

А.Р. КЛЮЧАРОВА, О.В. СКОРОХОДКИНА

УДК 616.514:615.03

Казанский государственный медицинский университет

Сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии хронической крапивницы антигистаминными препаратами II поколения

Ключарова Алия Рафаиловна

аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8-917-282-44-14, e-mail: aliluia@yandex.ru

Проведенное исследование показало, что среди существующих в настоящее время антигистаминных препаратов II поколения цетиризин и эбастин являются наиболее назначаемыми препаратами. Анализ эффективности терапии при применении указанных лекарственных средств показал, что у подавляющего большинства больных хронической крапивницей лечение данными препаратами было эффективным. Однако цетиризин оказывал существенное негативное влияние на когнитивную сферу пациентов, что ограничивало прием препарата в течение длительного времени, в то время как эбастин наряду с высокой эффективностью осуществлял положительное влияние на эмоциональное состояние, внимание и мышление больных.

Ключевые слова: хроническая крапивница, базисная терапия, когнитивная сфера, цетиризин, эбастин.

A.R. KLYUCHAROVA, O.V. SKOROHODKINA

Kazan State Medical University

Comparative evaluation of efficacy and safety in the treatment of chronic urticaria antihistamines preparations II generation

The study showed that, among the currently existing antihistamines preparations II generation cetirizine and ebastin are the appointed preparations. The analysis of efficiency of therapy for the application of these medicines showed that the overwhelming majority of patients with chronic urticaria treatment data drug was effective. However, cetirizine had a significant negative impact on cognition of patients, limiting the drug for a long time, while ebastin, along with high efficiency, has a positive effect on emotional state, attention and thinking of patients.

Keywords: chronic urticaria, basic therapy, cognitive sphere, cetirizine, ebastin.

Подбор эффективной медикаментозной терапии для лечения хронической крапивницы (ХК) является сложной проблемой как для врача, так и для пациента. Согласно современным медицинским стандартам (2007), блокаторы H1 гистаминовых рецепторов II поколения являются препаратами выбора в терапии ХК, которые с целью достижения положительного результата необходимо принимать длительно [1-4]. В связи с этим наряду с оценкой эффективности базисной терапии ХК не менее важным является вопрос ее адекватной переноси-

мости. Несмотря на очевидные преимущества антигистаминных препаратов II поколения, такие как высокое сродство к H1 гистаминовым рецепторам, неконкурентность связывания с ними и, как следствие, быстрое начало действия, достаточная продолжительность антигистаминного эффекта, отсутствие блокады других типов рецепторов и эффекта тахифилаксии, тем не менее отдельные препараты способны проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать гистаминовые рецепторы головного мозга. Указанное свойство предпола-



ет возможность развития не только седативного эффекта, но и может оказывать влияние на когнитивные функции больного, такие как эмоции, внимание, память и мышление [3-4].

Цель исследования: оценить эффективность антигистаминных препаратов II поколения в лечении хронической крапивницы, а также их влияние на когнитивные функции больного.

Материалы и методы исследования

Обследованы 79 больных, страдающих хронической крапивницей легкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 55 лет, принимающих антигистаминные препараты в течение одного месяца. Группу сравнения составили 23 пациента с ХК, аналогичного возраста, национальности, образования, но не получавшие медикаментозного лечения. Контрольная группа была представлена 23 здоровыми добровольцами, возраст, национальность и образование которых соответствовали группам исследования и сравнения.

Диагноз ХК нами устанавливался на основании комплекса методов исследования, предусмотренного медицинскими стандартами диагностики заболевания (2007), в рамках которых проводились: анализ данных анамнеза, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования и при необходимости консультации смежных специалистов [1-3]. Кроме того, всем больным осуществлялось специфическое аллергологическое обследование, включающее: анализ данных аллергологического анамнеза, определение уровня общего IgE в сыворотке крови, при подозрении на наличие физической формы крапивницы включались в исследование аппликационная холодовая проба, пробы с физической нагрузкой, определение уртикарного дермографизма, а также для подтверждения диагноза аутоиммунной крапивницы — внутрикожный тест с аутосывороткой [5].

