

БЛОКАТОРЫ H₁-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТО- ЗОВ, ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Соболев А.В. (проф.каф.), Разнатовский К.И. (зав.каф.), Скрек С.В. (аспирант)

НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2008

В статье представлена сравнительная характеристика H₁-блокаторов гистамина, особенности действия на организм, механизмы действия. Описан случай тяжелого течения атопического дерматита у женщины 47 лет. Заболевание характеризовалось хроническим рецидивирующим течением с частыми обострениями и непродолжительными ремиссиями, резистентностью к проводимой терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, гистамин, левосетиризин, H₁-блокаторы гистамина, хроническое рецидивирующее течение

BLOCKATORS OF H₁-HISTAMINIC RECEPTORS AS PREPARATIONS OF THE CHOICE IN TREATMENT OF ALLERGODERMA- TOSSES, PECULIARITIES OF THE ACTION'S MECHANISM. THE CASE FROM PRACTICE

Sobolev A.V. (prof.of chair), Raznatovsky K.I. (head of chair), Skrek S.V. (aspirant)

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2008

* Контактная информация: Соболев Алексей Владимирович, тел. (812) 510-62-40

In article comparative characteristic of H₁-blockators of histamine, peculiarities of action on the organism, the mechanism of action have been described. The case of heavy current of atopic dermatitis at the 47-years woman have been described. Disease was characterized by chronic relapsing current with often aggravations and short remissions and resistance to conducted therapy.

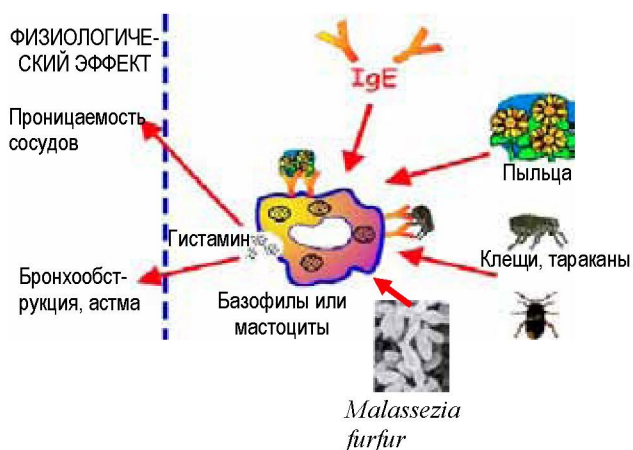
Key words: atopic dermatitis, chronic relapsing current, histamine, H₁-blockators of histamine, levocetirizine

XX век характеризуется увеличением различных аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения.

Современные представления об аллергических реакциях, иммунном ответе с определенной точностью позволяют выявить то или иное патологическое звено, воздействуя на которое вполне разумно надеяться, если не на полную реконвалесценцию, то, по крайней мере, на длительную ремиссию заболевания при условии отсутствия воздействия на организм аллергена [1].

Накапливаясь и сохраняясь в гранулах тучных клеток, базофильных лейкоцитах и тромбоцитах, гистамин выполняет функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций. Его высвобождение из клеток происходит при действии неиммунологических и иммунологических стимулов. Освобожденный гистамин вызывает эффекты, которые связаны с его действием на H₁-, H₂-, H₃-рецепторы. Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических проявлений.

Освобождение гистамина из гранул тучных клеток запускается под воздействием комплекса антиген — антитело. В аллергических реакциях из предварительно сенсибилизированных тучных клеток гистамин выделяется вместе с вновь образующимися медиаторами, такими как лейкотриены и простагландины. Увеличение свободного гистамина и других медиаторов становится причиной развития различных клинических симптомов аллергии: на коже (атопический дерматит, крапивница), со стороны дыхательных путей (аллергический ринит, бронхиальная астма) и со стороны пищеварительного тракта. Гистамин вызывает расширение артериол, увеличивает проницаемость сосудов; воздействуя на гладкую мускулатуру, может вызвать сильное сужение бронхов у чувствительных людей, стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта; усиливает секрецию экзокринных желез — слюнных и бронхиальных; воздействует на эндокринные железы, стимулируя освобождение катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечников; может вызвать сильный зуд в связи с воздействием на сенсорные нервные окончания.



Антагонисты H1-рецепторов для гистамина весьма эффективны в лечении аллергических заболеваний.

Первые лекарственные средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, были внедрены в клиническую практику в конце 40-х годов. Они получили название антигистаминных, так как эффективно ингибируют реакции органов и тканей на гистамин.

Антигистамины являются конкурентными блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, при этом они существенно не влияют на образование и разрушение гистамина. Антигистамины блокируют воздействие гистамина на гладкую мускулатуру, повышение проницаемости капилляров и раздражение чувствительных нервных окончаний, гиперемия, зуд и чихание, повышенное выделение слизи.

Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов ослабляют вызываемые гистамином гипотензию и спазмы гладкой мускулатуры (бронхов, кишечника, матки), уменьшают проницаемость капилляров, препятствуют развитию гистаминового отека, уменьшают гиперемия и зуд и, таким образом, предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций, индуцируемых различными аллергенами, включая грибковые. Частично это обусловлено структурным сходством гистамина и других физиологически активных веществ, таких как адреналин, серотонин, ацетилхолин, дофамин, относящихся к группе химических веществ — катехоламинов.

Препараты I поколения (супрастин, димедрол, пипольфен, перитол и др.) являются обратимыми конкурентными антагонистами H1-гистаминовых рецепторов. Они действуют быстро и коротко (назначают до 4 раз в сутки). Их длительное использование часто приводит к ослаблению терапевтической эффективности. Известно, что H1 и мускариновые рецепторы филогенетически близки, поэтому блокаторы гистаминовых H1-рецепторов так же, как антагонисты мускариновых рецепторов, закономерно вызывают побочные эффекты — сухость во рту, тахикардию. Также к основным побочным эффектам этой группы относят седативное действие и другие эффекты на ЦНС (нарушение координации, головокружение, чувство вялости, снижение способ-

ности концентрировать внимание), усиливаемое алкоголем, стимуляцию аппетита и быструю прибавку в весе, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, нарушение зрения и мочеиспускания, тахифилаксию.

В последнее время созданы блокаторы гистаминовых H1-рецепторов (антигистаминные препараты II поколения), отличающиеся высокой избирательностью действия на H1-рецепторы (хифенадин, терфенадин, астемизол и др.). К ним относят цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофен-1 и др. Эти лекарственные средства незначительно влияют на другие медиаторные системы (холинергические и др.), в меньшей степени — проникают через гематоэнцефалический барьер, что снижает частоту побочных седативных эффектов и не теряют активности при длительном применении. Многие препараты II поколения неконкурентно связываются с H1-рецепторами, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс характеризуется сравнительно медленной диссоциацией, обуславливающей увеличение продолжительности терапевтического действия (назначают 1 раз в сутки).

Антигистамины второго поколения получили также название «нemetаболитов», так как в организме в результате обменных процессов, наряду с «родительским» препаратом, его активные метаболиты циркулируют и оказывают свое воздействие.

Биотрансформация большинства антагонистов гистаминовых H1-рецепторов происходит в печени с образованием активных метаболитов. Ряд блокаторов H1-гистаминовых рецепторов представляет собой активные метаболиты известных антигистаминных препаратов (цетиризин — активный метаболит гидроксизина, фексофенадин — терфенадина).

Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов представляют собой важный класс лекарственных препаратов, широко используемых у детей и взрослых для облегчения симптомов заболеваний, обусловленных повышением концентрации гистамина. Высокая эффективность и безопасность антигистаминов второго и третьего поколений позволяет применять эти препараты в педиатрической практике, в том числе — в домашних условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больная Ч., 43 лет, поступила в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина СПб МАПО 21.02.05 г. с жалобами на высыпания на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, сопровождающиеся зудом и мокнутием, а также с высыпаниями, характерными для разноцветного лишая, для исключения микогенной аллергии, т.к. у 33–65% больных с диагнозом «разноцветный лишай» выявляют специфические IgE-антитела к *Malassezia furfur*.

Считает себя больной с детства, когда, со слов родителей, в возрасте 7 месяцев был выставлен диагноз «экссудативный диатез». В дальнейшем заболевание протекало с частыми обострениями (2–3 раза в год) и непродолжительными ремиссиями. Пациентка отмечала усиление

симптомов заболевания во время цветения трав. В области шеи и средней трети груди — очаги разноцветного лишая. Состояла на учете у аллерголога и дерматолога по месту жительства. Неоднократно проходила стационарное лечение в областном КВД и других стационарах города. В возрасте 24 лет, после рождения ребенка, исчезли клинические проявления заболевания, однако через 6 месяцев высыпания появились вновь.

В 1993 году впервые отметила эпизод затруднения дыхания. Была госпитализирована на 2 отделение микологической клиники, где был выставлен диагноз «бронхиальная астма смешанного генеза, аллергическая (бытовая, пищевая, пыльцевая сенсibilизация), неаллергическая (инфекционно-зависимая), средней степени тяжести». Проводили лечение: беклоджет 280 мкг х 2 раза в сутки в течение 2 недель, затем — по 1 вдоху в день под контролем пульмонолога; энап 2,5 мг по 1 таб. в день под контролем АД; Sol. mafusoli 250 ml + lasici 2 ml внутривенно №2; Tab. ranangini 1 таб. х 3 п/сут., Sol. suprastini 2 ml внутримышечно на ночь, Sol. natrii thiosulfatis 10 мл — 30%, внутривенно №10; Sol. NaCl 0,9% — 200 мл; Sol. calcii gluconatis 10% — 10 мл; Sol. suprastini 2%- 2 мл; lasici 4,0 мл; praednisoloni 30 mg; ranangini 10,0 внутривенно №4; Sol. calcii gluconatis 10% — 10 мл; крем Унны с добавкой дермозолон; примочки с 1% борной кислотой.

