

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО ХИНУКЛИДИНОВ ПРИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ДЕРМАТОЗАХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЗУДОМ

Кутасевич Я.Ф., Стулий О.Н.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. Распространенность заболеваний, сопровождающихся зудом (экзема, атопический дерматит, крапивница) и некоторых других дерматозов диктует необходимость поиска новых методов терапии. Включение в терапию препаратов, конкурирующих с медиаторами за контакт с чувствительными структурами H_1 -рецепторов является обоснованным. Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов с аллергодерматозами и больные красным плоским лишаем и кожным зудом. Гистафен назначали по 50 мг 3 раза в день в течение 20 дней. Доказана терапевтическая эффективность и переносимость Гистафена в лечении больных хронической экземой, атопическим дерматитом, крапивницей и другими дерматозами, сопровождающимися зудом.

Ключевые слова: хинуклидин, Гистафен, аллергодерматозы, зуд.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема терапии аллергических заболеваний по-прежнему остается актуальной в связи с распространенностью, увеличением количества пациентов во всем мире из года в год. В дерматологическом стационаре более 50 % случаев составляют аллергодерматозы. При наблюдающемся росте (до 25 % населения) увеличивается тяжесть течения данной патологии.

Аллергодерматозы являются полиэтиологическими заболеваниями, формирующимися в результате сложного сочетания этиологиче-

ских и патогенетических факторов. Данные о роли гистамина в патогенезе аллергозаболеваний подтвердили необходимость включения в комплексную терапию препаратов, влияющих на его синтез, высвобождение, метаболизм и реализацию метаболического эффекта. Превалирующие среди данных лекарственных средств – вещества, конкурирующие с медиатором за контакт с чувствительными структурами – H_1 -рецепторами [1].

Гистамин (2-[имидазол]этиламин) принадлежит к группе биогенных аминов и синтезируется из аминокислоты гистидина под действием L-гистидиндекарбоксилазы в

присутствии пиридоксальфосфата (витамин В6). Он образуется в тучных клетках, базофилах, тромбоцитах, гистаминергических нейронах и энтерохромаффинных клетках, в которых содержится в гранулах и высвобождается при разрушении или стимуляции клетки. Хорошо известен механизм дегрануляции тучных клеток при перекрестном «сшивании» Fc RI-рецепторов специфическим аллергеном. Кроме того, тучную клетку могут активировать различные неиммунные стимулы (нейропептиды, компоненты компонента С3а и С5а, цитокины, липопротеины, аденозин, физические факторы (травма, экстремальная температура и т.д.), а также алкоголь, некоторые пищевые продукты и лекарственные средства [1, 5].

Дериват хинуклидинов с антигистаминными свойствами – сехифенадин (Гистафен) – препарат первого поколения, однако занимает особое место в его структуре. Активность Гистафена выходит за рамки представлений об антагонистах H₁-рецепторов первого поколения. Гистафен помимо антигистаминного действия оказывает холинолитический, ганглиоблокирующий и антисеротониновые эффекты, однако не подавляет функцию ЦНС. Особенность Гистафена заключается в наличии дополнительного уникального противоаллергического действия – способность активизировать фермент диаминоксидазу (гистаминазу), который разрушает гистамин и обуславливает дополнительный противоаллергический эффект.

Преимуществами Гистафена по отношению к антигистаминным препаратам 1-го поколения являются:

- обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ и не оказывает существенного снотворного и угнетающего действия на ЦНС;

- обладает высокой избирательностью действия по отношению к H-1 рецепторам;

- не обладает M-холинолитическим и адренолитическим действием (не вызывает сухости слизистых полости рта, носа, горла, бронхов, расстройства мочеиспускания, гипотензии и др.);

- при длительном применении не вызывает развитие тахифилаксии.

Сравнивая Гистафен с препаратами 2-го поколения следует отметить, что он не оказывает кардиотоксического действия, а наоборот оказывает протекторное (противоишемическое) действие у больных ИБС и обладает более выраженным противозудным эффектом.

