

Эффективность Синглона (монтелукаст) в лечении атопического дерматита у детей

Муратова Ж. К.

Муратова Жанара Кочкоровна / Muratova Zhanara Kochkorovna – соискатель,
медицинский факультет,
Ошский государственный университета, г. Ош, Кыргызская Республика

Аннотация: представлены новые сведения по использованию ингибитора лейкотриеновых рецепторов – Синглона (монтелукаст) при лечении атопического дерматита у детей.

Abstract: presented new data on the use of an inhibitor of leukotriene receptor - singlon (montelukast) in the treatment of atopic dermatitis in children.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, лечение, ингибитор лейкотриеновых рецепторов, Синглон.
Keywords: atopic dermatitis, children, treatment, an inhibitor of leukotriene receptors, singlon.

По данным Всемирной организации по аллергии [11], распространенность аллергических заболеваний во всем мире приобретает катастрофические масштабы, причем как в развитых, так и в развивающихся странах. Чрезвычайно серьезной стала проблема аллергии в детском возрасте – за последние 20 лет рост ее распространенности у детей выражен в особенной степени [1, 2, 3, 8, 9, 12, 14].

Как известно, наряду с ведущей ролью гистамина чрезвычайно важную роль в развитии атопического дерматита (АД) играют липидные медиаторы аллергии – лейкотриены (LT) (табл. 1).

Таблица 1. Медиаторы симптомов атопического дерматита

Заболевание и симптомы	Патофизиологический механизм	Предполагаемые медиаторы
Зуд кожи, экзема, сухость кожи, лихенизация	Аллергическое воспаление и нарушение барьерной функции кожи	Гистамин, эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов

Источником LT является арахидоновая кислота, образующаяся из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы A2 в результате воздействия на мембрану клеток различных повреждающих агентов [7]. В таблице 2 описаны основные биологические эффекты лейкотриенов.

Представления о лейкотриенах как о медиаторах воспаления позволили разработать концепцию создания нового класса лекарств, получивших название «антилейкотриеновые субстанции». Среди новых препаратов, контролирующих течение атопического дерматита, все более заметную роль в мире как средство базисной противовоспалительной терапии играют модификаторы лейкотриенов (в частности, монтелукаст – Синглон) [4, 5, 6]. Установлено, что лейкотриены связываются рецепторами, локализованными на плазматических мембранах клеток.

Таблица 2. Некоторые биологические эффекты лейкотриенов

Эйкозаноид	Биологическое действие
ЛТВ4	Является сильным хемотаксическим агентом для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. Синергично с другими медиаторами увеличивает проницаемость сосудов (особенно в присутствии ПГЕ2).
SRS-A: ЛТ С4 ЛТ Д4 ЛТ Е4	Вызывает вазоконстрикцию. Повышает проницаемость системных сосудов (вследствие сокращения терминальных артериол и дилатации венул). Повышает проницаемость мелких сосудов. Участвует в иммунных реакциях.
5-ГЭТЕ 15-ГЭТЕ	Активирует нейтрофилы и эозинофилы. Потенцирует освобождение медиаторов из тучных клеток.

В Кыргызской Республике модификаторы лейкотриенов до сих пор назначаются редко, несмотря на большое число пациентов (детей и взрослых) с аллергическими заболеваниями, которым они показаны [2, 3]. Существуют два различных типа лейкотриен-модулирующих препаратов – ингибитор 5-липооксигеназы zileuton и антагонисты лейкотриеновых рецепторов монтелукаст (Синглон) и зафирлукаст.

В Кыргызской Республике зарегистрирован дженерик монтелукаста – Синглон (Gedeon Richter Plc., Венгрия). Препарат для детей выпускается в виде жевательных таблеток по 4 и 5 мг в таблетках, покрытых оболочкой. Монтелукаст (Синглон) обладает пероральной активностью, с высокой степенью сроства и избирательностью связывается с CysLT-1 рецептором.

К сожалению, в русскоязычной доступной медицинской литературе практически не встречается работы по применению антилейкотриеновых препаратов при атопическом дерматите в детском возрасте [13].

Следовательно, информация о новой стратегии лечения наиболее распространенных аллергических заболеваний, представленная в данном обзоре, представляет большой научно-практический интерес для широкой медицинской общественности, включая педиатров, терапевтов, семейных врачей, аллергологов.

Цель исследования заключалась в оценке клинической эффективности антилейкотриенового препарата Синглона в комплексной терапии atopического дерматита у детей.

С целью реализации вышеописанной цели перед нами была поставлена задача – оценить клиническую эффективность и безопасность на фоне терапии препаратом Синглона по данным динамики клинических проявлений atopического дерматита и индекса SCORAD.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 32 пациента, страдающих atopическим дерматитом. Среди них было 20 девочек и 12 мальчиков в возрасте от 6 до 14 лет. У всех пациентов имелись признаки экзацербации кожного процесса, постоянный зуд, повышенная возбудимость, беспокойство. У 22 детей сильный зуд приводил к расстройству сна. Диагноз впервые был установлен от 2 нед. до 8 лет тому назад.

