

Обоснование выбора антигистаминного препарата в терапии хронической крапивницы с позиции «эффективность – безопасность»

О.В.Скорородкина, А.Р.Ключарова
Казанский государственный медицинский университет

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте аллергических заболеваний. Аллергическими заболеваниями страдают около 5% взрослого и до 15% детского населения. Среди аллергических заболеваний крапивница занимает третье место по распространенности. В статье приводятся результаты сравнительного анализа эффективности антигистаминных препаратов в терапии хронической крапивницы с учетом их влияния на когнитивные функции пациентов.

Ключевые слова: аллергия, крапивница, когнитивные функции, антигистаминные препараты, эбастин, Кестин.

Rationale for the choice of antihistamines for the treatment of chronic urticaria in terms of effectiveness and safety

O.V.Skorokhodkina, A.R.Klyucharova
Kazan State Medicine University

Current epidemiological trials detect the increase in allergic diseases (AD) prevalence. AD could be found in 5% of adults and in 15% of children. Urticaria has the third highest prevalence among AD. The article presents the results of comparative trial, in which effectiveness of different antihistamines in chronic urticaria were examined, taking into account the impact of antihistamines on cognitive function.

Keywords: allergy, urticaria, cognitive function, antihistamines, Ebastine, Kestine.

Современные эпидемиологические исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о неуклонном росте аллергических заболе-

ваний за последние 30–40 лет [1]. В настоящее время, по данным ВОЗ, около 5% взрослого и до 15% детского населения страдают аллергическими заболеваниями, а распространенность указанной патологии в различных регионах Российской Федерации в общей популяции колеблется от 5 до 20,5% [2]. Среди аллергических заболеваний крапивница занимает третье место по распространенности. Так, острая крапивница наблюдается у 25%, а хроническая у 5% населения [3]. Высокая распространенность крапивницы, которая наблюдается у пациентов в наиболее трудоспособном возрасте, значительное разнообразие форм заболевания, частая неэффективность диагностических и лечебных мероприятий обуславливают актуальность проблемы. Основные клинические проявления крапивницы: кожный зуд, наличие уртикарных элементов вызывают нарушение сна, чувство постоянной тревоги, снижают трудоспособность, что существенно ухудшает качество жизни больных и способно оказывать негативное влияние на когнитивные функции пациентов [2, 4].

Согласно существующим медицинским стандартам, антигистаминные препараты II поколения (АГП II) являются препаратами первой линии терапии хронической крапивницы, которые с целью достижения стойкого положительного эффекта необходимо принимать длительно [3]. Несмотря на очевидные преимущества блокаторов гистаминовых рецепторов II поколения, такие как высокое сродство к H_1 -гистаминовым рецепторам, неконкурентность связывания с ними, быстрое начало действия, достаточная продолжительность антигистаминного эффекта, отсутствие блокады других типов рецепторов и эффекта тахифилаксии, тем не менее, отдельные препараты способны оказывать седативный эффект, и как следствие, влиять на когнитивные функции больного [5].

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности антигистаминных препаратов в терапии хронической крапивницы с учетом их влияния на когнитивные функции пациентов.

Материал и методы

Обследованы 209 пациентов, страдающих хронической крапивницей (ХК), в возрасте от 16 до 64 лет ($33,8 \pm 13,8$), в том числе 67 мужчин (32%) и 142 женщины (68%). Диагноз устанавливался на основании результатов общеклинических методов обследования, соответствующих стандартам диагностики заболевания (2007), а также специфического аллергологического исследования, которое включало в себя: анализ данных аллергологического анамнеза, проведение кожных проб с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами, определение уровня общего IgE. Кроме того, при подозрении на наличие физической формы крапивницы проводились холодовая аппликационная проба, определение уртикарного дермографизма, пробы с дозированной физической нагрузкой, а в случае выявления аутоиммунной формы ХК – внутрикожный тест с аутосывороткой [3]. После установления диагноза ХК пациенту назначался один из антигистаминных препаратов II поколения. Исходя из варианта выбранной базисной терапии заболевания, все обследуемые пациенты были разделены на 6 групп: I группу (39 человек) пред-

Сведения об авторах:

Скорородкина Олеся Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Казанского государственного медицинского университета

