

УДК: 616.514-056.3-085.218.2

О.О. СОРОКОПУД, к. мед. н., доцент; О.М. РАДЧЕНКО, д. мед. н., професор

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Досвід застосування антигістамінних препаратів у лікуванні медикаментозної алергії

Резюме

Проведено дослідження ефективності використання фенкаролу та левоцетиризину гідрохлориду у хворих з медикаментозною алергією. Вивчено клінічні прояви, адаптаційні реакції, показники імуноглобулінів крові у хворих. Показано, що фенкарол є ефективним медикаментом для лікування медикаментозної алергії.

Ключові слова: медикаментозна алергія, фенкарол, левоцетиризин, адаптаційні реакції, імуноглобуліни

Актуальність проблеми медикаментозної алергії в сучасній медицині визначають непрогнозованість її виникнення та перебігу, а також широке та неконтрольоване застосування препаратів. В інструкції до кожного медикаменту в Україні у розділі можливих побічних реакцій поряд із прогнозованими ефектами, зумовленими фармакодинамікою лікарського засобу, перевищенням дозування, невірним застосуванням та можливими реакціями у певних груп пацієнтів, завжди є інформація про ймовірність алергічної реакції. Частота виникнення алергічних реакцій за деякими даними сягає 25% серед усіх побічних реакцій на ліки [9]. Однак, незважаючи на численні спроби дослідити та пояснити механізми розвитку медикаментозної алергії [8], особливості її клінічного перебігу [6, 10] та різні методи діагностики [1], якими дослідники намагаються довести чи спростувати виникнення реакції на той чи інший медикамент, проблема оптимізації лікування медикаментозної алергії залишається і надалі актуальною.

Основу лікування алергічних процесів, у тому числі медикаментозного походження, становлять антигістамінні засоби. Хоча на даний час існує достатня кількість антигістамінних препаратів, особливе місце серед них займають похідні хінуклідинів [2], фактично самостійний клас антигістамінних препаратів, представником яких є хіфенадин (торгова назва фенкарол, «Олайнфарм», Латвія). За літературними даними Фенкарол забезпечує терапевтичну ефективність навіть у випадках алергії, резистентної до лікування іншими антигістамінними препаратами. Така ефективність препарату зумовлена унікальним комбінованим антигістамінним механізмом дії хінуклідинів – блокада гістамінових рецепторів H1, серотонінових рецепторів 5HT1 та активація розщеплення внутрішньоклітинного гістаміну [2].

Метою дослідження було порівняти ефективність застосування двох антигістамінних препаратів – фенкаролу та левоце-

тиризину гідрохлориду – у лікуванні проявів медикаментозної алергії.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано ефективність застосування фенкаролу (група А) та левоцетиризину гідрохлориду (група В) у 60 хворих на медикаментозну алергію (МА) віком $47,3 \pm 2,3$ року, 14 чоловіків та 46 жінок. Діагноз МА встановлювали на основі даних анамнезу (поява клінічних проявів після прийому медикаментів), фізикального обстеження, підтверджували реакцією специфічної преципітації за Уап'є у частини пацієнтів, усім хворим були проведені скарифікаційні тести з підозрюваним препаратом через 2 тижні після завершення лікування та зникнення клінічних симптомів. Рівень триптази як маркер анафілаксії не визначали, оскільки пацієнти були госпіталізовані на 2–5-й день від моменту виникнення реакції. Усіх хворим було визначено рівні імуноглобулінів (Ig) E, M, G та A методом імуноферментного аналізу реагентами «Вектор Бест» на аналізаторі STAT FAX 303 plus (Awareness Technology Inc, США) на момент госпіталізації, а також визначено стан процесів адаптації за типом адаптаційної реакції (АР) та індексом адаптації (співвідношення між рівнями лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів): стрес – до 0,3; орієнтування – 0,31–0,50; спокійна активація – 0,51–0,70; підвищена активація – 0,71–0,90; переактивація – 0,91 і вище, неповноцінна адаптація – лейкопенія $<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ [3, 7]. Адаптаційні реакції поділяли за їх характером на дві групи: дистрес та еустрес. До сприятливих реакцій еустресу відносили спокійну та підвищену активацію, до несприятливих дистрес-реакцій – стрес, переактивацію та неповноцінну адаптацію. Також було вираховано індекс алергізації як співвідношення суми еозинофілів та лімфоцитів крові до суми нейтрофілів та моноцитів.

