

УДК: 616.5–056.3:615.218.2

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

*Курченко А.И., Глухенькая А.Б., Глухенький Б.Т., Бойко Ю.Я.,
Гаврилюк А.В., Грабовская Е.Г., Бойко С.Ю.*

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Ключевые слова: крапивница, атопический дерматит, экзема, антигистаминные препараты, цетрин (цетиризин).

В организме гистамин содержится во всех тканях, но наибольшее его количество определяют в тучных клетках (ТК) и базофильных гранулоцитах (БГ). При воздействии специфического антигена на организм, сенсибилизированный этим антигеном (аллергеном), две молекулы иммуноглобулина Е связываются с ним и одновременно с рецепторами ТК и БГ. При этом из гранул ТК и БГ немедленно высвобождаются гистамин и другие медиаторы воспаления, в частности, серотонин, ацетилхолин, брадикинин, лейкотриены С₄ и В₄, простагландины D₄ и E₄, образуется тромбоцитактивирующий фактор. Выделившийся гистамин связывается с H₁-рецепторами, расположенными в нервных окончаниях, гладких мышцах и железистых клетках.

В результате этого возникают покраснение кожи, волдыри, спазм бронхов, секреция слизи в них, застой крови, раздражение слизистой оболочки носа.

Действие антигистаминных препаратов на аллергический ответ связано с конкурентным ингибированием H₁-рецепторов. Антигистаминные препараты блокируют H₁-рецепторы, но не препятствуют высвобождению гистамина. Поскольку эффект гистамина дополняется действием других медиаторов воспаления, применение антагониста лишь одного медиатора, в частности, гистамина, не обеспечивает устранения всех симптомов аллергического заболевания. Максимальный эффект антигистаминных препаратов достигается при профилактическом их применении, то есть перед воздействием аллергена, когда они блокируют H₁-рецепторы еще до высвобождения гистамина.

Антигистаминные препараты первого поколения (димедрол, тавегил, супрастин, фенкарол, диазолин, дипразин и др.) не являются строго селективными в отношении только H₁-рецепторов. Они обуславливают допаминэргические и холинэргические реакции, вызывая значительные побочные реакции центральной нервной

системы. Они проникают через гематоэнцефалический барьер.

В связи с этим они могут вызывать раздражительность, нервозность или, наоборот, депрессию, тревогу, редко – галлюцинации, психоз. Из периферических невротических реакций наблюдают расширения зрачков, нечеткость зрения, задержку мочи, запор.

Эти препараты обладают седативным действием, вызывают сонливость, снижение познавательной деятельности, торможение двигательных реакций. Они могут оказывать отрицательное влияние на интеллект у пациентов старческого возраста и снижают усвоение материала у школьников, даже если ребенок принимает их накануне вечером. После приема препаратов на ночь наблюдали увеличение частоты травматизма на производстве на следующий день. Этот отрицательный эффект усиливается при употреблении алкоголя и применении транквилизаторов. Все это ограничивает назначение этих препаратов водителям, операторам и лицам других специальностей, где требуется точность движений и быстрота реакций.

В 1981 г. появились антигистаминные препараты второго поколения. Они обладают большей селективностью к H₁-рецепторам и не проникают так быстро через гематоэнцефалический барьер. Они меньше влияют на центральную нервную систему.

Клиническая продолжительность действия антигистаминных препаратов второго поколения составляет приблизительно 24 ч, что позволяет применять их один раз в сутки. Их можно применять длительно даже в больших дозах.

К препаратам этой группы относятся терфенадин, астемизол, доксепин, лоратадин (klarитин), цетиризин (цетрин).

Метаболизм терфенадина и астемизола происходит при участии цитохрома P-450. При его угнетении наблюдают кумуляцию препаратов, что обуславливает целый ряд побочных реакций. Уг-

нетение цитохрома Р-450 наблюдают при заболеваниях печени и при применении препаратов, метаболизм которых реализуется с участием этого цитохрома, в частности, кетоконазола (низорала), итраконазола (орунгала), флуконазола (дифлюкана), эритромицина и некоторых других. При этом наблюдают неблагоприятное взаимодействие указанных препаратов с терфенадином, астемизолом, лоратадином (кларитином).

