

И.В. Макарова¹, О.В. Трусова¹, О.В. Жиглинская², Е.А. Медведева², Л.А. Галенко¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация² Детское поликлиническое отделение № 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Сравнение эффективности и переносимости применения препаратов дезлоратадина (раствор и сироп) в лечении атопического дерматита у детей раннего возраста

Контактная информация:

Макарова Ирина Вадимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Аллергология и клиническая фармакология» ФП и ДПО СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 271-11-04, e-mail: allergist_PI@mail.ru

Статья поступила: 20.03.2015 г., принята к печати: 27.04.2015 г.

При появлении на отечественном рынке новых препаратов-дженериков потребовалось накопление клинического опыта их применения у детей в сопоставлении с оригинальными препаратами. **Цель работы:** сравнить эффективность и переносимость препаратов дезлоратадина в форме раствора и сиропа у детей, страдающих атопическим дерматитом. **Методы:** 1-я группа пациентов (n = 30) получала лечение дезлоратадином в растворе, 2-я группа (n = 10) — в форме сиропа в течение 4 нед в суточной дозе 1,25 мг. **Результаты:** 40 детей в возрасте от 12 до 24 мес с проявлениями атопического дерматита по шкале SCORAD не более 45 баллов включены в группы по принципам открытого сравнительного рандомизированного дизайна наблюдения. На фоне терапии, включавшей соблюдение гипоаллергенной диеты, применение наружных средств (по показаниям, топические глюкокортикоиды либо ингибиторы кальциневрина) и дезлоратадина, наиболее динамично уменьшались субъективные симптомы — зуд и нарушение сна. К концу лечения зуд практически исчез у пациентов в обеих группах. Выявлено значимое уменьшение выраженности основных симптомов атопического дерматита: эритемы, папул и отека, эксфолиаций, корок и мокнутия. Индекс SCORAD к концу лечения составил 3,6 против 35,9 балла в 1-й группе и 3,45 против 34,9 — во 2-й. Статистически значимых различий в динамике интенсивности кожных проявлений в двух группах выявлено не было. В обеих группах отмечена хорошая переносимость лечения. К моменту включения и на всем протяжении клинического наблюдения значимой разницы в частоте использования средств наружной терапии в обеих подгруппах не отмечалось. **Заключение:** использование дезлоратадина в составе комплексной терапии является эффективным методом лечения атопического дерматита у детей и позволяет у большинства больных достичь ремиссии заболевания. Значимых различий в клинической эффективности и переносимости между двумя формами дезлоратадина не выявлено.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, дезлоратадин, дети.

(Для цитирования: Макарова И.В., Трусова О.В., Жиглинская О.В., Медведева Е.А., Галенко Л.А. Сравнение эффективности и переносимости применения препаратов дезлоратадина (раствор и сироп) в лечении атопического дерматита у детей раннего возраста. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 287–291. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1300)

I.V. Makarova¹, O.V. Trusova¹, O.V. Zhiglinskaya², E.A. Medvedeva², L.A. Galenko¹¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation² Children Outpatient Clinic № 41, St. Petersburg, Russian Federaton

A Comparison of Two Desloratadine Preparations' (Solution and Syrup) Effectiveness and Tolerability in Atopic Dermatitis Treatment in Children of Early Age

Objective: The aim of our study was to compare the effectiveness and tolerability of desloratadine solution vs syrup formulation in children with atopic dermatitis. **Methods:** Children of the 1st group received desloratadine solution and children of the 2nd group received desloratadine syrup 1,25 mg o.d. in complex atopic dermatitis treatment including also topical therapy, diet and emollients, for 4 weeks. **Results:** 40 children 12 to 24 months of age with no more than 45 points on the SCORAD scale were included in open-label comparative randomized trial. Subjective atopic dermatitis symptoms, itch and sleep disturbance due to itching, most rapidly decreased after treatment beginning. At the end of the study, itch completely resolved in most patients. Other symptoms such as erythema, papules and skin edema, excoriations, crusts and exudation also decreased. The SCORAD index decreased from 35.9 to 3.45 points and from 34.9 to 3.45 points in the 1st and the 2nd treatment groups, respectively. Treatment tolerability was good in both groups. **Conclusion:** Desloratadine application in atopic dermatitis complex treatment is effective in children and gives possibility to reach a disease remission in most patients. We did not reveal significant differences in two desloratadine preparations' (solution and syrup) effectiveness and tolerability.

Key words: atopic dermatitis, treatment, desloratadine, children.

