

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЗЛОРАТАДИНА В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ.

Музыченко А.П., Качук М.В.

кафедра кожных и венерических болезней  
УО «Белорусский Государственный  
Медицинский Университет»

## Резюме.

Базисной терапией аллергических дерматозов являются антигистаминные препараты. Современным антигистаминным препаратам второго и третьего поколения отдается предпочтение в связи с улучшенным профилем безопасности и высокой эффективностью. Дезлоратадин является новым антагонистом H<sub>1</sub>-рецепторов. На основании проведенных клинических исследований дезлоратадин может быть рекомендован в качестве терапии первой линии у пациентов с аллергическими дерматозами.

**Ключевые слова:** аллергические дерматозы, дезлоратадин, лордес.

Muzychenka A.P., Kachuk M.V.,  
Belarusian State Medical University

## Abstract.

Antihistamines are the mainstays of treatment for allergic dermatoses. The newer, second and third generation antihistamines are the preferred agents because of their improved safety profile and high efficacy. Desloratadine is a new non-sedating H<sub>1</sub>-receptor antagonist. Based on clinical studies, desloratadine is a valuable new addition to the available treatment options and should be recommended as a first-line therapy for patients with allergic dermatoses.

**Key words:** for allergic dermatoses, desloratadine, lorides.

В последнее время распространенность аллергических дерматозов, таких как atopический дерматит (L 20), экзема (L 30), аллергический дерматит (L 23), крапивница (L 50), токсикодермия (L 27), красный плоский лишай (L 43) резко возросла как у взрослых, так и у детей. Многие аллергические дерматозы имеют сходные патогенетические механизмы и могут рассматриваться как местные проявления системного аллергического воспаления. Наиболее частыми причинами в развитии алергодерматозов являются

сложные механизмы регуляции иммунной системы, в которых защитные физиологические реакции могут приобретать патологический характер; а также генетическая предрасположенность организма; многочисленные аллергены; изменение инфекционной нагрузки и характера питания. Одним из главных медиаторов аллергических реакций является гистамин. Кроме того, пруритогенным действием обладают серотонин, протеазы (каллекреин), а также пептиды (брадикинин), простагландины E, лейкотриены, эйкозаноиды [9]. Повреждение поверхности кожи, эксфолиации приводят к усиленной продукции и выбросу провоспалительных цитокинов эпидермоцитами, что может усиливать зуд и инициировать порочный круг, включающий эти явления. Несмотря на различные клинические проявления, общим признаком для аллергодерматозов является зуд. Зуд (pruritus) определяется как «неприятное чувство, которое вызывает желание почесывания». Зуд вызывает не только состояние дискомфорта, но и бессонницу, повышенную раздражительность, что значительно снижает качество жизни пациента. Наличие зуда приводит к аутоповреждениям кожи, что в свою очередь осложняется вторичной инфекцией, лихенификацией, усилением пигментации.

Основным принципом лечения аллергических заболеваний в любом возрасте является элиминация аллергенов. Тяжесть клинических проявлений аллергического процесса непосредственно коррелирует с концентрацией аллергенов, поэтому в комплексной терапии аллергических заболеваний большое внимание уделяется контролю за состоянием окружающей среды и мероприятиям, направленным на удаление причинно-значимых аллергенов. К сожалению, полное прекращение контакта с аллергеном в большинстве случаев невозможно [3, 5].

Для патогенетической терапии применяют большой арсенал лекарственных средств, ингибирующих развитие аллергических реакций. При этом следует учитывать основное патогенетическое звено процесса – развитие аллергического воспаления с массивным выделением биологически активных веществ. Именно поэтому одним из элементов базовой терапии аллергических заболеваний являются антигистаминные препараты, что определяется ведущей ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов аллергии. Характеристика противогистаминной активности разных препаратов базируется на способности ингибировать периферические эффекты основного медиатора аллергии гистамина, и именно в тех тканях, которые преимущественно вовлекаются в клинические проявления аллергии. Следует отметить, что термин «антигистаминные препараты» несколько устарел, поскольку не отражает особенностей фармакодинамики большинства новых препаратов, являющихся антагонистами не только гистамина, но и

других медиаторов аллергии. Тем не менее, основным механизмом противоаллергического эффекта средств этого класса остается способность конкурентно блокировать H1-рецепторы гистамина посткапиллярных венул, не оказывая выраженного влияния на H2- и H3-рецепторы [1, 2, 3].