В клинической картине АД у детей преобладали генерализованные формы (58%) в виде экссудативного (55,9%), эритематозно-сквамозного с лихенизацией (24,7%) и эритематозно-сквамозного (19,3%) вариантов течения.

При постановке диагноза во всех случаях ориентировались на следующие признаки [1, 2]:

- наличие заболевания в раннем возрасте;
- наличие аллергических заболеваний у родителей и/или родственников пробанда;
- зуд кожных покровов разной интенсивности;
- типичная морфология кожных высыпаний в виде стойкой гиперемии или преходящей эритемы, папуловезикулезных высыпаний на эритематозном фоне с экссудацией или инфильтрацией, сухости кожи, шелушения, лихенификации;
- типичная локализация поражения кожных покровов;
- хроническое рецидивирующее течение;
- высокий уровень общего IgE в сыворотке крови.

По данным аллергологического обследования у 32,2% детей с АД наблюдалось повышенное содержание общего IgE в сыворотке крови. Уровень общего IgE в сыворотке крови колебался от 215 до 3084 МЕ/мл (в среднем составил 547,7±5.93).

16 из 32 пациентов ранее получали повторные курсы терапии, включавшие антигистаминные препараты, пробиотики, пребиотики, наружные противовоспалительные средства, включая топические глюкокортикоидные препараты.

Клинические проявления заболевания соответствовали возрастному периоду пациентов. У 19 детей в возрасте от 6 до 12 лет в клинической картине преобладали лихеноидные папулы сероватого цвета, фолликулярные папулы, эксфолиации. Патологический процесс был наиболее выражен в локтевых сгибах и подколенных складках, на шее, за ушными раковинами. Выявлялась разной степени выраженности отечность век с углублением естественных складок на них. На коже боковых поверхностей туловища, спины распространяются полушаровидные фолликулярные папулы. На кистях имелись инфильтрированные очаги. У 11 из 19 детей в этой группе отмечалась выраженная сухость кожных покровов, явления atopического хейлита. У 11 пациентов ухудшение течения кожного процесса в холодное время года, улучшение – в летнее. У 3 из 19 детей выраженной зависимости кожного процесса от времени года не отмечалось.

У 13 детей от 12 до 14 лет очаги поражения имели преимущественную локализацию в верхней части тела. Отмечена выраженная лихенификация в локтевых сгибах, подколенных впадинах. На руках очаги выявлялись не только на сгибательной, но и на разгибательной поверхности. Диффузно располагались лихеноидные плоские полигональные и округлые полушаровидные папулы. У 1 девочки наблюдалось ухудшение течения кожного процесса в холодное время года, улучшение – в летнее. У 9 из 13 пациентов выраженной зависимости кожного процесса от времени года не отмечалось, но у 3 из них наблюдалось значительное улучшение состояния после купаний на озере Иссык-Куль в сочетании с солнечной инсоляцией в летнее время.

Критериями включения в настоящее исследование являлись:

- 1) клинические признаки atopического дерматита в стадии обострения;
- 2) степень тяжести atopического дерматита от 20 до 60 баллов SCORAD (у пациентов колебалась от 32.5 до 74.4 баллов);
- 3) возраст старше 4 мес.

Критериями исключения являлись:

- 1) состояние эритродермии;
- 2) гиперчувствительность к компонентам применяемых средств;
- 3) возраст младше 6 лет;
- 4) терапия системными глюкокортикоидными средствами, средствами, восстанавливающими целостность кожного барьера и увлажняющими в течение предшествующих 4 нед.

В ходе исследования была обязательной регистрация любых нежелательных явлений для дальнейшей оценки безопасности Синглона. Лечение всем пациентам проводилось в стационарных условиях.

Синглон назначался внутрь 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляла одна жевательная таблетка 5 мг в сутки. Индивидуального подбора дозировки для этой возрастной группы не требовалось.

Продолжительность лечения составляла от 10-12 до 30 дней. После выписки из стационара родителям детей с АД рекомендовались принимать препарат в срок до 1 месяца. Оценка клинической эффективности Синглтона проводилась через 10 и 30 дней.

Помимо наружной терапии все пациенты получали внутрь антигистаминные средства в возрастных дозировках в течение первых 7-10 дней терапии.

У всех больных, получивших Синглон, в динамике терапии оценивалась тяжесть кожного процесса с использованием стандартизованного индекса SCORAD.

Индекс SCORAD определялся формулой, в которой комплексно учитывались распространенность кожных высыпаний, их морфология, степень выраженности проявлений и тяжесть субъективных ощущений пациента:

$$A/5+7 B/2+C,$$

где А – распространенность; В – интенсивность; С - субъективные симптомы.

Распространенность (площадь) поражения (0–100%). Определялась путем использования правила «девяток». Очаги, принимаемые во внимание, имели только воспалительные поражения. Сухая кожа не учитывалась.