При применении терфенадина и астемизола возможно возникновение тяжелой аритмии, иногда со смертельным исходом. Действие лоратадина (кларитина) сходно с таковым терфенадина, но он не вызывает аритмий и желудочковой тахикардии, поэтому он более безопасен. Однако его метаболизм осуществляется с участием цитохрома Р-450, и поэтому его нельзя применять с целым рядом лекарственных средств, метаболизируемых с участием этого цитохрома.

Из антигистаминных препаратов второго поколения особое место занимает цетрин (цетиризин). Оценка его эффекта при введении однократной дозы свидетельствует, что он является одним из сильнейших антигистаминных препаратов. Он обладает высокой селективностью к H_1 -рецепторам, полностью блокируя их в коже. Кроме того, препарат характеризуется низким уровнем метаболизации. Он в меньшей степени, чем другие антигистаминные препараты, связывается с серотониновыми, допаминовыми и альфа-адренэргическими рецепторами. Цетрин уникален среди антигистаминных препаратов второго поколения тем, что элиминируется преимущественно почками: 70% его выводится почками в неизменном виде в течение 72 ч. Препарат в минимальной степени метаболизируется в печени, что обеспечивает его значительные преимущества по сравнению с другими антигистаминными препаратами второго поколения. При применении цетрина не отмечено угнетение метаболических систем, в частности, цитохрома Р-450, отсутствует лекарственное взаимодействие с другими препаратами. Поэтому он более безопасен, чем другие антигистаминные препараты, у пациентов с дисфункцией печени.

Уникальность цетрина еще и в том, что он, в отличие от других антигистаминных препаратов, подавляет позднюю фазу аллергического ответа. Он ингибирует приток к месту аллергического воспаления эозинофилогранулоцитов, БГ и макрофагов, способных продуцировать лейкотриены. Он блокирует кожный ответ на тромбоцитарно-активирующий фактор и предупреждает образование волдыря.

При лечении гистамининдуцированных волдырей цетрин оказался более активным, чем тер-

фенадин, астемизол, лоратадин и другие антигистаминные препараты.

Следует еще раз подчеркнуть, что цетрин — один из самых активных и самых безопасных антигистаминных препаратов. Он не влияет на физиологию сердца, не вызывает аритмий, не угнетает цитохром Р-450, поэтому свободно сочетается с другими лекарственными средствами.

Оптимальная доза цетрина — 10 мг однократно в сутки. Однако цетрин не оказывает токсического действия и при применении в дозе 20–60 мг в сутки.

Учитывая уникальные свойства цетрина, мы применили его при лечении крапивницы, атопического дерматита, экземы и аллергического дерматита.

Крапивница — заболевание, которое характеризуется высыпанием на коже волдырей вследствие острого отека сосочкового и частично подсосочкового слоя собственно кожи. Характерным признаком заболевания является быстрое появление и быстрое исчезновение волдырей. Они могут существовать от нескольких минут до нескольких часов. Появлению волдырей, как правило, сопутствует зуд. Высыпания могут быть одиночными и множественными. Иногда на поверхности волдырей возникают пузыри (*urticaria bullosa*).

Кроме того, выделяют искусственную крапивницу при механическом раздражении кожи (*urticaria factitia*).

При крапивнице может возникать отек слизистой оболочки гортани, голосовых связок и бронхов с соответствующими последствиями вплоть до асфиксии. Иногда заболевание возникает внезапно с общими явлениями: недомоганием, разбитостью, головной болью, тошнотой, болью в суставах, повышением температуры тела до 38–39°C. При поражении кишечника быстро появляется понос. Может снижаться артериальное давление и возникать коллапс. При исследовании крови обнаруживают замедление свертываемости, лейкопению и эозинофилию.

Различают острую, хроническую рецидивирующую и хроническую стойкую папулезную крапивницу.

При распространении отека на подкожную основу возникает острый, ограниченный ангионевротический отек Квинке, который иногда называют гигантской крапивницей.

