
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.514-053,8:615

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ВЗРОСЛЫХ

А. В. Разваляева, Н. В. Малюжинская*

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ,
Волгоградский медицинский научный центр РАМН*

Назначение циклоспорина пациентам с тяжелым течением хронической идиопатической крапивницы обеспечивает более быстрое достижение клинического эффекта, чем назначение комбинированной терапии H1/H2-гистаминоблокаторами, что подтверждается достоверным снижением суммарного индекса тяжести заболевания и основных симптомов кожного поражения. Таким образом, назначение циклоспорина можно рассматривать в качестве терапии выбора у пациентов с хронической идиопатической крапивницей тяжелого течения и отсутствием эффекта от долговременной терапии антигистаминными средствами / системными кортикостероидами.

Ключевые слова: хроническая идиопатическая крапивница, циклоспорин, цетиризин, H2-гистаминоблокаторы.

ANTIALLERGIC THERAPY OF CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA IN ADULTS

A. V. Razvalyaeva, N. V. Malyuzhinskaya

The administration of cyclosporine in patients with severe chronic idiopathic urticaria provides a more rapid achievement of clinical effect than the therapy with H1/H2 histamine antagonists. This is confirmed by a significant decrease of the total index of severity of illness and major symptoms of skin lesions. Thus, administration of cyclosporine can be considered as therapy of choice in patients with chronic idiopathic urticaria with a severe course and ineffective long-term therapy with antihistamines / systemic corticosteroids.

Key words: chronic idiopathic urticaria, cyclosporine, cetirizine, H2-histamine antagonists.

В клинической практике врачам различных специальностей (терапевтам, аллергологам-иммунологам, дерматологам) приходится сталкиваться с ситуациями, когда назначенная терапия хронической крапивницы не имеет эффекта. Часто противоаллергические препараты первой линии (неседативные H1-гистаминоблокаторы) оказываются недостаточно эффективны и не способны предотвратить прогрессирование заболевания и инвалидизацию пациента [5, 8]. В последние годы в качестве одной из терапевтических альтернатив для этой группы больных рассматривается назначение противоаллергических препаратов второй линии, а именно иммуносупрессанта циклоспорина и комбинированной терапии неседативных H1-гистаминоблокаторов и H2-гистаминоблокаторов [4, 6]. Продолжаются дискуссии относительно способности данных препаратов приводить к устранению цитокинового дисбаланса при хронической идиопатической крапивнице (ХИК) и достижению стойкой ремиссии заболевания [2, 3, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клиническую эффективность и безопасность циклоспорина и других противоаллергических препаратов у пациентов с ХИК, резистентной к базисной терапии первой линии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 53 пациента в возрасте 18—50 лет с ХИК тяжелого течения, резистентной к противоаллергической терапии первой линии, рекомендованной Российским национальным согласительным документом «Крапивница и ангиоотёк», 2007 [1]. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах. Длительность исследования составила 12 недель. В течение первых 4 дней проводилось обследование с целью установить соответствие пациента критериям отбора, оценить исходную тяжесть заболевания, неэффективность предыдущей терапии. Затем при соответствии

критериям включения / исключения, пациент рандомизировался в одну из 2 групп. Пациентам, отнесенным к 1-й группе (27 больных, из них 17 женщин и 10 мужчин), назначался циклоспорин (Sandimmune Neoral, Novartis Pharma) в дозе 2,5 мг/кг/сут. перорально ежедневно в течение 4 недель. Пациенты, вошедшие во 2-ю группу (26 больных, из них 15 женщин и 11 мужчин), в течение 4 недель получали терапию блокатром H1-гистаминовых рецепторов цетиризином (Zyrtec®, UCB S.A. Pharma Sector, Бельгия) в дозе 10 мг/сут. перорально и блокатром H2-гистаминовых рецепторов ранитидином (Zantac®, Glaxo Operations UK Limited, Великобритания) в дозе 300 мг/сут. перорально. Помимо этого, всем пациентам было допустимо назначение системных кортикостероидов в низких дозах для уменьшения выраженности симптомов заболевания, объем потребления которых учитывался. Для оценки стабильности достигнутого эффекта наблюдение за пациентами было продолжено в течение 8 недель после завершения терапии. В этот период времени пациенты могли получать симптоматическую терапию (системные антигистаминные средства) в режиме «по необходимости». Объем дополнительной симптоматической терапии учитывался.