(For citation: Makarova I.V., Trusova O.V., Zhiglinskaya O.V., Medvedeva E.A., Galenko L.A. A Comparison of Two Desloratadine Preparations' (Solution and Syrup) Effectiveness and Tolerability in Atopic Dermatitis Treatment in Children of Early Age. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (2): 287–291. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1300)

ОБОСНОВАНИЕ

Современная стратегия лечения больных атопическим дерматитом (АтД) включает контроль провоцирующих факторов, обучение пациентов, диетотерапию, топическую и системную комплексную фармакотерапию [1]. Среди средств системного действия ведущее место принадлежит антигистаминным препаратам (АГП). Широкое применение АГП обусловлено их способностью уменьшать зуд кожи и интенсивность аллергического воспаления. Несмотря на то, что противозудный эффект в целом более выражен у АГП I поколения (АГП с седативным действием), для длительной базисной терапии АтД могут применяться лишь АГП, лишенные свойства тахифилаксии, т.е. препараты II поколения. Длительное курсовое применение АГП имеет целью добиться противовоспалительного эффекта и затормозить развитие хронического процесса [2].

Гистамин, по данным как экспериментальных, так и клинических исследований, является одним из ключевых компонентов патогенеза аллергических реакций и одним из наиболее мощных пруритогенов. Кроме того, гистамин выступает в качестве регулятора синтеза или выделения клетками некоторых других биологически активных веществ (ацетилхолина, серотонина), либо сам может быть одной из конечных молекул-эффекторов, опосредующих, например, действие субстанции Р [3].

Антигистаминные препараты II поколения, в частности дезлоратадин, традиционно используют в комплексной терапии зудящих дерматозов, особенно аллергической природы. Современные знания позволяют предполагать, что, используя антигистаминные средства, мы достигаем не только прямого эффекта нарушения взаимодействия гистамина с его рецепторами, но и косвенно влияем на метаболизм и экспрессию других медиаторов пруритогенеза [3]. Кроме того, длительное применение современных антигистаминных препаратов приводит к изменению проницаемости сосудистой стенки, снижению концентрации хемоаттрактантов, а также других биологически активных веществ в очаге аллергического воспаления, т.е. оказывает противовоспалительное действие [4].

Противовоспалительный эффект дезлоратадина, не зависящий от его антигистаминного действия, реализуется через подавление ряда ключевых механизмов, ответственных за выраженность ранней и поздней фазы аллергической реакции. Так, дезлоратадин:

- снижает интенсивность освобождения и/или экспрессии тучными клетками, базофилами, эндотелиальными и эпителиальными клетками следующих субстанций — гистамина, цитокинов, хемокинов, дериватов арахидоновой кислоты, триптазы, молекул клеточной адгезии;
- угнетает адгезию и хемотаксис эозинофилов, продукцию ими супероксида [4–6].

Эффективность и безопасность дезлоратадина в лечении АтД легкой и средней степени тяжести у детей оценивали во многих клинических исследованиях [7, 8]. Показано, что этот препарат вызывает уменьшение выраженности не только зуда, но и таких проявлений

заболевания, как эритема, отек, папулезные высыпания, экскориации.

Целью настоящей работы было сравнение эффективности и переносимости препаратов дезлоратадина (раствор и сироп) у детей, страдающих атопическим дерматитом.

МЕТОДЫ

План (дизайн)

Проведено открытое рандомизированное наблюдение. После окончания вводного периода пациенты рандомизированы в группы детей, получавших раствор дезлоратадина (Дезал, Актавис, Греция) и дезлоратадин в форме сиропа (Эриус, Байер, Германия). Рандомизация осуществлялась непосредственно на клинических базах по методу конвертов, с заготовленной рандомизационной последовательностью, причем лечащий врач пациента не имел доступа к рандомизационной последовательности и не знал, в какую группу попадет каждый следующий пациент. Препараты назначали 1 раз в день по 1,25 мг.

Критерии соответствия

В группы наблюдения включали детей в возрасте от 12 до 24 мес с АтД и оценкой по шкале SCORAD в диапазоне 20–45 баллов на день включения. Диагноз АтД верифицировали на основании критериев M. Hanifin, G. Raika [9]. В исследование не включали детей, получавших за 2 нед до его начала антигистаминные препараты, в том числе кетотифен, и системные глюкокортикоиды.

Условия проведения

Работа проведена на базе двух аллергологических детских кабинетов городских бюджетных учреждений здравоохранения города Санкт-Петербурга.

Продолжительность

Работа выполнена в период с октября 2014 по февраль 2015 г.