В настоящее время H1-блокаторы подразделяют на классические (препараты первого поколения) и новые антигистаминные средства (препараты второго поколения). H1-блокаторы первого поколения обладают рядом нежелательных свойств, которые существенно ограничивают их применение. Негативное влияние антигистаминных препаратов первого поколения на центральную нервную систему проявляется седативным эффектом, головокружением, нарушением координации, что связано с прохождением препаратов через гематоэнцефалический барьер и блокадой H1-рецепторов в центральной нервной системе. Седативное действие присуще в той или иной степени всем препаратам первого поколения и нередко может стать поводом для их отмены. Низкая селективность классических антигистаминных препаратов по отношению к H1-рецепторам гистамина, влияние на другие типы рецепторов (в частности, на холинергические и мускариновые) проявляются повышенной сухостью слизистых оболочек полости рта, носа, нарушением мочеиспускания, тошнотой, рвотой, диареей, снижением аппетита. Кроме того, неполное связывание H1-блокаторов с рецепторами, кратковременность клинического действия (4-12 часов), относительно высокие терапевтические дозы, развитие тахифилаксии создают определенные трудности в лечении пациентов, в связи с чем требуется многократное применение препаратов на протяжении суток, необходимость их замены каждые 7-10 дней [8].

На сегодняшний день применение антигистаминных препаратов I поколения ограничено из-за низкого терапевтического действия и нежелательных побочных эффектов. Вместе с тем они остаются в арсенале врачей, что связано с наличием инъекционных форм, возможностью использовать некоторые препараты в комбинациях с препаратами 2-го поколения, а также особенностями побочных эффектов, которые в определенных ситуациях могут оказаться желательными (например, седативный эффект для уменьшения зудов и нормализации сна у гипервозбудимых детей).

В начале 80-х годов в практику клинической аллергологии были введены антигистаминные препараты 2-го поколения. Фармакокинетические свойства «классических» (седативных) и новых (неседативных) антигистаминных средств имеют значительные различия [10].

Новые антигистаминные препараты являются селективными антагонистами H<sub>1</sub>-рецепторов, в связи с чем лишены побочных эффектов классических антигистаминных средств и обладают рядом преимуществ. Они характеризуются более высоким профилем безопасности благодаря селективности по отношению к H<sub>1</sub>-рецепторам гистамина и незначительному проникновению через гематоэнцефалический барьер. Большинство H<sub>1</sub>-антагонистов 2-го поколения связываются с H<sub>1</sub>-рецепторами неконкурентно. Такие соединения с трудом могут быть вытеснены с рецептора, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется более продолжительное действие данных препаратов, в связи с этим становится возможным применение препарата один раз в сутки. То есть при длительном применении их терапевтическая активность не снижается и не требуется смены препаратов [8].

H<sub>1</sub>-антагонисты 2-го поколения легко всасываются в кровь. Прием пищи не влияет на абсорбцию этих препаратов. Большинство H<sub>1</sub>-антагонистов являются пролекарствами и оказывают противогистаминное действие за счет накопления в крови фармакологически активных метаболитов. Поэтому метаболизируемые препараты максимально проявляют свое антигистаминное действие после появления в крови достаточной концентрации активных метаболитов.

По мере накопления клинического опыта по эффективности данных препаратов, накапливались и сведения о нежелательных эффектах препаратов этой группы.

H<sub>1</sub>-антагонисты 2-го поколения блокируют выходящий из клетки ионный калиевый поток, удлиняют потенциал действия, интервал QT и задерживают реполяризацию мембран миокарда. При замедлении метаболизма этих препаратов ферментами печени (системой цитохрома P450) происходит накопление неметаболизированных исходных форм, что приводит к нарушению сердечного ритма. Вероятность развития кардиотоксического эффекта этих препаратов увеличивается у пациентов с выраженными нарушениями функции печени и электролитным дисбалансом, при одновременном применении макролидов, противогрибковых производных имидазола, антидепрессантов, при употреблении грейпфрутового сока [4].

Требования к «идеальному» антигистаминному препарату:

1. Высокая антигистаминная активность;
2. Минимальный риск развития побочных эффектов;
3. Минимальный риск развития толерантности.

Появление H1-антагонистов 3-го поколения отражает современные подходы к разработке и регистрации новых препаратов, которые обладают определенными фармакологическими особенностями, более высокой активностью и безопасностью. Все они являются природными метаболитами препаратов второго поколения. Их появление позволило в большей степени снизить соотношение риска и пользы терапии [7, 11].