ставляли больные, получающие цетиризин в дозе 10 мг/сут, II – была сформирована 32 пациентами, принимающими левоцетиризин по 5 мг/сут, III группа состояла из 33 больных, которым был назначен фексофенадин в дозировке 180 мг/сут, в IV группе 39 человек получали эбастин в терапевтической дозировке по 20 мг/сут, V – была представлена 34 пациентами, получающими лоратадин, средняя суточная дозировка которого соответствовала 10 мг/сут, и VI группа состояла из 32 больных, получающих дезлоратадин по 5 мг/сут. Следует отметить, что пациентов рандомизировали на группы методом случайной выборки. Длительность назначенной медикаментозной терапии составляла 1 мес.

С целью объективизации степени выраженности основных проявлений хронической крапивницы, а также оценки эффективности проводимой терапии нами был разработан индивидуальный дневник пациента, в котором фиксировались динамические изменения клинических симптомов заболевания. Количество уртикарных элементов оценивалось по трехбалльной шкале, где 0 баллов соответствовало отсутствию высыпаний на коже, 1 – наличию от 1 до 20 уртикарий, 2 – от 20 до 50 элементов, 3 балла – 50 волдырей и более. Степень выраженности кожного зуда также оценивалась по трехбалльной шкале. При отсутствии жалоб на кожный зуд выставлялось 0 баллов, при слабовыраженном зуде – 1 балл, при зуде средней интенсивности – 2 балла, при выраженном зуде в дневник заносилось 3 балла. Кроме того, больными ежедневно отмечалось в дневнике наличие или отсутствие уртикарного дермографизма, признаков ангиоотека, а также наличие приступов удушья и снижения артериального давления, то есть признаков анафилаксии.

Одновременно с оценкой динамики основных клинических проявлений ХК проводилось детальное исследование показателей состояния когнитивной сферы пациентов с хронической крапивницей исходно и на фоне приема АГП II, которое осуществлялось с помощью комплекса валидизированных психологических тестов.

Так, для оценки внимания, а также изучения работоспособности, упражняемости и утомляемости пациентов использовалась методика счета по Крепелину в модификации Шульце. Цель указанного метода состояла в изучении способности пациентов максимально быстро и точно производить сложение в уме однозначных чисел за 8 тридцатисекундных отрезков. После окончания выполнения задания подсчитывалось количество произведенных арифметических операций и допущенных ошибок за каждый отрезок времени [6].

Методика И.М.Луцхиной, выбранная для оценки активности вербального и образного мышления, была представлена 4 мини-заданиями, выполняемыми за определенный отрезок времени. В тесте на оценку беглости вербального мышления больной должен был записывать женские имена, начинающиеся на заданную букву, в дальнейшем задание усложнялось, и для оценки гибкости вербального мышления испытуемому необходимо было составить предложения, состоящие из четырех слов, начинающиеся на заданные буквы. В тесте на оценку беглости образного мышления пациенту предлагалось нарисовать простые рисунки из кружочков на заданную тему, а в тесте на гибкость образного мышления включить распечатанные фрагменты в законченные рисунки. Все задания, оценивающие мышление, выполнялись в течение одной минуты. Нормальными показателями активности мышления

являлись показатели вербальной беглости, равные 5 именам, образной беглости – 5 рисункам, вербальной гибкости – 3 предложениям, образной гибкости – 5 рисункам [7].

Для оценки кратковременной памяти использовалась методика запоминания 10 слов, для изучения способности пациента к непосредственному краткосрочному произвольному запоминанию. Обследуемому зачитывались десять слов, подобранных так, чтобы между ними было трудно установить какие-либо смысловые отношения. Непосредственно после зачитывания, а также через час после него испытуемому предлагалось воспроизвести эти слова в любом порядке. В случаях, когда пациент воспроизводил в 4–5 попытках менее 7 слов, задание считалось невыполненным, а непосредственное запоминание нарушенным [8].