Методы регистрации исходов

Назначение препаратов дезлоратадина предварял вводный период продолжительностью 14 сут. В этом периоде ограничений по наружной терапии и средствам ухода за кожей не было. Период наблюдения составил 4 нед и включал визит 0 (окончание вводного периода, рандомизация и начало лечения); визит 1 (через 7 дней после начала приема исследуемых препаратов), визит 2 (через 14 дней), визит 3 (через 28 дней).

Для контроля течения болезни использовали дневники самооценки, которые вели родители пациентов, и формализованные истории болезни (ФИБ). В дневниках самооценки фиксировали интенсивность зуда и нарушение сна из-за зуда. Оценка степени тяжести зуда и нарушения сна проводили по шкале от 0 до 10 баллов, утром и вечером.

В ФИБ врач на каждом визите регистрировал распространенность кожного процесса, интенсивность кожных проявлений. При оценке интенсивности кожного

процесса учитывали наличие и выраженность (оценка по четырехбалльной шкале от 0 до 3 баллов) эритемы, отека, папулезных высыпаний, корок, мокнутия, эксфолиаций, лихенификации и сухости кожи. Кроме того, в ФИБ фиксировали субъективные симптомы: нарушение сна и зуд кожи.

Обобщающей оценкой состояния кожи на каждом визите являлся индекс SCORAD, рассчитываемый по формуле:

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

где А — распространенность кожного процесса, В — интенсивность кожных проявлений болезни, С — наличие субъективных симптомов (нарушение сна и зуд кожи) [10]. Значения SCORAD могут находиться в диапазоне от 0 (нет проявлений поражения кожи) до 96 баллов для детей в возрасте до 2 лет (максимально выраженные проявления АТД).

В ФИБ также фиксировали нежелательные явления, перенесенные заболевания, применение лекарственных средств.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Все перечисленные показатели рассчитывали как средние в группе на день визита. Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel 9.0 (США). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

В группу пациентов с применением раствора дезлоратадина были включены 30 детей, в группу применения препарата в форме сиропа — 10. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту и степени тяжести АТД (табл. 1).

В вводном периоде и на этапе применения дезлоратадина у детей с тяжелым течением болезни для наружного лечения использовали топические глюкокортикоиды (метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, длительность курса 3–7 дней с повтором по мере необ-

Таблица 1. Исходная характеристика групп пациентов

Показатели	Дезлоратадин (раствор), n = 30	Дезлоратадин (сироп), n = 10
Возраст, мес (среднее ± SD)	17,3 ± 2,6	16,3 ± 3,1
Тяжесть АТД, абс. (%): SCORAD 41–45 баллов SCORAD 20–40 баллов	11 (35) 19 (65)	3 (30) 7 (70)
Число детей, получавших наружную терапию тГКС	10 (33,3%)	4 (40%)
Число детей, получавших наружную терапию ТИК	18 (60%)	6 (60%)
Среднее число дней с применением наружной терапии в вводном периоде (за 7 дней)	5,65 ± 1,6	6,40 ± 2,5 (p = 0,089)
Среднее число дней с применением наружной терапии в основном периоде (за 28 дней)	13,90 ± 6,1	14,40 ± 5,9 (p = 0,076)

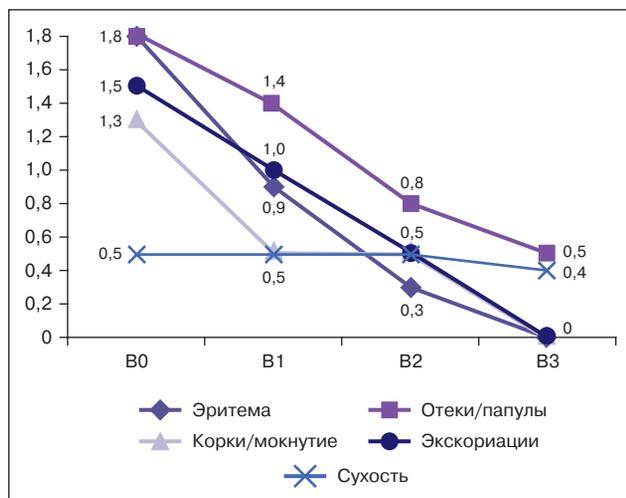
Примечание. тГКС — топические глюкокортикоиды, ТИК — топические ингибиторы кальциневрина.

