

Ефективність поєднання цетиризину та топічних стероїдів у лікуванні червоного волосяного лишая: відкрите клінічне дослідження

R. d'Ovidio, A. Rossi, T.M. Di Prima

AIDA-Tricologia and Clinica Dermatologica, Università «La Sapienza», Roma, I Clinica Odontoiatrica and Università di Catania, Italy

Червоний волосяний лишай (ЧВЛ) характеризується незворотною втратою волосся та видимими фолікулярними гострокінцевими папулами, а також іншими мінімальними або вираженими ознаками запалення (еритема, фолікулярний гіперкератоз, телеангіектазії, гіперпигментація), у зв'язку з тим що з гістологічної точки зору має місце гіпергранульоз (стовщення зернистого шару епідермісу), гіперкератоз, акантоз, дегенерація базальних кератиноцитів і деструкція базальної мембрани. В поверхневих шарах дерми виявляється стрічкоподібний лімфоноуклеарний інфільтрат, відповідальний за руйнування базальної мембрани, базального шару та зовнішніх шарів епітелію волосяних фолікулів. Інфільтрат виявляється у ділянці воронки та перешийку волосяного фолікула, нижні його сегменти лишаяються інтактними. Відбувається заміщення структур фолікула сполучною тканиною. Волосся в анагеновій фазі легко висмикується з активних меж ділянки ураження.

Дане захворювання часто супроводжується свербежем волосистої частини голови. Червоний лишай (ЧЛ) нині розглядають як Т-клітинно опосередковане імунологічне захворювання; кератиноцити базального шару можуть виступати «мішенню/жертвою» імунної агресії [1]. Взаємодія між патогенними Т-лімфоцитами та базальними кератиноцитами посилюється через активацію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) базальними кератиноцитами – типовий феномен цього дерматозу [2].

Метою лікування є зменшення вираженості симптомів, а також сповільнення або зупинення

фіброзу. Проте наявні нині рекомендації з лікування ЧВЛ мають недостатній рівень доказовості. Крім того, порівняльні дослідження з вивчення впливу діючої речовини та плацебо на розвиток незворотнього ураження фолікула є спірними з етичної точки зору.

Найбільший рівень доказовості мають сильні топічні глюкокортикостероїди (тГКС), застосування яких дає можливість отримати хорошу терапевтичну відповідь у 70–80% пацієнтів, проте трапляються випадки повної відсутності відповіді на терапію [3]. З іншого боку, за деякими даними, ключовим фактором під час активної фази ЧЛ шкіри та слизових оболонок можуть виступати опасисті клітини: збільшується їх кількість та активність [4, 5]. Ознаки активації опасистих клітин (збільшення кількості, дегрануляція) виявляли в зразках у 4 наших пацієнтів, яких досліджували за допомогою авідин-флуоресцентної методики [6], тоді як загальні метахроматичні методи виявляли переважно метахромазію тканин.

Ці дані відкривають нові терапевтичні можливості: застосування антиалергійних препаратів у «протизапальному режимі» [7]. В минулому для лікування ЧЛ, особливо в США, застосовували гідроксизин – препарат з анксиолітичною та антигістамінною/холінергічною активністю [8]. Молекула послідовно доводила наявність протизапальних властивостей [9–11]. Тому в амбулаторних хворих з ЧВЛ було вирішено застосувати цетиризин, похідне карбонової кислоти, метаболіт гідроксизину. Добова доза 30 мг була обрана на основі літературних даних: такий

терапевтичний режим забезпечував зменшення експресії ICAM-1 [12], а також кількість опастих клітин у пацієнтів з псоріазом [13].

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні взяли участь 21 пацієнт (16 жінок, 5 чоловіків; середній вік – 43–72 роки) з гістологічно підтвердженим ЧВЛ. У 4 пацієнтів діагноз був підтверджений за допомогою метахроматичного фарбування серійних кріостатних зрізів (толуїдиновим синім), а також авідин-флюоресцентного методу [6]. В 11 пацієнтів, у яких площа ураження волосистої частини голови становила понад 25%, спостерігали лише частковий ефект від попередньої терапії (наприклад, зменшення еритеми та гіперкератозу, але збереження анагенової алопеції під час тесту на висмикування волосся); у всіх цих випадках застосовували тГКС, у 3 пацієнтів додатково призначали циклоспорин, системні ГКС, ретиноїди. 10 пацієнтів з площею ураження менше 25% волосистої частини голови були новими пацієнтами, які досі не отримували лікування. Слід зазначити, що в 3 пацієнтів одночасно спостерігався ЧЛ шкіри, в 3 – ЧЛ порожнини рота, в 1 – ЧЛ вувльви.

