

Сравнительная оценка эффективности применения АГП I и III поколений в комплексной терапии atopического дерматита

По данным ВОЗ, аллергическими заболеваниями страдает до 35% населения земного шара, что является большой социальной и экономической проблемой. В дерматологической практике наиболее распространенными алергозами считаются atopический дерматит (АД) и экзема [1]. У большинства пациентов заболевание развивается в первые годы жизни и протекает длительно (треть пациентов страдают им непрерывно в течение всей жизни) [2].

Роль антигистаминных препаратов (АГП) для практического здравоохранения огромна и с середины XX в. (времени разработки первых АГП) постоянно увеличивается пропорционально росту числа аллергических заболеваний. Так, по данным Б.М. Пухлика (2006), около 10 млн жителей Украины имеют различные проявления аллергии, требующие применения противоаллергических лекарственных средств [8]. Врачи-практики и студенты-медики старших курсов справедливо задают вопрос о целесообразности применения АГП I поколения в нынешней клинической практике, когда имеются в наличии новейшие АГП последнего поколения. Из соображений безопасности основными показаниями к назначению АГП I поколения должны быть только острые аллергические

состояния и анафилаксия, когда необходимо парентеральное введение препаратов и когда риск побочных эффектов оправдан жизненными показаниями.

Противоаллергическое действие АГП обусловлено блокадой H₁-рецепторов гистамина. АГП I поколения блокируют не более 30% H₁-рецепторов. В то же время эти препараты воздействуют на другие, сходные по структуре образования – H₂- и H₃-рецепторы, M-холинорецепторы и адренергические рецепторы [3]. Именно этим объясняется антихолинергическое действие данных АГП, центральная холинолитическая активность (седативное действие), потенцирование действия депрессантов ЦНС и катехоламинов (аритмия, тахикардия) и др. Указанные характеристики АГП I поколения

объясняют низкий комплаенс при их назначении (большое количество побочных эффектов, противопоказаний, прием препаратов 2-3 раза в день и развитие привыкания). Именно в связи с перечисленными эффектами АГП I поколения для лечения аллергических состояний и заболеваний, требующих длительного десенсибилизирующего лечения, показаны АГП II поколения (неседативные) – лоратадин, цетиризин, эбастин, астемизол, а также их метаболиты (фексофенадин, дезлоратадин, норастемизол) [3] и изомеры (левоцетиризин), которые в российской и отечественной литературе иногда называют АГП III поколения.

Антигистаминное действие препаратов I и II поколений обеспечивается их активными метаболитами, которые образуются в результате первичного метаболизма в печени при участии системы цитохрома P450. В 1978 г. удалось расщепить структуру вещества, выделить и синтезировать первый активный метаболит АГП – цетиризин. Затем появились фексофенадин, дезлоратадин и норастемизол. Эти препараты поступают в организм в уже активном виде, обладают более высокой селективностью к H₁-рецепторам, значительно реже своих предшественников вызывают побочные эффекты, не проявляют кардиотоксичности и не подвергаются первичному печеночному метаболизму.

В 2001 г. была открыта технология получения из веществ их активных оптических изомеров. Применение активных изомеров в фармакологии позволяет снизить дозу, а следовательно, и риск возникновения побочных эффектов любого лекарственного вещества не менее чем в 2 раза. Первым и на сегодняшний день единственным противоаллергическим лекарственным средством – активным изомером – является левоцетиризин (левовращающий оптический изомер цетиризина). В доступной медицинской литературе удалось отыскать лишь описание единичных случаев побочных эффектов у пациентов, применявших левоцетиризин, что свидетельствует о высокой степени безопасности препарата [9].

Какие свойства АГП нужны для эффективного лечения? Практически врачей интересуют стойкая избирательная связь препарата с H₁-рецептором; предсказуемость антигистаминного действия; отсутствие взаимодействий с другими лекарственными препаратами; быстрая абсорбция и высокая, близкая к 100%, биодоступность; минимальный метаболизм; оптимальный объем распределения, при котором блокируется максимальное количество H₁-рецепторов без попадания препарата внутрь клетки; отсутствие токсических



Б.Г. Коган

и седативных эффектов; высокий комплаенс (длительность действия до 24 ч при быстром развитии клинического эффекта, отсюда назначение препарата 1 раз в сутки); минимальное привыкание.