Характерными клинико-фармакологическими преимуществами этой группы препаратов, по сравнению с антигистаминными препаратами 2-го поколения, являются:

1. Быстрое и активное всасывание после приема per os;
2. Биотрансформация лишь незначительной части от принятой дозы лекарственного средства;
3. Преимущественное выведение в неизменном виде с калом и мочой;
4. Быстрое начало действия (через 30 мин после приема) и более выраженное действие на H1-гистаминные рецепторы, высокая клиническая эффективность;
5. Отсутствие кардиотоксичности (не блокируют калиевые каналы, не удлиняют интервал QT);
6. Не проникают через гематоэнцефалический барьер (не оказывают седативного действия);
7. Всасывание препарата не зависит от приема пищи.

Дезлоратадин (лордес) – активный метаболит лоратадина, селективный блокатор H1-гистаминовых рецепторов, кроме антигистаминного эффекта, обладает комплексной противоаллергической и противовоспалительной активностью за счет подавления раннего и позднего аллергического ответа; препарат не вызывает седативного эффекта и удлинения интервала QT на ЭКГ. Высокая эффективность и безопасность применения дезлоратадина, отсутствие зависимости фармакокинетики и биодоступности от приема пищи, однократность применения в течение суток, отсутствие седативного эффекта делает препарат удобным для включения в комплексные схемы лечения у пациентов с аллергическими дерматозами [5, 6, 12, 13].

Нами проведено открытое, проспективное исследование эффективности и безопасности препарата лордес (Nobel) при применении его в составе комплексной терапии аллергических заболеваний кожи.

**Цель исследования** – оценить эффективность дезлоратадина (лордес) в лечении аллергических дерматозов.

## **Материалы и методы.**

Мы наблюдали 57 пациентов со следующими аллергическими дерматозами: крапивница – 9 пациентов, дисгидротическая экзема кистей – 8, истинная экзема – 6, аллергический дерматит – 15, атопический дерматит – 8, токсикодермия – 7, красный плоский лишай – 4. Среди включенных в исследование пациентов было 39 женщин и 18 мужчины в возрасте от 15 до 64 лет (средний возраст –  $35,6 \pm 9,3$  лет). Длительность заболевания составила от 7 дней до 14 лет. Среди сопутствующих заболеваний регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта ( $n=12$ ), сердечно-сосудистой системы ( $n=6$ ), ЛОР-органов ( $n=3$ ), эндокринопатии ( $n=4$ ), аллергические заболевания (бронхиальная астма, поллиноз –  $n=5$ ). Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям наблюдалась у 9 (15,8%) пациентов, в том числе у 4 из них – по линии обоих родителей.

В качестве антигистаминной терапии пациенты получали препарат лордес в суточной дозе 5 мг на протяжении 14-21 дней в зависимости от выраженности и распространенности патологического процесса. Также всем пациентам проводилась фоновая терапия, необходимая для лечения конкретного пациента, за исключением экстракорпоральных методов детоксикации, назначения системных глюкокортикостероидов, других антигистаминных и мембраностабилизирующих препаратов. В каждой нозологической группе проводили балльную оценку клинических проявлений заболевания и на каждого пациента заполняли «Стандартизованную индивидуальную карту наблюдения». Субъективные характеристики зуда оценивались с помощью индекса клинической оценки зуда (тяжесть зуда, частота и длительность приступов, потребность в противозудных лекарствах).

Оценка симптомов проводилась до исследования (0 день), на 7-й, 14-й и 21-й дни исследования.

## **Результаты и обсуждение.**

19 (33,3%) пациентов, включенных в исследование, отмечали приступообразный характер зуда и его усиление в вечернее время. 7 (12,3%) пациентов предъявляли жалобы на локализованный зуд, в то время как большинство 27 (47,4%) больных – на распространенный.

Клиническая картина соответствовала нозологической форме заболевания, при этом легкая степень тяжести аллергодерматоза наблюдалась у 17 (29,8%) пациентов, средняя – у 32 (56,1%), тяжелая – у 8 (14,1%).

Первичным критерием эффективности терапии была средняя динамика индекса зуда в результате лечения по сравнению с исходным показателем.