Таблица 2. Изменение степени выраженности симптомов атопического дерматита на фоне лечения препаратами дезлоратадина в различных лекарственных формах

Показатели	Окончание вводного периода, В0		Период лечения						Динамика показателей			
			В1 (7 дней)		В2 (14 дней)		В3 (28 дней)		В3–В0		%	
	Раствор	Сироп	Раствор	Сироп	Раствор	Сироп	Раствор	Сироп	Раствор	Сироп	Раствор	Сироп
Индекс распространенности кожного процесса А/5	3,1	2,08	1,9	1,46	0,6	0,96	0,6*	0,3*	-2,5	-2,05	80,6	97,5
Индекс интенсивности кожного процесса 7В/2	26,3	24,85	18,3	15,1	11,3	9,15	3,7*	3,15*	-22,6	-21,7	85,1	87,2
Индекс зуда кожи	4,3	5,1	3,0	2,7	1,8	2,0	0,5*	0*	-3,8	-5,1	88,1	99,9
Индекс нарушения сна	2,4	2,7	0,8	0,2	0,5	0	0,05*	0*	-2,4	-2,7	99,2	99,9
Индекс SCORAD А/5+7В/2+С	35,9	34,9	23,8	19,4	14,5	11,4	3,6*	3,45*	-32,3	-31,5	89,3	90,2

Примечание. В — визит. * — $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (В0).

Рис. Динамика показателей выраженности кожного процесса на фоне лечения препаратами дезлоратадина в форме раствора и сиропа



Примечание. В — визит.

ходимости); у детей с течением АтД средней тяжести — топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус 1% крем, длительность курса 5–21 день, по мере необходимости). Необходимо подчеркнуть, что частота проведения наружной терапии не оценивалась как критерий эффективности лечения в целом в подгруппах; важно то, что к моменту включения и на всем протяжении клинического наблюдения значимой разницы в частоте использования средств наружной терапии в двух подгруппах зарегистрировано не было (см. табл. 1).

Основные результаты

Показатели, характеризующие поражение кожи при АтД у детей в двух группах наблюдения, представлены в табл. 2. Обобщающую характеристику тяжести АтД отражает индекс SCORAD, составивший в 1-й группе 35,9 балла, во 2-й — 34,9 балла. Статистических различий в двух группах наблюдения на момент начала лечения по характеристикам АтД не обнаружено (см. табл. 2).

Динамика проявлений атопического дерматита

На фоне терапии, включавшей соблюдение гипоаллергенной диеты, при необходимости — безмолочной, и применение наружных средств, включая средства ухода за кожей, отмечена положительная динамика всех оцениваемых показателей (см. табл. 2).

Наиболее динамично уменьшалась выраженность субъективных симптомов АтД — зуда и нарушений сна из-за зуда. К 14-м сут лечения (визит 2) индекс зуда уменьшился на 58% в 1-й группе и на 62% — во 2-й. К концу лечения зуд практически исчез у пациентов обеих групп.

Индекс интенсивности кожного процесса уменьшился к 14-м сут лечения в обеих группах и составил 11,3 против 26,3 баллов в 1-й и 9,15 против 24,85 — во 2-й. К 28-м сут терапии индекс интенсивности был минимальным в обеих группах и составил 3,7 и 3,15 в 1-й и 2-й группе, соответственно.

На рис. представлено изменение интенсивности кожного процесса на фоне лечения препаратами дезлоратадина в форме раствора и сиропа по основным клиническим симптомам АтД: эритема, папулезные элементы и отек, эксфолиации, корки и мокнутия. Минимальные проявления лихенификации были выявлены только у 5 детей на этапе включения, что объясняется их ранним возрастом. К концу лечения проявления лихенификации сохранились у 1 ребенка, оценены в 1 балл.

На фоне лечения дезлоратадином быстро уменьшалась выраженность эритемы и отека/папул. К концу лечения эритема практически отсутствовала в обеих группах и составила 0,3 и 0 баллов в 1-й и 2-й группе, соответственно. Отек/папулы к концу лечения практически отсутствовали и составили 0,5 балла в обеих группах.

Расчесы и зуд к концу лечения также практически отсутствовали и составили 0,3 и 0 баллов в 1-й и 2-й группе, соответственно. Выявленность корок и мокнутия к концу лечения была минимальной и составила 0,3 и 0 баллов в 1-й и 2-й группе, соответственно.

Практически без динамики остались явления сухости кожи. В группе 1 исходно сухость кожи оценена в 1,3 балла, в группе 2 — в 0,5 балла. К концу лечения сухость кожи оценена в 0,5 и 0,4 балла в 1-й и 2-й группе, соответственно.

Статистически значимых различий в динамике интенсивности кожных проявлений в двух группах выявлено не было (см. табл. 2).

Интенсивно уменьшалась площадь поражения кожи. Индекс распространенности к концу лечения составил 0,6 против 3,1 в 1-й группе и 0,3 против 2,08 баллов во 2-й.