Після отримання інформованої згоди на призначення препарату поза зареєстрованими показаннями цетиризин застосовували в початковій дозі 10 мг один раз на добу у формі крапель, потім дозу поступово збільшували (на 2 мг) до досягнення бажаної остаточної дози 30 мг/добу. З юридичних/деонтологічних причин усі пацієнти отримували тГКС (розчин бетаметазону бензоату двічі на день) для запобігання можливим невдачам пероральної монотерапії, що могло б спричинити/прискорити розвиток незворотніх ушкоджень.

Тривалість терапії розраховували для кожного пацієнта окремо з урахуванням загальної оцінки двох параметрів, що відображають активність захворювання:

- I – анагенове облісіння характерне для даного дерматозу – псевдопелада, волосся висмикуються разом з внутрішньою кореневою піхвою [13];
- II – зникнення гіперемії/гіперкератозу при клінічному/дерматоскопічному обстеженні, покращення характеристик перекрученого волосся.

Таким чином, лікування тривало до припинення випадіння волосся та затихання запалення, а саме від 3 до 24 міс. Тривалість спостереження коливалась від 1 до 5 років.

Результати та їх обговорення

Успішні клінічні результати у вигляді припинення випадіння анагенового волосся і відсутності запальних змін під час дерматоскопії були досягнуті в 17 з 21 пацієнта. Тривалість базисної терапії становила 3–24 міс. Пацієнти, які не одужали упродовж 24 міс, вважались такими, що не відповідають на терапію. Значна різниця в тривалості лікування може

бути пов'язана з непередбачуваним характером захворювання.

Слід зазначити, що під час 2-го року спостереження в одного пацієнта виявляли ознаки захворювання, а спроби зменшити дозу цетиризину призводили до рецидиву облісіння. Це може бути непрямим свідченням дії препарату. Також під час спостереження ще в одного пацієнта спостерігався обмежений рецидив через 8 міс після закінчення терапії. Ураження зникли через 3 тиж лікування за такою самою схемою, що й упродовж 6 міс терапії. Ще в одному випадку через 3 міс терапії спостерігалось одужання, а через 8 тиж після її закінчення – рецидив. Для досягнення стійкої ремісії (упродовж 2 років спостереження) був потрібний 6-місячний курс терапії.

Вкрай важливо зазначити, що в 3 пацієнтів з одночасним ЧЛ шкіри через 3–4 тиж терапії (без застосування місцевих засобів) зникли ураження на спині та руках, в 4 пацієнтів з ЧЛ слизових оболонок спостерігали одночасне розрішення ЧВЛ (також без застосування місцевої терапії). В 13 випадках спостерігали відновлення деяких волосяних фолікулів, можливо, завдяки тому, що вони не зазнали рубцевої атрофії, оскільки перебували в фазі телогену під час гострої запальної атаки.

Деяке перекручене волосся ставало більш прямим, стан його покращився під час фази ремісії. Загалом переносимість високих доз препарату у пацієнтів була хорошою, за винятком надмірного седативного ефекту в 6 випадках, головного болю – в 2, сухості в роті – в 1, порушення серцевого ритму (на 3-му місяці лікування) – в 1 (лікування було припинено). В інших випадках комплаєнс був досягнутий шляхом (див. таблицю) незначного тимчасового зменшення дози препарату.

Лікування ЧВЛ досі лишається складним завданням і часто потребує комбінації різних засобів [3]. Комбіноване застосування цетиризину та тГКС є ефективним і відносно безпечним засобом терапії середньотяжкого та тяжкого ЧВЛ, зокрема такого, що погано відповідає на місцеву терапію. Ми не можемо виключити, що монотерапія цетиризином може бути достатньою для розрішення ЧВЛ: було продемонстровано її ефективність при ЧЛ шкіри та слизових оболонок у пацієнтів, які не отримували місцевої терапії, а також при обмежених формах ЧВЛ, які лікували в цих випадках.

