

Клинико-лабораторная оценка эффективности применения препарата Гистафен в комплексной терапии пациентов с зудящими дерматозами

В.И. Величко, Г.А. Данильчук, Я.И. Венгер
Одесский национальный медицинский университет

Цель исследования: изучение влияния антигистаминного препарата Гистафен на динамику клинической картины и лабораторных показателей пациентов с зудящими дерматозами, оценка его переносимости.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов с зудящими дерматозами в возрасте от 18 до 65 лет. Все больные были распределены на две репрезентативные группы. Пациенты контрольной группы наряду со стандартной терапией, соответствующей установленному диагнозу, получали антигистаминный препарат – лоратадин. Пациенты основной группы в качестве антигистаминного препарата получали Гистафен. Длительность назначения препаратов – 14 дней.

Результаты. В результате исследования выявлено, что у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой уменьшились проявления клинических симптомов в короткий промежуток времени, снизился уровень серотонина, увеличилась активность диамноксидазы и значительно улучшился уровень жизни.

Заключение. Применение препарата Гистафен является эффективным средством терапии пациентов с зудящими дерматозами, поскольку он обеспечивает выраженный противозудный эффект, быстрое купирование клинических симптомов по шкале ДИШС, существенно улучшает качество их жизни по шкале DQLI.

Ключевые слова: зудящие дерматозы, серотонин, диамноксидаза, Гистафен.

Зуд является одной из распространенных субъективных жалоб со стороны кожи на приеме у врача общей практики. Данное неприятное субъективное ощущение возникает не только при дерматологических заболеваниях, но сопровождается и многие соматические заболевания (заболевания печени, почек, эндокринные и т.д.). Постоянный длительный зуд вызывает психоэмоциональные расстрой-

ства, нарушение сна и может привести к развитию депрессии. Поэтому своевременное адекватное лечение кожного зуда является актуальным [1–3].

Сегодня известно большое количество этиологических и патогенетических факторов, проводящих к возникновению кожного зуда. Одним из важнейших медиаторов зуда является гистамин. Необходимо помнить, что дегрануляция тучных клеток с высвобождением гистамина может быть результатом не только аллергических реакций. Активаторами тучных клеток могут быть различные нейропептиды, компоненты системы комплемента, интерлейкины. Также тучные клетки могут активироваться под действием физических и химических факторов: холода, солнечного света, механического раздражения, алкоголя, некоторых продуктов питания, медикаментов и т.д. [2, 4].

Избыточное накопление гистамина в организме может возникать в результате дисбаланса между его образованием, потреблением и способностью организма инактивировать его с помощью фермента диамноксидазы (DAO). Причинами снижения активности данного фермента могут быть: генетическая предрасположенность, воспалительные заболевания пищеварительного тракта, хроническая крапивница, употребление алкоголя, некоторых медикаментов и др. [5, 6].

Немаловажную роль в развитии зуда играет серотонин. Описанный механизм формирования зуда заключается в стимуляции С-волокон болевых рецепторов кожи человека. Кроме того, серотонин способен в несколько раз усилить эффекты гистамина, влияя на течение аллергических и псевдоаллергических реакций и зуда [2, 4].

В ходе экспериментального исследования на мышах, группа ученых во главе с Dr. Zhou-Feng Chen показала, что в ответ на болевые ощущения, возникающие при расчесах, мозг начинает вырабатывать больше серотонина, который ингибирует боль. Однако было обнаружено, что серотонин не только угнетает боль, но и активирует GRPR-нейроны через 5-HT_{1A}-рецепторы, что приводит к усилению зуда [7].

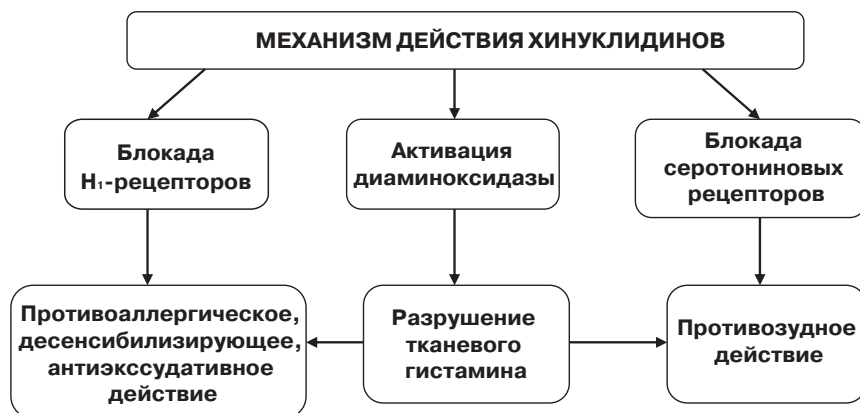


Рис. 1. Механизм действия хинуклидинов

Таким образом, создается порочный круг: зуд–расчесы–зуд, что делает механизм его возникновения сложным и разнообразным, а выбор эффективного средства для устранения зуда весьма трудным.