Именно эти качества АГП III поколения Алерона (левоцетиризина дигидрохлорида производства компании «Актавис») заинтересовали авторов клинического исследования.

Цель исследования – изучение сравнительной эффективности применения современного АГП левоцетиризина дигидрохлорида (лекарственный препарат Алерон, компания «Актавис») и АГП I поколения хлоропирамина в комплексе с увлажняющими средствами лечебной косметики Декубель™ при лечении пациентов с АД, экземой и нейродермитом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 60 пациентов с диагнозом АД, экземы и нейродермита. Участники были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, тяжести и продолжительности заболевания группы.

Критерии включения в исследование: диагноз АД, экземы, нейродермита в стадии обострения; индекс SCORAD от 50 до 90 баллов; возраст <45 лет; отсутствие в анамнезе аллергических реакций на левоцетиризин, хлоропирамин; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний внутренних органов; добровольное согласие пациента на лечение.

Пациенты I (основной) группы получали в ходе лечения топические кортикостероиды (ТКС) в течение 5 дней, базовую увлажняющую терапию (Декубель интенсив) и Алерон в дозировке 5 мг (1 таблетка в сутки) в течение 10 дней.

Пациенты II (контрольной) группы получали в ходе лечения ТКС до 5 дней для снятия обострения процесса, базовую увлажняющую терапию (Декубель интенсив) и хлоропирамин по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 10 дней.

Оценка тяжести заболевания проводилась по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) 4 раза: до лечения, после 1, 5-го дня и по окончании курса лечения (через 10 дней).

Характеристика изучаемого препарата

1 таблетка Алерона содержит 5 мг левоцетиризина дигидрохлорида.

Фармакодинамика. Левоцетиризин – левовращающий оптический изомер цетиризина, активного метаболита гидроксизина, мощный антагонист периферических H₁-рецепторов. Действует в наполовину меньшей дозе по сравнению с рацемическим цетиризином за счет высокой селективности и создания более стойкой и длительной связи с H₁-рецептором. Левоцетиризин избирательно блокирует периферические H₁-рецепторы, не влияя при этом на другие близкие по структуре образования (M-холинергические, 5HT- и адренорецепторы). Оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие: стабилизирует мембраны тучных клеток, угнетает выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов, адгезию и хемотаксис эозинофилов, экспрессию молекул адгезии, угнетает кожный тромбоцитарноактивирующий фактор, IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D2 и лейкотриена C4. Препарат хорошо проникает в кожу и накапливается в ней. Предупреждает развитие и значительно облегчает все аллергические проявления как при острых, так и при хронических аллергических заболеваниях. Оказывает антиэкссудативное и противозудное действие. Не влияет на длину интервала QT на электрокардиограмме. Практически не подвергается печеночному метаболизму. В терапевтических дозах не оказывает седативного действия. После приема однократной дозы начинает действовать через 12 мин у 50% пациентов, через 1 ч – у 95% пациентов. Действие препарата продолжается более 24 ч.

Фармакокинетика. При пероральном применении левоцетиризин хорошо абсорбируется и достигает максимальных концентраций в плазме крови через 0,9 ч. Биодоступность левоцетиризина – 97,03%, связывание с белками плазмы – 95%. Малый объем распределения (0,4 л/кг) позволяет препарату связывать 90% H₁-рецепторов, не проникая во внутриклеточные структуры. Не взаимодействует с системой цитохрома P450. Основные пути метаболизма – окисление, присоединение глюкозы, таурина и глутатиона с образованием меркаптуровой кислоты, которая выделяется преимущественно с мочой (86%). Период полувыведения – 7 ч. Проникает в грудное молоко.

Показания к применению. Сезонный и круглогодичный аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, хроническая идиопатическая крапивница, отек Квинке; бытовая, пищевая, инсектная, медикаментозная аллергия. В комплексной терапии зудящих дерматозов (атопический дерматит, экзема, нейродермит и др.), бронхиальной астмы.

Режим дозирования и дозы. Принимают внутрь во время еды или натощак, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Взрослым и детям старше 6 лет препарат назначают в дозе 5 мг (1 таблетка) один раз в день. Максимальная суточная доза – 10 мг. Детям в возрасте от 2 до 6 лет – 2,5 мг (1/2 таблетки) один раз в день.

