

# Гепатобилиарлық жүйенің зақымдану мүмкіндігін ескере отырып, тағамдық және дәрілік этиологиядағы аллергодерматоздарды емдеуге арналған қазіргі заманғы гистаминге қарсы препараттарды таңдау

*Нурпеисов Т.Т., Абдушукурова Г.З., Газалиева М.А, Нурпеисов Т., Акпеисова Р.Б., Шагиева А.М. КЖИА ҒЗИ Республикалық Аллергологиялық Орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы*

## **Аннотация**

Негізгі аллергиялық аурулардың таралуы жалпы халықтың 6%-дан 16%-ға дейін ауытқиды. Екінші және үшінші буынның тыныштандырғыш емес гистаминге қарсы препараттары өзінің қауіпсіздігі мен тиімділігін дәлелдеді және барлық халықаралық ұсыныстарға енді. Дегенмен, оңтайлы дәрілік препаратты таңдау мәселесі әрқашан ашық қалады.

Препараттардың осы тобын тағайындау кезінде бірқатар белсенді және белсенді емес метаболиттерді босататын гепатоциттердегі олардың биотрансформациясы мәселесі ерекше орын алады, олардың әрқайсысының шығарылу жолдары мен жылдамдығы бойынша өз ерекшеліктері бар. Әсіресе, бұл жиі аллергиялық аурулармен бірге жүретін бауыр мен өт шығару жолдарының патологиясы кезінде маңызды. Бұл жұмыста біз аллергиялық есекжем пайда болатын тағамдық аллергияның типтік симптомдарын емдеуде үшінші буын деп аталатын отандық препарат – дезлоратадиннің (дезлора) тиімділігі мен қауіпсіздігін ашық рандомизацияланған обсервациялық зерттеудің нәтижелерін жария еттік.

**Түйін сөздер:** Аллергия; Аллергиялық есекжем; Дезлоратадин.

Әлемдегі аллергиялық аурулардың таралуы үздіксіз өсуде [1]. 2007 жылы Әлемдік Аллергия Ұйымы жүргізген зерттеу аллергиялық риниттің таралуы жобаға тартылған 37 елдің басым бөлігінде 16% - дан асқанын және Украинада 40% - ға жеткенін көрсетті. Зерттелген 35 ел үшін бронх демікпесінің кездесу жиілігі 6% - дан 15%-ға дейін ауытқиды, бұл 30 елде зерттелген атопиялық дерматиттің таралуына сәйкес келеді [2].

Аллергия симптомдары-мұрынның бітелуі; мұрынның қышуы; ринорея; көздің қызуы және қызаруы, жас ағуы; терідегі қышу және бөртпелер – өте қатты болуы мүмкін және жиі ұйқының бұзылуы, жұмыс істеу қабілетінің төмендеуі мен білім алудың төмендеуі, өмір сүру сапасын айтарлықтай төмендетуі мүмкін [3-7]. Аллергиялық қабыну жауабы гистамин негізгі рөл атқаратын жасушалық реакциялардың каскадынан тұрады. Гистаминнің қабыну және иммуномодуляторлық әсерлерінің көпшілігі H1-рецепторлар арқылы анықталады [8,9]. Осылайша, H1-рецепторлардың антагонистері көбінесе аллергиялық қабынуды қамтитын жағдайларда бірінші қатардағы препараттар болып табылады [10,11,12,13].

Лоратадин және цетиризин сияқты ішу арқылы қабылдауға арналған екінші буын гистаминге қарсы препараттары бауырдағы биотрансформация үдерістерінен кейін белсенді метаболиттер қатарына айналатын про-дәрі-дәрмектер болып табылады. Бірқатар жағдайларда бұл оларды қауіпсіз және тиімді қолдану үшін кедергі болуы мүмкін, әсіресе гепатобилиарлық жүйенің қосарлас зақымдануы бар тағамдық аллергия кезінде.

