

Применение левоцетиризина (Гленцета) у больных экземой.

Клинико-ультрасонографическая оценка эффективности

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя, Н.Н. Мурашкин

Administration of levocetirizine (glencet) in eczema patients. Clinical and ultrasonic assessment of the efficacy.

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA, N.N. MURASHKIN

об авторах: ▶

А.Л. Бакулев — профессор кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», д.м.н., профессор

С.С. Кравченя — зав. дерматологическим отделением № 1 клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», к.м.н.

Н.Н. Мурашкин — заведующий отделением ГУЗ «Краснодарский краевой клинический кожно-венерологический диспансер», к.м.н.

У 60 больных истинной экземой проведено клинико-ультрасонографическое исследование клинической эффективности применения левоцетиризина в составе комплексной терапии. Динамический подсчет индексов EASI, EQ-5D, DLQI, а также анализ ультрасонографических показателей позволили установить преимущество применения гленцета перед цетиризином для достижения клинического эффекта. Терапия истинной экземы гленцетом способствует «выключению» как экссудативного, так и пролиферативного звеньев из сложной патологической цепи воспаления у больных данным дерматозом.

Ключевые слова: **экзема, эффективность терапии, ультрасонографическая оценка, гленцет**

There was a clinical and ultrasonic study of the clinical efficacy of levocetirizine as a part of a complex therapy in 60 patients with eczema. The dynamic calculation of the EASI, EQ-5D and DLQI indices as well as analysis of ultrasound showings made it possible to confirm the benefits of glencet vs. cetirizine for achieving the clinical effect. The eczema therapy with glencet contributes to the elimination of both exudative and proliferative parts of the complex pathologic chain of the disease in patients with this type of dermatosis.

Key words: **eczema, therapy efficacy, ultrasonic assessment, glencet.**

■ Экзема — воспаление поверхностных слоев кожи нервно-аллергического характера, возникающее вследствие воздействия внешних или внутренних раздражителей. Заболевание отличается полиморфизмом эфлоресценций на коже, зудом и длительным рецидивирующим течением. Экзема относится к распространенным заболеваниям кожи и встречается в дерматологической практике с частотой 20—30% всех обращений.

Экзема формируется в результате сложного комплекса нейроэндокринных, метаболических, инфекци-

онно-аллергических, вегетососудистых и наследственных факторов. Большое значение в формировании данного дерматоза придается иммуногенетическим особенностям организма (ассоциация с антигенами HLA-B22 и HLA-Cw1).

Развитие экзематозного процесса сопровождается изменениями в ЦНС, нарушением равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, изменениями функционального рецепторного аппарата кожи, регуляции деятельности эндокринной системы, разнообразными

нарушениями со стороны пищеварительного тракта, обменных процессов, трофики тканей.

Наиболее частыми внешними причинами развития экземы могут быть химические и растительные красители, ароматические добавки в средствах бытовой химии, гигиены, пищевых продуктах; растворители; резиновые добавки в материалы для обуви, перчаток и ремней (карбаматы, тиурамы, меркаптобензотиазол); консерванты и добавки в косметике и средствах гигиены (лосьоны, тоники, солнцезащитные кремы, лаки для ногтей, мыло, стиральный порошок); парафенилендиамин (компонент красок для волос).

К эндогенным влияниям относят прежде всего стимулирующее воздействие антигенных детерминант микроорганизмов из очагов хронической инфекции (нередко при гельминтозах), патологию внутренних органов (в первую очередь желудочно-кишечного тракта).

В генезе экземы определенное значение имеет дисфункция неспецифических факторов защиты (бактерицидные системы полиморфно-ядерных гранулоцитов, комплемент, катионные белки, лизоцим), что повышает вероятность присоединения вторичной пиококковой флоры, способствует хронизации имеющихся очагов [1].

Вначале появляется моновалентная, затем поливалентная сенсibilизация и аутосенсibilизация, что приводит к торпидному течению дерматоза и значительно затрудняет лечение.