Лікування у групі А включало призначення фенкаролу у дозі 25 мг тричі на добу при нетяжкому перебігу МА або 50 мг тричі на добу при тяжкому перебігу в перші дні, а після зменшення клінічних проявів – 25 мг тричі на добу. В групі В пацієнти отримували 5 мг левоцетиризину гідрохлориду 1 раз на добу.

Статистичну обробку проводили після створення бази даних в редакторі Microsoft Excel, користуючись методами варіаційної статистики за допомогою пакета «Statisticafor Windows 6.0» (Statsoft, США). Кожну вибірку перевіряли на нормальність розподілу за Гаусом. Для визначення істотності середніх величин при нормальному розподілі застосовували коефіцієнт Стьюдента (t-критерій).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що найчастішими причинами виникнення медикаментозної алергії були нестероїдні протизапальні препарати – у 35±6,2% випадків, антибактеріальні препарати, найчастіше пеніцилінового ряду, – 31,7±6,1%, антигіпертензивні засоби – 6,7±3,2%, а також противірусні, протиіпеліптичні та вітамінні препарати. У 71,7±5,9% обстежених хворих були прояви алергії в анамнезі, а у 51,7±6,5% – прояви побічних реакцій на медикаменти. Основна частка хворих (83,3±11,7%) була госпіталізована на 2–5-ту добу від моменту появи клінічних проявів. Найчастішими проявами медикаментозної алергії були різноманітні шкірні висипання у 96,7±2,3% хворих (переважно еритематозні, уртикарні та папульозні) та/або набряк Квінке – 61,7±6,3%. Рідше спостерігалися системні прояви у вигляді артралгій (5±2,8%), гарячки (8,3±2,8%), бронхоспазму (6,7±3,2%). Серед обстежених хворих переважали жінки. Порівнювані групи за віком і статтю були практично однаковими, за частотою виникнення алергічних проявів в анамнезі дещо переважала група А (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на медикаментозну алергію

Показник	Група А (n=30)	Група В (n=30)
Вік, роки	45,4±3,4	49,2±3,2
Стать, % (n)		
• чоловіки	23,3±7,9 (7)	23,3±7,9 (7)
• жінки	76,7±7,9 (23)	76,7±7,9 (23)
Частота виникнення проявів алергії в анамнезі	83,3±6,9	60±9,1
Частота виникнення побічних реакцій на ліки в анамнезі	66,7±8,8*	36,7±8,9*
Термін госпіталізації від моменту виникнення проявів, доба	3,8±0,6	4,1±0,8
Клінічне покращення, доба	2,1±0,1*	3,1±0,1*

Примітка: розбіжність істотна (p<0,05): * – між групами.

Встановлено, що застосування фенкаролу зумовлювало виражений клінічний ефект. Хоча тривалість госпіталізації пацієнтів обох груп була практично однаковою, клінічне покращення у вигляді зменшення свербіжності, інтенсивності гіперемії висипки, розміру набряку було значно швидшим у групі А – у хворих, які отримували для лікування фенкарол (рис. 1). Напевно, це можна пояснити унікальністю механізму дії фенкаролу (похідного хінуклі-

дилкарбінолу), оскільки фенкарол не тільки блокує Н1-рецептори, але і активує діаміноксидазу (гістаміназу) – фермент, що інактивує гістамін, внаслідок чого зменшується вміст гістаміну в тканинах. Вважаємо, це і забезпечує додаткову антиалергічну активність фенкаролу та пояснює швидке клінічне покращення у хворих, які отримували фенкарол.

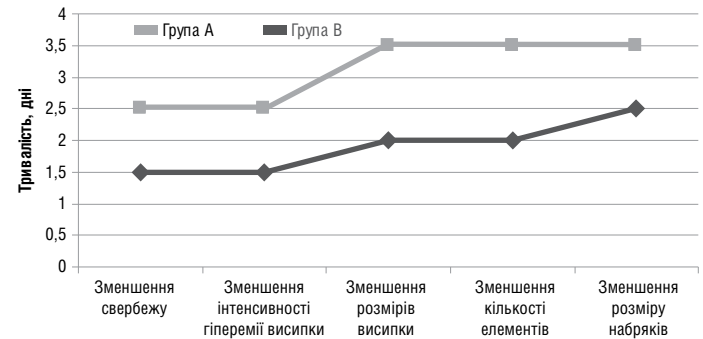


Рис. 1. Динаміка клінічних проявів медикаментозної алергії у хворих групи А і групи В під час лікування

На фотографіях (рис. 2, 3) представлена динаміка висипки хворих на медикаментозну алергію, які отримували фенкарол.

