

DOI 10.26886/2523-6938.1(2)2018.6**UDC 616.516.5-097-08-039.32****COMPLEX CHRONOTHERAPY OF ATOPIC DISEASE****L. V. Kuts, MD, PhD, DSc, Associate Professor**

Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy

The subject of the study is the recording of physiological biorhythm of "wakefulness- sleep" with complex therapy of patients with atopic disease. The aim of the work is to compare the results of traditional treatment as well as chronotherapy of patients with atopic disease. Treatment of patients with atopic disease using complex chronotherapy taking into account physiological biorhythm of "wakefulness-sleep", significantly more often provides clinical recovery or significant improvement in the early and distant periods of observation, in comparison with standard method. The biorhythmological approach in the preparation of treatment and clinical examination of patients with atopic disease allows complex effect on the stage and features of the clinical course of the disease (regress of manifestations of changes on the part of the skin and respiratory organs).

Keywords: atopic – dermatitis, rhinitis, bronchitis; biorhythmotherapy.

Л. В. Куц, доктор медицинских наук, доцент. Комплексная хронотерапия atopической болезни / Медицинский институт Сумского государственного университета, Украина, Сумы

Предмет исследования – учет физиологического биоритма «бодрствование-сон» при комплексной терапии больных atopической болезнью. Цель работы – сравнение результатов традиционного лечения, а так же хронотерапии больных atopической болезнью. Лечение больных atopической болезнью с применением комплексной хронотерапии с учетом физиологического биоритма «бодрствование-сон», по сравнению со стандартным

методом, достоверно чаще обеспечивает клиническое выздоровление или значительное улучшение в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Биоритмологический подход при составлении планов лечения и диспансеризации больных atopической болезнью позволяет комплексно воздействовать на стадийность и особенности клинического течения заболевания (регресс проявлений изменений со стороны кожи и органов дыхания).

Ключевые слова: atopические – дерматит, ринит, бронхит; биоритмотерапия.

Введение. Проблема генетически детерминированного процесса (атопии) остается быть одной из наиболее актуальной в медицине в связи с ростом таких нозологических форм как atopические: дерматит, ринит, бронхит с астматическим компонентом во всем мире [1, 2]. Многие аспекты этиопатогенеза этих заболеваний выяснены недостаточно (дискутабельным является даже их название); с учетом того, что у одного и того же пациента могут быть все перечисленные клинические проявления происходящих патофизиологических изменений (с периодическим превалированием отдельных из них) предлагалось их объединить термином «атопическая болезнь». Многочисленные проблемы возникают и при лечении atopических заболеваний в связи с недостаточной эффективностью стандартной терапии [3-6].

Одним из подходов, который комплексно обеспечивает решение задач диагностики, лечения и профилактики atopических заболеваний, может стать учет физиологических биоритмов деятельности органов и систем организма человека.

Проблема хронобиологии (в том числе – хронотерапии) в конце XX и в начале XXI столетия приобрела новую актуальность в связи с констатацией хронобиологических аспектов функционирования

регулирующих молекулярных систем клеток [7], что диктует необходимость изучения биоритмологических феноменов взаимодействия лекарственных средств и возможностей использования хронобиологических подходов в лечебной практике, в том числе – при atopической болезни.

Цель работы – сравнение результатов традиционного лечения, а так же хронотерапии больных atopической болезнью.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 60 больных atopической болезнью в возрасте от 18 до 40 лет, мужчин – 27, женщин – 33. Все пациенты отмечали наличие зуда и высыпаний на коже, проявления эмоциональной лабильности и нарушений сна. Среди факторов, с которыми больные связывали появление первых признаков заболевания, а в дальнейшем – его обострения и рецидивы, преобладали алиментарные (у 42 – 70%) и нервно-психические (у 35 – 58,3%); у всех больных в анамнезе отмечались те или иные сведения о перенесенных аллергических заболеваниях или наличия аллергических реакций у их близких родственников. Среди сопутствующих заболеваний, которые пациенты перенесли в прошлом, наиболее частыми была хроническая патология органов дыхания (у 29 – 48,3%), причем пациенты отмечали, что во время обострений проявлений на коже обычно у них не наблюдалось таких аллергических проявлений как вазомоторный ринит и/или бронхит с астматическим компонентом.

