

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ КРАПИВНИЦ У ВЗРОСЛЫХ В ВОЛГОГРАДЕ***А. В. Разваляева**, *Н. В. Малюжинская**, *Д. О. Михайлова****Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ*,
Лаборатория клинической фармакологии ВНЦ РАМН*

В работе приведены результаты регионального фармакоэпидемиологического исследования лекарственной терапии хронических крапивниц. Анализ назначений выявил нерациональное использование антиаллергических препаратов, а также недостаточную информированность врачей различных специальностей в отношении рациональной фармакотерапии крапивниц.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, хроническая крапивница, аллергические заболевания, антиаллергические препараты.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIC STUDY OF DRUG THERAPY OF CHRONIC URTICARIA IN ADULTS IN VOLGOGRAD***A. V. Razvalyaeva, N. V. Malyuzhinskaya, D.O. Mihailova***

The article presents results of regional pharmacoepidemiologic research of chronic urticaria drug therapy. The analysis of therapy reveals insufficient antiallergic knowledge of rational pharmacotherapy of urticaria among doctors.

Key words: pharmacoepidemiologic study, chronic urticaria, allergic disease, antiallergic drugs.

Аллергические болезни кожи, к которым относятся в частности крапивница и ангиоотек, являются довольно распространенными и занимают второе место после бронхиальной астмы и поллиноза [10]. Эти заболевания встречаются в любом возрасте и представляют собой важную клиническую проблему, актуальность которой обусловлена как серьезным влиянием болезни на все стороны жизни пациентов, так и трудностями диагностики и лечения. По данным эпидемиологических исследований, один случай крапивницы в течение жизни отмечает 10—20 % (иногда до 25 %) населения, максимальная частота регистрируется в возрасте до 40 лет [4]. Хроническая крапивница (ХК) чаще встречается у женщин среднего возраста. Если ХК персистирует более 6 месяцев, то в последующие 10 лет ее симптомы сохраняются у 40 % больных [3, 7, 10].

В последние годы были разработаны и приняты ряд международных и национальных согласительных документов, в которых освещаются вопросы классификации, диагностики и лечения крапивницы и ангиотека (BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema, 2007; EAACI/GA2LEN/EDF guideline, definition, classification and diagnosis of urticaria, 2006; EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria, 2005; Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек», 2007) [1, 5, 8, 9]. Несмотря на принятие этих документов, реальная клиническая практика лечения больных с этой патологией существенно не изменилась. До настоящего времени отсутствует систематизированная информация о структуре потребления лекарственных средств при ХК, мотивах, обо-

снованности и приоритетах их назначения. Имеющиеся данные о структуре и длительности назначения лекарственных средств носят разрозненный и противоречивый характер. При этом одной из возможностей фармакоэпидемиологии является оценка особенности использования лекарственных средств, в частности, степень следования врачей имеющимся рекомендациям, и на основании полученных данных разработка программы рационального использования лекарственных средств.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение практики назначения врачами различных специальностей антиаллергических препаратов в соответствии с данными первичной медицинской документации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне фармакоэпидемиологического ретроспективного аналитического исследования по данным 272 историй болезни пациентов в возрасте 18—50 лет с верифицированной ХК. Анализу подлежали все истории болезни пациентов с ХК, госпитализированных за 2008 год в отделения терапевтического профиля. В случае если история болезни соответствовала критериям включения в исследование, данные из нее переносились в индивидуальную регистрационную карту (ИРК). В ИРК содержались вопросы, касающиеся формулировки диагноза, сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний, тактики лечения больных врачами различных специальностей (аллергологов-иммунологов, терапевтов, дерматологов), наблюдавших пациентов

во время стационарного лечения по поводу ХК, а также рекомендаций, которые получали больные после выписки из соответствующего стационара.

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), стандартной ошибки среднего значения (m), относительными (%) частотами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $(32,2 \pm 1,3)$ года. Среди больных с хронической крапивницей, истории болезни которых были включены в исследование, 74 % составляли женщины и 26 % — мужчины.

Анализ данных, отражающих применение современной классификации крапивниц, предложенной Российским национальным согласительным документом «Крапивница и ангиоотек» (2007) [1], показал, что только в 35,6 % случаев пациентам, включенным в исследование, был выставлен диагноз «хроническая крапивница» и только в 10,3 % случаев указывалась степень тяжести заболевания. На долю диагнозов, не соответствующих современным российским и международным рекомендациям, приходится 64,4 % историй болезни: у терапевтов в 86,7 % случаев встречается «иная» формулировка диагноза («состояние после аллергической реакции по типу крапивницы», «аллергическая реакция по типу крапивницы»), у дерматологов — в 4,5 % случаев («крапивница»), у аллергологов — в 8,8 % случаев («рецидивирующая крапивница» без указания формы крапивницы) (рис. 1).