Одним из препаратов, действующих на несколько патогенетических механизмов возникновения зуда, является препарат Гистафен, относящийся к группе производных хинуклидинов [8]. Этот препарат для терапии зуда привлек наше внимание потому, что он не только блокирует H1-гистаминовые рецепторы, но и 5-HT₁-серотониновые рецепторы, тем самым ослабляя действие медиаторов аллергии гистамина и серотонина (рис. 1).

По степени блокады H1-гистаминовых и 5-HT₁-серотониновых рецепторов Гистафен по данным многих клинических исследований оказался эффективнее некоторых антигистаминных препаратов нового поколения. Кроме того, данный препарат способствует разрушению эндогенного гистамина в тканях за счет активации фермента DAO [9]. Этим объясняется эффективность применения Гистафена у больных, резистентных к другим антигистаминным препаратам. Гистафен оказывает выраженное и продолжительное противозудное и антиэкссудативное действие, которое сохраняется даже после прекращения его применения. Благодаря низкой липофильности, данный препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, чем объясняется отсутствие выраженного седативного и снотворного эффектов [8, 9]

Цель исследования: изучение влияния антигистаминного препарата Гистафен на динамику клинической картины и лабораторных показателей пациентов с зудящими дерматозами и оценка его переносимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов с зудящими дерматозами в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – 42,4±6,5 года), из них женщин – 43 (71,7%), мужчин – 17 (28,3%).

Распределение пациентов в зависимости от диагноза приведено на рис. 2.

Исследование проводили в дизайне параллельных групп. Все пациенты были распределены на две клинические группы в зависимости от схемы лечения. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, нозологической принадлежности, выраженности клинических симптомов и тяжести зуда.

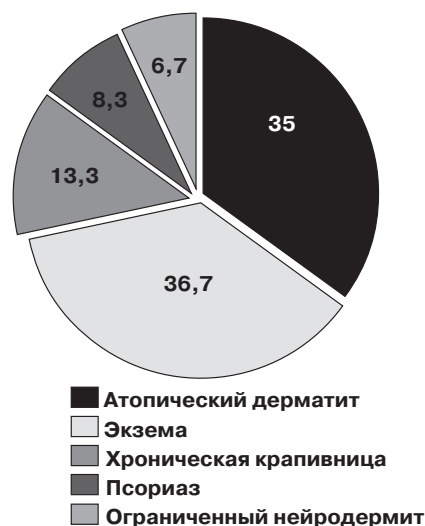


Рис. 2. Распределение пациентов с зудящими дерматозами по нозологическим формам

Наряду со стандартной терапией, соответствующей установленному диагнозу, всем пациентам контрольной группы назначался один из стандартно-рекомендуемых антигистаминных препаратов – лоратадин по 10 мг в сутки [2,9]. Пациенты основной группы в качестве антигистаминного препарата получали препарат Гистафен по 50–100 мг 2–3 раза в сутки в зависимости от интенсивности зуда. Длительность назначения препаратов составила 14 дней.

Комплексную оценку общего состояния и эффективности используемой терапии проводили при помощи следующих индексов, шкал и методик:

- дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС);
- дерматологический показатель качества жизни пациентов (DQLI);
- визуальная аналоговая 10-балльная шкала интенсивности зуда (VAS);
- 3-балльная шкала влияния зуда на сон [10].