Для исключения влияния других факторов, способных оказывать влияние на когнитивную сферу человека, таких как возраст, образование, образ жизни, нами заведомо не включались в исследование пациенты младше 17 и старше 60 лет, не владеющие русским языком, не имеющие полного среднего образования, и у которых возникали трудности в усвоении условий тестовых заданий. Кроме того, в исследовании не принимали участия пациенты с хронической крапивницей, имеющие сопутствующую патологию, которая сама по себе способна оказывать негативное влияние на когнитивную сферу пациентов: атеросклероз сосудов головного мозга, состояние после острой недостаточности мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы, другие хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также больные, состоящие на учете у психиатра, психотерапевта или психолога.

Группа контроля была представлена лицами (31 человек) аналогичного возраста, образования и социального статуса, не страдающими хронической крапивницей, а также не имеющими других хронических заболеваний в суб- и декомпенсированной стадии.

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS и Biostat. В связи с неравномерным распределением признаков, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики: внутри групп с помощью критерия Вилкоксона, а между группами, получающими лечение, и группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ производился ранговым методом Спирмена.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов показал, что у подавляющего большинства обследуемых пациентов (71,7%) была выявлена хроническая идиопатическая крапивница (ХИК), в то время как крапивница, индуцируемая физическими факторами, наблюдалась у 22,5% пациентов, а аллергическая и холинергическая формы диагностированы только у 2 и 3,8% больных соответственно (рис. 1).

В последующем, проведенный тест с аутологичной сывороткой у 115 больных ХИК позволил выявить у 23,4% пациентов этой группы аутоиммунную форму крапивницы. При этом следует отметить, что во всех исследуемых группах распределение больных по форме крапивницы было сопоставимым.

Динамическое наблюдение больных с ХК на фоне проводимой базисной терапии АГП II поколения показало, что в целом назначенное лечение было

Рис. 1. Распространенность форм хронической крапивницы

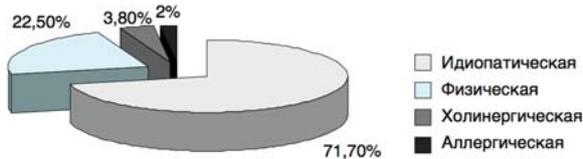


Рис. 2. Динамика изменений количества уртикарных элементов у больных ХК на фоне базисной терапии

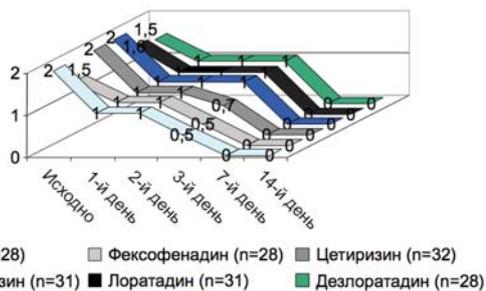
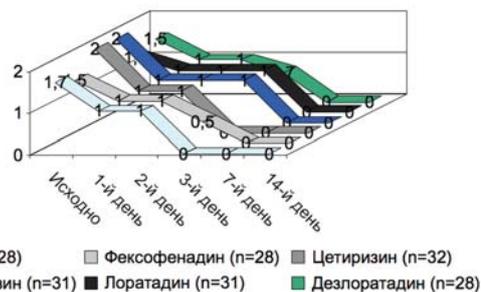


Рис. 3. Динамика изменения интенсивности кожного зуда у больных ХК на фоне базисной терапии



эффективно во всех исследуемых группах. Однако наиболее значимые результаты нами были зафиксированы у пациентов, получающих эбастин, цетиризин и фексофенадин. Так, у больных, принимающих эбастин и цетиризин исходно, медиана балла количества уртикарных элементов составила 2 балла, а в группе получающей фексофенадин 1,5 балла (рис. 2).

Уже к концу третьего дня лечения у больных, принимающих цетиризин, этот показатель снизился до 0,7 ($p < 0,0001$), а у пациентов получающих эбастин и фексофенадин до 0,5 ($p < 0,0001$). В целом аналогичные изменения наблюдались и при оценке изменения выраженности кожного зуда (рис. 3). Полученные результаты показали, что исходные значения медианы интенсивности кожного зуда в группах пациентов, получающих эбастин и цетиризин, на 3-и сутки приема базисной терапии с 1,7 и 2 баллов соответственно снизились до нулевого значения.