Ключевое значение поливалентной сенсibilизации и аллергии в развитии экзематозного процесса подтверждается высокой терапевтической эффективностью лекарственной терапии, оказывающей противоаллергическое действие (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты).

Если роль антигистаминных препаратов в терапии больных атопическим дерматитом в последние годы была существенно пересмотрена из-за уточнения своеобразных механизмов возникновения зуда при данной патологии и, по своей сути, сведена к эффектам седации, то применение антигистаминных лекарственных средств при экземе остается важным терапевтическим направлением.

Показано, что при экземе одной из причин зуда является гистамин, другие механизмы (как центральные, так и периферические) связаны с либерацией различных нейроактивных пептидов [2—4].

Большинство H_1 -антигистаминных препаратов представляют собой вещества, осуществляющие основное фармакологическое действие за счет активных метаболитов, образующихся после серии трансформаций исходного лекарственного препарата. Безусловным преимуществом в связи с этим обладают новые средства, полученные на основе фармакологически активных метаболитов: весь лекарственный препарат в этом случае является действующим на-

чалом, лишенным многих побочных эффектов своего предшественника [5, 6].

Вместе с тем из-за недостаточной селективности антигистаминные препараты первого поколения обладают рядом побочных фармакологических эффектов. Антигистаминные препараты первого поколения не только блокируют H_1 -рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромышечных мускариновых рецепторов. Поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту и слизистых оболочек носа, запор, тахикардию. Препараты первого поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H_1 -гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Седативный эффект может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна. Седативное действие подразумевает не только сонливость, но и влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Чаще всего эти побочные эффекты связаны с передозировкой препаратов первого поколения, а также являются следствием плохой информированности врачей об их фармакологических свойствах, противопоказаниях к назначению. Так как блокирование H_1 -рецепторов гистамина является конкурентным, их терапевтический эффект быстро обратим, что требует назначения препаратов данной группы несколько раз в день [7—10].

Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными антагонистами H_1 -гистаминных рецепторов. Для них характерны следующие особенности: быстрое начало действия; большая продолжительность терапевтического воздействия (до 24 ч); высокая специфичность и большее сродство к H_1 -рецепторам; отсутствие влияния на другие рецепторы и на центральную нервную систему в терапевтических дозах; отсутствие связи абсорбции с приемом пищи; отсутствие тахифилаксии [11].

Препарат левоцетиризин относится к антигистаминным средствам второго поколения [12, 13]. Установлено, что левоцетиризин обладает наибольшей активностью в подавлении кожной реактивности к гистамину (в сравнении с эбастинном, фексофенадином, лоратадином, мизоластинном и дезлоратадином). Кроме того, левоцетиризин превосходит другие антигистаминные препараты по длительности и выраженности селективного ингибирования H_1 -гистаминных рецепторов. С точки зрения терапии пациентов, страдающих экземой, весьма важным является также доказанная противовоспалительная активность левоцетиризина [14—16].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения препарата левоцетиризин (гленцет) у больных истинной экземой с использованием стандартных доз и схемы применения данного лекарственного средства.

Материал и методы

Наблюдали 60 больных истинной экземой (20 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 24 до 58 лет. Длительность экземы — от 6 мес. до 22 лет. Продолжительность «текущего» обострения дерматоза составляла не более 1 мес. у 2 пациентов, до 3 мес. у 30; до 6 мес. у 18 и более 6 мес. у 10 больных. Индекс *EASI* варьировал от 24 до 42 (в среднем 31).

У 30 больных экземой в составе стандартной комплексной терапии использовали гленцет (производитель — компания «Гленмарк», Индия) в форме таблеток по 5 мг, по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней.

У 30 пациентов в составе комплексного лечения использовали препарат цетиризин в форме таблеток по 10 мг, по 1 таблетке 1 раз в день, на курс — 10 дней.