Гистафен оказывает более полное проявление клинических эффектов, т.к. он не только блокирует H₁-рецепторы, но и инактивирует гистамин, который уже присутствует в тканях, что обуславливает более выраженный противозудный эффект.

Гистафен эффективен у больных, резистентных к другим антигистаминным препаратам. Он незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер, чем объясняется отсутствие выраженного угнетающего седативного влияния на ЦНС [2].

Известно, что клинические проявления аллергодерматозов характеризуются различным набором и сочетанием морфологических элементов. Также основным симптомом, объединяющим эту группу заболеваний, является кожный зуд. Все аллергодерматозы сопровождаются субъективными расстройствами, нарушением сна в той или иной степени, нарушением общего состояния, развитием неврологических симптомов, снижением или утратой трудоспособности, социальной дезадаптацией, что в значительной степени влияет на качество жизни [2].

При выборе терапии пациентов с аллергодерматозами, направленной на снятие зуда и разрешения сыпи, важно подобрать препарат, обладающий как антигистаминной, так и антисеротониновой активностью [3].

Поэтому оценка терапевтической эффективности препарата Гистафен является обоснованной, актуальной и целесообразной.

Целью работы была оценка эффективности и переносимости препарата Гистафен, таблетки по 50 мг производства «Олайнфарм» (Украина) в лечении хронических аллергодерматозов и ряда других дерматозов, сопровождающихся зудом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 40 больных аллергодерматозами в возрасте от 18 до 59 лет, из них 17 мужчин и 23 женщины. По диагнозам больные распределялись следующим образом: атопический дерматит – 7, экзема – 20, хроническая рецидивирующая крапивница – 13, а также 14 больных другими дерматозами, сопровождающимися выраженным зудом (красный плоский лишай, кожный зуд): мужчин – 6, женщин – 8, в возрасте от 18 до 69 лет.

Больные получали Гистафен (сехифенадин) по 50 мг 3 раза в день в течение 20 дней. Дополнительно больные получали десенсибилизирующие препараты (тиосульфат натрия), пациенты с сопутствующей патологией ЖКТ получали пищеварительные ферменты (мезим, фестал и др.), локально – смягчающие и увлажняющие средства топической терапии.

Интенсивность симптомов оценивалась по трехбалльной шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выраженная симптоматика, 2 – резко выраженная, 3 – очень интенсивная. Оценка проводилась при поступлении пациента, через 7, 15 и 20 дней от начала приема препарата.

Для оценки терапевтической эффективности исследуемых препаратов пациентам проводилось обследование с применением методов:

- объективное обследование;
- регистрация субъективных жалоб (зуд) по визуальной балльной шкале (от 0 до 10 баллов);
- определение индекса SCORAD у больных атопическим дерматитом;
- регистрация объективных признаков по трехбалльной шкале (у больных хронической экземой: отек, эритема, папулы, везикулы, мокнутие, эрозии, шелушение; у больных крапивницей: количество уртикарных элементов, количество отдельных эпизодов, размер уртикарных элементов);

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови.

Вычислительная и статистическая обработка полученных результатов, а также их графическая интерпретация выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ «Office Professional XP» фирмы Microsoft Corporation на ПК типа «Athlon».

Вычисляли значения средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (G), погрешности определения средней арифметической (m), с помощью t-критерия Стьюдента-Фишера определяли достоверность расхождений (p) сравниваемых групповых средних [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее выраженный регресс высыпаний и субъективных ощущений (особенно зуд) у пациентов был отмечен во 2-й и 3-й визиты, затем наблюдалась дальнейшая положительная динамика регресса патологического процесса.

При анализе визуальной шкалы зуда на 1-м визите отмечены высокие цифры ($[7,80 \pm 0,52]$ см). Начиная с 3-го визита отмечено достоверное снижение зуда по сравнению с предыдущими визитами (рис. 1). К 5-му визиту отмечалось почти полное отсутствие зуда ($[0,25 \pm 0,12]$ см).