Соңғы жылдары лоратадин мен цетиризиннің ең белсенді метаболиттері болып табылатын 3-ші буын препараттары көп таралған. Бұл топқа дезлоратадин және левоцетиризин жатады, олар аллергиялық риниттің бірқатар (ринорея, түшу/қышу) симптомдарын, көз симптомдарын (жас ағу, қышу және қызару), сондай-ақ аллергиялық есекжемнің (бөртпе, қышу) көріністерін шамалы ұйықтататын әсермен немесе осындай әсерсіз тиімді тежеуге қабілетті [12]. Бұдан басқа, бұл препараттар шырлы жасушалары мен базофилдермен бөлінетін басқа да медиаторлардың белсенділігін тежей алады, осылайша мұрынның бітелуі мен оның шырышты қабығының ісінуін төмендетеді [14].

Қазақстан нарығы соңғы уақытта түрлі өндіруші елдердің көптеген автогенериктері (кешегі брендтер) мен генерикалық препараттарын сатып алды. Соңғы буынның отандық гистаминге

қарсы препараттардың, мысалы, тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы және осы жұмыста сөз болатын Дезлор (дезлоратадин) өндірісін өрістету жеке жетістік деп санауға болады.

Дезлоратадин-Н1-рецепторлардың антиаллергияға қарсы және қабынуға қарсы қасиеттері бар седация әсерінсіз күшті антагонисті болып табылады. Invitro зерттеулері дезлоратадин аллергиялық жауаптың ерте және кеш фазаларына қатысатын химиялық медиаторларды тежейтінін көрсетті [12]. Сонымен қатар, дезлоратадин аллергиялық риниті бар емделушілерде мұрын тыныс алуын жақсартатыны дәлелденді [15]. Дезлоратадиннің цитокиндерді, химокиндерді және адгезиндерді босатудың алдын алудың дәлелденген қабілеті иммундық жауаптың кеш фазасына байланысты оның деконгестант қасиеттерін түсіндіре алады [12,16,17,18,19].

Осы зерттеудің **мақсаты** аллергияның тері симптомдарына қатысты дезлоратадиннің (дезлора) қауіпсіздігі мен тиімділігін бағалау, препараттың жағымсыз әсерлерінің профилін бағалау, нақты жағдайларда дезлоратадинмен емдеуден емделушілердің қанағаттанушылық дәрежесін анықтау болды.

### **Әдістері**

Бұл обсервациялық зерттеу 2013-14 жылдары КжIA ҒЗИ Республикалық Аллергоорталығының дәрігер-аллергологтарының күшімен жүргізілді. Жазбаша хабардар етілген келісім барлық сыналушылардан алынды. Зерттеушілер де, емделушілер де зерттеуге қатысқаны үшін ақы алмаған. Препарат тегін болды. Ерекшелік өлшемшарттары ретінде 6 жасқа дейінгі балалар, жүктілік, емшекпен емізу, немесе басқа да жүйелі гистаминге қарсы препараттарды немесе пероральді кортикостероидтерді қабылдау болды.

Дезлор ҚР-да 2013 жылы тіркелген, қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес ғана тағайындалған.

Барлық емделушілер симптоматиканың айқын көрінуіне және әсерге қол жеткізу жылдамдығына байланысты 10-30 күн ішінде күніне 1 рет 5 мг стандартты дозада дезлор алды. Емделушілер, егер маман оны ақталған деп санаса, мысалы, топикалық кортикостероидтар, энтеросорбенттер, антилейкотриеналық дәрілер, бета-2-агонистер, ілеспе ем ала алады. Қосымша тағайындау қажеттілігі зерттеу нәтижелерінде ескерілді.

Аллергия белгілері дезлоратадинмен емнің алдында және кейін бірден бағаланды. Емделушілер өздерінің тері (қышу, бөртпелер, құрғақтық) симптомдарын айқын көрінудің төрт балдық шкаласы бойынша бағалай отырып санаттады: 0 = симптомдардың болмауы, 1 = елеусіз, 2 = орташа, 3 = ауыр/күшті.

