

О.А. Каденко

Львовский национальный медицинский университет
Хмельницкий областной кожно-венерологический
диспансер

Антигистаминный препарат нового поколения «L-Цет» в лечении больных острой и хронической крапивницей, аллергическим контактным дерматитом

Ключевые слова

Крапивница, аллергический контактный дерматит, левоцетиризин, дерматологический индекс качества жизни (DLQI), клиническая эффективность.

На планете от различных проявлений аллергии страдает каждый третий человек. К тому же за последние 20 лет отмечено стремительное увеличение количества случаев различных аллергических заболеваний. Распространенность аллергических заболеваний по всему миру обусловлена как факторами внешней среды, так и изменением поведения и привычек людей [3, 4, 7].

Крапивница — одно из самых распространенных аллергических заболеваний, которому подвержены люди практически всех возрастных категорий [6]. Согласно статистическим данным, у 15–20 % населения земного шара в течение жизни наблюдается по крайней мере один эпизод крапивницы. Значительное разнообразие этиологических факторов и разная степень реактивности организма человека определяют многообразие клинических форм крапивницы, лечение которых требует дифференцированного подхода [6]. Хроническую эндогенную форму крапивницы часто обуславливают очаги хронической инфекции в организме человека, которые трудно поддаются лечению. Эта форма заболевания наблюдается при нарушениях обмена веществ, заболеваниях пищеварительного канала и гепатобилиарной системы (холецистит, хронический гепатит, дисбактериоз), у больных сахарным диабетом, при болезнях крови, злокачественных новообразованиях, кахексии, алкоголизме и наркомании, инфекционных

заболеваниях. Тем не менее, несмотря на большой перечень нозологических единиц, на фоне которых развивается крапивница, более чем в 95 % случаев даже при самом тщательном обследовании не удается выявить этиологический фактор [3, 4, 6].

Как известно, аллергический ответ — это очень сложный процесс, включающий дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов и в меньшей степени базофилов, а также синтез и высвобождение хемокинов. Образование и секреция медиаторов воспаления тучными клетками и эозинофилами прямо и/или косвенно способствует появлению симптомов аллергии, наиболее изучен из них гистамин.

Первые лекарственные средства, обладающие антигистаминной активностью, были созданы в 1936 г. (D. Bovet, A. Staub). А в 1960-х удалось доказать гетерогенность рецепторов гистамина в организме и выделить их подтипы — H₁, H₂ и H₃. Они различаются по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде. Это открытие ознаменовало начало периода активного синтеза и клинического тестирования разнообразных антигистаминных препаратов, которые на сегодняшний день насчитывают уже три поколения. Представители антигистаминных препаратов первого поколения блокируют дей-

ствие гистамина на H_1 -рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому эти лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, а только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы — кратковременно и обратимо.

Кроме того, антигистаминным препаратам первого поколения свойственны нежелательные эффекты: седативный — сонливость, снижение концентрации внимания и координации движений, сухость во рту; антихолинергический — запор, задержка мочи, тахикардия, колебания артериального давления. Вместо одних проблем у аллергиков появились другие, ограничившие возможности клинического применения этих препаратов (например, у водителей или представителей профессий, требующих высокой концентрации внимания). Причина таких реакций в неспецифичности лекарственных средств первого поколения — они блокируют рецепторы не только гистамина, но и других типов, проникают через гематоэнцефалический барьер [2].

Поэтому необходимость в совершенствовании свойств антигистаминных лекарственных средств привела к появлению нового поколения препаратов. При применении антигистаминных препаратов второго поколения в терапевтических дозах не наблюдается седативный эффект, однако эти лекарственные средства способны вызвать осложнения другого рода.