Противопоказания. Возраст до 2 лет. Индивидуальная гиперчувствительность к левоцетиризину, цетиризину или его первичному соединению – гидроксизину. Безопасность применения препарата в период беременности и лактации не установлена, поэтому назначение препарата возможно лишь в случаях, когда ожидаемая польза для матери будет превышать потенциальный риск для плода.

Побочные действия. Редко – головная боль, боль в желудке, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, фарингит, кашель, повышенная утомляемость, сонливость, астения, тахикардия, головокружение, носовые кровотечения. Возможно развитие ангионевротического отека и повышение печеночных ферментов в крови.

Таблица 1. Динамика индекса SCORAD у пациентов, достигших клинической ремиссии

	До лечения	Через 1 сут	Через 5 сут	Через 10 сут
I группа (Алерон)	66,8	64,8	27,3	7,3
II группа (хлоропирамин)	65,9	63,9	37	7,9

Таблица 2. Среднее значение индекса SCORAD у пациентов, которые не достигли клинической ремиссии и продолжили терапию после десятидневного срока наблюдения

	До лечения	Через 1 сут	Через 5 сут	Через 10 сут
I группа (Алерон)	66,8	64,8	39,8	38,1
II группа (хлоропирамин)	65,9	63,9	48,8	47,6

Методика оценки тяжести состояния пациента по шкале SCORAD включает балльную комплексную оценку 3 информационных блоков: А – распространенность поражения; В – интенсивность изменения кожи (гиперемия, мокнутие, лихенификация и т. д.); С – субъективные ощущения (зуд и нарушения сна). Расчет производится по формуле: $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$.

Оценка качества жизни пациента проводилась по DQLI (дерматологический опросник качества жизни, включающий следующие параметры: симптомы/самочувствие, ежедневная активность, досуг, работа/учеба, личные отношения, лечение) до лечения, через 1,5 сут и по окончании терапии (через 10 дней).

Выполнялись лабораторные обследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, печеночные пробы, креатинин, билирубин).

Фиксация побочных эффектов производилась на протяжении всего курса лечения.

Результаты

Пациенты обеих групп в полном объеме прошли курс лечения, в процессе которого активно взаимодействовали с лечащими врачами, а также аккуратно поддерживали обратную связь с помощью опросов и анкет. В результате проведенного лечения клиническая ремиссия наступила у 86,6% пациентов (26 из 30) основной группы (Алерон). В контрольной группе (хлоропирамин) клиническая ремиссия наступила у 66,6% пациентов (20 из 30). В таблице 1 представлена динамика симптомов по SCORAD у пациентов, достигших ремиссии после курса лечения.

В первые сутки после начала лечения наблюдалось незначительное уменьшение индекса SCORAD за счет показателей третьего информационного блока (С – субъективные ощущения). В обеих группах отмечалось улучшение сна и уменьшение зуда. На 5-й день лечения значительно уменьшилась выраженность и интенсивность кожных проявлений. Уменьшение клинической симптоматики в группе Алерона было более выражено и происходило быстрее, чем у пациентов, принимавших хлоропирамин. После окончания 10-дневного курса терапии пациенты обеих групп вошли в состояние клинической ремиссии (сухая кожа и практически отсутствие кожных проявлений). Часть пациентов (13,4% в группе Алерона и 33,4% в группе хлоропирамина) ответили на терапию, но не достигли клинической ремиссии. Динамика их состояния представлена в таблице 2.

Среди пациентов, не достигших клинической ремиссии, положительная динамика также была более выражена в группе Алерона. Основным сдвигом в лечении был достигнут в первые 5 дней терапии. Характерно то, что интегрированный показатель индекса SCORAD практически не изменялся с 5-го по 10-й день терапии, колеблясь в пределах 38-39 баллов у пациентов основной группы и 47-48 баллов – в контрольной.

В таблице 3 представлена динамика изменения качества жизни пациентов на фоне лечения. Как видно из приведенных данных,

Характеристика изучаемых средств

Увлажняющие средства лечебной косметики Декубель™ (Дания, Норвегия) в данной работе были представлены двумя позициями: Декубель клиник крем и Декубель интенсив крем.

Декубель клиник крем представляет собой эмульсию, особенности действия которой обусловлены средствами, входящими в ее состав.