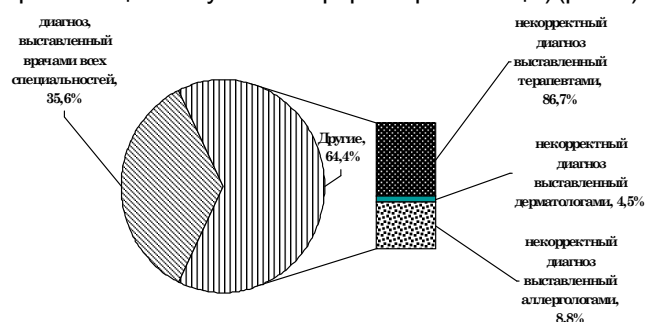


Рис. 1. Частота встречаемости различных формулировок диагноза «хроническая крапивница»

При проведении общеклинического обследования у подавляющей части больных были выявлены сопутствующие аллергические и неаллергические заболевания. В большинстве случаев ХК была ассоциирована с аллергическим ринитом (АР) (52,94 %), дисбактериозом (39,71 %) и хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* (37,87 %), терапия которых, по данным историй болезни и преды-

дущего анамнеза, не приводила к видимому улучшению состояния.

Лечение пациентов с ХК проводят, придерживаясь принципов ступенчатого подхода [7, 9]. В этом случае препаратами первого ряда являются H1-антигистаминовые лекарственные средства (ЛС), которые к тому же являются единственной патогенетически обоснованной группой препаратов, безусловно рекомендованной для лечения данной группы больных. При этом предпочтение должно быть отдано препаратам 2-го поколения (АГП), которые не обладают седативным действием и не утрачивают свою фармакологическую активность при длительном использовании [2]. Кроме того, в Российском национальном согласительном документе «Крапивница и ангиоотек» (2007) предложен ступенчатый подход к выбору средств для лечения ХК, основанный на принципах доказательной медицины [1].

При анализе назначаемых лекарственных препаратов выявлено, что частота назначения АГП 2-го поколения при ХК составила 19 % среди врачей-терапевтов, 26,3 % — среди дерматологов, 100 % — среди аллергологов-иммунологов.

При анализе частоты назначения различных АГП 2-го поколения установлено, что наиболее часто применялись цетиризин (85,5 % назначений), лоратадин (8,9 %), дезлоратадин (4,6 %), другие АГП 2-го поколения — менее 1 % (рис. 2).



Рис. 2. Спектр назначения антигистаминовых препаратов 2-го поколения

В соответствии с национальными и международными рекомендациями длительность терапии ХК АГП 2-го поколения должна быть не менее 3 месяцев [5, 7]. Длительность курса терапии АГП 2-го поколения для лечения ХК, согласно данным истории болезни, составила в среднем: у терапевтов — 3,6 дня, у аллергологов — 14 дней, у дерматологов — 5,8 дней. По результатам рекомендаций выписных эпикризов было выявлено, что для долговременного контроля над симптомами ХК АГП 2-го поколения назначались в среднем аллергологами-иммунологами стационара на 1,7 месяца (у 56,4 % больных), дерматологами и терапевтами длительная терапия АГП 2-го поколения не назначалась вообще (рис. 3).

Надо отметить, что при лечении ХК вне зависимости от специальности врача и степени тяжести крапивницы назначаемые средние суточные дозы АГП 2-го поколения соответствовали рекомендуемым терапевтическим дозам.