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании оценки степени тяжести крапивницы до и после терапии, формализованной оценки выраженности основных клинических симптомов крапивницы: зуда, числа волдырей и размера самого крупного волдыря, степени нарушения дневной активности и сна. В качестве

дополнительного критерия эффективности терапии рассматривалось число бессимптомных дней, которое определялось как число суток (за предшествующие 4 недели), в течение которых выраженность трех основных проявлений крапивницы (сыпь, зуд, нарушение сна), по мнению пациента, была равна нулю.

Для оценки возможной гепато- и нефротоксичности циклоспорина у всех пациентов контролировался уровень билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, уровни калия и магния в сыворотке крови, а также проводилось мониторирование уровня артериального давления.

Все полученные результаты были обработаны с использованием пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2007» и STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Результаты исследований обрабатывали методами математической статистики путем расчета среднего арифметического (M), среднеквадратического отклонения (s). С целью проверки гипотезы о различии средних для двух изучаемых групп использовался парный критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов выявлено, что назначение циклоспорина приводило к выраженному и статистически достоверному снижению суммарного индекса тяжести заболевания уже к 4-й неделе терапии на 63,79 % ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, при этом полученный клинический эффект сохранялся в течение 8 недель после отмены препарата (табл.).

Динамика показателей тяжести ХИК в группах сравнения (M ± s)

| Показатели | Группа циклоспорина (n = 27) | | | | Группа H1/H2-гистаминоблокаторов (n = 26) | | | |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------|----------------------|---------------|--|-----------------|----------------------|----------------|
| | Исход | Активн. терапия | После отмены лечения | | Исход | Активн. терапия | После отмены лечения | |
| | | 4 нед. | 4 нед. | 8 нед. | | 4 нед. | 4 нед. | 8 нед. |
| Степень тяжести ХИК | 5,22 ± 0,42 | 1,89 ± 1,15* | 1,11 ± 0,75* | 1,19 ± 0,74* | 5,31 ± 0,47 | 2,85 ± 1,22* | 3,04 ± 1,11* | 3,50 ± 0,99* |
| Зуд | 2,33 ± 0,48 | 0,78 ± 0,70* | 0,41 ± 0,50* | 0,41 ± 0,50* | 2,35 ± 0,49 | 1,27 ± 0,72* | 1,27 ± 0,53* | 1,46 ± 0,51* |
| Степень поражения кожи | 2,89 ± 0,32 | 1,11 ± 0,64* | 0,70 ± 0,54* | 0,75 ± 0,53* | 2,96 ± 0,20 | 1,62 ± 0,85* | 1,77 ± 0,71* | 2,04 ± 0,66* |
| Нарушение сна | 1,96 ± 1,06 | 0,63 ± 0,74* | 0,37 ± 0,49* | 0,37 ± 0,49* | 1,81 ± 0,75 | 0,88 ± 0,59* | 0,85 ± 0,54* | 1,08 ± 0,63* |
| Нарушение дневной активности | 1,78 ± 0,97 | 0,59 ± 0,75* | 0,33 ± 0,48* | 0,26 ± 0,45* | 1,92 ± 0,89 | 0,88 ± 0,71* | 0,85 ± 0,61* | 1,12 ± 0,71* |
| Среднесут. доза сГКС | 71,67 ± 27,09 | 0* | 0* | 7,63 ± 22,50* | 71,19 ± 25,75 | 25,00 ± 20,35* | 13,46 ± 16,23* | 17,50 ± 20,75* |
| Среднесут. доза АГС | 10,74 ± 2,67 | — | 0* | 1,11 ± 3,20* | 11,15 ± 3,26 | — | 3,85 ± 4,96* | 4,23 ± 5,04* |
| Число бессимптомн. дней | 3,78 ± 2,03 | 25,89 ± 2,61* | 27,11 ± 0,80* | 26,74 ± 1,10* | 3,58 ± 1,86* | 11,96 ± 4,82* | 17,04 ± 4,49* | 16,88 ± 4,48* |

Примечание. Среднесуточная доза системных глюкокортикостероидов — среднесуточная доза преднизолона, в среднем, за предшествующую неделю (мг/сут.); среднесуточная доза антигистаминных средств — среднесуточная доза цетиризина, использованного в режиме «по требованию» за предшествующую неделю (мг/сут).

* $p < 0,001$.

Назначение терапии H1/H2-гистаминоблокаторов также способствовало уменьшению показателей тяжести заболевания. Так, значение индекса тяжести заболевания снизилось к 4-й неделе лечения на 46,33 % ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Однако после прекращения регулярной терапии H1/H2-гистаминоблокаторами отмечалось постепенное возрастание величины этого показателя (табл.).

Терапия циклоспорином приводила к быстрому изменению индекса кожных высыпаний у больных ХИК. К 4-й неделе терапии величина этого показателя уменьшилась на 61,59 % ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Значительное сокращение объема кожного поражения сохранялось в течение 8 недель после отмены препарата.