Учитывая цели и задачи исследования, дальнейший анализ клинических проявлений и динамики у них заболевания проводился в отношении аллергических проявлений на коже (атопического дерматита), при этом:

- степень тяжести клинических признаков и течения atopического дерматита оценивалась как «высокая» (3 условных балла), когда у

больных с быстрым прогрессированием заболевания рецидивами 2 и более месяцев (часто повторяющимися) отмечались: интенсивный зуд кожи в течение суток, выраженные невротические реакции, значительные расстройства сна, высыпания занимали более 70% площади кожи, ремиссии после лечения были кратковременными; таких больных было 24 (40%);

- степень тяжести клинических признаков и течения атопического дерматита оценивалась как «средняя» (2 условных балла), когда при медленном прогрессировании заболевания с продолжительностью рецидивов до 2 месяцев каждый, отмечались приступы зуда с меньшей продолжительностью и интенсивностью, чем у вышеназванной категории пациентов, с умеренно выраженными невротическими реакциями и незначительными расстройствами сна, высыпания занимали от 30 до 70% площади кожи, продолжительность ремиссии – от 2 до 3 месяцев в течении года; таких больных было 36 (60%);

- «умеренной» (1 условный балл) степенью тяжести атопического дерматита оценивались клинические признаки и течение заболевания с меньшей интенсивностью проявлений на коже, отсутствием расстройств психофизиологического состояния днем и расстройств сна, более редкими рецидивами, более частыми ремиссиями (таких больных до начала лечения под наблюдением не было).

Все больные, в зависимости от метода лечения, были разделены на 2 группы (по 30 пациентов в каждой), репрезентативных по полу, возрасту, давности и степени тяжести заболевания; им проводилось лечение стандартным способом (первая группа) и лечение с применением общей фармакохронотерапии (вторая группа).

Стандартная медикаментозная терапия включала прием антигистаминных, гипосенсибилизирующих, седативных препаратов,

витаминов; местно – противовоспалительные наружные средства; второй группе больных седативные препараты не применялись, утром назначался фенкарол (1 таблетка после еды на протяжении 20 дней), вечером – кетотифен, который рекомендовалось принимать во время еды первые 20 дней по 2 таблетки (0,001 каждая) вечером на протяжении всего курса приема других препаратов и далее, после завершения основного лечения – по такой схеме: следующие 20 дней – по 1 таблетке вечером, последующие 30 дней – по полтаблетки вечером.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных атопической болезнью разными методами проведен с учетом как общепринятой, так и вышеописанной бальной системы оценки клинических проявлений и течения заболевания, свидетельствует о достоверно более хороших результатах лечения больных атопической болезнью с применением фармакохронотерапии как в ближайшем, так и отдаленных периодах наблюдения (табл.).

Проведенные клинические исследования свидетельствуют о том, что среди позитивных воздействий лекарственных средств важное место занимают и такие, которые детерминированы хронофармакологически, в частности известен факт того, что глюкокортикоидные препараты целесообразно назначать утром, когда необходимость в соответствующих гормонах увеличивается. В то же время, и «побочные» эффекты отдельных фармакологических препаратов могут оказать позитивное воздействие, если их назначать с учетом хронобиологических аспектов. Так, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов следует применять на ночь, с учетом седативного эффекта отдельных из них. В этом аспекте следует учитывать, что при патологических процессах освобожденный с клеток

гистамин (накопленный в базофилах, тромбоцитах, эозинофилах, эпидермисе, слизистой оболочке пищеварительного канала) циркулирует в крови, проникает в ткани и возбуждает H1-, H2- и H3-рецепторы, что приводит к развитию разнообразных реакций.

Таблица

Результаты лечения больных атопической болезнью с применением стандартной и фармакохронотерапии

Методика терапии	Ближайшие результаты Лечения			Отдаленные результаты лечения			
	клиническое выздоровление	значительное улучшение	улучшение	3 у.б.	2 у.б.	1 у.б.	0 у.б.
Стандартная терапия	10 (33,3%)	7 (23,4%)	13 (43,3%)	12 (48,7%))	3 (10%)	9 (30%)	6 (20%)
Фармако-хронотерапия	16 (53,4%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	3 (10%)	3 (10%)	9 (30%)	15 (50%)

Примечание. 0 условных баллов (у. б.) расценивали отсутствие рецидивов в отдаленных периодах наблюдения.