С 1993 года пациентка находится под наблюдением в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Последнее обострение в течение кожного заболевания связывает с нарушением в диете.

При поступлении в микологическую клинику НИИ ММ общее состояние пациентки было удовлетворительным. Температура тела — 36,8 °С; телосложение правильное, питание удовлетворительное. АД — 140/80 мм рт. ст., пульс 67 уд. в мин, нормального наполнения и напряжения, симметричный на обеих руках. Частота дыхания — 17 движений в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 1,3 см ниже края реберной дуги, край ровный, безболезненный. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Дерматологический статус. Процесс поражения кожи носит распространенный характер, с локализацией в области кожи лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы. В очагах поражения на фоне сухой кожи, обычной температуры, наблюдали линейные эскориации, везикулы, папулы, красного цвета, Ø 1–2 мм, сливающиеся. На области шеи и груди — очаги разноцветного лишая. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены.

Результаты клинического обследования:

Клинический анализ крови от 01.11.05 г.: Нб — 154 г/л, эр.- 5,6-1012/л, цв. пок. — 0,94, л.- 6,8-109/л, с.- 60%, э.- 1%, лимф. — 35%, мон.- 4%, СОЭ- 18 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 01.11.05 г.: сахар — 4,8 ммоль/л, билирубин — 12,9 ммоль/л, АЛТ — 17 МЕ/л, АСТ- 5 МЕ/л.

Общий анализ мочи от 01.11.05 г.: уд. вес -1020, реакция

— 6,0, белок — отр., сахар — отр., эпителий плоский — ед. в п/зр, эр. — нет, бактерии — нет.

Общий IgE — 800 ЕД/мл (норма 25–100).

В соскобе с шеи и груди обнаружены элементы гриба *M. furfur*.

УЗИ органов брюшной полости от 07.11.05: печень не увеличена, стенки желчного пузыря не уплотнены, конкрементов нет, селезенка не увеличена, ее акустическая плотность не повышена. Заключение: врожденная деформация желчного пузыря, перегиб в шейке. Хронический холецистит.

На основании данных анамнеза, клинических проявлений, проведенного обследования, сформулирован диагноз:

основной: атопический дерматит, хроническое рецидивирующее течение, фаза обострения.

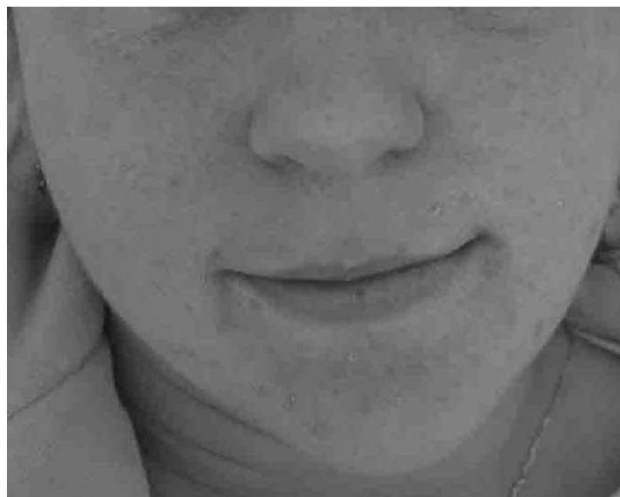
сопутствующий: разноцветный лишай, бронхиальная астма смешанного генеза, аллергическая (бытовая, пищевая, пыльцевая сенсibilизация), неаллергическая (инфекционно-зависимая), средней степени тяжести, в фазе неполной ремиссии; аллергический ринит; острый риносинусит; гипертоническая болезнь II стадии; нарушение менструального цикла, преимущественно недостаточность второй фазы, гиперальгоменорея, вторичное бесплодие; хронический холецистит, фаза ремиссии; хронический гастродуоденит в фазе ремиссии; дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу.

Пациентка получала лечение: флуконазол 300 мг однократно 1 раз в неделю, 2 раза; ксизал (левоцетиризин) по 1 таб. в течение 15 дней; наружно — крем Унны с димедолом.

На фоне проводимой терапии больная отмечала выраженную положительную динамику в течении кожного процесса в виде отсутствия новых элементов кожной сыпи, разрешения старых, снижения гиперемии в очагах поражения, отсутствия зуда и мокнутия. Интересно заметить, что наибольший клинический эффект из всех имеющихся антигистаминных препаратов отмечали от приема левоцетиризина (Ксизала). Сродство к H1-гистаминовым рецепторам у препарата в 2 раза выше, чем у цетиризина. Выписана под наблюдение дерматолога по месту жительства.



А



Б



Б



Г

На рис. А и Б больная при поступлении в клинику. На рис. В и Г после 5 дней проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gillard M., Christophe B., Wels B., et al. Second generation H1 antagonists: potency versus selectivity // 31st Annual Meeting Of The European Histamine Research Society. — 2002. — Eger, Hungary.

Поступила в редакцию журнала 15.06.2008

Рецензент: Н.В. Шабашова