За впливом на біохімічні параметри не було встановлено різниці між фенкаролом та левоцетиризином. Усі досліджувані біохімічні параметри сироватки хворих, окрім рівня серомукоїдів, на момент госпіталізації та виписки (табл. 2) були в межах норми і практично не відрізнялися в досліджуваних групах. Вміст серомукоїдів сироватки був підвищений у всіх обстежених. Після проведеного лікування досліджувані параметри практично не змінилися.

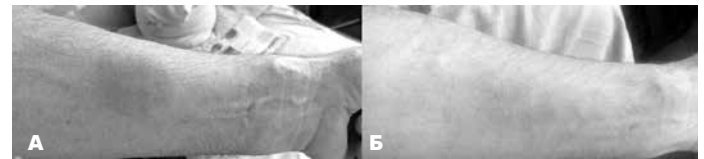


Рис. 2. Місце проведення проби на амоксицилін: А – третя доба після проведення проби, перша доба госпіталізації хворого; Б – той самий пацієнт на 2-гу добу після госпіталізації



Рис. 3. Пацієнт з медикаментозною алергією на німесулід: А – друга доба після виникнення клінічних проявів, перша доба госпіталізації хворого; Б – той самий пацієнт на 2-гу добу після госпіталізації

На сьогоднішній день дискусійними залишаються питання про відмінність алергічних та псевдоалергічних реакцій на медикаменти та особливості їх лікування. При IgE-залежному варіанті реакції на медикамент вважають алергічною (I тип за Gell та Coombs), в інших випадках – псевдоалергічною. Оскільки визначення специфічних IgE до медикаментів наразі є недоступним в Україні, автори визначали рівень загальних Ig, у тому числі IgE, усім хворим при госпіталізації та на момент виписки зі стаціонару (табл. 3).

Встановлено, що серед обстежених пацієнтів низький рівень IgE (менше 25 МО/мл), при якому алергія є малоімовірною, виявлено не було. Показники IgE в межах 25–100 МО/мл, які вважають сумнівними, але імовірними факторами, що підтверджують алергічний генез проявів, виявлено у 35±6,2% хворих, тоді як високий вміст IgE (101 МО/мл і вище) – у 65±6,2% пацієнтів.

Крім того, автори дослідили рівні IgM та IgG, які зростають при II і III типах алергічних реакцій, та вміст IgA і виявили певні особливості. Значення IgM та IgG на момент госпіталізації у пацієнтів обох груп були вище норми та майже не відрізнялися між групами. У 2/3 обстежених пацієнтів був підвищений рівень IgA.

Після проведеного лікування рівні імуноглобулінів IgM та IgG мало змінилися, тоді як вміст IgE суттєво знизився – менше 25 МО/мл, що спостерігалось частіше у хворих, які приймали фенкарол, – у 1/3 хворих з групи А та у 1/5 хворих групи В.

Таблиця 2. Біохімічні параметри сироватки хворих на медикаментозну алергію на момент госпіталізації (1) та виписки (2)

Біохімічні параметри		Група А (n=30)	Група В (n=30)
Загальний білірубін, мкмоль/л	1	9,3±0,5	10,7±0,8
	2	9,3±0,5	8,7±0,8
Загальний білок, г/л	1	77,4±1,0	76,9±0,8
	2	81,1±4,3	77,3±1,3
Сечовина, ммоль/л	1	5,7±0,2	5,9±0,3
	2	6,4±0,6	5,9±0,6
Креатинін, мкмоль/л	1	71,8±1,1	73,9±1,9
	2	77,5±4,7	77,1±4,5
Тимолова проба, од.	1	2,9±0,5	2,81±0,4
	2	3,90±1,1	3,22±0,73
Діастаза, од.	1	29,9±1,9	26,89±1,7
	2	31,5±2,7	28,67±5,4
Холестерин, ммоль/л	1	4,6±0,2	4,9±0,3
	2	4,4±0,2	4,9±0,5
β-Ліпопротеїди, од.	1	44,9±2,1	50,2±2,9
	2	42,8±2,4	50,3±7,3
Аланінамінотрансфераза, мккат	1	0,09±0,01	0,14±0,02
	2	0,11±0,02	0,11±0,03
Аспартатамінотрансфераза, мккат	1	0,09±0,02	0,07±0,01
	2	0,06±0,01	0,12±0,07
Глюкоза, ммоль/л	1	5,0±0,3	4,8±0,2
	2	4,9±0,4	4,8±0,6
Серомукоїди, од.	1	0,500±0,03	0,470±0,05
	2	0,460±0,03	0,600±0,11