- Ланолин (Lanolin) – животный жир, по составу близкий к кожному салу человека. Обладает смягчающим действием, устраняет шелушение, быстро впитывается и способствует усвоению кожей других биологически активных компонентов.
- Глицерин (Glycerin) – абсорбент влаги, способствующий притягиванию и удержанию воды в эпидермальном слое кожи.
- Диметикон (Dimeticone) – средство, относящееся к группе силиконов; участвует в восстановлении водно-липидной мантии и обладает свойствами абсорбента влаги.
- Полисорбат-60 (Polysorbate 60) – сахароза, обеспечивающая эффект смягчения кожи.

Форма выпуска. Пластиковая туба объемом 250 и 100 г.

Декубель интенсив крем для лица, рук и тела. Крем, предназначенный для интенсивного увлажнения наиболее проблемных участков кожи. Действие крема обусловлено входящими в его состав ингредиентами.

- Галактоарабинан (Galactoarabinan), триглицерид масла кокоса (capric triglyceride), Ксантан (xanthan), вазелин (petrolatum), масло вазелиновое (paraffinum liquidum) и ПЭГ-20 (PEG-20) увлажняют кожу, образуя сложноконтентный защитный слой. Благодаря своим физико-химическим свойствам крем обеспечивает компрессионный эффект с последующим равномерным перераспределением влаги внутри эпидермиса.
- В креме содержится 70% натуральных липидов кожи, которые представлены ее тремя основными компонентами: холестерином (cholesterol), церамидами 3, 6 (ceramide), а также стеариновой кислотой (stearic acid).
- Фитосфингозин (Phytosphingosine) является предшественником церамидов и строительным материалом для их синтеза. Он оказывает антисептическое и противовоспалительное действие.
- Масло жожоба (Simmondsia chinensis) обладает выраженными противовоспалительными свойствами, эффективно увлажняет и питает кожу.

Необходимо отметить, что лечебная косметика Декубель™ была разработана совместно с дерматологами Дании и на протяжении 34 лет широко применяется в дерматологической практике при заболеваниях, сопровождающихся сухостью кожи.

Выбор средств Декубель™ в качестве увлажняющей терапии обусловлен их преимуществами, имеющими высокую степень конгруэнтности к анализируемой в исследовании группе пациентов:

- средства гипоаллергенны (протестированы под дерматологическим контролем);
- относятся к доступной ценовой категории;
- не содержат ароматизаторов;
- могут применяться в любом возрастном диапазоне;
- могут использоваться как в дневное, так и вечернее время.
- могут использоваться в качестве нейтральной основы.

С учетом вышеприведенных свойств лечебной косметики Декубель™ было выдвинуто предположение о возможности широкого применения этих средств в комплексной терапии дерматологической патологии.

Пациенты I клинической группы (Алерон) и II группы (хлоропирамин) в течение первых 5 дней терапии параллельно с применением ТКС 2-3 раза в день использовали средства Декубель интенсив. С 6-го дня лечение ТКС были отменены, и больные использовали только Декубель интенсив. После 10-дневного периода терапии пациентам был назначен Декубель клиник для закрепления наступившей клинической ремиссии.

Все без исключения пациенты отмечали удобство применения средств лечебной косметики Декубель™, в частности отсутствие запаха, экономичность применения (1 см крема после втирания покрывал поверхность кожи размером в ладонь); хорошие гидратирующие свойства, позволяющие эффективно бороться с сухостью кожных покровов; удобство применения и хранения (вертикальное расположение тюбика на плоской поверхности); достаточный объем крема в тюбике и доступную цену. Следует отметить, что никто из больных ранее не применял линейку лечебной косметики Декубель™, и для данных пациентов эффективность этих средств Декубель стала своего рода открытием.

качество жизни больных основной группы к 5-му дню терапии существенно улучшилось, достигнув 7 баллов к концу лечения. У пациентов контрольной группы при достижении клинической ремиссии оценка по DQLI составила 10 баллов.

Необходимо помнить, что индекс DQLI – комплексный показатель. Это означает, что, например, улучшение состояния кожи может нивелироваться побочным седативным эффектом препарата, который сводит на нет эффективность лекарственного препарата. Таким образом, полученный результат не обязательно является показателем качественного лечения.