Следует отметить, что в группах больных, получающих левосетиризин, лоратадин и дезлоратадин, исходные показатели количества уртикарных элементов были сопоставимы и в целом соответствовали значениям пациентов I, III и IV групп. Так, в группе пациентов, принимающих левосетиризин, медиана количества уртикарных элементов до начала медикаментозной терапии составила 2, в группе принимающих лоратадин – 1,6, а в группе, получающих дезлоратадин – 1,5 балла. Однако к концу 3 дня приема антигистаминных средств обсуждаемый показатель в этих группах уменьшился только до 1 балла. При исследовании же изменения выраженности кожного зуда медиана во II, IV, V и VI группах на 3-и сутки базисной терапии уменьшилась только в 2 раза, а нулевого значения достигла только к концу 1-й недели терапии.

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить между динамикой изменений количества уртикарных элементов и динамикой изменения интенсивности кожного зуда на фоне базисной терапии во всех исследуемых группах высокую корреляционную связь. Так, у пациентов получающих эбастин, коэффициент корреляции составил 0,825, у больных, принимающих фексофенадин, дезлоратадин и цетиризин – $r = 0,975$, а у пациентов, получающих левосетиризин и лоратадин, приблизился к единице.

Наряду с фиксацией динамики основных клинических симптомов заболевания на фоне проводимой базисной терапии, нами изучалось влияние АГП II на когнитивные функции пациентов.

Первым этапом исследования проводилась оценка познавательных процессов больных ХК до начала приема базисной терапии. По результатам проведенных психологических исследований, у пациентов, страдающих ХК, исходно наблюдалось снижение концентрации внимания (рис. 4), ухудшение гибкости вербального и образного мышления (таб-

Информация о препарате

КЕСТИН®

эбастин

сироп, 1 мг/мл, 60 мл, 120 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

После приема препарата внутрь выраженное противоаллергическое действие начинается через 1 ч и длится в течение 48 ч. После 5-дневного курса лечения Кестином антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активных метаболитов. Препарат не оказывает выраженного антихолинергического и седативного эффекта. Не отмечено влияния Кестина на интервал QT ЭКГ даже в дозе 80 мг.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени, превращаясь в активный метаболит карэбастин. После однократного приема 5 или 10 мг препарата максимальная концентрация карэбастина в плазме достигается через 2,8–3,4 ч и составляет 108–209 нг/мл. Жирная пища ускоряет абсорбцию (концентрация в крови возрастает до 50%). Выводится почками – 60–70%, в виде конъюгатов. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ возрастает до 23–26 ч, при пече-

ночной недостаточности – до 27 ч. Не проникает через гемато-энцефалический барьер.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

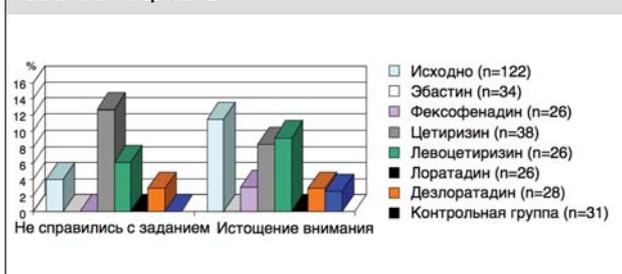
- аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными аллергенами);
- крапивница (может быть вызвана бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, инсектными, лекарственными аллергенами, воздействием солнца, холода и др.);
- аллергические заболевания и состояния, обусловленные повышенным высвобождением гистамина.