Показатели индекса SCORAD у больных атопическим дерматитом при поступлении и на 2-м визите были высокими и соответствовали степени тяжести течения заболевания ($64,59 \pm 1,82$). Начиная с 3-го визита наблюдалось достоверное снижение этого показателя. На 5-м визите значение индекса SCORAD составило $8,44 \pm 1,15$ (рис. 2). Таким образом, было отмечено снижение показателя SCORAD за счет уменьшения всех компонентов индекса.

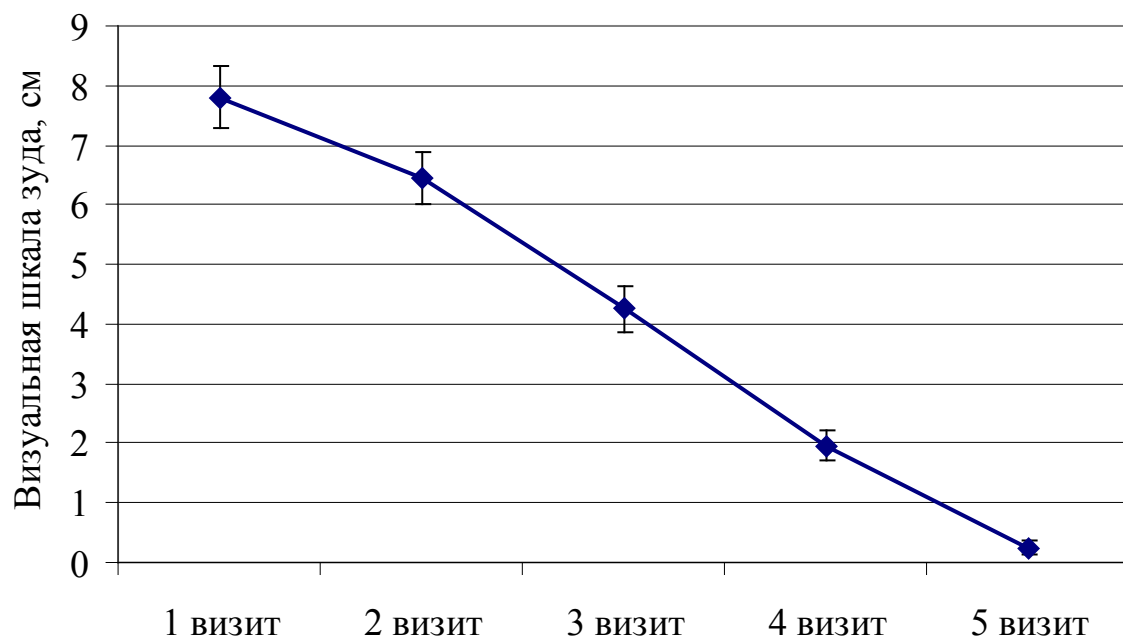


Рисунок 1. Динамика снижения интенсивности зуда

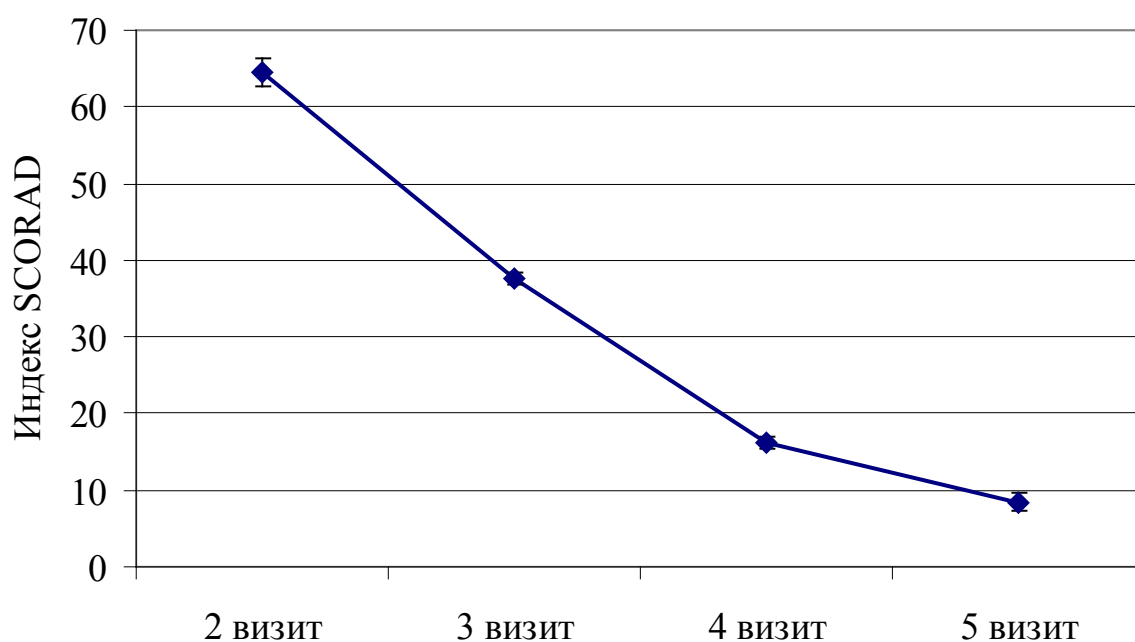


Рисунок 2. Динамика снижения индекса SCORAD у больных атопическим дерматитом

У наблюдаемых больных прослеживаются повышенные цифры выраженности таких клинических симптомов, как отек и эритема. При этом при поступлении отмечены высокие значения этих показателей ($[2,35 \pm 0,18]$ и $[2,5 \pm 0,11]$ балла соответственно), что свидетельствовало о тяжести

процесса. В процессе лечения эти симптомы значительно снижались к 3-му визиту ($[1,25 \pm 0,14]$ и $[1,8 \pm 0,09]$ балла соответственно). Минимальные значения этих признаков были достигнуты к 5-му визиту.

Папуло-, везикулообразование, мокнутие и эрозии у больных в период обо-

стрения соответствовали степени тяжести течения (табл. 1). Резкое отличие в сторону максимального снижения было отме-