При глубоком отеке кожи и подкожной основы наблюдают припухлость, возникающую над уровнем непораженной кожи. Припухлость плотная, при интенсивном надавливании ямка не возникает. Окраска кожи в области припухлости бледнорозовая. Размеры припухлости от размеров лесного ореха до апельсина и более.

Отек Квинке, как правило, локализуется в области век, бровей, губ, щек, реже — на животе, конечностях, мошонке и других участках кожи. При рецидивах заболевания отек возникает на одних и тех же местах. Длительность существования элемента различна, иногда несколько суток, субъективные ощущения незначительно выражены. Поражается слизистая оболочка носа, носовой части глотки, гортани, бронхов и пищеварительного канала с нарушениями по типу висцерального криза. При тяжелом течении заболевания возможен летальный исход.

В качестве этиологического фактора крапивницы могут выступать ожог крапивой, укус насекомых, употребление пищевых продуктов (раки, устрицы, земляника, копчености и др.), лекарственные средства (пенициллин, другие антибиотики, сульфаниламиды и др.), парентеральное введение чужеродного белка (профилактические прививки, инъекции молока и т. д.), воздействие различных химических соединений, являющихся аллергенами.

Исходя из патогенеза, крапивницу подразделяют на иммунозависимую, идиопатическую и неимунную.

При крапивнице иммунная зависимость может быть связана с системой иммуноглобулина Е или опосредована нарушениями в системе комплемента. У некоторых больных крапивница имеет идиопатическое происхождение. Кроме того, крапивница может возникать при прямом воздействии на ТК различных химических веществ и лекарственных препаратов.

Имуноглобулин Е-зависимая крапивница является классическим примером аллергической реакции немедленного типа. Она возникает в ответ на пищевые аллергены, лекарственные препараты, антигены паразитов.

При аллергической реакции немедленного типа антиген взаимодействует с антителом (иммуноглобулином Е), фиксированным на поверхности БГ и ТК. При этом из гранул этих клеток выделяются гистамин, лейкотриены, простагландины, серотонин, брадикинин, ацетилхолин и целый ряд биологически активных веществ, образуется тромбоцитактивирующий фактор, обеспечивающий хемотаксис эозинофильных гранулоцитов. Медиаторы воспаления способствуют повышению проницаемости стенок венул и выходу жидкой части крови в собственно кожу. Возникает серозное воспаление по Эппингеру.

При иммунокомплексных аллергических реакциях происходит активация комплемента иммунными комплексами. При этом высвобождаются компоненты комплемента С3а и С5а, которые обуславливают дегрануляцию ТК. Выделившийся

гистамин играет ведущую роль в патогенезе крапивницы этого типа, которая характеризуется хроническим течением.

Холинэргическая крапивница возникает вследствие интенсивной физической нагрузки. Волдыри появляются одновременно с выделением пота, они мелкие, локализируются на верхней части груди и шее. Пусковым механизмом холинэргической крапивницы может быть интенсивно теплая ванна.

Холодовая крапивница возникает при наличии в организме криоглобулинов. При переохлаждении криоглобулины, выпадающие в осадок, могут вызывать дегрануляцию ТК и БГ с выделением гистамина и образованием волдырей. При переохлаждении всего тела во время плавания в холодной воде возможно возникновение коллапса и летального исхода.

Солнечная крапивница возникает при воздействии лучей с длиной волны 290–500 нм.

Неиммунная крапивница может быть обусловлена воздействием на ТК лекарственных препаратов, опиатов, кураре, салицилатов, солей бензойной кислоты и др.

Причина возникновения идиопатической крапивницы неизвестна. Играть роль эмоциональные перегрузки, непереносимость салицилатов, солей бензойной кислоты и какие-то неустановленные факторы.

Перед назначением лечения больным с крапивницей необходимо тщательно проанализировать данные анамнеза, установить причину заболевания и попытаться ее устранить. Однако выяснить причину заболевания удастся только у 20–25% пациентов. Необходимо также тщательно обследовать больного: исследовать функцию органов пищеварения (печени, желудка, кишечника), наличие геликобактерной инфекции, гельминтов, провести аллерготесты и т. д. Необходимо сделать общий анализ крови. После тщательного обследования пациенту назначают лечение, направленное на устранение сопутствующих заболеваний, средства, способствующие элиминации из организма возможного аллергена (кратковременное голодание, гемосорбцию, энтеросорбцию, плазмаферез, эрадикацию геликобактерной инфекции), средства неспецифической гипосенсибилизации (препараты кальция, гипосульфит) и антигистаминные препараты, из которых отдаем предпочтение цетрину.