На вплив алергену, як і на будь-який чужорідний фактор, організм реагує шляхом формування певних адаптаційних реакцій (АР), які створюють фон перебігу хвороб та впливають на ефективність лікування [6, 7]. У даному спостереженні на момент госпіталізації у хворих обох груп домінувала реакція орієнтування (група А – 50±7%, група В – 43±9%; $p>0,05$), рідше спостерігалася спокійна активація (група А – 20±7%, група В – 23±8%; $p>0,05$), стрес-реакція (група А – 17±7%, група В – 27±8%; $p>0,05$), реакція підвищеної активації (група А – 10±6%, група В – 7±5%; $p>0,05$). Неповноцінна адаптація у учасників даного дослідження не діагностувалася. Таким чином, у стані еустресу було 30±9% пацієнтів групи А і така сама кількість пацієнтів групи В (рис. 4).

Після проведеного лікування у групі А частота еустресу зросла вдвічі (спокійна активація в цій групі становила 45±9%, а підвищена – 17±7%), тоді як у групі В частота сприятливих АР практично не змінилася (спокійна активація – 27±8%, підвищена активація – 7±5%). Частота дистресу після лікування зменшилася до 3% у хворих групи В і не виявлялася зовсім у групі А (рис. 5).

Різниця між групами була встановлена і за індексом алергізації. На початку дослідження цей показник був незначно підвищеним у пацієнтів групи А (1,17±0,05) та групи В (1,06±0,08). Після

Таблиця 3. Показники рівнів імуноглобулінів сироватки хворих на медикаментозну алергію на момент госпіталізації (1) та виписки (2)

Показник		Група А (n=30)	Група В (n=30)
IgE, МО/мл	1	328,5±67,9	253,0±55,4
	2	216,5±48,2	164,4±35,1
Частота IgE <25 МО/мл, %	1	0**	0***
	2	33,3±8,8**	20,0±7,4***
Частота IgE 25–100 МО/мл, %	1	30,0±8,5**	40,0±9,1
	2	3,3±3,3*, **	36,7±8,9*
Частота IgE >100 МО/мл, %	1	70,0±8,5	60,0±9,1
	2	63,4±8,9	43,3±9,2
IgM 0,5–2,0 мг/мл	1	3,2±0,1	3,1±0,1
	2	3,2±0,7	4,0±0,9
IgG, мг/мл	1	41,9±2,2	37,1±2,5
	2	35,6±2,2	38,4±2,3
Частота IgG 5,3–16,5 мг/мл, %	1	0,0	0,0
	2	3,3±3,3	3,3±3,3
Частота IgG >16,5 мг/мл, %	1	100,0	100,0
	2	96,7±3,3	96,7±3,3
IgA, мг/мл	1	4,5±0,23	4,1±0,33
	2	3,9±0,3	4,2±0,3
Частота IgA <0,8 мг/мл, %	1	0	0
	2	3,3±3,3	3,3±3,3
Частота IgA 0,8–4,0 мг/мл, %	1	33,3±8,8	33,3±8,8
	2	53,3±9,3	40,0±9,1
Частота IgA >4,0 мг/мл, %	1	66,7±8,8	66,7±8,8
	2	43,3±9,2	56,7±9,2

Примітки: розбіжність істотна ($p<0,05$): * – між групами, ** – до і після лікування у групі хворих з фенкаролом, *** – до і після лікування у групі хворих, що приймали левоцетиризину гідрохлорид.

проведеного лікування він дещо зменшився в обох групах (група А – $1,09 \pm 0,05$, група В – $1,00 \pm 0,12$).