В результате исследования выявлено, что прекращение зуда после 14-21 дня лечения было достигнуто у 18 (31,6%) пациентов, значительное облегчение зуда (на 80-95%) – у 23 человек (48,4%). После проведенного лечения индекс зуда достоверно снизился у пациентов всех нозологических форм (таблица 1). Положительный эффект в виде улучшения и значительного улучшения после проводимой терапии достигнут у 84,2% больных. Регресс клинических симптомов наблюдался на 7 сутки у 9 (15,8%) пациентов, на 14 сутки – у 25 (43,9%) и на 21 сутки – у 14 (24,6%) больных.

Таблица 1 – Динамика индекса зуда после терапии препаратом лордес

Нозологическая форма	Индекс зуда		Достоверность различий до и после лечения
	До лечения	После лечения	
Аллергический дерматит	10,1±0,45	1,1±0,9	p<0,01
Крапивница	8,3±0,56	2,0±1,3	p<0,05
Дисгидротическая экзема кистей	11,2±0,35	2,2±1,1	p<0,01
Истинная экзема	10,1±0,45	2,1±1,9	p<0,01
Атопический дерматит	10,1±0,45	4,2±1,2	p<0,05
Токсикодермия	7,4±1,1	1,2±0,9	p<0,05
Красный плоский лишай	10,1±0,45	3,8±1,0	p<0,05

В процессе лечения наблюдалась позитивная динамика дерматологического индекса качества жизни у всех пациентов  $24,2 \pm 2,3$  до  $5,7 \pm 0,9$  баллов (при  $p<0,01$ ), что также может свидетельствовать о высокой эффективности лечения.

Переносимость лордеса была хорошей, ни в одном случае не потребовалось отмены препарата.

#### **Выводы:**

Таким образом, фармакологические особенности, высокая терапевтическая эффективность и безопасность, широкий спектр показаний к применению, а также опыт использования в клинической практике позволяют рекомендовать лордес

(дезлоратадин) в качестве препарата выбора для антигистаминной терапии заболеваний кожи аллергического генеза.

### **Литература:**

1. Горячкина, Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // Рус.мед.журн.–2001.– Т. 9, № 21.– С. 945-949.
2. Зайков, С.В. Антигистаминные и неантигистаминные эффекты антигистаминных препаратов / С.В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.– 2008.– № 5 (16).–С. 16-21.
3. Клиническая алергологія. Руководство для практических врачей / под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 623 с.
4. Коростовцев, Д.С. Эриус (дезлоратадин) – новый неседативный антигистаминный препарат (высокоселективный антагонист H<sub>1</sub>-рецепторов) / Д.С. Коростовцев // Алергологія. –2002. –№ 1. – С. 44-50.
5. Сулима, В.В. Фармакоэкономические аспекты применения антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний / В.В. Сулима // Алергологія. –2005. –№ 3. –С. 46-50.
6. Bachert, C. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies / C. Bachert, M. Maurer // Clin. Drug. Investig. 2010. –Vol. 30(2). – P. 109-22.
7. Frossard, N. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine / N. Frossard [et. al.] // Brit. J. Clin. Pharmacol.—2007.– Vol. 10, N 3.– P. 212-223.
8. Gillard, M. Histamine H<sub>1</sub> receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H<sub>1</sub>-antihistamines / M. Gillard [et. al.] // Inflamm. Res.– 2005.–Vol. 54, N 10.– P. 367-372.
9. Green, R.J. Inflammatory airway disease / R.J. Green // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.– 2003.– Vol. 16. – P. 181-186.
10. Gupta, S. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study / S. Gupta [et. al.] // Clin. Ther. –2001. –Vol. 23 (3). –P. 451-466.
11. Henz, B. The pharmacological profile of desloratadine: a review / B. Henz // Allergy. –2001. – Vol. 56. –P. 7-13.



12. Kreutner, W. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist, 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergic effects / W. Kreutner [et al.] // *Arzneimittelforschung*. 2000. – Vol. 50. – P. 345-352.

13. Singh-Franco D. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children / D. Singh-Franco [et al.] // *Clin Ther.* – 2009. – Vol. 31(8). – P. 1664-1687.

Доцент кафедры кожных  
и венерических болезней  
УО «Белорусский Государственный  
Медицинский Университет»  
+375296852086

Качук Марина Викторовна

Доцент кафедры кожных  
и венерических болезней  
УО «Белорусский Государственный  
Медицинский Университет»  
+375296692771  
e-mail:anna\_muz@tut.by

Музыченко Анна Павловна