Данное оценивание проводили на первом визите, на очередных визитах на 7-й и 14-й день лечения. Для решения

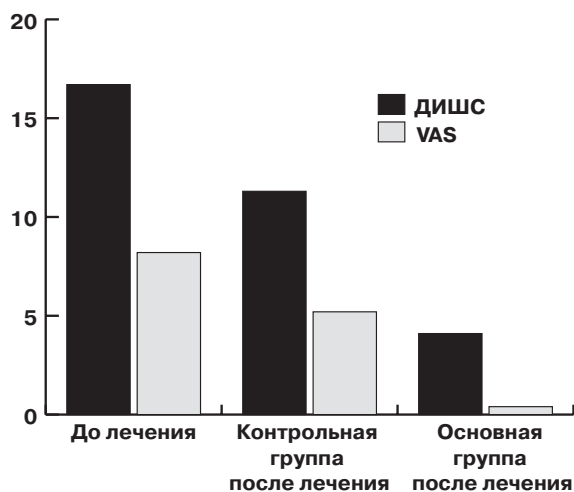


Рис. 3. Динамика изменения показателей (баллов) ДИШС и VAS у больных с зудящими дерматозами под влиянием различных методов лечения

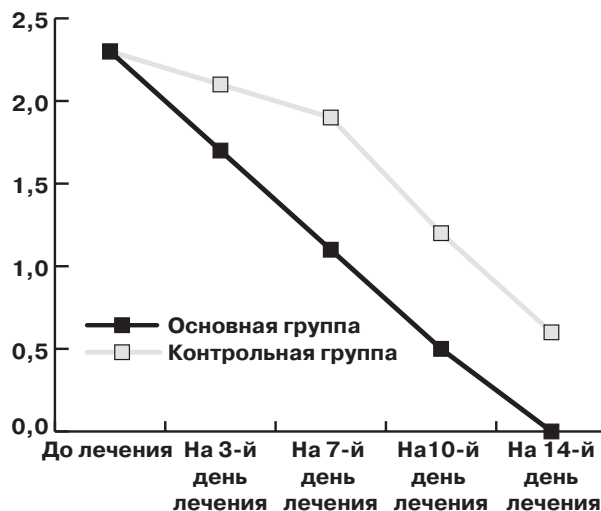


Рис. 4. Динамика показателей по 3-балльной шкале влияния зуда на сон у больных с зудящими дерматозами под влиянием различных методов лечения

Динамика показателей серотонина и диаминоксидазы в сыворотке крови у больных с зудящими дерматозами под влиянием различных методов лечения

Изучаемый показатель	До лечения, n=60	Группа (после лечения)	
		Контрольная группа, n=30	Основная группа, n=30
Уровень серотонина, мкг/мл Референтный интервал 80,0–400,0	746,2±24,8	497,3±26,5*	298,4±22,6* [∞]
Уровень диаминоксидазы, МО/мл Референтный интервал 14,0–33,0	14,1±1,1	14,6±1,9	22,4±1,9* [∞]

Примечание: * – p<0,05–0,001 по сравнению с показателями до лечения; [∞] – p<0,05–0,01 по сравнению с показателями пациентов контрольной группы.

Динамика дерматологического показателя качества жизни пациентов (DQLI) у больных с зудящими дерматозами под влиянием различных методов лечения

Раздел	Вопросы	Группа сравнения			
		Контрольная		Основная	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1. Симптомы и ощущения	1 и 2	5,2±1,2	3,2±1,6	5,3±1,1	1,1±0,7*
2. Ежедневная деятельность	3 и 4	3,6±1,4	2,8±1,8	3,7±1,1	1,0±0,6*
3. Отдых (досуг)	5 и 6	3,3±1,3	2,1±1,1	3,2±1,2	0,8±0,4*
4. Работа и учеба	7	2,3±0,9	1,8±0,8	2,2±0,8	0,7±0,5
5. Межличностные отношения	8 и 9	2,9±1,1	2,1±1,2	3,1±1,3	1,2±0,7
6. Лечение	10	2,2±0,9	1,6±1,1	2,3±0,7	1,8±0,9
Сумма баллов		19,5±1,3	13,6±1,7*	19,8±1,5	6,6±0,6* [∞]

Примечание: * – p<0,05–0,001 по сравнению с показателями до лечения; [∞] – p<0,05–0,01 по сравнению с показателями пациентов контрольной группы.

поставленных задач всем пациентам были проведены следующие лабораторные исследования: определение уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, глюкозы, мочевины, а также определение уровня серотонина и фермента DAO в начале лечения и через 14 дней после начала лечения.