Топическую терапию пациенты не получали.

В качестве контрольной группы обследовали 20 здоровых лиц (средний возраст $39 \pm 1,6$ года).

Для динамической оценки площади поражения кожного покрова, тяжести экзематозного процесса и качества жизни пациентов рассчитывали индексы *EASI*, *EQ-5D*, *DLQI*.

С помощью цифровой ультразвуковой системы высокого разрешения *DUB* (фирма «TPM GmbH», Германия, сертификат соответствия РОСС DE ME 2С 005852) проводили динамическую ультразвуковую оценку патологических изменений в эпидермисе и дерме. Применяли датчик 33 МГц с разрешением 78 мкм, оптимальный для высокоточной визуализации морфологических изменений в коже пациентов. При этом глубина проникновения сигнала не превышала 10—13 мм, что позволяло детально оценивать изменения в эпидермисе и дерме у наблюдавшихся лиц с экземой. Длина сканируемого участка — 13 мм. Сканирование проводили в А- и В-режимах. Преобразование сигнала в цифровой с датчика 33 МГц производилось с частотой 100 МГц. Усиление — 40 дБ. Таким образом, при проведении ультразвуковой диагностики кожи получали двухмерную картину ее «среза» 13×10 мм.

Для оценки состояния кожи у пациентов и здоровых лиц использовали следующие ультразвукографические критерии: толщина эпидермиса, дермы; акустическая плотность эпидермиса и дермы; наличие пограничной линии между эпидермисом и дермой. Исследование ультразвукографических «срезов» кожи проводили до и после окончания курса терапии.

Оценку и расчет количественных показателей проводили с помощью оригинального программного обеспечения «TPM GmbH» (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия). Безопасность предпринятой терапии оценивали путем регистрации возможных нежелательных явлений.

Полученные количественные данные обрабатывали статистически с помощью программы Microsoft Office Excel XP. Использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У всех наблюдавшихся больных экземой до лечения констатировали значительное повышение индекса *EASI*, а также увеличение индексов *EQ-5D* и *DLQI*. На фоне терапии зарегистрировано статистически достоверное уменьшение индексов *EASI* и *DLQI*. В частности, по окончании стандартной терапии гленцетом величина данных индексов уменьшалась в 12 и 6 раз соответственно ($p < 0,001$). В группе лиц, лечившихся гленцетом, нами также было констатировано отчетливое трехкратное повышение индекса *EQ-5D* ($p < 0,001$).

После лечения цетиризином величина индекса *EASI* имела лишь тенденцию к понижению ($p > 0,05$). Вместе с тем у данной группы пациентов констатировано достоверное снижение в 2,3 раза индекса *DLQI* ($p < 0,001$) и повышение в 2 раза величины *EQ-5D* ($p < 0,001$).

Однако у больных, применявших в составе комплексной терапии гленцет, зафиксировано статистически значимое увеличение индекса *EQ-5D* ($p < 0,001$) и уменьшение индекса *DLQI* в сравнении с пациентами, принимавшими цетиризин ($p < 0,001$) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Динамика индексов *EASI*, *EQ-5D*, *DLQI* (в баллах) у пациентов с истинной экземой до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты, получавшие гленцет ($n = 30$)		p_1	Пациенты, получавшие цетиризин ($n = 30$)		p_1	p_2
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
<i>EASI</i>	39 ± 1	$3,2 \pm 0,4$	$< 0,001$	38 ± 2	32 ± 9	$> 0,05$	$< 0,001$
<i>EQ-5D</i>	$30 \pm 0,5$	$90 \pm 0,1$	$< 0,001$	$20 \pm 0,7$	$40 \pm 0,9$	$< 0,001$	$< 0,001$
<i>DLQI</i>	$30 \pm 0,5$	$5 \pm 0,7$	$< 0,001$	$28 \pm 0,8$	$12 \pm 0,1$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. p_1 — достоверность различия показателей до и после лечения; p_2 — достоверность различия показателей после лечения между группами.