Прием этих препаратов в терапевтических дозах сопровождался нарушениями сердечного ритма (кардиотоксический эффект), что связано с особенностями метаболизма и фармакокинетики. Было установлено, что терапевтический эффект антигистаминных средств второго поколения практически полностью обусловлен их активными метаболитами, образующимися в печени при участии ферментов системы цитохрома P450, а негативное влияние на электрическую активность сердца вызвано неизменными препаратами. Соответственно, при передозировке, нарушении функции печени или одновременном приеме ингибиторов микросомальных ферментов метаболизм исходных соединений замедляется, а их концентрация в плазме крови растет. Вот почему вероятность развития кардиотоксического эффекта этих препаратов увеличивается при одновременном назначении с макролидами, противогрибковыми средствами группы азолов (кетоконазолом и итраконазолом), некоторыми антиаритмическими препаратами и антидепрессантами, при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов

с выраженными нарушениями функции печени и электролитным дисбалансом [2].

Осуществить патогенетическую терапию системного аллергического воспаления независимо от нозологической формы заболевания и при этом обеспечить больному надлежащее качество жизни, а также избежать развития побочных явлений удалось с помощью антигистаминных средств третьего поколения, которые являются активными метаболитами своих предшественников [2].

Представителем антигистаминных средств третьего поколения является «L-Цет» (левоцетиризина дигидрохлорид) компании «Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд». Известно, что цетиризин — смесь двух стереоизомеров (левоцетиризина и декстрорцетиризина), из которых только левоцетиризин обладает антигистаминным действием. Левоцетиризин по сродству к H_1 -гистаминовым рецепторам оказывается в два раза сильнее цетиризина, применяется в два раза меньшей дозе, чем цетиризин, и, кроме того, практически не метаболизируется в организме, что снижает риск побочных действий и лекарственных взаимодействий [1, 5].

«L-Цет» влияет на гистаминозависимую стадию аллергических реакций: уменьшает проницаемость сосудов, миграцию эозинофилов и высвобождение медиаторов воспаления, устраняя экссудацию и зуд [1, 5]. Показания к назначению «L-Цет» — хроническая идиопатическая крапивница, аллергический ринит, в том числе круглогодичный.

Левоцетиризин обладает отличной фармакокинетикой. После приема одной дозы препарата внутрь действие его развивается в ближайшие 15 мин и сохраняется на протяжении целых суток (24 ч) [1, 5].

Сродство (афинность) левоцетиризина к H_1 -рецепторам в 600 раз превышает сродство к другим (холинергическим, мускариновым, серотониновым) рецепторам, и он практически не имеет антихолинергического и антисеротонинового действия. Левоцетиризин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому в терапевтических дозах не оказывает седативного действия [1, 5].

Рекомендуемая суточная доза «L-Цет» для взрослых и детей старше 6 лет составляет 5 мг (1 таблетка, которую следует принимать в одно и то же время вечером). При хронических аллергических заболеваниях курс лечения может длиться до 12 месяцев.

Цель работы — изучить эффективность, переносимость и безопасность препарата «L-Цет» у пациентов с крапивницей, аллергическим контактным дерматитом.

Таблиця 1. Динаміка змінення суб'єктивних симптомів у пацієнтів до і після лікування (n = 54)

Симптом	До лікування				Після лікування			
	Бали							
	0	1	2	3	0	1	2	3
Інтенсивність зуду	0	19 (35,2 %)	30 (55,5 %)	5 (9,3 %)	45 (83 %)	9 (17 %)	0	0
Усилення зуду ввечері або вночі	0	22 (40,7 %)	28 (51,9 %)	4 (7,4 %)	44 (81,5 %)	10 (18,5 %)	0	0
Кількість висипань	0	21 (38,9 %)	29 (53,7 %)	4 (7,4 %)	41 (76 %)	12 (22,2 %)	1 (1,8 %)	0

Матеріали і методи

В дослідження включено 54 пацієнта з крапивницею і алергічним контактним дерматитом в віці 18–60 років обох статей: чоловіків – 21, жінок – 33. Курс лікування – 10 днів у пацієнтів з гострою крапивницею і алергічним контактним дерматитом, 30 днів у пацієнтів з хронічною крапивницею.

Дозовий режим «L-Цет»: 1 таблетка (5 мг) однократно ввечері.

Основні і второстепенні показники, які оцінювали в ході дослідження: ОАК (лейкоцити, еозинофіли, СОЕ), біохімічний аналіз крові (АЛТ), показники АД, ЧСС.

Динаміку суб'єктивних скарг оцінювали за шкалою тяжкості симптомокомплексу гострої і хронічної крапивниці, алергічного контактного дерматиту.