Бастапқы және соңғы нүктелер арасындағы пайыздардың айырмашылығы МакНемар тестін және Уилкоксонның рангтік тестін пайдалана отырып, симптомдардың айқындығының әрбір санатындағы емделушілер үшін талданды. Пайыздар өтіп кеткен мәндерді ескерместен есептелген. Сонымен қатар, дезлоратадин емінің жалпы тиімділігін зерттеу аяқталғаннан кейін емделушілер өте жақсы, жақсы, қанағаттанарлық немесе барабар емес деп бағалады. Кейін дезлоратадинді тағайындаған мамандар және оны қабылдаған емделушілер дезлоратадиннің "алдыңғы терапияға қарағанда жақсы" болғанын көрсетті.

Дезлоратадинмен емнің көтерілуін зерттеушілер мен емделушілер зерттеу аяқталғаннан кейін оның әсерлілігін бағалайтын төрт сипаттаманы пайдалана отырып бағалады. Емделушілер ауыздағы құрғақтықты, ұйқышылдық, бас ауруы немесе диспепсия құбылысын қоса алғанда, барлық мүмкін болатын жағымсыз әсерлерді көрсетуі тиіс болатын. Сонымен қатар, сыналушылар дезлоратадинмен емдеу басталғаннан кейін бар патологиялардың барлық жаңадан пайда болған аурулары мен асқынуларын сипаттады.

### **Нәтижелері**

Бұл обсервациялық ашық зерттеуге басқа да ілеспе аллергияпатологиялары бар немесе аллергияпатологияларсыз аллергиялық есекжемі бар 41 адам қатысты. Терапиядан толық әсер болмаған жағдайда емделушілерге топикалық стероидтар тағайындалған.

Емделушілердің жасы 7-ден 86 жасқа дейін ауытқыған, орташа жасы 37,1+6,1 жасты құрады, 85,4% - ы әйелдерге тиесілі.

Барлық емделушілерде дезлор қолданудан оң нәтиже байқалғанын айта кету жөн, бұл ретте сынаушылардың 78,0%-ы әсерді "толық", ал 22,0%-ы "қалыпты" деп таныды. Курстың орташа ұзақтығы 11,7+1,2 күнді құрады.

Дезлоратадинді препараттардың басқа топтарын қабылдаумен біріктірген емделушілердің үлесі 78,0 құрады (глюкокортикоидтерді қоса алғанда – 50% - дан кем) (кесте. 1).

1-кесте. Ілеспе емдеу

Препарат	Емделушілер, жалпы санынан % (n)
Кез келген басқа құралдар, оның ішінде:	78,0 (32)
Антибиотиктер	0 (0)
Топикалық гистаминге қарсы препараттар	12,2 (5)
Бета-симпатомиметиктер	19,5 (8)

Глюкокортикостероидтар	43,9 (18)
Тері кремдері/жақпа майлары	39,0 (16)
Бронхиалды	14,6 (6)
Аралас	12,2 (5)
Интраназальды спрей	34,1 (14)
Жүйелі инфузиялық қысқа курспен	4,9 (2)
Жүйелік ауызша	0 (0)
Гипосенсибилизациялайтын	17,1 (7)
Лейкотриен тежегіштері	29,9 (9)
Жергілікті вазоконстрикторлар	19,5 (8)
Энтеросорбенттер	73,2 (30)
Басқалар	46,3 (19)

Емделушілердің 43,9%-ына толық әсерге жету үшін 5-14 күн ішінде қысқа курстармен топикалық глюкокортикостероидтерді қолдануға тура келгенін айта кету керек.

Емделушілердің көбі бұған дейін басқа өндіруші фирмалардың препараттарын қабылдады. Этикалық пайымдаулардан әр түрлі фирмалардың препараттарының салыстырмалы тиімділігі мәселелері осы жарияланымның шеңберінен тыс шығарылды.