чено уже к 3-му визиту ($[1,8 \pm 0,09]$, $[0,95 \pm 0,14]$, $[0,55 \pm 0,14]$ и $[0,4 \pm 0,11]$ балла соответственно).

Таблица 1

Динамика субъективных признаков

Субъективные признаки	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Отек	2,35±0,18	1,25±0,14	0,75±0,14	0
Эритема	2,5±0,11	1,8±0,09	1,05±0,09	0,1±0,07
Папулы	2,45±0,14	1,8±0,09	1,05±0,11	0,15±0,08
Везикулы	1,45±0,15	0,95±0,14	0,55±0,14	0,05±0,05
Мокнутие	1,15±0,18	0,55±0,14	0,3±0,11	0
Эрозии	0,95±0,14	0,4±0,11	0,15±0,08	0
Шелушение	1,35±0,17	1,42±0,16	0,35±0,11	0,2±0,09

Шелушение у пациентов на 1-м визите было средней степени выраженности. К 3-му визиту отмечается усиление степени шелушения ($1,42 \pm 0,16$). Выраженная положительная динамика этого показателя отмечена к 5-му визиту ($[0,2 \pm 0,09]$ балла) (см. табл. 1).

Необходимо отметить, что при поступлении характер кожного процесса был распро-

страненным и соответствовал максимальной оценке выраженности тяжести течения заболевания у больных хронической рецидивирующей крапивницей, были отмечены тяжелые распространенные формы ($[2,85 \pm 0,10]$ балла). Резкое снижение количества уртикарных элементов отмечено уже на 3-м визите ($[1,85 \pm 0,1]$ балла). Указанная тенденция усиливалась к 5-му визиту (рис. 3).