Крім того, як критерій оцінки ефективності терапії використано дерматологічний індекс якості життя (DLQI) – сам пацієнт заповнює анкету. DLQI визначається шляхом сумування балів за кожним питанням анкети. Чим більше сума балів, тим гіше якість життя пацієнта. Максимальний індекс дорівнює 30. DLQI також може бути виражений у відсотках від максимального можливого бала з 30.

Оцінка ефективності

Критеріями ефективності досліджуваного лікарського засобу були ступінь зменшення основних клінічних проявів і зменшення скарг з боку хворого.

Ефективність препарату оцінювали за балами за наступною шкалою:

3 бала – висока ефективність (повна клінічна ремісія);

2 бала – середня (зменшення клінічних проявів на 50–75 %);

1 бал – низька (зменшення клінічних проявів менше ніж на 50 %);

0 балів – препарат не ефективний (немає змін клінічних проявів).

Суб'єктивні симптоми реєстрували за наступними параметрами: інтенсивність зуду, посилення зуду ввечері або вночі, кількість висипань.

Степінь вираженості ознак оцінювали за балами за наступною шкалою:

0 балів – немає симптомів;

1 бал – слабка ступінь вираженості;

2 бала – середня ступінь вираженості;

3 бала – значуща ступінь вираженості.

Результати і обговорення

В табл. 1 наведено балами оцінки суб'єктивних симптомів до і після лікування. Як видно з наведеної таблиці, вираженість суб'єктивних симптомів значущо зменшилася в результаті проведеного лікування.

Зменшення інтенсивності кожного зуду і кількості висипань у пацієнтів свідчать про високу ефективність досліджуваного препарату (рис. 1).

Дані дерматологічного індексу якості життя (DLQI) пацієнтів до і після лікування наведено в табл. 2. Зниження дерматологічного індексу якості життя (DLQI) пацієнтів є доказом ефективності досліджуваного препарату.

У всіх пацієнтів до і після лікування вивчали показники загального аналізу крові (табл. 3). В результаті лікування пацієнтів препаратом «L-Цет»

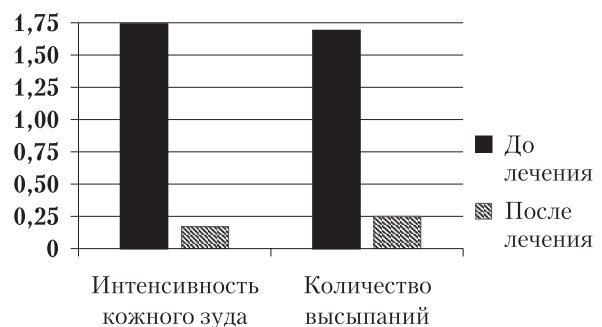


Рис. 1. Інтенсивність кожного зуду і кількість висипань до і після лікування, балами

Таблица 2. Индекс качества жизни (DLQI) пациентов до и после лечения

Индекс DLQI	До лечения	После лечения
14–16	30 (55,6 %)	—
7–10	18 (33,3 %)	6 (11 %)
3–5	6 (11,1 %)	21 (39 %)
0–2	—	27 (50 %)

Таблица 3. Динамика показателей анализа крови у пациентов

Показатель	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,52 ± 0,33	4,30 ± 0,31
Гемоглобин	126,1 ± 4,65	124,5 ± 5,2
Цветной показатель	0,95 ± 0,03	0,94 ± 0,03
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	6,1 ± 0,43	5,1 ± 0,54
палочкоядерные, %	5,5 ± 0,12	2,4 ± 0,16
сегментоядерные, %	50,1 ± 1,47	49,2 ± 1,58
Эозинофилы, %	12,1 ± 0,66	5,2 ± 0,6*
моноциты, %	2,9 ± 0,07	4,0 ± 0,14
лимфоциты, %	29,4 ± 2,3	39,2 ± 1,2
СОЕ, мм/ч	10,1 ± 1,8	6,2 ± 2,1

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность расхождения показателей до и после лечения.