Эффективность лечения оценивалась по динамике основных клинических признаков ХК: количеству уртикарных элементов, выраженности кожного зуда, возможных проявлений сопутствующего ангиоотека, а также наличию приступов удушья и снижению артериального давления, т.е. склонности к анафилаксии. Степень выраженности и динамика указанных симптомов заболевания нами фиксировались в разработанном индивидуальном дневнике пациента. 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 слабо выраженном зуде — 1 балл, при зуде средней интенсивности — 2 балла, при выраженном зуде в индивидуальный дневник пациента заносилось 3 балла.

Оценка когнитивной сферы проводилась с помощью комплекса психологических тестов, в который был включен опросник САН (самочувствие, активность, настроение), тест на оценку внимания (счет Крепелина в модификации Шульце), тест на оценку гибкости и беглости наглядного и образного мышления. Опросник САН состоял из 30 строк, каждая из которых была представлена двумя полярными утверждениями и характеризовала либо самочувствие испытуемого, либо активность и настроение. Пациенту предлагалось выбрать подходящий для него полюс с утверждением, а также оценить его степень выраженности по трехбалльной шкале. В тесте на оценку внимания (счет Крепелина в модификации Шульце) пациенту необходимо было максимально быстро и точно производить сложение в уме однозначных чисел в парных рядах и проставлять под ними последнюю цифру результата в течение восьми

тридцатисекундных отрезков. В задании на оценку беглости вербального мышления больной должен был записывать женские имена, начинающиеся на заданную букву, в дальнейшем тест усложнялся, 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 на заданную тему, а в тесте на гибкость образного мышления дорисовать распечатанные фрагменты до законченного рисунка. Все задания, оценивающие мышление, выполнялись в течение одной минуты. Отобранные нами тесты согласно данным современной медицинской литературы являются наиболее адекватными для оценки когнитивной сферы у пациентов [6-7].

Следует отметить, что помимо приема антигистаминных препаратов существует множество других факторов, способных влиять на познавательные процессы человека, в частности возраст, образование, образ жизни. Чтобы исключить влияние указанных факторов, нами заведомо не включались в исследование больные младше 17 и старше 60 лет, не владеющие русским языком и не имеющие полного среднего образования. Кроме того, в исследовании не принимали участия пациенты с ХК, имеющие сопутствующую патологию, которая могла оказывать негативное влияние на когнитивную сферу пациентов: атеросклероз сосудов головного мозга, ишемическая болезнь сердца, состояние после острой недостаточности мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы, рассеянный склероз, другие хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также больные, состоящие на учете у психиатра, психотерапевта, психолога или невролога. Необходимо признать, что основные клинические проявления хронической крапивницы, такие как выраженный кожный зуд преимущественно в ночное время суток, наличие уртикарных элементов, также способны оказывать негативное влияние на когнитивные функции пациентов: эмоциональный фон, внимание и мышление. Поэтому оценка когнитивной сферы пациентов с ХК, не получавших медикаментозного лечения, явилась отдельным этапом нашего исследования.

Статистические параметры были рассчитаны на персональном компьютере с использованием интегрированного пакета для статистического анализа MedCalc.