Жоқ немесе шамалы айқын көрінген тері белгілері бар емделушілердің үлесі зерттеу басындағы 73,2%-дан бөртпеге қатысты дезлорамен емдеуден кейін 95,1%-ға дейін; терінің құрғақтығына қатысты 82,9%-дан 92,7%-ға дейін; тері қышуына қатысты 61,0%-дан 87,8%-ға дейін ұлғайды (сурет.1). Орташа немесе қатты білінетін симптомдары бар емделушілердің үлесі зерттеу басында 26,8%-дан бөртпеге қатысты соңында 4,9%-ға дейін; терінің құрғақтығына қатысты 17,1%-дан 7,3%-ға дейін; тері қышуына қатысты 39,0%-дан 12,2%-ға дейін азайды.

#### **Емделушілерді бағалау**

Дезлордың әсерлілігі ем аяқталғаннан кейін емделушілердің 82,9%-ымен керемет немесе жақсы деп есептелді (сурет. 2). Сонымен қатар, респонденттердің шамамен 73%-ы осы препараттың төзімділігін осы екі сипаттамамен бағалады. Емделушілердің 83 %-ы дерлік дезлормен емдеуді алдыңғы аллергияға қарсы терапиядан асып түсетінін сипаттап, болашақта осындай көріністер кезінде дезлормен емдеуді жалғастыруға ниет білдірді.

#### **Қауіпсіздік**

Жағымсыз әсерлері 10 емделушіде (24,4%) белгіленді. Ұйқышылдық 9 емделушіде (22,0%) байқалды, бұл ретте 7-де ұйқышылдық дәрежесі жеңіл және тек 2 (4,88%) емделушіде - орташа болды. Бұл ретте аталған емделушілер бұған дейін аурудың симптомдарына байланысты ұйқының сапасы мен мөлшерінің төмендеуінен зардап шегетінін ескеру қажет, демек, ұйқышылдық қандай да бір шамада препараттың тиімділік көрсеткіші ретінде бағалануы мүмкін. Ұйқышылдық шыңы препаратты қабылдағаннан кейін 2-3 сағаттан кейін байқалды. Емдеу курсы басталғаннан кейін 3-4 күннен кейін барлық емделушілерде ұйқышылдық қарқындылығының төмендеуі байқалды. Бұл ретте емделушілердің көпшілігі керісінше психоэмоционалдық мәртебедегі оң өзгерістерді – ұйқы сапасының жақсаруын, тітіркенгіштіктің төмендеуін, көңіл-күйді жалпы жақсартуды атап өтті! Орташа дәрежедегі айқын ұйқышылдық бар емделушілерде препаратты қабылдауды кешке ауыстыру жүзеге асырылды.