Вычислительная и статистическая обработка полученных результатов, а также их графическая интерпретация выполнены с помощью стандартного пакета прикладных программ «Office Professional XP». 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований выявлено, что доминирующими симптомами в клинической картине заболевания до лечения у пациентов были зуд, эритема, папулы, мокнутие, экскориации, лихенификации, определившие величину ДИШС на уровне 16,7±0,48 балла. В процессе лечения среднее значение ДИШС в основной группе пациентов, получающих в качестве антигистаминного препа-

рата Гистафен, снизилось на 75,4% (p<0,001) – до 4,1±0,76 балла. Аналогичный показатель у пациентов контрольной группы снизился на 32,3% – до 11,3±0,51 балла, что на 43,1% выше аналогичных значений пациентов основной группы (p<0,001) (рис. 3).

При анализе визуальной аналоговой шкалы зуда (VAS) на 1-м визите отмечены высокие цифры – 8,2 ± 0,52 балла. Динамика снижения интенсивности зуда была более выражена в основной группе. Так, уже к концу 1-й недели лечения показатель VAS снизился более чем на 60%, в то время как в контрольной группе – лишь на 19%. К концу лечения показатель VAS составил в основной группе – 0,4±0,2 балла, в контрольной группе – 5,2±1,1 балла (см. рис. 3).

У всех пациентов до начала лечения наблюдалось нарушение сна разной степени выраженности по шкале влияния зуда на сон (средний балл составил 2,3±0,8 балла). Было выявлено, что у пациентов основной группы в конце 1-й недели лечения степень нарушения сна при применении препарата Гистафен уменьшилась на 53% до 1,1±0,7 балла, а у пациентов контрольной группы – только на 18% – до 1,9±0,5 балла. К концу лечения у всех пациентов основной группы сон нормализовался, в то время как у 20% пациентов контрольной группы отмечались различные нарушения сна на фоне сохраняющегося зуда (рис. 4).

Оценка эффективности препарата Гистафен

Оценка препарата	2-й визит		3-й визит	
	Пациент	Врач	Пациент	Врач
Отличный эффект	62,3%	59,8%	67,7%	65,5%
Хороший эффект	31,0%	30,6%	24,0%	27,9%
Удовлетворительный эффект	6,7%	9,6%	8,3%	6,6%
Неудовлетворительный эффект	0	0	0	0

Эти данные подтверждались снижением содержания биохимического маркера зуда серотонина. Так, у пациентов основной группы уровень серотонина снизился в 2,5 раза и достиг значений физиологической нормы – 298,4±22,6, в контрольной группе – снизился в 1,5 раза, но нормальных значений не достиг (табл. 1).

Исследование уровня диаминоксидазы после проведенной терапии показало, что у пациентов, получавших препарат Гистафен, произошло статистически значимое увеличение ее уровня. У пациентов контрольной группы уровень диаминоксидазы после лечения не изменился.

Детальный анализ дерматологического показателя качества жизни пациентов (DQLI) показал наличие клинически значимых различий в оценке качества жизни до и после проведенного лечения абсолютным большинством пациентов в обеих группах исследуемых (табл. 2).

Несмотря на отсутствие достоверных различий цифровых значений показателя качества жизни до и после лечения по трем из шести разделов, у пациентов в обеих группах зарегистрировано статистически значимое снижение совокупного показателя качества жизни после проведенной терапии:

- в контрольной группе – с 19,5±1,3 балла до 13,6±1,7 балла (p<0,05);
- в основной группе – с 19,8±1,5 балла до 6,6±0,3 балла (p<0,001).

Таким образом, качество жизни по критерию DQLI улучшилось в 3 раза у больных контрольной группы против 1,4 раза в контрольной группе.

У всех больных как до, так и после лечения не выявлены значимые изменения следующих лабораторных показателей: АЛТ, АСТ, общего билирубина, глюкозы, мочевины.

Клініко-лабораторне оцінювання ефективності застосування препарату Гістафен у комплексній терапії пацієнтів із сверблячими дерматозами
V.I. Величко, Г.О. Данильчук, Я.І. Венгер

Мета дослідження: вивчення впливу антигістамінного препарату Гістафен на динаміку клінічної картини і лабораторних показників пацієнтів із сверблячими дерматозами, оцінювання його переносимості.

Матеріали та методи. Обстежені 60 пацієнтів із сверблячими дерматозами у віці від 18 до 65 років. Усі хворі були розподілені на дві репрезентативні групи. Пацієнти контрольної групи поряд із стандартною терапією, відповідно до встановленого діагнозу, отримували антигістамінний препарат – лоратадин. Пацієнти основної групи в якості антигістамінного препарату отримували Гістафен. Тривалість призначення препаратів – 14 днів.