Результаты исследования

Анализ полученных нами результатов показал, что среди всех форм ХК преобладала идиопатическая крапивница (40%), в значительном числе случаев наблюдались различные виды физической крапивницы (36%), среди которых дермографическая составила 20%, а холодовая крапивница и крапивница от давления — по 8%. Аллергическая и холинергическая формы крапивницы встречались только в 12% случаев. Следует отметить, что, несмотря на существующие рекомендации, указывающие на приоритет в назначении антигистаминных препаратов II поколения в качестве базисной терапии ХК, 18% пациентов продолжали использовать в лечении блокаторы гистаминовых рецепторов I поколения. В спектре используемых препаратов II поколения наиболее часто назначался цетиризин, который применялся каждым четвертым больным, а также эбастин, который использовали 20% пациентов. В связи с этим далее нами более подробно оценивался терапевтический эффект именно этих групп препаратов. Для этого нами были отобраны и поделены на 2 группы пациенты, получавшие цетиризин и эбастин в стандартной терапевтической дозировке. Первая группа состояла из 20 человек и принимала цетиризин в дозе 10 мг один раз в сутки, а вторая группа — из 15 пациентов, которые получали ежедневно эбастин по 20 мг однократно. Следует отметить,

Таблица 1.

Динамика изменений выраженности клинических симптомов заболевания у больных хронической крапивницей на фоне приема цетиризина

Основные симптомы	I группа (принимающая цетиризин) n=20				
	исходно	I нед. лечения	II нед. лечения	III нед. лечения	IV нед. лечения
количество уртикарных элементов в баллах	1,95±0,51	0,5±0,688 (p<0,0001)	0,2±0,411 (p<0,0001)	0,1±0,308 (p<0,0001)	0,1±0,308 (p<0,0001)
Выраженность кожного зуда в баллах	2,2±0,52	0,6±0,82 (p<0,0001)	0,2±0,41 (p<0,0001)	0,1±0,308 (p<0,0001)	0,1±0,308 (p<0,0001)

Таблица 2.

Динамика изменений выраженности клинических симптомов заболевания у больных хронической крапивницей на фоне приема эбастина

Основные симптомы	II группа (принимающая эбастин) n=15				
	исходно	I нед. лечения	II нед. лечения	III нед. лечения	IV нед. лечения
количество уртикарных элементов в баллах	1,983±0,46	0,133±0,35 (p<0,0001)	0,133±0,35 (p<0,0001)	0,0667±0,26 (p<0,0001)	0,0667±0,26 (p<0,0001)
выраженность кожного зуда в баллах	1,8667±0,35	0,2667±0,59 (p<0,0001)	0,0667±0,26 (p<0,0001)	0,0667±0,26 (p<0,0001)	0,0667±0,26 (p<0,0001)

что и в I, и во II группах распределение больных по форме ХК было сопоставимым, а наиболее распространенными формами являлись идиопатическая и дермографическая крапивницы. В группе сравнения распределение больных по форме крапивницы было аналогично группам исследования.

Анализ эффективности терапии показал, что у подавляющего большинства больных лечение цетиризином и эбастинном было эффективным. Исходно, у пациентов I группы средний балл количества уртикарных элементов составил 1,95±0,51, а во II — 1,983±0,46. Уже к концу I недели лечения среди больных принимающих цетиризин, этот показатель снизился до 0,5±0,688 (p<0,0001), у 60% уртикарные элементы исчезли полностью. В то же время среди пациентов, получающих эбастин, к концу выше указанного срока высыпания не наблюдались у 87% исследуемых, а средний бал составил 0,133±0,35 (p<0,0001). Назначенная медикаментозная терапия была наиболее эффективна к концу III недели лечения (таблица 1,2), только у 7% пациентов, принимающих эбастин, и 10%, получающих цетиризин, сохранялись единичные уртикарии, а средний балл уменьшился до 0,1±0,308 и 0,0667±0,26 соответственно (p<0,0001).