На сканограммах у здоровых лиц эпидермис был представлен структурами линейного характера высокой экзогенности, в которых хорошо верифицировались отдельные слои. Отграничение эпидермиса от дермы было весьма контрастным, с ровным контуром. Далее визуализировалась дерма с одинаковой экзогенностью выше- и нижележащих частей. В структуре дермы определялись гипозоногенные участки протоков желез, кровеносные сосуды. Глубже располагалась гипоанэзоногенная область, достаточно четко отграниченная от собственно дермы, — гиподерма (рис. 1).

У больных истинной экземой до лечения констатировали отчетливое утолщение эпидермиса (табл. 2). Последний характеризовался наличием гипозоногенных участков, неравномерной эхоплотностью, что, возможно, связано с наличием явления спонгиоза, внутриклеточного отека шиповатого слоя. Под эпидермисом визуализировалась гипозоногенная область, свидетельствующая о расширении сосудов поверхностной сосудистой сети, отеке сосочков и лимфоидно-клеточной инфильтрации вокруг сосудов.

На сканограммах у больных экземой в результате терапии с использованием препарата гленцет констатировали уменьшение толщины эпидермиса и дермы ($p < 0,001$) до значений, сопоставимых с группой контроля ($p > 0,05$), достоверное увеличение ультразвуковой плотности последних ($p < 0,001$; табл. 3) до величин, зарегистрированных у здоровых лиц ($p > 0,05$), а также более равномерное распре-



Рис. 1. Сканограмма кожи здорового человека

деление эхосигнала в дерме (рис. 2). Таким образом, применение гленцета приводило к отчетливому и быстрому купированию воспалительных изменений в эпидермисе и дерме.

После терапии с использованием цетиризина увеличение эхоплотности эпидермиса и дермы было статистически значимым ($p < 0,001$). При этом значения толщины эпидермиса и дермы изменений не претерпели, ($p > 0,05$; рис. 3). Можно полагать, что применение этого лекарственного препарата позитивно влияло лишь на сосудистый компонент данного патологического процесса. При этом размер клеточного дермального инфильтрата не изменялся.

В процессе применения гленцета у наблюдавшихся больных экземой каких-либо нежелательных явлений

ТАБЛИЦА 2

Динамика толщины (в мкм) кожи у больных истинной экземой до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица ($n = 20$)	Гленцет ($n = 30$)		p	p_1	Цетиризин ($n = 30$)		p	p_1	p_2
		до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			
Толщина эпидермиса	88 ± 2	100 ± 1	88 ± 3	$> 0,05$	$< 0,001$	97 ± 3	98 ± 1	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Толщина дермы	1154 ± 11	1499 ± 12	1151 ± 1	$> 0,05$	$< 0,001$	1362 ± 7	1369 ± 7	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 3: p — сравнение со здоровыми лицами и больными, получавшими гленцет и цетиризин (после лечения); p_1 — достоверность до и после лечения; p_2 — достоверность различия показателей после лечения между группами пациентов, получавших гленцет и цетиризин.

ТАБЛИЦА 3

Динамика эхоплотности кожи (в усл. ед.) у больных истинной экземой до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица ($n = 20$)	Гленцет ($n = 30$)		p	p_1	Цетиризин ($n = 30$)		p	p_1	p_2
		до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			
Плотность эпидермиса	82 ± 4	40 ± 1	82 ± 2	$> 0,05$	$< 0,001$	44 ± 3	85 ± 2	$> 0,05$	$< 0,001$	$> 0,05$
Плотность дермы	22 ± 1	6 ± 2	22 ± 3	$> 0,05$	$< 0,001$	8 ± 1	21 ± 1	$> 0,05$	$< 0,001$	$> 0,05$