Обобщающей характеристикой тяжести АтД является индекс SCORAD. К 14-му дню лечения (визит 2) индекс SCORAD уменьшился почти в 3 раза в обеих группах. К концу терапии он составил 3,6 против 35,9 балла в 1-й группе и 3,45 против 34,9 — во 2-й.

Таким образом, индекс SCORAD существенно сократился в обеих группах лечения.

Динамика всех показателей, характеризующих проявления АД, свидетельствует о достижении клинической ремиссии к 28-м сут лечения с использованием дезлоратадина как в форме раствора, так и сиропа. Переносимость раствора и сиропа у детей была хорошей. За 28 сут лечебного периода в группе, получавшей дезлоратадин в форме раствора, зарегистрировано одно нежелательное явление — усиление зуда кожи. В группе детей, получавших дезлоратадин в форме сиропа, также имело место одно нежелательное явление — острая респираторная вирусная инфекция. В связи с отсутствием достаточного материала для анализа, статистическая обработка этих данных не проводилась. Не зафиксировано случаев отмены дезлоратадина по причине нежелательных явлений ни в одной из групп наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение дезлоратадина в форме раствора и сиропа в комплексной терапии АтД у детей раннего возраста обеспечивало быстрое достижение клинического эффекта, в первую очередь за счет уменьшения эритемы, отека/мокнутий, зуда и эксфолиаций. Отчетливо

уменьшались как субъективные, так и объективные симптомы АТД. Полученные нами результаты клинического наблюдения согласуются с ранее опубликованными данными [6, 7]. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании Н. А. Геппе и соавт. [7] наблюдали детей в возрасте 2–5 лет с АТД легкой и средней степени тяжести. Настоящее же клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность дезлоратадина в комплексной терапии АТД у детей в возрасте от 12 до 24 мес с заболеванием средней степени тяжести и тяжелого течения. Обращает на себя внимание, что, несмотря на указанные различия в группах наблюдения, в двух работах получены сходные результаты в отношении симптомов АТД особенно сроков появления устойчивого терапевтического эффекта. Так, в исследовании Н. А. Геппе и соавт. отмечено появление первых признаков улучшения у детей с АТД средней степени тяжести со 2-й нед лечения, но значительное либо полное подавление всех симптомов — к концу 3-й нед лечения дезлоратадином [7]. Точно так же, по результатам нашей работы, мы хотели бы подчеркнуть наиболее полное влияние дезло-

ратадина на все клинические симптомы АТД на сроках терапии от 2 до 4 нед. Безусловно, это говорит о целесообразности включения дезлоратадина в комплекс лечения АТД у детей раннего возраста лишь в качестве средства базисной, длительной терапии. Для клинической практики важно выявленное нами отсутствие различий в основных параметрах эффективности и переносимости двух форм дезлоратадина — оригинального препарата в форме сиропа и дженерика в форме раствора. Подобное сравнительное изучение эффективности и переносимости дезлоратадина в 2 формах у детей с 12 мес до сих пор не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование дезлоратадина в форме раствора или сиропа — эффективный метод лечения АТД у детей, позволяющий достичь ремиссии заболевания у большинства пациентов. Раствор дезлоратадина не уступает по эффективности препарату в форме сиропа при лечении АТД у детей и оба хорошо переносятся пациентами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при технической поддержке компании «Актавис».

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». М. 2000. 98 с.
2. Макарова И. В. Атопический дерматит у детей. Пос. для практ. врачей. СПб. 2003. 54 с.
3. Potenziari C., Undem B. J. Basic Mechanisms of Itch. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (1): 8–19.
4. Коростовцев Д. С. Дезлоратадин (Эриус) — новый неседативный антигистаминный препарат (высокоселективный антагонист H₁-рецепторов). *Аллергология*. 2002; 1: 44–50.
5. Agrawal D. K. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. *Exp. Opin. Investig. Drugs*. 2001; 10 (3): 547–560.
6. Canonica G. W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the nonsedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ. J.* 2011; 4 (2): 47–53.
7. Геппе Н. А., Селивёрстова Н. А., Утюшева М. Г. Эффективность применения дезлоратадина при атопическом дерматите у детей. *Аллергология*. 2005; 2: 9–11.
8. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В., Хосева Е. Н. Применение антигистаминного препарата Эриус (дезлоратадин) в комплексной терапии хронических дерматозов. *Аллергология*. 2005; 3: 51–55.
9. Hanifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol. Venerol.* 1980; 11: 146–148.
10. Коростовцев Д. С., Макарова И. В., Ревякина В. А., Горланов И. А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите. *Аллергология*. 2000; 3: 39–43.