Другим важным симптомом заболевания является наличие выраженного кожного зуда, который неизменно сопутствует уртикарным высыпаниям. Исходно у всех пациентов наблюдался значительный кожный зуд, интенсивность которого у пациентов I группы составила 2,2±0,52, а во II — 1,8667±0,35. Однако к концу I недели лечения среди пациентов, принимающих эбастин, средний балл данного показателя уменьшился до 0,2667±0,59 (p<0,0001), а среди больных получающих цетиризин до 0,6±0,82 (p<0,0001). К концу же четвертой недели только у 10% I группы и 7% II группы сохранялись жалобы на слабо выраженный кожный зуд, а средний балл составил 0,1±0,308 и 0,0667±0,26 (p<0,0001) соответственно. Следует также отметить, что показатели снижения интенсивности кожного зуда коррелировали с показателями уменьшения количества уртикарных элементов (табл. 1, 2).

Одновременно с исследованиями, определяющими эффективность терапии, нами оценивалось влияние обсуждаемых препаратов на когнитивные функции пациентов ХК. Исходно,

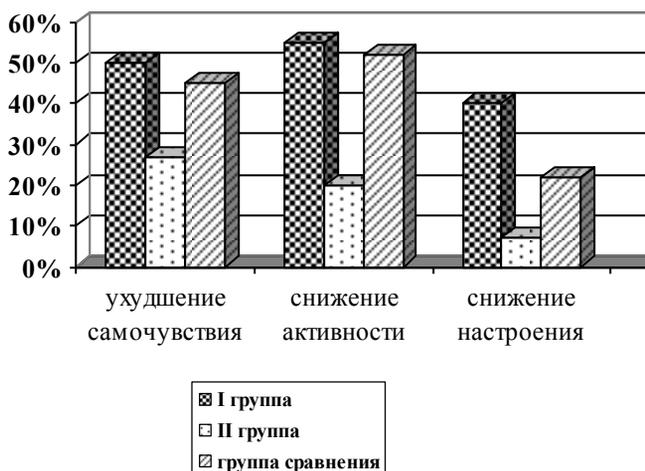
по результатам теста САН в группе больных ХК, не получавших медикаментозного лечения, каждый второй пациент отмечал снижение активности (52%) и ухудшение самочувствия (45%), в то время как среди здоровых добровольцев низкие показатели активности были выявлены только у 21%, а плохое самочувствие у 25% обследуемых. Кроме того, в этой же группе больных число пациентов, не справившихся с заданием на оценку внимания, составило 38%, в то время как в группе контроля с тестом справились все участники, а выполнение теста на беглость вербального и образного мышления вызвало затруднение у 9 и 19% больных ХК соответственно, среди здоровых лиц эти показатели были сопоставимы и составили только 4%. При этом большинство пациентов обсуждаемой группы (65% и 78%) при усложнении задачи и оценке гибкости вербального и образного мышления не справилось с заданием, в то время как в группе контроля число не выполнивших тест составило 21%.

Таким образом, представленные данные показывают, что особенности клинического течения ХК оказывают негативное влияние на когнитивную сферу пациентов нарушая их самочувствие, активность, настроение, внимание, а также существенно снижают беглость вербального и образного мышления. Логично предположить, что назначение эффективной базисной терапии больным с ХК наряду с улучшением клинической симптоматики заболевания приведет к существенным изменениям и в познавательной сфере пациентов. Однако при обследовании больных, которым для коррекции основных симптомов ХК был назначен прием антигистаминных препаратов II поколения, нами было выявлено, что прием цетиризина не оказывал существенного влияния на самочувствие пациентов, которое было также снижено у каждого второго больного. В то время как среди пациентов, принимающих эбастин, ухудшение самочувствия наблюдалось только у 27% больных. В целом аналогичные тенденции нами были выявлены и при оценке активности, где снижение данного показателя наблюдалось у 55% пациентов, принимающих цетиризин, и у 52% больных, не получающих медикаментозного лечения. Оценка влияния назначенной терапии на настроение пациентов показала, что среди больных, принимающих цетиризин, ухудшение настроения отмечалось