При назначении терапии H1/H2-гистаминоблокаторами также отмечалось достоверное уменьшение индекса кожных высыпаний, которое, однако, было менее выраженным на 45,27 % к 4-й неделе лечения ($p < 0,001$). Отмена регулярной терапии H1/H2-гистаминоблокаторами приводила к постепенному увеличению индекса кожных высыпаний (на 25,93 % по сравнению с окончанием 4-недельной терапии, $p < 0,001$) (табл.).

Одним из убедительных доказательств высокой клинической эффективности циклоспоринона при тяжелом течении ХИК является почти двукратное (на 66,52 %) снижение выраженности кожного зуда уже через 4 недели после начала терапии, с ($2,33 \pm 0,48$) до ($0,78 \pm 0,7$) баллов, $p < 0,001$. Наиболее существенное снижение выраженности данного показателя отмечалось к окончанию 8-недельного курса наблюдения, до ($0,41 \pm 0,5$) баллов, $p < 0,001$. После прекращения приема иммуносупрессанта данный показатель оставался на уровне от 0 до 1 балла у подавляющего большинства больных.

Несмотря на то, что терапия H1/H2-гистаминоблокаторами приводила к достоверному снижению формализованных оценок, характеризующих интенсивность кожного зуда (на 45,96 % по отношению к исходному уровню, $p < 0,001$), эти изменения не имели существенного клинического значения, поскольку выраженность зуда, сохраняющаяся на уровне 2 баллов, свидетельствует о слабоконтролируемом течении кожного процесса (табл.). Более того, отмечалось усиление кожного зуда после отмены регулярной терапии H1/H2-гистаминоблокаторами (на 14,96 % по сравнению с окончанием 4-недельной терапии, $p < 0,001$), что также говорит о неполном контроле над заболеванием.

Анализ субъективной оценки сна пациентов позволил сделать вывод об улучшении качества сна в обеих группах. Однако назначение циклоспоринона приводило к более значительному снижению субъективного индекса сна через 4 недели от начала терапии (на 67,86 %, $p < 0,001$), чем терапии H1/H2-гистаминоблокаторами (на 51,38 %, $p > 0,001$). Наибольшие различия между группами выявлены в период после завершения активной терапии. При этом в груп-

пе пациентов, ранее получавших циклоспорин, отмечалось дальнейшее снижение субъективных оценок, свидетельствующих о нарушении сна ($1,96 \pm 1,06$ исходно до $0,37 \pm 0,49$, $p < 0,001$). В группе, получающей терапию H1/H2-гистаминоблокаторами, значение индекса «нарушение сна» уже через 8 недель после отмены терапии превосходило данные значения на 22,73 % ($p < 0,001$) (табл.).

Важным признаком, отражающим качество жизни пациентов с ХИК, является нарушение дневной активности вследствие кожного зуда различной интенсивности. Назначение иммуносупрессанта приводило к быстрому уменьшению индекса субъективной оценки дневной активности пациентов уже на 4-й (на 66,85 %, $p < 0,001$) неделе лечения. После прекращения приема циклоспоринона было отмечено продолжение снижения индекса нарушения дневной активности (с $1,78 \pm 0,97$ исходно до $0,26 \pm 0,45$, $p < 0,001$).

В группе пациентов, получающих терапию H1/H2-гистаминоблокаторами, зарегистрировано менее выраженное уменьшение этого признака заболевания (на 54,17 %, $p < 0,001$) к окончанию 4-й недели лечения. Отмена регулярной противоаллергической терапии приводила к повторному увеличению индекса нарушения дневной активности (на 27,27 % по сравнению с окончанием 4-недельной терапии, $p < 0,001$) (табл.).

Проведение 4-недельного курса лечения циклоспориноном привело к практически полному отказу от применения системных антигистаминных препаратов в качестве симптоматических средств (среднесуточная доза цетиризина — 10 мг/сут.). Напротив, после завершения 4-недельного периода активной терапии H1/H2-гистаминоблокаторами некоторая часть больных продолжала принимать антигистаминные средства в режиме «по требованию» (табл.).

Назначение циклоспоринона пациентам с тяжелым течением ХИК позволило полностью отказаться от применения системных кортикостероидов в течение всего 4-недельного курса лечения препаратом и на протяжении 4 недель после его отмены. Возрастание потребности в системных кортикостероидах через 8 недель после прекращения приема циклоспоринона было незначительным и обусловлено развитием обострения заболевания у 3 пациентов (табл.). В группе пациентов, получавших терапию H1/H2-гистаминоблокаторами, потребность в использовании системных кортикостероидов снизилась, но сохранялась на среднем уровне ($17,5 \pm 20,75$) мг/сут., что свидетельствует об умеренном, но регулярном потреблении этих лекарственных средств.