Под наблюдением находились 26 больных с острой и 30 — с хронической рецидивирующей крапивницей. У больных с острой крапивницей полное выздоровление отмечено через 5–7 сут применения цетрина в дозе 10 мг в сутки. Уже че-

рез 1,5 ч после введения таблетки у больных уменьшался зуд, значительно уменьшалось количество вновь возникших волдырей. На 2-е сутки состояние пациентов продолжало улучшаться, на 3–4-е сутки появление новых волдырей не наблюдали, на 5–7-е сутки достигнуто полное выздоровление.

При хронической крапивнице 30 больным назначали цетрин по 10 мг 2 раза в сутки в течение 5 сут, затем — 1 раз в сутки по 10 мг (1 таблетка). Состояние больных улучшалось уже на 2-е сутки лечения. В течение недели значительно уменьшались частота, интенсивность и длительность приступов. В течение 3–4 нед отмечено полное выздоровление 20 (66,6%) пациентов, у 8 (26,6%) — достигнуто значительное улучшение, состояние 2 (6,7%) не изменилось. В дальнейшем у излеченных больных рецидивов крапивницы не наблюдали.

В группу сравнения включены 15 больных с острой и 21 — с хронической крапивницей, которым назначали другие H_1 -антагонисты гистамина второго поколения. При острой крапивнице состояние больных улучшалось на 4–5-е сутки, полное выздоровление отмечено у 11 (73,3%) пациентов на 12–14-е сутки, значительное улучшение на 18–22-е сутки отмечено у 4 (26,7%).

При хронической крапивнице состояние больных начинало улучшаться на 5–7-е сутки лечения, частота и интенсивность приступов уменьшились к концу 2-й недели. Полное выздоровление достигнуто у 10 (47,6%) пациентов на 27–30-е сутки лечения, значительное улучшение в те же сроки — у 5 (23,8%), состояние не изменилось у 6 (28,6%).

Под наблюдением находились также 15 больных атопическим дерматитом в стадии обострения в возрасте от 12 до 38 лет. Этим больным цетрин назначали по 10 мг (1 таблетка) в сутки в комплексе с другими лекарственными препаратами. Под влиянием комплексного лечения у больных на 2–3-и сутки значительно уменьшилась интенсивность зуда, на 5–7-е сутки — уменьшилась выраженность воспалительных явлений в очагах поражения кожи, на 10–12-е сутки почти полностью исчезли инфильтраты, на 17–20-е сутки — исчезли лихенификация у 11 больных. Клиническое излечение достигнуто у 11 (73,3%) пациентов на 23–26-е сутки, значительное улучшение — у 4 (26,7%). У этих больных прекратился зуд, однако в подколенных ямках и

локтевых сгибах сохранилась незначительно выраженная лихенификация.

В группу сравнения включены 22 больных с аналогичными проявлениями атопического дерматита в возрасте от 10 до 35 лет. Больным этой группы назначали комплексное лечение в сочетании с другими антагонистами H_1 -рецепторов второго поколения. Под влиянием лечения клиническое излечение достигнуто у 11 (50%) пациентов, значительное улучшение — у 7 (31,8%), состояние не изменилось — у 4 (18,2%). Продолжительность лечения 29–32 сут.

Под наблюдением находились еще 30 больных с различными формами экземы в возрасте от 17 до 57 лет. Этим больным цетрин назначали в дозе 10 мг в сутки в комплексе с другими лекарственными средствами и в сочетании с методами немедикаментозной терапии (диета с ограничением сладостей, копченостей, соли, острых блюд, "панкреатический" и "желчегонный" сборы). Состояние пациентов улучшалось уже на 6–7-е сутки. Клиническое излечение достигнуто на 19–21-е сутки у 23 (76,7%) пациентов, значительное улучшение на 21–23-и сутки отмечено у 7 (23,3%).