Разделы: Противопоказания, Режим дозирования, Передозировка, Побочное действие, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Сравнение результатов теста оценки активности вербального и образного мышления по методике И.М.Луцхиной (Me (IQR))				
Группы пациентов	Беглость вербального мышления (среднее количество слов)	Гибкость вербального мышления (среднее количество предложений)	Беглость образного мышления (среднее количество рисунков)	Гибкость образного мышления (среднее количество рисунков)
Исходно, n=122	8 (7,4–8,3)	2 (1,4–1,8)	6,5 (6–6,9)	4 (3,5–4,2)
	p=0,001	p<0,001	p=0,148	p<0,001
I группа (эбастин), n=33	9 (7,9–10)	2 (1,5–2,4)	6,5 (5,7–7,2)	5 (3,7–5,3)
	p=0,386	p=0,05	p=0,847	p=0,052
II группа (фексофенадин), n=26	9 (8,3–10,7)	2 (2,1–2,8)	7 (6,3–7,9)	5 (4,0–6,0)
	p=0,541	p=0,17	p=0,18	p=0,083
III группа (цетиризин), n=38	7,5 (6,9–8,6)	1 (0,9–1,7)	6 (5,2–6,5)	4 (3,5–4,4)
	p=0,011	p<0,001	p=0,163	p<0,001
IV группа (левоцетиризин) n=27	8 (7,1–9,5)	1 (0,8–2,4)	5 (5,1–6,9)	4 (3,9–5,1)
	p=0,013	p<0,001	p=0,12	p<0,001
V группа (лоратадин), n=26	9 (7,6–9,6)	2 (1,5–2,7)	6 (5,2–6,6)	5 (3,7–5,1)
	p=0,142	p=0,102	p=0,152	p=0,001
VI группа (дезлоратадин), n=28	8 (6,3–8,5)	2 (1,6–2,5)	5 (4,8–6,4)	5 (4,8–6,1)
	p=0,004	p=0,088	p=0,096	p=0,473
Группа контроля, n=31	10 (8,6–10,5)	3 (2,7–3,2)	6 (5,5–7,2)	5 (5,3–6,6)

Примечание. Me – медиана, IQR – доверительный интервал. Достоверность различий оценивалась по отношению к контрольной группе методом Манна-Уитни.

Рис. 4. Влияние антигистаминных препаратов II поколения на внимание пациентов

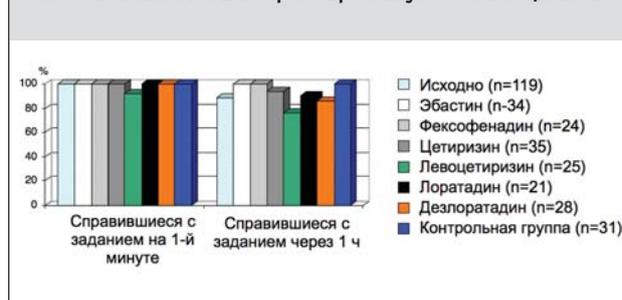


лица), а также незначительное снижение кратковременной памяти (рис. 5).

Так, у 14,3% больных ХК истощение внимания было зафиксировано на третьей минуте выполнения задания (количество простых арифметических операций уменьшилось по сравнению с первыми 30 с на 15–20%), а 5% пациентов полностью не справились с тестом. При исследовании активности мышления, пациенты с легкостью выполняли задания, оценивающие беглость вербального и образного мышления. Однако после усложнения теста, при оценке гибкости мышления, большинство больных (76,3%) с заданием не справились. Так, в проведенных тестах на оценку беглости вербального мышления пациенты фиксировали в среднем 8 слов, что согласно ключу теста соответствовало нормальным значениям. В то же время в тестах, оценивающих гибкость вербального мышления, больные воспроизводили только два предложения при норме не менее трех (см. таблицу). Аналогичные изменения наблюдались и при оценке образного мышления: в тесте на беглость мышления пациенты воспроизводили более 6 рисунков, при норме 5, при усложнении задания и исследовании гибкости мышления, больные дорисовывали не более 4-х фрагментов, то есть данный показатель также был ниже нормального значения.

При проведении тестирования на оценку кратковременной памяти исходно все пациенты с легкостью вспоминали 7 и более слов, однако через час, при повторении задания, 10,9% больных с тестом не справилось (см. рис. 5).

Рис. 5. Влияние АГП II на кратковременную память пациентов



Приведенные данные показывают, что само заболевание оказывает негативное влияние на внимание, активность мышления и кратковременную память. Следовательно, логично предположить возможное положительное влияние эффективной базисной терапии ХК и на когнитивные функции пациентов.

В то же время, анализ данных исследования познавательных процессов показал неоднозначное изменение когнитивных функций у больных ХК на фоне приема различных АГП II поколения. Так, у пациентов, получающих цетиризин, несмотря на положительную динамику течения основного заболевания (см. рис. 2, 3), наблюдалось явное ухудшение внимания и активности мышления: при проведении в данной группе теста на оценку внимания 15,8% с заданием не справились, а у 10,5% больных выявлено истощение внимания (рис. 4). Кроме того, в данной группе пациентов результаты тестов, оценивающих активность мышления, были одни из самых низких. Больные с легкостью справились с заданием на оценку беглости мышления, но в более сложных заданиях, оценивающих гибкость вербального и образного мышления, полученные результаты были достоверно ниже, чем в контрольной группе и у пациентов с ХК вне приема медикаментозных средств (см. таблицу). Тем не менее, динамика нарушения кратковременной памяти у пациентов, принимающих цетиризин, была выявлена только у 5,8%.