Общее число бессимптомных дней у пациентов с тяжелым течением ХИК до включения в исследование составляло в среднем $3,68 \pm 1,93$. Через 4 недели после начала регулярной терапии этот показатель возрос в обеих группах больных: в группе получавших терапию H1/H2-гистаминоблокаторами — до $16,96 \pm 4,82$ ($p < 0,001$), в группе циклоспоринона — до $25,89 \pm 2,61$ ($p < 0,001$).

Отмена терапии не привела к существенному изменению числа бессимптомных дней в обеих группах. У пациентов, получавших противоаллергическую терапию H1/H2-гистаминоблокаторами, этот показатель составил $17,04 \pm 4,49$ и $16,88 \pm 4,48$ дней, у пациентов, принимавших циклоспорин — $27,11 \pm 0,8$ и $26,74 \pm 1,10$ (через 4 и 8 недель после прекращения терапии соответственно).

Таким образом, применение циклоспорина обеспечивает больший контроль над симптомами и клиническими проявлениями хронической идиопатической крапивницы, чем противоаллергическая терапия H1/H2-гистаминоблокаторами. Применение иммуносупрессанта обеспечивало достижение ремиссии заболевания у всех больных, включенных в исследование. Несомненно, важным представляется то, что эффект циклоспорина сохраняется у 89 % больных, как минимум, в течение 8 недель после прекращения регулярной терапии. В то же время у 60 % пациентов, у которых проводили терапию H1/H2-гистаминоблокаторами, в течение 8 недель после ее прекращения отмечалось развитие обострения заболевания различной степени выраженности.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что назначение циклоспорина пациентам с тяжелым течением хронической идиопатической крапивницы обеспечивает достижение быстрого клинического эффекта, который подтверждается достоверным снижением суммарного индекса тяжести заболевания и основных симптомов кожного поражения. При этом в первую очередь уменьшается выраженность зуда, в несколько меньшей степени — количество высыпаний, что значительно отражается на изменении качества сна и дневной активности, приводя к более позитивному влиянию на качество жизни пациентов с ХИК, чем терапия H1/H2-гистаминоблокаторами. Важным представляется, что тенденция к нормализации качества жизни пациента сохраняется и после отмены препарата.

Сохранение клинического эффекта в течение 8 недель после прекращения приема циклоспорина позволяет опровергнуть распространенное мнение о быстром (в течение 1 месяца) рецидиве симптомов кожного воспаления после отмены этого препарата. Быстрое развитие клинического эффекта позволило отказаться от применения системных кортикостероидных средств в течение всего периода исследования, значительно

уменьшить потребность в использовании антигистаминных препаратов. Применение циклоспорина в суточной дозе 2,5 мг/кг в течение 4 недель не приводило к развитию выраженных нежелательных лекарственных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначение циклоспорина (Sandimmune Neoral в дозе 2,5 мг/кг в сутки в течение 4 недель) может рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов с тяжелой хронической идиопатической крапивницей, характеризующейся непрерывно-рецидивирующим течением (более 6 недель, требующей массивной системной стероидной терапии) и отсутствием эффекта от долговременной терапии антигистаминными средствами / системными кортикостероидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек»: Рекомендации для практических врачей / Под общ. ред. И. С. Гуцина. — М.: «Фармфрус Принт Медиа», 2007. — 128 с.
2. Black A. K., Greaves M. W. // Clin. Allergy Immunol. — 2002. — Vol. 17. — P. 249—286.
3. Di Gioacchino M., Di Stefano F., Cavallucci E. // Allergy Asthma Proc. — 2003. — Vol. 24(4). — P. 285—290.
4. Grattan C. E. H. // Allergy Clin. N.Am. — 2004. — Vol. 24. — P. 163—181.
5. Kozel M., Sabroe R. // Drug. — 2004. — Vol. 64. — P. 2516—2536.
6. Ozdemir O. // Allergy Asthma Proc. — 2006. — Vol. 27. — P. 431—443.
7. Serhat Inaloz H., Ozturk S., Akcali C., et al. // J. Dermatol. — 2008. — Vol. 35(5). — P. 276—282.
8. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., et al. // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 321—331.

Контактная информация

Разваляева Анжелика Викторовна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ, заведующая лабораторией клинической фармакологии Волгоградского медицинского научного центра РАМН, e-mail: angelivr@yandex.ru