Интенсивность (0–18). Оценивался каждый из шести признаков (эритема, отек/образование папул, мокнутие/корки, эксфолиация, лихенизация, сухость) в средней интенсивности по шкале от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие, 1 – легкий, 2 – среднетяжелый, 3 – тяжелый. Сухость оценивалась на невоспаленной коже.

Субъективные симптомы (0–20): аналогичная шкала (0–10) оценки следующих симптомов: зуд и потеря сна.

В таблице 3 отражена динамика клинических показателей оценки тяжести АД с использованием стандартизованного индекса SCORAD.

Обсуждение

После проведенной терапии у всех пациентов было отмечено уменьшение зуда, эритемы, отека на 10-ый день применения Синглтона, в дальнейшем регресс высыпаний постепенно продолжался. Ко дню выписки из стационара самочувствие всех детей улучшилось, уменьшилось беспокойство.

Оценка динамики клинических проявлений (по динамическому коэффициенту SCORAD) проводилась на 10 и 30 дни лечения (табл. 3).

Таблица 3. Динамика клинических проявлений АД на фоне терапии Сингломом (в баллах по коэффициенту SCORAD)

Срок обследования	Исходные данные	Через 10 дней	Через 1 мес	Через 3 мес
n – в основной группе	27	24	17	12
n – в контрольной группе	11	11	6	-
M±m индекса SCORAD в основной группе	63,12±4,01	37,4±3,4	12,7±5,6*	9,33±5,22*
M±m индекса SCORAD в контрольной группе	67,44±5,7	54,07±4,5	21,7±5,8*	-

Примечание: * - достоверность различий изучаемых параметров между исходными данными и данными через 10 и 30 дней, а также 3 месяца.

В группе детей, страдающих среднетяжелой степенью тяжести АД, отмечена положительная динамика в течение клинического процесса: к 10 дню зуд прекратился, побледнела эритема, уменьшилось шелушение, не было следов расчесов; к 30 дню – эритема разрешилась, остались очаги лихенизации, сухость кожи и шелушение в периорбитальных областях, нормализовался сон, зуд исчез. Клиническая ремиссия развилась у всех детей.

По окончании курса терапии индекс SCORAD снижался до 4–8 баллов. Терапию все пациенты переносили хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае отмечено не было. Не было отмечено какого-либо отрицательного воздействия проводимой терапии на показатели периферической крови, мочи.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать Синглон для продолжительной терапии обострений atopического дерматита у детей в различных возрастных группах.

Выводы:

1. Синглон, (Геден Рихтер) назначаемый в виде жевательных таблеток эффективен у 72,3% пациентов в возрасте от 6 до 14 лет, страдающих atopическим дерматитом.

2. Клиническая эффективность Синглора сопровождается со снижением индекса SCORAD, сокращением периода обострения и продлением ремиссии atopического дерматита.

4. Комплексная терапия atopического дерматита с включением Синглора детьми переносится хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае отмечено не было. Не было отмечено какого-либо отрицательного воздействия проводимой терапии на показатели периферической крови, мочи.

5. Успех в лечении детей с АД препаратом Синглон может объясняться также с комплексностью проводимой терапии, включающей элиминационные мероприятия, диетотерапию, длительное проведение фармакотерапии, в том числе и наружной, и комплекса реабилитационных мер.

Литература

1. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров. Под ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. – 3-е изд, испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с. –2.
2. Atopический дерматит: новые аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики: учебное пособие. Составители: О. Ж. Узаков, Ж. К. Муратова, Б. Д. Кудаяров. – Ош. 2012. – стр. 52.
3. *Боронбаева Э. К.* Современные методологические аспекты эпидемиологических и клинических исследований аллергической патологии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2005. 23 с.
4. *Василевский И. В., Скепьян Е. Н.* Педиатрическая фармакология. – 2007. – № 2. – С.15–21.
5. *Василевский И. В., Скепьян Е. Н.* ARS Medica. – 2011. – № 3. – С.159–172.
6. *Вознесенский Н. А.* Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 3. – С.57–60.
7. Клиническая фармакология: учебник. Под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. М., 2008. – 1056 с.
8. *Левина Ю. Г., Намазова-Баранова Л. С., Торихоева Р. М. и др.* Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 6. – С.45–51.
9. European Allergy White Paper: Research, Epidemiology, Public health, Brussels, 1999.
10. *Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J.* Basic and Clinical Pharmacology, 11 ed. – McGraw-Hill Medical. – 2009. – 1200 p.
11. WAO White Book on Allergy 2011. – 2012: Executive Summary.
12. *Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N, and the ISAAC Phase One Study Group.* Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopical eczema in children // Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2004; 61: 609–15.
13. *Wenzel S.E.* Antileukotriene Therapy in Asthma // Principles and Practice, 7th ed. – 2008. – Mosby, Imprint Elsevier. – P.1619–1629.
14. *Williams H., Robertson C., Stewart A., et al.* Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopical eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999; 103: 125–38.