Застосування цетиризину при даному захворюванні доцільне з декількох міркувань:

- у зв'язку з наявністю протизапальних властивостей цетиризин і раніше застосовували для лікування деяких неалергійних захворювань, таких як псоріаз [13], колоподібна мігруюча еритема [15], блискучий лишай [16], червоний плоский лишай шкіри [17];
- передбачається, що цетиризин пригнічує ДНК-зв'язувальну активність ядерного

Таблиця. Клінічні характеристики пацієнтів із ЧВЛ

Пацієнт	Вік (років)	Стать	Тривалість захворювання (місяці)	Інші локалізації та симптоми	Відповідь на лікування	Побічні ефекти
1	51	Ж	36	Шкіра	Позитивна	
2	46	Ж	24	Свербіж	Позитивна	Ксеростомія
3	65	Ч	48		Позитивна	Седація
4	49	Ж	36	Шкіра; свербіж	Позитивна	
5	54	Ж	48		Позитивна, рецидив	Біль голови
6	54	Ж	24	Вульва	Позитивна	
7	60	Ж	59		Негативна	Седація
8	47	Ж	24	Ротова порожнина; свербіж	Позитивна, рецидив	Біль голови, седація
9	49	Ч	24	Шкіра; брат пацієнта № 8	Позитивна	
10	50	Ж	20		Негативна	Седація, біль голови
11	45	Ж	8		Позитивна, рецидив	Седація
12	52	Ж	36	Після фарбування волосся	Позитивна	
13	72	Ж	12		Позитивна	Седація
14	47	Ж	6	Свербіж	Позитивна	
15	38	Ч	3	Свербіж	Позитивна	
16	69	Ч	8		Позитивна	
17	58	Ж	8	Свербіж	Позитивна	
18	57	Ч	3	Свербіж	Виключено з дослідження	Аритмія
19	48	Ж	12		Негативна	
20	62	Ж	12	Шкіра, ротова порожнина; свербіж	Позитивна	Седація
21	64	Ж	18	Ротова порожнина	Позитивна	

транскрипційного фактора NF-κB, експресію адгезивної молекули ICAM-1 на імунocyтах та ендотеліocyтах; відомо, що експресія ICAM-1 збільшується при ЧЛ [2]. Він також пригнічує фактор інгібіції міграції (MIF) [18], утворення інтерлейкіну-8 (IL-8) і лейкотрієну B4 (LTB4), стимулює продукцію простагландину E2 (PGE2), супресора презентації антигена та експресії головного комплексу гістосумісності (MHC) II класу, моноцитами та макрофагами [19], пригнічує хемотаксис моноцитів і Т-лімфоцитів [20]. Більше того, повідомлялось, що цетиризин (і левоцетиризин) модулюють активацію Т-клітин і вироблення ними прозапальних цитокінів [21, 22];

- цетиризин зменшує кількість триптазопозитивних опасистих клітин у вогнищі запалення [13]. Як було продемонстровано раніше, при ЧЛ [4, 5] і ЧВЛ зростає кількість і активність опасистих клітин, які можуть відігравати важливу роль у патогенезі зазначених захворювань, оскільки хімаза та триптаза опасистих клітин може розщеплювати протеїни базальної мембрани, наслідком чого є її руйнування з наступною дією Т-клітин на кератиноцити і ушкодженням останніх [23, 24]. Це може призводити до випадіння анагенового волосся внаслідок порушення функцій молекул адгезії [25];
- цетиризин може мати важливі антифібротичні властивості, зменшуючи рівень профібротичних цитокінів, таких як трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), IL-8 [26];
- седативні властивості та здатність усувати свербіж можуть виявитись важливими для

зменшення вираженості свербежу, який може спричинити феномен Кебнера, що спостерігається при даному захворюванні [27]. Хотілося б наголосити на тому, що терапевтичні ефекти цетиризину, ймовірно, залежать від дози та тривалості застосування. Цетиризин у звичайній добовій дозі 10 мг не виявляє пригнічувальної дії на вивільнення медіаторів опасистими клітинами [28]. Зрештою, досі публікувались валідовані методи лікування ЧВЛ з низьким рівнем доказовості, більшість з них базувались на даних відкритих досліджень [3]. Рандомізовані контрольовані дослідження, які б доводили ефективність препарату при лікуванні рубцевої атрофії, були б дуже корисними, беручи до уваги, що такі стани розглядають як «невідкладну дерматологічну проблему» у зв'язку з прогресуванням і незворотністю пошкодження волоссяних фолікулів. Тим не менш, з власного досвіду можемо засвідчити, що застосування цетиризину в добовій дозі 30 мг в поєднанні з тГКС є ефективним, безпечним і доступним вибором при лікуванні ЧВЛ, у тому числі тяжких його форм, особливо в пацієнтів, яким протипоказане системне застосування ГКС та імуносупресантів.

Список літератури – у редакції

Реферативний огляд статті Roberto d'Ovidio et al. «Effectiveness of the association of cetirizine and topical steroids in lichen planus pilaris – an open-label clinical trial» підготувала Христина Ключківська

®