В группу сравнения включены 43 больных с различными формами экземы в возрасте от 16 до 60 лет. Этим больным назначали такое же комплексное лечение, как и больным основной группы, но вместо цетрина применяли другие антигистаминные препараты второго поколения (H_1 -блокаторы).

Клиническое излечение в сроки 23–28 сут достигнуто только у 18 (41,9%) пациентов, значительное улучшение — у 19 (44,2%), состояние не изменилось у 6 (13,9%).

При применении цетрина мы не наблюдали побочных реакций, в том числе и седативного эффекта.

Проведенные клинические наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности цетрина при лечении аллергодерматоза. Препарат обладает зудоуспокаивающим, противовоспалительным и антиаллергическим действием и является более предпочтительным по сравнению с другими антигистаминными препаратами второго поколения при лечении крапивницы, атопического дерматита и экземы.

Цетрин следует рекомендовать для более широкого применения в практической деятельности дерматологов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гуцин И.С. Кардиотоксическое действие антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов // Клин. фармакология. — 1998. — №3. — С.82–86.
2. Гуцин И.С. Антигистаминные препараты — М.: Медицина, 2000. — 55 с.
3. Павлов С.Т., Шапошников О.К. К вопросу о патогенезе крапивницы // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1959. — №4. — С.3–6.
4. Шапошников О.К. Крапивница. — Л.: Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1962. — 108 с.
5. Cyarlesworth E.N., Kagey-Sobotka A., Norman P.S. et al. Effect of cetirizine on mast cell mediator release and cel-

lular traffic during the cutaneous late phase reaction // J. Allergy Clin. Immunol. — 1989. — V.83. — P.905–912.

6. Lawlor F. Angioedema: Manifestations and management // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1991. — V.25, N.1, pt.2. — P.155–161.

7. Kennad C.D., Ellis C.N., Arbor A. Pharmacologic therapy for urticaria // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1991. — V.25, N.1, pt.2. — P.176–187.

8. Kevin D., Cooper M.D., Arbor A. Urticaria and angioedema: Diagnosis and evaluation // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1991. — V.25, N.1, pt.2. — P.166–174.

9. Soter N. Acute and chronic urticaria and angioedema // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1991. — V.25, N.1, pt.2. — P.146–154.

ЛІКУВАННЯ АЛЕРГОДЕРМАТОЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ

Курченко А.І., Глухенька Г.Б., Глухенький Б.Т., Бойко Ю.Я., Гаврилюк О.В., Грабовська К.Г., Бойко С.Ю.

Антигістамінні препарати блокують H₁-рецептори в шкірі та запобігають патогенній дії гістаміну в алергічних реакціях. Антигістамінні препарати другого покоління більш селективні до H₁-рецепторів, не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, тривалість їх клінічної дії 24 год, їх можна застосовувати 1 раз на добу. Одним із найефективніших препаратів другого покоління є цетрин. Препарат застосований у комплексному лікуванні 26 хворих на гостру кропив'янку, 30 — на хронічну кропив'янку, 11 — на atopічний дерматит та 30 — на екзему. Застосування цетрину забезпечує вищу ефективність та меншу тривалість лікування порівнянно з іншими антигістамінними препаратами.

CURE ALLERGODERMATOSIS WITH APPLICATION OF ANTIHISTAMINES PREPARATIONS OF SECOND GENERATION

Kurchenko A.I., Glukhenka A.B., Glukhenkiy B.T., Boyko Yu.Ya. Grabovsca K.G., Boyko S.Yu.

Antihistamines preparations block H₁ the receptors in skin and pathogenic histamine action warning in allergic reactions. Antihistamines preparations of second generation have more expressed selections to H₁-receptors, do not penetrate hematoencephal barrier, clinical them action draws out 24 hours, them one can be taken once on day. One of very effective preparations of second generation is cetrin. This preparation employed in complex cure 26 patients by sharp urticaria, 30 patients by chronic urticaria, 11 patients on atopic dermatitis and 30 patients by eczema. Application cetrin considerably raises effectiveness and the cure dates in weighing with other antihistamines preparations.