В ходе клинического наблюдения за пациентами ни в одной из групп не было

зарегистрировано каких-либо существенных патологических сдвигов в показателях лабораторных исследований до и после лечения. В частности, не зафиксированы изменения показателей биохимии крови, характеризующих работу и состояние печени и почек (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, креатинин, билирубин).

Что касается возникновения побочных эффектов при лечении, то полученные в ходе исследования данные систематизированы в таблице 3. Количество и частота развития побочных эффектов при приеме хлоропирамина были значительно выше, чем при приеме Алерона. Поэтому, несмотря на уменьшение клинической симптоматики, у пациентов в группе хлоропирамина наблюдалось менее значительное улучшение качества жизни (табл. 4).

Выводы

1. Применение в комплексной терапии аллергодерматозов АГП III поколения левоцетиризина дигидрохлорида (препарат Алерон) вызывало более выраженное уменьшение клинической симптоматики и чаще способствовало наступлению ремиссии по сравнению с АГП I поколения хлоропирамин.

2. Частота возникновения побочных эффектов при приеме Алерона была значительно ниже, чем при применении хлоропирамина.

3. Применение Алерона в комплексной терапии аллергодерматозов может приводить к более значительному по сравнению с хлоропирамином улучшению качества жизни как за счет более эффективного уменьшения клинической симптоматики, так и благодаря лучшей переносимости.

4. Применение таблетированных форм АГП I поколения (хлоропирамин) в лечении нейродермита и АД клинически не оправданно из-за большого количества побочных эффектов и низкой клинической эффективности препарата по сравнению с АГП

III поколения Алероном (левоцетиризина дигидрохлоридом).

5. Алерон (левоцетиризина дигидрохлорид) может быть рекомендован в качестве АГП первого выбора для использования в комплексной терапии АД, экземы и нейродермита благодаря высокой клинической эффективности и низкой частоте побочных эффектов, а также выраженному положительному влиянию на качество жизни пациентов.

6. Линейка продуктов лечебной косметики Декубель продемонстрировала высокую клиническую эффективность у пациентов с нейродермитом и АД и может быть рекомендована в качестве базисной увлажняющей терапии на любой стадии заболевания.

Литература

1. Коган Б.Г., Терлецкий В.Б., Терлецкий Р.В. Современная терапия аллергических дерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2005. – № 3 (18). – С. 22-24.
2. Коляденко В.Г., Степаненко В.И., Терлецкий В.Б. Новая стратегия лечения атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2005. – № 3 (18). – С. 19-21.
3. Зайков С.В. Антигистаминные и неантигистаминные эффекты антигистаминных препаратов // Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. № 5 (16) 2008. – С. 16-21.
4. Інструкція для медичного застосування препарату / Наказ МОЗ України від 15.12.2006 № 835.
5. Cuvillo L., Mullol J., Bartra J. et al. Comparative Pharmacology of the H₁-antihistamines // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 2006. – Vol. 16 (Suppl.). – P. 3-12.
6. Зайков С.В. Проблемы диагностики и лечения крапивницы // Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. № 2 (13) 2008. – С. 5-10.
7. Зайков С.В. Сучасні підходи до лікування атопічного дерматиту // Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. № 4 (15) 2008. – С. 16-21.
8. Зайков С.В. Антигистаминные препараты: инновации в лечении тяжелых аллергических заболеваний // Новости медицины и фармации, № 8-9 (282-283). – Апрель-май 2009. – С. 3-4.
9. Gupta S.D.N., Sangolli M., Prabhakar S. Sacchidanand S. Fixed drug eruption due to levocetirizine. – Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology (IJVDL). – 2005. – Vol. 71, Issue: 5. P. 361-362.

	До лечения	Через 5 сут	По окончании лечения (клиническая ремиссия)
I группа (Алерон)	28	15	7
II группа (хлоропирамин)	28	24	10

Побочные эффекты	I группа (Алерон), пациентов (%)	II группа (хлоропирамин), пациентов (%)
Головокружение	-	2 (6,66)
Головная боль	-	1 (3,33)
Сухость во рту	2 (6,66)	21 (70)
Боли в желудке	-	2 (6,66)
Тошнота	1 (3,33)	7 (23,3)
Рвота	-	-
Повышенная утомляемость	2 (6,66)	21 (70)
Сонливость	-	22 (73,3)
Астения	2 (6,66)	21 (70)
Тахикардия	-	-