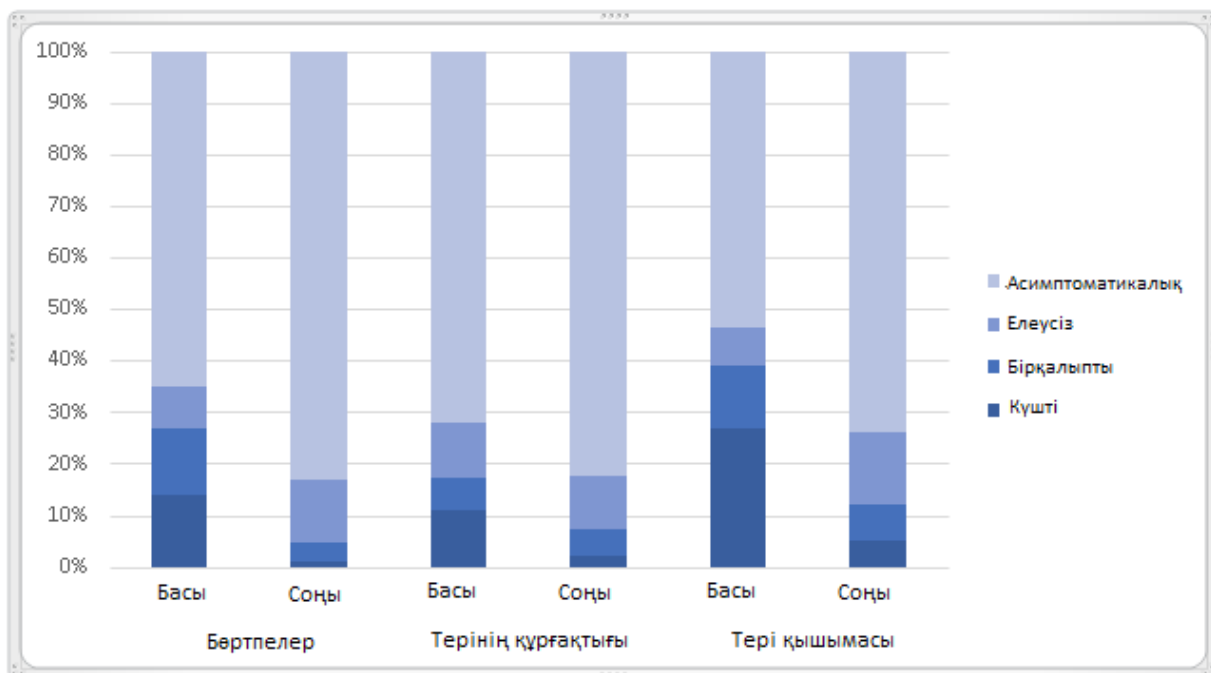
Бір емделушіде ауыздың құрғауы және бас ауруы (2,4%) байқалды. Жүрек ырғағының бұзылуы, ішек диспептикалық және уытты әсерлері анықталған жоқ. Сыналушылардың ешқайсысы жанама әсерлерге байланысты емдеуді тоқтатқан жоқ. Зерттеу тобындағы комплаенс 100 %-ды құрады.

#### **Нәтижелерді талқылау**

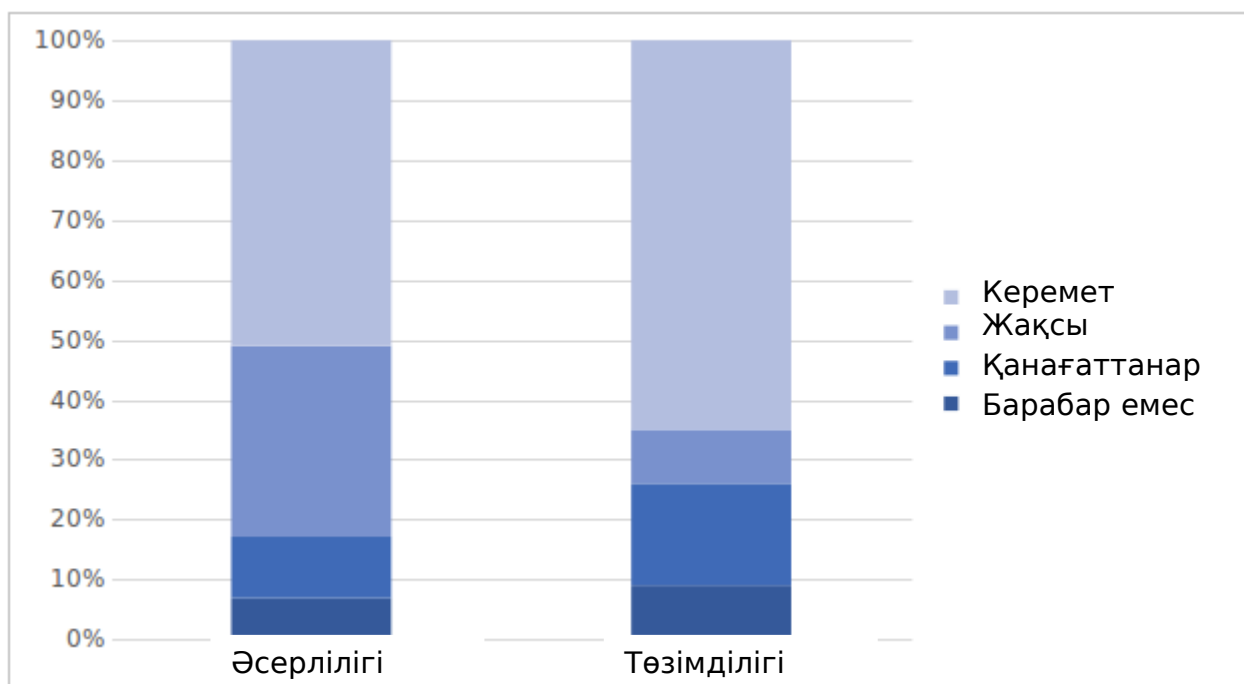
Осылайша, ұсынылған деректерден дезлоратадиннің (Дезлор) отандық аналогы емделушілер үшін жеткілікті қауіпсіздік деңгейіне ие екені көрінеді, жанама әсерлер әлсіз және түзетіледі, бұл жақсы тиімділік профилімен және баға сипаттамаларымен бірге жоғары комплаенске ықпал етеді. Аллергиялық аурулар ішінде анықталған жақсару, дезлоратадин негізгі тері аллергиялық ауруларының типтік белгілерін емдеу үшін тиімді және жақсы көтерілетін құрал екенін дәлелдейтін, өткен зерттеулердің нәтижелерін растайды [21, 22, 23].