Досить цікаво, що просторова залежність між наявністю епізодів медикаментозної алергії в анамнезі, індексом алергізації та рівнем IgE до і після лікування залежала від застосованого антигістамінного засобу (рис. 6, 7) і змінювала свою форму після лікування у хворих групи А, які отримували фенкарол, що, можливо, має значення для прогнозування епізодів алергії у цих пацієнтів. Однак в обох групах рівень імуноглобуліну Е щільно корелював з індексом алергізації та обтяженим анамнезом з приводу МА.

Слід зазначити, що в обстежених пацієнтів автори моніторували можливі побічні ефекти обох препаратів, описані у Державному формулярі лікарських засобів [4] для фенкаролу та в Компендіумі [5] для левоцетиризину гідрохлориду. Слід зазначити, що в обох досліджуваних групах вони не спостерігалися.

Висновки

1. Фенкарол є ефективним засобом лікування гострих проявів медикаментозної алергії, що проявлялося більш раннім зменшенням вираженості клінічних проявів ($2,1 \pm 0,1$ доба), ніж за умов застосування левоцетиризину гідрохлориду ($3,1 \pm 0,1$ доба).
2. І фенкарол, і левоцетирин не впливали на скринінгові біохімічні параметри і добре переносилися пацієнтами. Фенкарол безпечний для застосування навіть у дозі 50 мг тричі на добу, оскільки це не викликало жодних описаних сторонніх ефектів препарату.
3. У хворих на МА за умов застосування фенкаролу більш суттєво зменшувався рівень загального імуноглобуліну Е (на $112,5$ МО/мл у групі А порівняно із 89 МО/мл у групі В) та збільшувалася частота сприятливих реакцій еустресу (вдвічі у групі А та не змінилася у групі В).

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Бабаджан В.Д. Лабораторна діагностика медикаментозної алергії. Частина 1. Методики визначення специфічних імуноглобулінів до ліків, медіаторів і цитокінів / Л.В. Кузнецова, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна // Астма та алергія. – 2013. – №3. – С. 21–27.
2. Белан Э.Б., Гутов М.В. Антигистаминные производные хиноклидинов // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – №5. – С. 76–83.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М: Имедис, 1998. – 654 с.
4. Державний формуляр лікарських засобів / Аряев М.Л., Бебешко В.Г., Бухтіарова Т.А. та ін. – Вып. 7. – К., 2015. – 1201 с. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/111-golovna/723-somij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskikh-zasobiv>.
5. Компендіум 2015 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/inn/76/93202/levocetirizinum>.
6. Матвеева О.В. До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд) / Матвеева О.В., Вікторов О.П., Бліхар В.Е., Пухлик Б.М. та ін. // Укр. мед. часопис. – 2011. – №2 (82). – С. 78–84.
7. Радченко О.М. Кореляційні зв'язки між морфологічними показниками імунокомпетентних органів, надниркових залоз і клітинами периферичної крові при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті / О.М. Радченко // Физиологический журнал. – 2000. – №3. – С. 22–25.
8. Радченко О.М. Взаємодія організму та ліків: системна протидія // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – №3 (12). – С. 14–17.
9. Свицицкий А.С. Лекарственная аллергия: причины, диагностика, лечение / А.С. Свицицкий, А.Э. Макаревич // Ліки України. – 2009. – №8 (134). – С. 46–56.
10. Demoly P. International Consensus on drug allergy / Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., Castells M. et al. // Allergy. – 2014. – Vol. 69 (4). – P. 420–437.

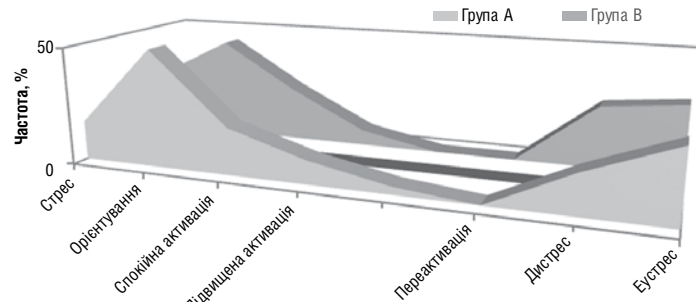


Рис. 4. Частота різних типів адаптаційних реакцій у хворих на медикаментозну алергію групи А та групи В до лікування