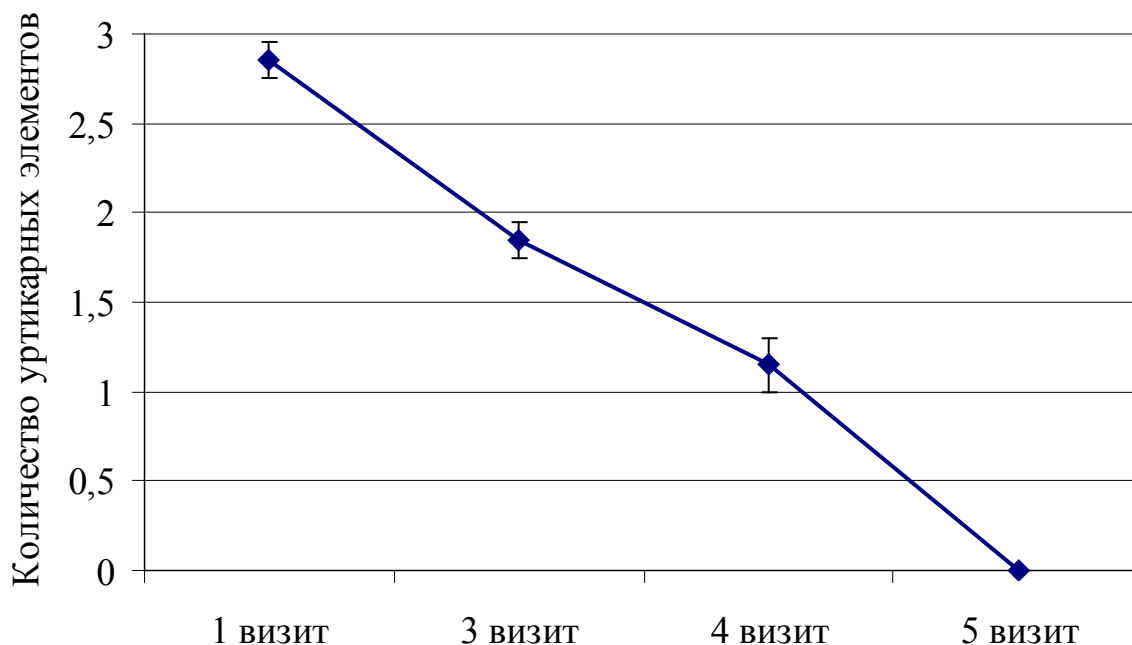


Рисунок 3. Динамика снижения количества уртикарных элементов у больных крапивницей

Количество отдельных эпизодов у больных крапивницей при поступлении было в среднем $2,38 \pm 0,14$. На 3-м визите отмечена некоторая тенденция к снижению данного критерия, а с 4-го визита – значительная положительная динамика, а к 5-му визиту этот критерий практически снизился до нуля (рис. 4).

При анализе такого критерия, как размер уртикарных элементов у больных крапивницей установлены достаточно высокие уровни на 1-м визите ($[2,38 \pm 0,18]$ балла).

Начиная с 3-го визита, замечено резкое снижение изучаемого показателя. Изучение данного критерия показало его резко выраженное снижение к 5-му визиту, что подтверждало выраженный терапевтический эффект. К 5-му визиту данный показатель составил $(0,15 \pm 0,10)$ балла (рис. 5). Таким образом, уменьшение количества отдельных элементов, эпизодов и размеров подтверждает эффективность терапии препаратом Гистафен.