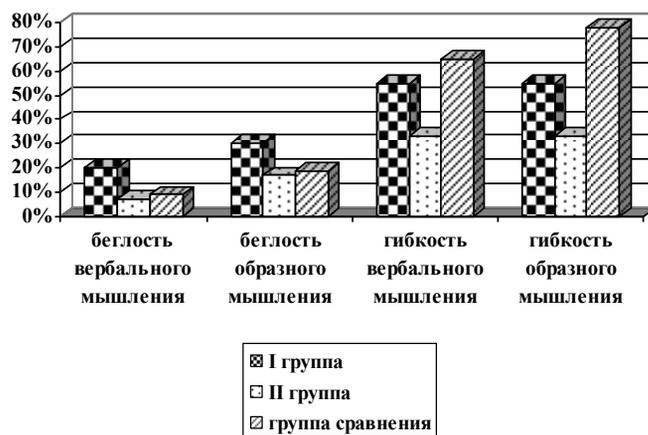
в два раза чаще по сравнению с группой, не получающей медикаментозной терапии, и составило 40%, в то же время среди пациентов, получающих эбастин, снижение данного показателя было выявлено только у 7% больных (рис. 1).

Рисунок 1.
Влияние антигистаминных препаратов на самочувствие, активность и настроение пациентов



ем препарата в течение длительного времени. Применение эбастина, наряду с высокой эффективностью, оказывает положительное влияние на эмоциональное состояние, внимание и мышление больных.

Рисунок 2.
Влияние антигистаминных препаратов на ухудшение беглости и гибкости вербального и образного мышления у пациентов с ХК



При оценке внимания показатели не справившихся с заданием в группе, принимающей цетиризин, и группе, не получающей медикаментозной терапии, были также сопоставимыми и составили 30 и 38% соответственно, а на фоне приема эбастина, снижение внимания наблюдалось только у 7% пациентов. Далее нами оценивалась беглость вербального и образного мышления. Анализ результатов теста показал, что низкие результаты наблюдались чаще у больных, получающих цетиризин (20 и 30%), по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения, в то время как во II группе прием эбастина существенного влияния на беглость вербального и образного мышления не оказывал (7 и 17% соответственно), показатели данной группы были сопоставимы с показателями группы больных, не получающих медикаментозной терапии (рис. 2).

При усложнении задания и оценке гибкости мышления, количество не справившихся с заданием во всех группах увеличилось в два раза, тем не менее среди больных, принимающих эбастин, этот показатель оставался в два раза меньше по сравнению с другими группами и составил 33%.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Преобладающими формами ХК являются дермографическая и идиопатическая.
2. У больных хронической крапивницей исходно наблюдаются негативные изменения эмоционального фона, снижение активности, внимания и ухудшение мышления.
3. Для лечения ХК наиболее часто назначаемыми антигистаминными препаратами II поколения являются цетиризин и эбастин, степень эффективности которых в терапии основного заболевания сопоставима.
4. Цетиризин негативно влияет на когнитивную сферу пациентов, вызывая изменения эмоционального фона, ухудшая беглость и гибкость мышления, что может ограничивать при-

ЛИТЕРАТУРА

1. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практикующих врачей. Российский национальный согласительный документ. Москва: Фармус Принт Медиа, 2007г., 127с
2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 75-98, 461-472.
3. Ring G., Brockow K., Ollert M. and over. Antihistamines in urticaria. Clinical and experimental allergy, 29, 1999: P. 31-37.
4. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. and over. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. ALLERGY, № 64: 2009, P. 1427-1443.
5. Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M. end over. EAACI/GA2LEN Task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. ALLERGY, № 64, 2009: P. 1256-1268.
6. Солсо Р.Л. Когнитивная психология. — М.: Тривола, 1996. — 598 с.
7. Рябова Т.В., Менделевич В.Д. Учебно-методическое пособие по подготовке к практическим занятиям по общей психологии для студентов факультета МБСО и ФСР (очного и заочного отделений). Часть I. Категории психологии. Познавательные процессы. — Казань, 2009, 110 с.