Результати. У результаті дослідження було виявлено, що у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною групою зменшилися прояви клінічних симптомів у короткий проміжок часу, знизився рівень серотоніну, збільшилася активність діаміноксидази і значно покращився рівень життя.

Заключення. Застосування препарату Гістафен є ефективним засобом терапії пацієнтів із сверблячими дерматозами, оскільки він забезпечує виражений протисверблячий ефект, швидке купірування клінічних симптомів за шкалою ДІШС, істотно покращує якість їхнього життя за шкалою DQLI.

Ключові слова: сверблячі дерматози, серотонін, діаміноксидаза, Гістафен.

Во время всех визитов и врачи, и пациенты преимущественно отметили «высокий» и «хороший» эффект терапии препаратом Гистафен. При этом важно, что мнение врачей и пациентов статистически достоверно не различались (табл. 3).

Переносимость препарата Гистафен была очень хорошей, о чем свидетельствует то, что ни один пациент не прервал исследования. Из побочных эффектов, не требовавших прерывания лечения, у двух пациентов отмечены тошнота и у двух – легкая сонливость.

ВЫВОДЫ

1. По результатам исследования установлена более высокая клиническая эффективность препарата Гистафен по сравнению с лоратадином, что проявлялось в более быстром купировании симптомов по шкале ДИШС у преобладающего количества пациентов и существенным улучшением качества их жизни по шкале DQLI.

2. Проведенные исследования показали, что препарат Гистафен проявляет выраженный противозудный эффект: уменьшение интенсивности зуда и нарушений сна наблюдалось в более короткие сроки, чем в контрольной группе.

3. Применение препарата Гистафен позволило существенно снизить уровень серотонина в плазме крови и повысить активность диаминоксидазы.

4. Препарат Гистафен характеризуется хорошей переносимостью. В процессе наблюдения не отмечено значимых побочных эффектов, требующих отмены данной терапии.

5. Все изложенное выше позволяют рекомендовать препарат Гистафен для широкого клинического применения при аллергических заболеваниях и патологических состояниях, сопровождающихся зудом.

Clinical and laboratory assessment of efficiency of the use of Gistafen in complex therapy for patients with itching dermatoses
V.I. Velichko, G.A. Danilchuk, Y.I. Wenger

The objective: is to study the effect of the antihistamine Gistafen on the dynamics of the clinical picture and laboratory parameters of patients with itching dermatoses, and to assess its acceptability.

Materials and methods. Sixty patients with itching dermatoses aged 18 to 65 years were examined. All patients were divided into two representative groups. Patients of the control group along with standard therapy, corresponding to the established diagnosis, took an antihistamine – loratadine. Patients of the main group received an antihistamine Gistafen. Duration of prescribing – 14 days.

Results. As a result of the investigation, it was revealed that patients of the main group, in comparison with the control group, had the decrease of clinical symptoms in a short period of time, the level of serotonin decreased, the activity of diaminoxidase increased, and patients quality of life improved significantly.

Conclusion. The use of Gistafen is an effective treatment for patients with itching dermatoses, as it provides an evident antipruritic effect, rapid relief of clinical symptoms according to the Dermatological index of scale of symptoms, significantly improves their quality of life according to DQLI scale.

Key words: itching dermatoses, serotonin, diaminoxidase, Gistafen.

Сведения об авторах

Величко Валентина Ивановна – Кафедра семейной медицины и общей практики Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, Валиховский пер., 2; тел.: (048) 766-88-99

Данильчук Галина Александровна – Кафедра семейной медицины и общей практики Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, Валиховский пер., 2; тел.: (048) 766-88-99

Венгер Ярослава Ивановна – Кафедра семейной медицины и общей практики Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, Валиховский пер., 2; тел.: (048) 766-88-99

Самостійний клас антигістамінних препаратів (похідні хінуклідинів) для лікування пацієнтів із різними видами алергії, а також захворюваннями, що перебігають із свербінням



Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню препарату та проконсультуватися з лікарем.
P.C.№ UA/3567/01/01 від 04.09.2015 р. Виробник АТ "Олайнфарм".