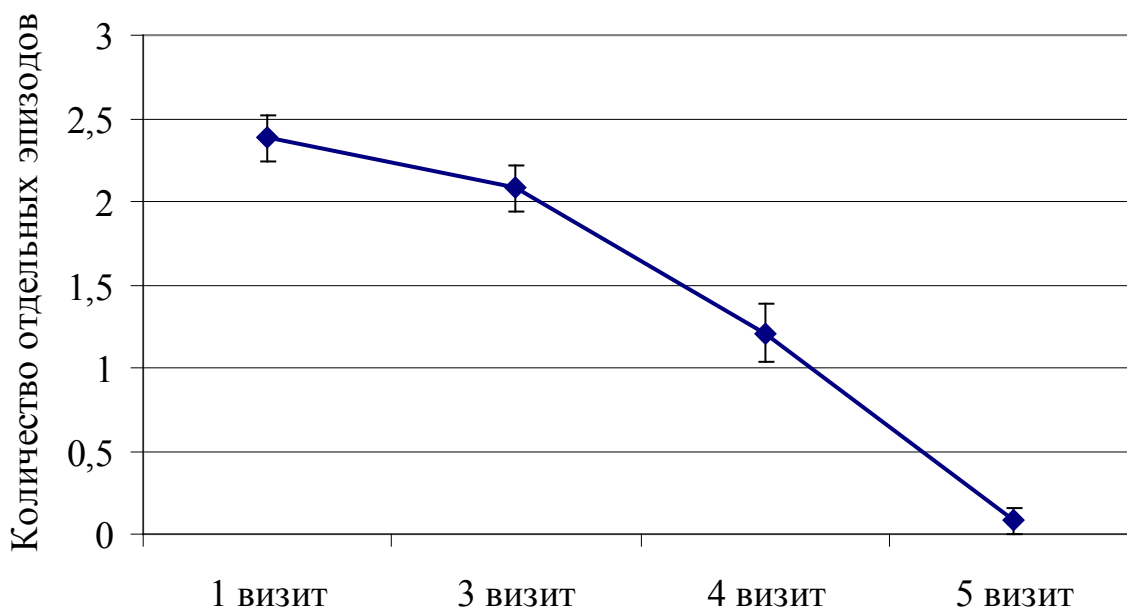


Рисунок 4. Динамика снижения количества отдельных эпизодов у больных крапивницей

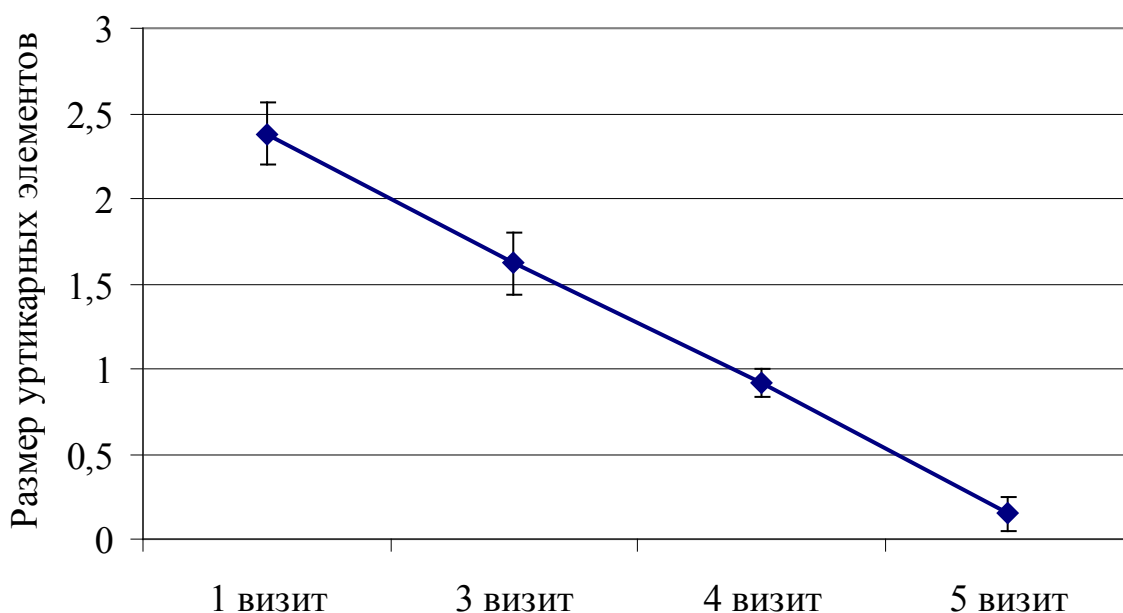


Рисунок 5. Динамика снижения размера уртикарных элементов у больных крапивницей

При анализе конкретных критериев установлено, что высокая эффективность была отмечена у подавляющего большинства

пациентов (табл. 2). Низкая терапевтическая эффективность и отсутствие эффекта не отмечались ни у одного больного.