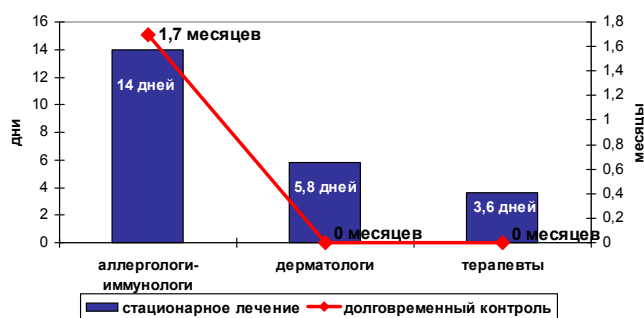


Рис. 3. Длительность терапии больных ХК антигистаминами 2-го поколения

Согласно национальным и международным рекомендациям, вопрос о назначении парентеральных форм АГП 1-го поколения может быть рассмотрен в случае наличия тревожных состояний и обострении заболевания в ночное время [1, 5, 9]. Анализ полученных результатов выявил, что наиболее часто и в одинаковом проценте случаев (по 44 %) назначались хлоропирамин и клемастин. В числе оставшихся 12 % назначались дифенгидрамин, хифенадин, мебгидролин. В 89,8 % случаев использовались парентеральные формы, перорально препараты были назначены в 10,2 % случаев, при этом дозы назначаемые *per os* были значительно ниже рекомендованных терапевтических.

Также врачами всех специальностей отмечено совместное с АГП 1-го поколения назначение гидроксизина (атаракс) длительностью до 14 дней в средней терапевтической дозе, что является нерациональным при лечении ХК.

Длительность курса терапии АГП 1-го поколения составляла: у дерматологов — 8,6 дней, у аллергологов — 5,6 дней, у терапевтов — 5,8 дней.

В 10,6 % случаев врачами-дерматологами было рекомендовано пероральное применение хлоропирамина после выписки из стационара в среднем на 7 дней.

Системная фармакотерапия глюкокортикостероидами (ГКС) должна рассматриваться как терапия острых состояний и неэффективность терапии АГП 2-го поколения, ее применение при ХК должно быть тщательно обосновано с учетом сопоставления ожидаемой пользы и возможных нежелательных эффектов [1]. До настоящего времени еще не опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований лечебной эффективности ГКС при ХК.

При анализе историй болезни выявлено, что назначение системных ГКС осуществлялось в условиях стационара врачами всех специальностей, с целью достижения быстрого противовоспалительного и иммуносупрессирующего эффекта. Обращает на себя внимание нерациональное использование системных ГКС врачами всех специальностей: нет оценки степени тяжести ХК, оценки эффективности и специфичности предыдущей терапии. Врачами всех спе-

циальностей чаще всего использовался преднизолон (54,6 %), несколько реже дексаметазон (43,4 %). В 26,8 % случаев отмечено совместное назначение преднизолона и дексаметазона в максимальных суточных дозах при описанной средней степени тяжести ХК. Длительность курса терапии системными ГКС составила в среднем 6,9 дней.

При анализе историй болезни выявлено, что врачами-дерматологами в 28,3 % случаев назначаются мембраностабилизирующие препараты (кетотифен). Длительность курса кетотифеном составила 15,6 дней. С точки зрения доказательной медицины и рационального использования ЛС, назначение данной группы препаратов при ХК может рассматриваться в случае холодовой крапивницы [6], в остальных случаях является нерациональным.

Топические ГКС (ТГКС) для терапии ХК назначались врачами различных специальностей в 26,3 % случаев, без видимой связи с тяжестью заболевания и показаний к их назначению. Установлено, что самым часто назначаемым аллергологами-иммунологами и терапевтами ТГКС является метилпреднизолона ацепонат (адвантан) — 38,5 % назначений. Второе место в структуре назначений ТГКС занимает преднизолоновая мазь — 26,4 %. Частота назначения других ТГКС составила: для бетаметазона дипропионат+клотримазол+гентамицин (тридерм) — 16,3 %, бетаметазон (целестодерм) — 12,6 %, флуоцинолона ацетонида (синаflan) — 9,6 %, мометазона фураат (элоком) — 8,6 %. Длительность курса для ТГКС составила 12,3 дня.

Также было отмечено назначение врачами-дерматологами димедоловой мази в 96,7 % случаев, фенистил-геля (2,3 %), врачами-терапевтами — дерматологического крема (36,8 %), крема с анестезином (3,8 %), то есть тех лекарственных средств, которые не рекомендованы и не имеют патогенетического значения для терапии ХК.

Обращает на себя внимание частое назначение глюконата кальция (86,7 %) курсом 12 дней, тиосульфата натрия (89,8 %) курсом 10 дней, гипосульфата натрия (23,6 %), раствора перманганата калия для перорального приема (76,2 %) курсом до 14 дней, парентерального применения витамина В6 (56,2 %), В1 (43,6 %) курсом до 10 дней, а также сантиметровой микроволновой терапии (СМВ-терапии) на область проекции надпочечников — 26,7 %, иглорефлексотерапии. Эти рекомендации даны врачами дерматологами, но не имеют доказанной эффективности при терапии ХК.