отмечается достоверное снижение общего количества эозинофилов в крови, что является благоприятным признаком в течении аллергического процесса. Достоверных изменений других показателей общего анализа крови у пациентов не зарегистрировано.

Содержание АЛТ в крови пациентов ($n = 54$) до лечения составило ($0,31 \pm 0,02$) ммоль/л, после — $0,31 \pm 0,02$, что свидетельствовало об отсутствии патологических отклонений.

В табл. 4 отражена терапевтическая эффективность препарата «L-Цет» у пациентов с острой и хронической крапивницей, аллергическим контактным дерматитом.

Таким образом, анализируя результаты клинических и лабораторных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности препарата «L-Цет» в лечении острой и хронической крапивницы, аллергического контактного дерматита.

Таблица 4. Оценка эффективности препарата «L-Цет»

Эффективность	Количество пациентов
Высокая (3 балла)	47 (87 %)
Умеренная (2 балла)	5 (9,3 %)
Низкая (1 балл)	2 (3,7 %)
Отсутствие (0 баллов)	0

Оценка переносимости

Переносимость препарата оценивали в баллах по следующей шкале:

3 балла — очень хорошая (побочных реакций не отмечено);

2 балла — хорошая (незначительные побочные реакции, не оказывающие влияние на состояние больного и не требующие отмены);

1 балл — удовлетворительная (побочные реакции, влияющие на состояние пациента, но не требующие отмены);

0 баллов — неудовлетворительная (побочные реакции оказывают значительное влияние и требуют отмены).

У 52 пациентов переносимость была оценена в 3 балла, у остальных 2 — в 1 балл.

Побочные эффекты

Во время исследования у 1 пациента отмечалась общая слабость на протяжении большей части курса лечения препаратом «L-Цет», еще 1 пациент жаловался на незначительную тошноту, однако эта жалоба не была связана с приемом препарата и не потребовала его отмены. Возможно, это было вызвано тем, что больной имел хроническую патологию пищеварительного канала.

Выводы

В результате клинического исследования установлено, что лекарственный препарат «L-Цет» («Кусум Хелтхер ПВТ. ЛТД») является эффективным средством для лечения крапивницы и аллергического контактного дерматита. Препарат «L-Цет» хорошо переносят пациенты; не зарегистрированы патологические изменения лабораторных показателей клинического обследования пациентов в процессе лечения. На основании результатов клинического исследования «L-Цет» можно рекомендовать для применения в лечении пациентов с острой и хронической крапивницей, аллергическим контактным дерматитом.

Список литературы

1. Гришко П.В., Старунова Т.Г. Опыт применения левоцетиризина у больных аллергическими заболеваниями // Аллергология.— 2007.— № 18 (175).— С. 49—51.
2. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ.— 2001.— Т. 9, № 21.— С. 945—949.
3. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова.— М.: МЕДэкспресс-информ, 2002.— С. 208—230.
4. Патерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина.— М.: Медицина, 2002.— С. 454—483.
5. Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения // Аллергология.— 2006.— № 2.— С. 25—31.
6. Creaves M.V. Chronic urticaria // W. Engl. J. Med.— 1995.— Vol. 332.— P. 1767—1772.
7. Frossard N. et al. XXI Scandinavian Congress of Allergy.— 21—29 Aug. 2002.

О.А. Каденко

**Антигістамінний препарат нового покоління «L-Цет»
у лікуванні хворих на гостру і хронічну кропив'янку,
алергійний контактний дерматит**

Клінічне дослідження препарату «L-Цет» у хворих на кропив'янку й алергійний контактний дерматит підтверджує його клінічну ефективність. «L-Цет» має високий профіль безпеки й мінімум побічних дій. Результати клінічного дослідження дають підстави рекомендувати препарат «L-Цет» для використання у практичній охороні здоров'я.

О.А. Kadenko

**Antihistaminic preparation of new generation L-Cet
in the treatment of patients with acute
and chronic urticaria and allergic contact dermatitis**

Analysis of the clinical study of L-Cet in patients with urticaria and allergic contact dermatitis confirms a clinical efficacy of this medicine. L-Cet has a high safety and minimum side effects. Due to this clinical study L-Cet is recommended for its administration in the practical public health services.