Таблица 2

Оценка эффективности по клиническим критериям

	высокая	умеренная	низкая	отсутствие эффекта	отсутствие признака
Зуд	36 90,0%	4 10%	0	0	0
SCORAD	7 100%	0	0	0	0
Отек	17 89,5%	2 10,5%	0	0	1
Эритема	18 90%	2 10%	0	0	0
Папулы	17 85%	3 15%	0	0	0
Везикулы	19 95%	1 5%	0	0	0
Мокнутие	18 90%	2 10%	0	0	0
Эрозии	20 100%	0	0	0	0
Шелушение	18 90%	2 10%	0	0	0
Количество уртикарных элементов	13 100%	0	0	0	0
Количество отдельных эпизодов	12 92,3%	1 7,7%	0	0	0
Размер уртикарных элементов	12 92,3%	1 7,7%	0	0	0

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилась по следующей шкале:

- высокая эффективность (3 балла) – полная клиническая ремиссия;
- умеренная эффективность (2 балла) – уменьшение клинических проявлений на 50–75 %;
- низкая эффективность (1 балл) – уменьшение клинических проявлений менее 50 %;

– отсутствие эффективности (0 баллов) – отсутствие изменений изучаемых показателей.

Приведенные в табл. 3 данные указывают на высокую эффективность исследуемого препарата Гистафен в комплексной терапии аллергодерматозов, что подтверждается процентом больных с высокой эффективностью (92,5 %).

Результаты определения терапевтической эффективности

Эффективность	Количество больных
Высокая эффективность	37 (92,5 %)
Умеренная эффективность	3 (7,5 %)
Низкая эффективность	–
Отсутствие эффекта	–

Все больные во время лечения не отмечали отклонений в общем состоянии. Таким образом, переносимость препарата Гистафен можно оценить как хорошую.

Учитывая выраженное противозудное действие и терапевтический эффект нами был назначен Гистафен пациентам с такой патологией, как красный плоский лишай (7), кожный зуд (7) по предлагаемой схеме. Отмечено снижение интенсивности зуда и купирование остроты процесса в первые дни курса лечения. Снижение интенсивности зуда и клинической симптоматики отмечалось и в последующем на всем протяжении терапии. Зафиксирован выраженный терапевтический эффект у данных пациентов с указанной патологией. Так, интенсивность зуда по визуальной шкале по окончании курса терапии была минимальной и соответствовала ($0,43 \pm 0,02$) см.

ВЫВОДЫ

Гистафен – дериват хинуклидинов – препарат, обладающий выраженным противозудным, антиэкссудативным действием, свойством блокады H_1 -рецепторов, инак-

тивирующим гистамин, блокады серотониновых рецепторов, является уникальным препаратом тройного действия, совмещающий свойства препаратов как первого, так и последующих поколений.

Доказана высокая терапевтическая эффективность препарата Гистафен при лечении больных аллергодерматозами (92,5 %), а также дерматозами, сопровождающимися зудом (красный плоский лишай, кожный зуд).

Установлено, что у больных, получавших препарат Гистафен, наступает быстрое купирование субъективных и объективных признаков, а также стойкий терапевтический эффект, что делает целесообразным назначение данного препарата особенно в случае высокой интенсивности субъективных ощущений (зуд).

Препарат обладает хорошей переносимостью, побочных эффектов у пациентов не отмечалось.

Гистафен можно рекомендовать для широкого внедрения в дерматологическую практику для лечения больных аллергодерматозами, а также для включения в терапевтический комплекс при дерматозах, сопровождающихся зудом.