Особую патогенетическую значимость для поддержания и/или прогрессирования симптомов ХК имеет целый ряд сопутствующих заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта [4]. Они не только поддерживают аллергический воспалительный процесс в коже, но и могут являться его причиной. Поэтому устранение этих факторов является необхо-

димым и неременным условием, обеспечивающим длительный контроль над симптомами ХК. Российскими рекомендациями по терапии ХК в качестве средств, уменьшающих аллергическое воспаление кишечной стенки и понижающих проницаемость кишечного барьера, рекомендованы энтеросорбенты. Назначение данных групп препаратов позволяет снизить поступление высокомолекулярных соединений в системный кровоток, тем самым косвенно уменьшить выраженность и объем кожного поражения. Энтеросорбенты для лечения ХК назначались в 68,7 % случаев. Анализируя частоту назначения различных энтеросорбентов, установили, что наиболее часто из них применялись полисорб (в 48,2 % случаев), лактофильтрум (45,8 %), на долю фильтрума, энтеросгеля, смекты, угля активированного пришлось всего 6 % назначений. Выявлены различия в степени участия врачей разных специальностей к назначению энтеросорбентов при ХК. Так, чаще всего данная группа ЛС назначалась аллергологами стационара (92,7 %). Реже энтеросорбенты назначали терапевты (25,8 %) и дерматологи (19,4 %).

В историях болезни больным с ХК врачами были даны рекомендации по поводу заболевания (письменное свидетельство). Перечень таких мероприятий был стандартный: гипоаллергенный режим, включающий соблюдение гипоаллергенной диеты (86 %), элиминацию домашней пыли (54 %), меры по уменьшению контакта с аллергенами домашних животных (43 %), рекомендации по уменьшению воздействия крайних значений температуры и влажности (38,9 %) и в 25,3 % — рекомендации по выбору постельных принадлежностей и одежды.

Согласно международным и Российским согласительным документам, всем пациентам с ХК необходимо назначение гипоаллергенной диеты с исключением из рациона питания гистаминолибераторов, продуктов, содержащих гистамин и тирамин, а также ксенобиотиков, как минимум на 3—6 месяцев [1, 5, 9]. Данные рекомендации без указания сроков соблюдения диеты были даны аллергологами-иммунологами в 89,6 % случаев, терапевтами — в 76,3 %, дерматологами — в 3,1 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе назначения лекарственных средств у пациентов с хронической крапивницей выявлено, что к наиболее типичным ошибкам фармакотерапии антиаллергическими препаратами хронической крапивницы относятся:

- необоснованно малое использование антигистаминовых препаратов 2-го поколения,
- сокращение длительности лечения противоаллергическими препаратами,
- назначение препаратов, приводящих к субъективному улучшению состояния больного, но не позволяющих объективно достигнуть выздоровления (кетотифен, топические кортикостероиды),
- использование препаратов и методов лечения с недоказанной клинической эффективностью (глюконата кальция, тиосульфата натрия, гипосульфата натрия, раствора перманганата калия для перорального приема витамина В6, В1, СМВ-терапии на область проекции надпочечников, иглорефлексотерапии).

Все это требует проведения большего количества образовательных программ для врачей различных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек». Рекомендации для практических врачей / Под общей 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. Greaves M. W. Chronic idiopathic urticaria. // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 3. — P. 363—368.
4. Kaplan A. P. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 175—179.
5. Powell R. J., Du Toit G. L., Siddique N., et al. // Clinical and Experimental Allergy. — 2007. — Vol. 37. — P. 613—650.
6. St-Pierre J. P., Kobric M., Rackham A. // Ann. Allergy. — 1985. — Vol. 55. — P. 840—843.
7. Tedeschi A. // Am. J. Clin. Dermatol. — 2003. — Vol. 4. — P. 297—305.
8. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., et al. // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 316—320.
9. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., et al. // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 321—331.
10. Zuberbier T., Greaves M. W., Juhlin L., et al. // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2001. — Vol. 6. — P. 123—127.

Контактная информация:

Разваляева Анжелика Викторовна — к. м. н., ассистент курса клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ, заведующая лабораторией клинической фармакологии ГУ Волгоградский научный центр РАМН, e-mail: angelvr@yandex.ru