Фенкарол, который согласно классификации относится к блокаторам H1-гистаминовых рецепторов, по химическому строению является производным хинуклидина. Он является так же препаратом т. н. второго поколения, на который не получено негативных прокламаций, несмотря на многолетний опыт его применения. Данный препарат обладает уникальным двойным механизмом действия: одновременно является не только блокатором H1-гистаминовых и серотониновых рецепторов, но и за счет активации фермента диаминооксидазы разрушает гистамин в тканях (рис.). К его преимуществам относится более выраженные антиэкссудативные свойства, десенсибилизирующий и противозудный эффекты, низкая токсичность, отсутствие потенцирующего эффекта на действие алкоголя и эффекта увеличения массы тела больных, отсутствие связи абсорбции с употреблением пищи, отсутствие седативного и

снотворного эффектов. Свой терапевтический эффект фенкарол реализует уже через 30 минут после употребления (для сравнения, цетиризин и лоратадин – через 60-120 минут, астемизол – через 48-120 минут), и продолжительность его действия – 6-8 часов. С позиции учета физиологического биоритма «бодрствование-сон» использование фенкарола является наиболее показанным в утренние часы.

Важным аспектом современной хрономедицины является и то обстоятельство, что использовать побочные действия некоторых препаратов для достижения необходимого клинического эффекта следует с учетом многих аспектов. В частности, если необходимо достичь седативного эффекта с помощью препарата, для которого такой эффект является побочным, следует что бы он был выраженным в умеренной степени. К такого рода препаратам относится и кетотифен, у которого умеренное седативное действие связано как раз с противогистаминным влиянием и отмечается в первые дни его приема. В этой связи и в целях оказания комплексного антиаллергического эффекта данный препарат рационально применять вечером (так же с учетом физиологического биоритма «бодрствование-сон»). К тому же, согласно классификации противоаллергических лечебных средств, кетотифен относится и к лекарственным средствам, которые угнетают аллергические реакции немедленного типа и к таким, которые тормозят освобождение и активацию гистамина и других медиаторов аллергии. Этот же препарат относится и к лекарственным средствам, которые влияют на иммунные процессы. Кетотифен собственно противогистаминной активностью в отношении к свободному гистамину не обладает, но он блокирует вход в тучные клетки ионов кальция и стабилизирует мембрану этих клеток, которые являются наибольшим резервуаром гистамина. Таким

образом, данный препарат можно отнести и к антигистаминным средствам. но он не только угнетает освобождение гистамина с базофильных гранулоцитов и блокирует кальциевые каналы, но и угнетает фосфодиэстеразу. К тому же, кроме гистамина он угнетает выброс лейкотриенов и сенсibilизацию эозинофилов цитокинами, вследствие чего предупреждает миграцию последних в очаги аллергического поражения.

Согласно данных проведенного нами анализа литературы можно еще в большей степени детализировать механизмы действия примененных антигистаминных препаратов с учетом принципов фармакохронотерапии (рис.).

Выводы. Сочетание приема разных антигистаминных препаратов с учетом их хронофармакологических эффектов оказывает ряд преимуществ перед традиционными схемами их применения: фенкарол относят к препаратам средней силы антигистаминного и антисеротонинового действия, как и указывалось выше, а кетотифен обладает умеренным седативным эффектом, но способен потенцировать влияние антигистаминных препаратов и уменьшает выброс провоспалительных медиаторов с тучных клеток и эозинофилов. Следовательно, комплексное их применение позволяет, с одной стороны, взаимно потенцировать их действие, с другой – предупреждает развитие возможных осложнений в случае их раздельного применения в больших дозах. Благодаря учету физиологического биоритма «бодрствование-сон» эти эффекты еще более усиливаются, при этом удается предупредить и развитие т. н. хронотоксичности медикаментозных средств.



Рис. Основные механизмы действия фенкарола и кетотифена

References:

1. Akdis C. A., Akdis M., Bieber T., et al. (2006). Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: PRACTALL Consensus Report. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 118, 152-169.
2. White M., Rothrock S., Meeves S., et al. (2005). Comparative effects of Fexofenadine and Montelukast on allergen induced wheal and flare. *Allergy Asthma Proc.*, 26(3), 221-228.

3. Gerez I. F. A., Shek L. P. C., Chng H. H., et al. (2010). Diagnostic tests for food allergy. *Singapore Med. J.*, 51(1), 4-9.
4. Bellonia B., Andresa C., Ollert M., et al. (2008). Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Current. Opinion in Allergy and Clin. Immunology*, 8, 423-427.
5. Callen J., Chamlin S., Paller A. S., et al. (2007). A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 156, 203-221.
6. Garcia C., El-Qutob D., Martorell A., et al. (2007). Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol. Immunopathol.*, 35, 15-20.
7. *Abdel Omar. (2017). Principles of Biorhythmology in the Treatment of Allergoses. Bioenergetics in Medicine and Biology*, 1, 56-68. doi: 10.26886/2523-6938.1(1)2017.4