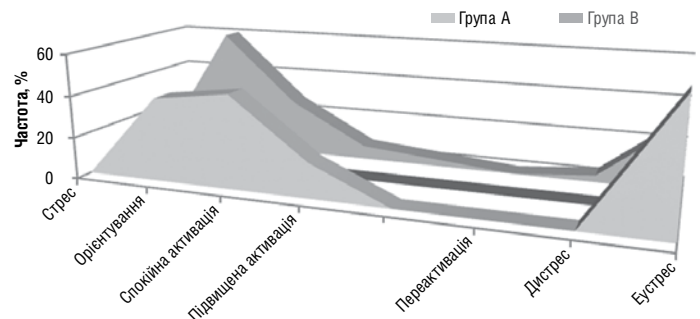


Рис. 5. Частота різних типів адаптаційних реакцій у хворих на медикаментозну алергію групи А та групи В після лікування

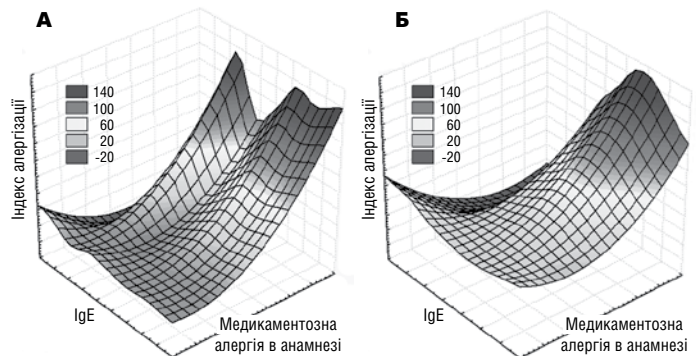


Рис. 6. Багатофакторний регресійний аналіз зв'язків наявності епізодів медикаментозної алергії в анамнезі з індексом алергізації та рівнем IgE до (А) і після (Б) лікування у хворих на медикаментозну алергію групи А

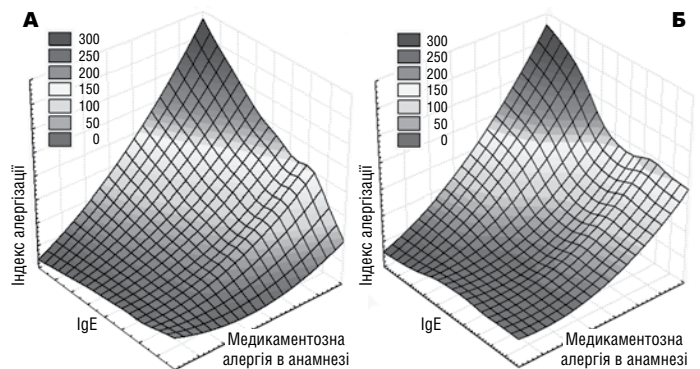


Рис. 7. Багатофакторний регресійний аналіз зв'язків наявності епізодів медикаментозної алергії в анамнезі з індексом алергізації та рівнем IgE до (А) і після (Б) лікування у хворих на медикаментозну алергію групи В

Резюме

Опыт применения антигистаминных препаратов в лечении медикаментозной аллергии

Е.А. Сорокопуд, Е.М. Радченко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Проведено исследование эффективности использования фенкарола и левоцетиризина гидрохлорида у больных с медикаментозной аллергией. Изучены клинические проявления, тип адаптационной реакции, показатели иммуноглобулинов крови у 60 больных. Показано, что фенкарол является эффективным медикаментом для лечения лекарственной аллергии.

Ключевые слова: медикаментозная аллергия, фенкарол, левоцетиризин, адаптационные реакции, иммуноглобулины

Summary

Experience of using antihistamines in drug allergy treatment

O.O. Sorokopud, O.M. Radchenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The purpose of our research was to investigate efficiency of Fenkarol and Levocetirizine dyhydrochloride in patients with drug allergy. Clinical course, types of adaptational reactions and immunoglobulin levels were investigated in 60 patients with drug allergy. It was proved that Fenkarol is an effective medicine for drug allergy treatment.

Key words: drug allergy, Fenkarol, Levocetirizine, adaptation reactions, immunoglobulin levels