Бауырдағы биотрансформацияның болмауы, терапиялық әсердің сақталуы (немесе тіпті күшеюі) кезінде екі мәрте неғұрлым төмен доза, АІЖ тарапынан жағымсыз құбылыстардың іс жүзінде болмауы және аллергология мен гастроэнтерологияда қолданылатын препараттардың басқа топтарымен тамаша үйлесуі дезлоратадинді бауыр мен ас қорыту органдарының зақымдануы болған кезде таңдау препараты ретінде жайғастыруға мүмкіндік береді.

**1-сурет.** Дезлоратадинмен емдеудің 3 аптасынан кейін бөртпелерге (А), терінің құрғауына (Б) және тері қышуына (В) қатысты зерттеудің басы мен соңына тері симптомдарының айқын көріну динамикасы. Айқын көріну асимптоматикалық, шамалы, орташа, күшті деп бағаланды.



**1-сурет.** Дезлоратадинмен емдеудің 3 аптасынан кейін бөртпелерге (А), терінің құрғауына (Б) және тері қышуына (В) қатысты зерттеудің басы мен соңына тері симптомдарының айқын көріну динамикасы. Айқын көріну асимптоматикалық, шамалы, орташа, күшті деп бағаланды.



**2-сурет.** Зерттеу соңында емделушілердің бағалауы бойынша дезлоратадиннің тиімділігі (А) және көтергіштігі (Б). Әсерлілік пен төзімділік өте жақсы, қанағаттанарлық және барабар емес деп бағаланды.

## **Әдебиет:**

- Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402:B2–4.
- Compalati E, Penagos M, Henley M, Canonica GW. Allergy prevalence survey by the World Allergy Organization. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org* 2007;19:82–90.
- Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Uzdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:36–40.
- Uzkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:29–33.
- Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006;154:294–8.
- Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:305–17.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:197–201.
- Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:15–22.
- Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M, Dy M. Trends in histamine research: New functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol* 2002;23:255–63.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(suppl 86):8–160.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–20.
- Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf* 2005;28:1101–18.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone Survey. *JAMA* 2002;287:337–44.
- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the joint task force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478–518.
- Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007;62: 359–66.
- Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE; Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:485–91.
- Scadding GK. Desloratadine in the treatment of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: Preclinical and clinical evidence. *Clin Drug Invest* 2002;22(suppl 2):21–32.
- Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:14–20.
- Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:1077–80.
- Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:37–42.
- Monroe E, Finn A, Patel P, et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:535–41.
- Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40:72–6.