REFERENCES

1. Belan E.B. Antigistaminnyie proizvodnyie hinuklidinov / E.B. Belan, M.V. Gutov // *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. – 2010. – # 5. – S. 1–7.
2. Katina M.A. Effektivnost preparata «Gistafen» u bolnykh s zudyaschimi dermatozami / M.A. Katina // *Meditsinskie novosti*. – 2010. – # 12. – S. 70–71.
3. Kutasevich Ya.F. Innovatsionnyiy podhod k kupirovaniyu zuda / Ya.F. Kutasevich, I.A. Oleynik, I.A. Mashtakova // *IV Natsionalnyi konhres nevrolohiv, psykhiatriv ta narkolohiv Ukrainy «Dokazova medytsyna v nevrolohii, psykhiatrii ta narkolohii. Sohodennia y maibutnie»*: Tez. dop. – *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. – 2012. – T. 20, vyp. 3 (72). – S. 191.
4. Lapach S.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem EXCEL / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich. – K.: Morion, 2000. – 320 s.
5. Maintz L. Histamine and histamine intolerance / L. Maintz, N. Novak // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1185–1196.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белан Э.Б. Антигистаминные производные хинуклидинов / Э.Б. Белан, М.В. Гутов // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2010. – № 5. – С. 1–7.
2. Катина М.А. Эффективность препарата «Гистафен» у больных с зудящими дерматозами / М.А. Катина // *Медицинские новости*. – 2010. – № 12. – С. 70–71.
3. Кутасевич Я.Ф. Инновационный подход к купированию зуда / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, И.А. Маштакова // *IV Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє»*: Тез. доп. – *Український вісник психоневрології*. – 2012. – Т. 20, вип. 3 (72). – С. 191.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Maintz L. Histamine and histamine intolerance / L. Maintz, N. Novak // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1185–1196.

**ТЕРАПЕВТИЧНА
ЕФЕКТИВНІСТЬ
ПОХІДНОГО
ХІНУКЛІДИНІВ ПРИ
АЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ
І ДЕЯКИХ ІНШИХ
ДЕРМАТОЗАХ, ЩО
СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ
СВЕРБЕЖЕМ**

**Кутасевич Я.Ф.,
Стулій О.Н.**

*ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»*

Резюме. *Поширеність захворювань, що супроводжуються свербіжем (екзема, атопічний дерматит, кропив'янка) і деяких інших дерматозів диктує необхідність пошуку нових методів терапії. Включення в терапію препаратів, що конкурують з медіаторами за контакт з чутливими структурами H_1 -рецепторів є обгрунтованим. Під нашим спостереженням перебувало 40 пацієнтів з алергодерматозами і хворі на червоний плоский лишай і шкірний свербіж. Гістафен призначали по 50 мг 3 рази на день протягом 20 днів. Доведено терапевтичну ефективність і переносимість Гістафену в лікуванні хворих на хронічну екзему, атопічний дерматит, кропив'янку та інші дерматози, що супроводжуються свербіжем.*

Ключові слова: *хінуклідин, Гістафен, алергодерматози, свербіж.*

Сведения об авторах:

Кутасевич Янина Францевна – доктор мед. наук, профессор, директор ГУ «Інститут дерматології и венерології НАМН України»

Стулій Ольга Николаевна – кандидат мед. наук, научний сотрудник отдела дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «Інститут дерматології и венерології НАМН України», E-mail: otdderm@mail.ru.

**MEDICAL
EFFECTIVENESS
CHINUCLIDINE
DERIVATIVE DURING
ALLERGIC DERMATOSES
AND OTHER
ALLERGIC
DERMATOSES
WITH ITCHING**

**Kutasevych Y.F.,
Stuliy O.N.**

*SE «Institute of Dermatology and
Venerology of NAMS of Ukraine»*

Abstract. *Prevalence of diseases accompanied by itching (eczema, atopic dermatitis, urticaria) and some other dermatoses dictates the need for new therapies. Inclusion in therapy drugs competing with mediators in contact with sensitive structures of H_1 -receptors is reasonable. We observed 40 patients with allergic dermatosis, lichen planus and pruritus. Histafen administered 50 mg 3 times a day for 20 days. High efficiency anti-itching effect, good tolerance Histafen in the treatment of patients with chronic eczema, atopic dermatitis, urticaria and other diseases with itching were showed.*

Key words: *chinuclidine, Histafen, allergic dermatoses, itching.*