В то же время, у пациентов получающих эбастин, на фоне значимого терапевтического эффекта, по результатам проведенных психологических тестов,

наблюдалось улучшение показателей и когнитивных функций. Следует отметить, что пациенты данной группы, справились с заданием на оценку внимания в полном объеме (рис. 4), а результаты тестов оценивающих активность мышления, были сопоставимы с группой контроля (см. таблицу). Кроме того, при проведении теста на оценку кратковременной памяти, на фоне приема эбастина нарушений выявлено не было ни у одного больного (см. рис. 5). Аналогичные изменения познавательных процессов наблюдались и у больных, получающих фексофенадин и лоратадин: у пациентов не наблюдалось истощения внимания, а результаты тестов на оценку активности мышления приближались к нормальным значениям. Так, в тесте на оценку гибкости вербального мышления больные в данных группах записывали от 2 до 3-х предложений, а в задании, оценивающим гибкость вербального мышления, рисовали более 5 рисунков, что соответствовало показателям группы контроля.

У пациентов, принимающих дезлоратадин и левоцетиризин, как указывалось ранее, в отличие от пациентов других исследуемых групп, терапевтический эффект был менее выражен. Кроме того, при оценке когнитивной сферы у 11,5% пациентов в группе, принимающей левоцетиризин, наблюдалось истощение внимания, а 7,7% больным выполнить задание не удалось. В то же время анализ результатов теста, оценивающего активность мышления, показал, что больные, получающие дезлоратадин и левоцетиризин, как и все остальные участники исследования, с легкостью справлялись с заданиями на беглость мышления, полученные результаты соответствовали нормальным значениям, но были меньше, чем в остальных исследуемых группах и группе контроля. При усложнении задания и оценке гибкости мышления пациенты, получающие левоцетиризин и дезлоратадин, не справлялись с тестом, а значения полученных результатов были меньше, чем у больных ХК вне приема антигистаминных средств (см. таблицу). Помимо этого, у 24% больных, получающих левоцетиризин, и у 14,5% пациентов, принимающих дезлоратадин, выявлено ухудшение кратковременной памяти (см. рис. 5).

Таким образом, на основании полученных результатов, нами были сделаны следующие выводы:

1. Эбастин и фексофенадин являются наиболее эффективными антигистаминными препаратами в терапии хронической крапивницы. При этом, они не оказывают негативного влияния на когнитивные функции пациентов, и, соответственно, могут быть рекомендованы для продолжительной терапии ХК.
2. Цетиризин, несмотря на выраженный положительный терапевтический эффект, снижает внимание и ухудшает мышление у больных ХК. В связи с этим, назначение данного препарата на длительный срок пациентам, профессиональная деятельность которых требует повышенной концентрации внимания, должно осуществляться с осторожностью.
3. Применение лоратадина оказывает положительное влияние на внимание и мышление больных. Однако, учитывая его более низкую эффективность, назначение данного препарата может быть предпочтительным в качестве базисной терапии хронической крапивницы легкого течения.

Литература

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клинические рекомендации. Аллергология. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008; 104–115.
2. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009; 222–272.
3. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек», рекомендации для практических врачей. М.: 2007; 126.
4. 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. *British Journal of Dermatology*. 2006; 154: 294–298.
5. Татаурщикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта. *Фарматека*. 2011; 11: 46–50.
6. Михайлов Б.В., Сердюк А.И., Федосеев В.А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство / Под общ. ред. Б.В. Михайлова. Харьков: Прапор, 2002; 128.
7. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии / В.Д.Балин, В.К.Гайда, В.К.Гербичевский и др. под общей редакцией А.А.Крылова, С.А.Маличева - Спб.: Питер, 2003; 506.
8. Столяренко Л.Д. Основы психологии: практикум. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006; 704.