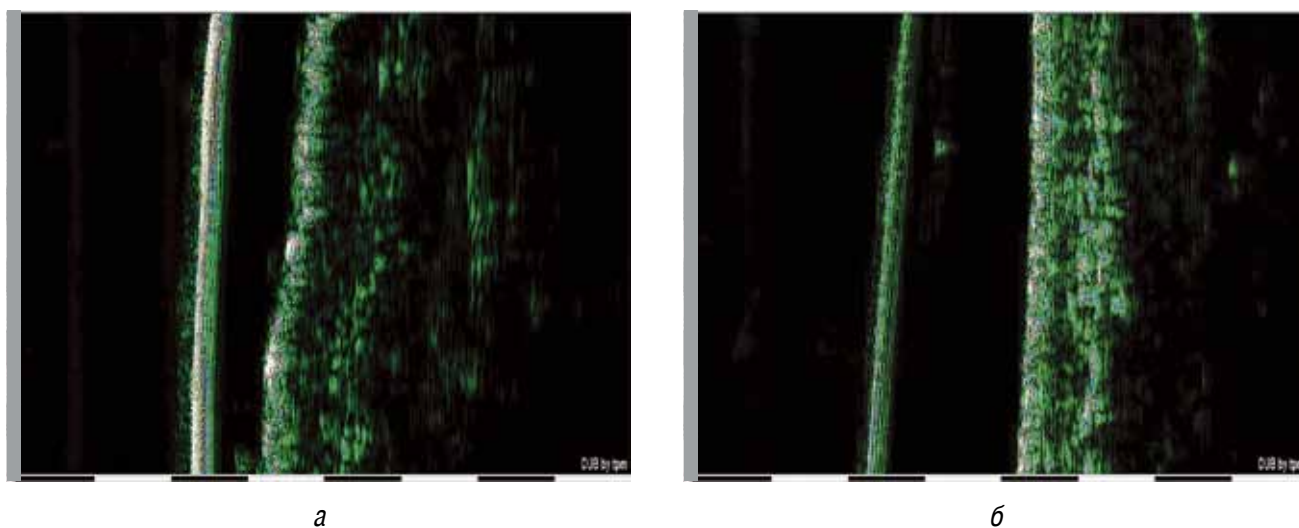


Рис. 2. Сканограмма кожи больного экземой, 44 года:
а — до лечения гленцетом; *б* — после лечения гленцетом