OLFA
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІВ
Тел.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua

Склад лікарського засобу: діюча речовина: сехіфенадин; 1 таблетка містить сехіфенадину гідрохлориду 50 мг, допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. Таблетка білого або майже білого кольору, круглі плоскоциліндричні, з фаскою та рискою з одного боку. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні препарати для системного застосування. Код АТС J06A.X. **Показання для застосування.** Гострі і хронічні алергічні захворювання: полінози, алергічний риніт, риносинусити (атопічні та інфекційно-алергічні); алергічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, харчових продуктів, засобів побутової хімії. Алергічні та неалергічні захворювання, які супроводжуються шкірним свербіжком (алергічний чи atopічний дерматит, васкуліт шкіри, нейродерміт, червоний пелюстатий лишай) у дорослих. Атопічні і інфекційно-алергічні дерматити у дітей. Профілактика захворювань алергічного характеру (до сезонного загострення) і підтримуюча терапія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до сехіфенадину або допоміжних речовин препарату, напади бронхіальної астми. Вагітність і період годування груддю. Застосування антигістамінних препаратів протипоказано пацієнтам, які застосовують інгібітори моноамінооксидази (МАО). Належні заходи безпеки при застосуванні. Слід бути обережними пацієнтам з порушеннями функції нирок (лікування починають з мінімальної дози), з тяжкими захворюваннями серцево-судинної системи, травного тракту, печінки. Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат. У період лікування слід утримуватися від вживання алкоголю. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування сехіфенадину вагітним не встановлена, тому препарат протипоказаний жінкам у цей період. У період годування груддю застосування антигістамінних препаратів не рекомендується у зв'язку з можливістю негативного впливу на центральну нервову систему дитини. За необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Особам, робота яких потребує швидкої фізичної і психічної реакції (швидкої транспорту та інші), слід попередньо встановити (шляхом короткочасного прийому), чи не минить препарат на них заспокійливої дії. При заспокійливому ефекті слід утримуватися від керування автотранспортом. Діти. Застосовують препарат дітям від 12-ти років. **Побічні ефекти.** Гістафен зазвичай добре переноситься. **Можливі побічні реакції:** з боку травного тракту: сухість у роті, біль в епігастричній ділянці, диспептичні явища (особливо після прийому препарату натщесерце); у поодиноких випадках – підвищення апетиту (особливо у перші дні лікування та не потребують відміни препарату або значного зниження дози); з боку системи крові: рідко – лейкопенія; з боку нервової системи: головний біль, сонливість. У більшості випадків сонливість зменшується чи зникає через 2 – 5 днів від початку лікування; рідко – збудження, безсоння (частіше – при застосуванні препарату у високій дозі); інші: рідко – порушення менструального циклу, легкий діуретичний ефект. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скворцов В.В. Кожный зуд в практике врача-терапевта / В.В. Скворцов, О.В. Орлов // Качественная клиническая практика. – 2010. – № 1. – С. 98–100.
2. Бобко С.И. Кожный зуд: современное состояние проблемы / С.И. Бобко, А.А. Цыкин // РМЖ. – 2016. – № 10. – С. 606–612.
3. Зайков С.В. Дифференциальная диагностика и лечение кожного зуда / С.В. Зайков // Здоров'я України. Тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Ринологія». – 2014. – № 1 (25). – С. 46–47.
4. Вялов С.С. Кожный зуд: дифференциальный диагноз, принципы рациональной фармакотерапии / С.С. Вялов // РМЖ. – 2015. – № 19. – С. 1142–1145.
5. Наумова О.А. Синдром низкой толерантности к гистамину / О.А. Наумова // Дитячий лікар. – 2013. – № 3 (24). – С. 44–50.
6. Зубченко С.А. Синдром нарушения толерантности к гистамину: этиология, патогенез, клиника, современные подходы к диагностике и лечению / С.А. Зубченко, В.В. Чопяк, С.Д. Юрьев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – № 7 (96). – С. 40–45.
7. Descending Control of Itch Transmission by the Serotonergic System via 5-HT_{1A}-Facilitated GRP-GRPR Signaling / Zhao, Zhong-Qiu; Liu, Xian-Yu; Jeffrey, Joseph; Karunaratne, W.K. Ajith; Li, Jin-Lian et al. // Neuron. – 2014. – Vol. 84. – P. 821–834.
8. Кутасевич Я.Ф. Терапевтическая эффективность производного хинуклидинов при аллергодерматозах и некоторых других дерматозах, сопровождающихся зудом / Я.Ф. Кутасевич, О.Н. Стулий // Дерматологія та венерологія. – 2014. – № 1 (63). – С. 41–50.
9. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций / Л.В. Лусс // Астма та алергія. – 2010. – № 1–2. – С. 70–76.
10. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адаскевич. – М.: Медицинская книга, 2004. – 165 с.

Статья поступила в редакцию 28.02.2018