходными значениями внутри каждой фармакотерапевтической группы;
 ** — $p < 0,05$ при сравнении разных фармакотерапевтических групп в рамках одного визита.

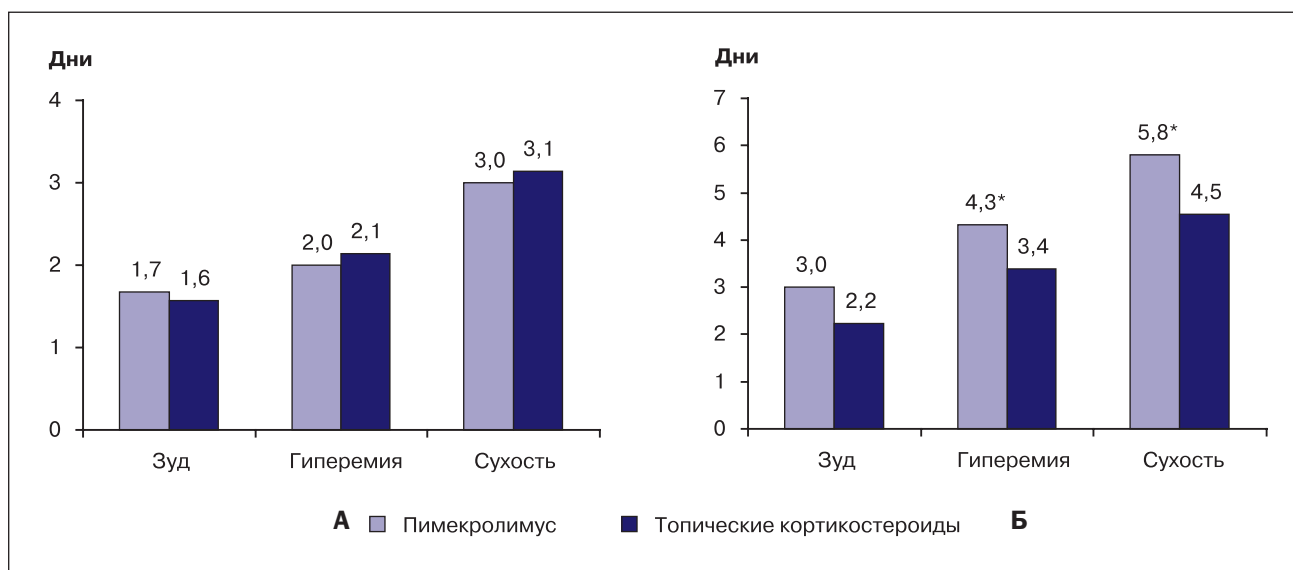
Рис. 4. Изменение выраженности симптомов (зуд по шкале симптомов) у детей с легким (А) и среднетяжелым (Б) atopическим дерматитом в результате лечения



Примечание:

* — достоверное ($p < 0,05$) отличие при сравнении с исходными значениями внутри каждой фармакотерапевтической группы

Рис. 5. Длительность симптоматики у пациентов с легким (А) и среднетяжелым (Б) атопическим дерматитом в зависимости от фармакотерапевтического режима



Примечание:

* — достоверное ($p < 0,05$) отличие при сравнении с показателем у пациентов, получавших топические кортикостероиды.

чением заболевания, получавших топические кортикостероиды. В группе детей, получавших пимекролимус, обострение заболевания регистрировалось только в каждом пятом случае (20%, $p = 0,038$). Среди пациентов со среднетяжелым АД частота обострений на момент 6-го визита (окончание лечения) в подгруппах была одинаковой (87%).

Полученные в рамках проведенного исследования результаты демонстрируют наличие выраженных клинических проявлений АД у детей, не получавших адекватной противовоспалительной терапии. Назначение фармакотерапии сопровождалось снижением суммарного балла по шкале симптомов и уменьшением индекса TIS. Однако, описанные изменения зависели от выбранного фармакотерапевтического режима, тяжести течения болезни и возраста пациента. Установлено, что применение препа-

рата пимекролимус наиболее оправдано при легких формах АД (баллы по TIS < 17), в том числе и в связи с более низкой частотой обострений заболевания при длительном применении препарата. Такие результаты, по всей видимости, связаны с регулярным аппликационным режимом нанесения пимекролимуса, тогда как топические кортикостероиды чаще применяют эпизодически, коротким курсом или при терапии по требованию. Важным является факт отсутствия значимых различий по времени исчезновения симптомов (зуд, сухость, гиперемия) при легком АД на фоне разных режимов лечения. При среднетяжелом АД препаратами первой линии остаются топические кортикостероиды. Пимекролимус в таких случаях остается препаратом выбора при лечении поражений, локализованных на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки кожи, аногенитальная область).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // *Allergy*. — 2006. — V. 61, № 8. — P. 969–987.
2. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика / Научно-практическая программа // Союз педиатров России. — М., 2004. — С. 52.
3. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа / Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. — М., 2004. — С. 46.
4. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра / Согласительный документ

- ассоциации детских аллергологов — иммунологов России. — М., 2004. — С. 96.
5. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и др. Атопический дерматит у детей. — Тверь: Триада, 2003. — С. 34.
6. Hoare C., Williams H., Li Wan Po. Systematic review of treatments for atopic eczema // *Health Technol Assess*. — 2000. — V. 4, № 37. — P. 1–187.
7. Jan V., Vaillant L., Bressieux J. et al. Short-term cyclosporin monotherapy for chronic severe atopic eczema // *Eur. J. Dermatol.* — 1999. — V. 9, № 8. — P. 615–617.
8. Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А. и др. Результаты Национального многоцентрового клинко-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей // *Аллергология*. — 2006. — № 1. — С. 3–10.