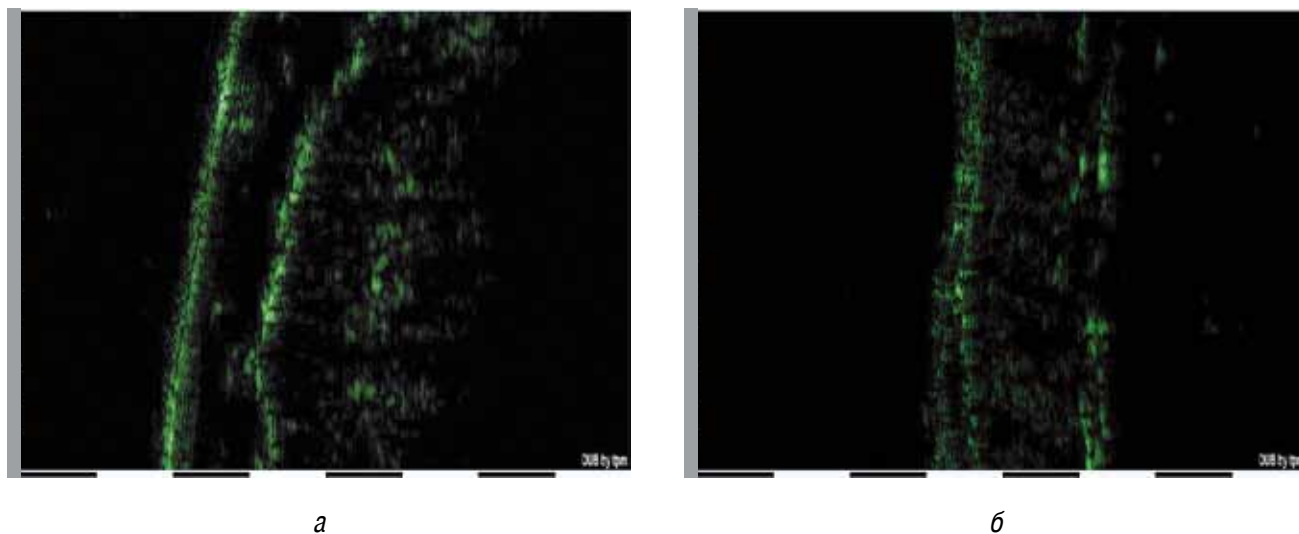


Рис. 3. Сканограмма кожи больного экземой, 29 лет:
а — до лечения цетиризином; *б* — после лечения цетиризином

не отмечено. В группе пациентов с данным дерматозом, получавших цетиризин, в 6 (20%) случаях зарегистрировали гастропатию, проявлявшуюся изжогой (связь с приемом цетиризина достоверная).

Выводы

1. Использование гленцета в составе комплексной противовоспалительной терапии у больных истинной экземой представляется обоснованным.

2. Препарат удобен в применении, хорошо переносится и позволяет добиться выраженного клинического эффекта, что подтверждается результатами динамических клинико-ультрасонографических исследований.

3. Терапия гленцетом способствует «подавлению» как экссудативного, так и пролиферативного звена сложной патологической цепи воспаления у больных истинной экземой. ■

Литература

1. Rathod R.T., Misra D. FDC of montelukast with levocetirizine: focus on bilayer technology. *J Indian med Assoc*—2009; Aug; 107 (8): 562—4.
2. Wu P., Mitchell S., Walsh G.M. A new anti-histamine levocetirizine inhibits eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 under flow conditions. *Clin exp Allergy* 2005; Aug; 35 (8): 1073—9.
3. Hansen J., Klimek L., Hörmann K. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging* 2005; 22 (4): 289—96.
4. Giustizieri M.L., Albanesi C., Fluhr J. et al. H1 histamine receptor mediates inflammatory responses in human keratinocytes. *J Allergy clin Immunol* 2004 Nov; 114 (5): 1176—82.
5. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E. et al. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc* 2007; Sep-Oct; 28 (5): 582—91.
6. Гуцин И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина. *РАЖ* 2006; 4: 33—44.
7. Singh-Franco D., Ghin H.L., Robles G.I. et al. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. *Clin Ther* 2009; Aug; 31 (8): 1664—87.
8. Walsh G.M. A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008 Apr; 9 (5): 859—67.
9. Dubuske L.M. Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticarial. *Allergy Asthma Proc* 2007 Nov-Dec; 28 (6): 724—34.
10. Simons F.E. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study Group. Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; Sep; 99 (3): 261—6.
11. Dhanya N.B., Rai R., Srinivas C.R. Histamine 2 blocker potentiates the effects of histamine 1 blocker in suppressing histamine-induced wheal. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; Sep-Oct; 74 (5): 475—7.
12. Hair P.I., Scott L.J. Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. *Drugs* 2006; 66 (7): 973—96.
13. Gillard M., Benedetti M.S., Chatelain P. et al. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflamm Res* 2005 Sep; 54 (9): 367—9.
14. Camelo-Nunes I.C. New antihistamines: a critical view. *J Pediat (Rio J)* 2006; Nov; 82 (5 Suppl): S173—80.
15. Petecchia L., Serpero L. The histamine-induced enhanced expression of vascular cell adhesion molecule-1 by nasal polyp-derived fibroblasts is inhibited by levocetirizine. *Amer J Rhinol* 2006; Sep-Oct; 20 (5): 445—9.
16. Walsh G.M. Levocetirizine: an update. *Curr Med Chem* 2006; 13 (22): 2711—5.