

Антигістамінні препарати в терапії хронічної кропив'янки

Медико-соціальна значущість кропив'янки зумовлена високою частотою поширюваності захворювання – 15-23% дорослих переносять принаймні один епізод гострої кропив'янки протягом життя, а поширеність хронічної кропив'янки (ХК) варіює від 0,5 до 5%. Часто розвивається в працездатному віці, погіршуючи якість життя. Низка досліджень показують, що вплив на якість життя у пацієнтів із ХК подібний і навіть гірший, ніж при інших шкірних захворюваннях, включаючи псоріаз та atopічний дерматит. Перша лінія терапії – це застосування сучасних H₁-антигістамінних препаратів (H₁-АГП) 2-го покоління в ліцензованих дозах, які відповідають основним принципам фармакотерапії кропив'янки – контроль або повна редукція симптомів, багато з яких опосередковуються діями гістаміну. Одним з АГП, який найбільш повно задовольняє вимогам ефективності й безпеки, є левоцетиризин.

Кропив'янка – захворювання, що виявляється уртикарними та пухирними елементами на шкірі. Основу пухиря становить обмежений набряк поверхневих шарів дерми, зазвичай блідно-рожевого кольору з почервонінням по периферії, що супроводжується інтенсивним свербіжем і безслідно зникає протягом 24 год. У деяких пацієнтів розвивається ангіонабряк, що характеризується раптовим початком, поширенням на нижні шари дерми та підшкірний шар із швидким залученням підслизової мембрани, при цьому іноді біль превалює над свербіжем. Тривалість клінічних симптомів – до 72 год.

Класифікація і патофізіологія

Існують різні підтипи ХК (табл.), і спектр їх клінічних проявів дуже широкий. Два (або більше) різних підтипи можуть співіснувати в одного й того ж пацієнта.

Гостра кропив'янка визначається спонтанними проявами симптомів протягом <6 тижнів, хронічна – >6 тижнів.

Тучні клітини (ТК) і, можливо, базофіли – ключові клітини в патогенезі кропив'янки. Гістамін, що вивільняється ними, та інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів і цитокіни, призводять до активації сенсорних нервових закінчень, вазодилатації та екстравазації плазми, а також до залучення інших клітин у шкіру, що клінічно проявляється уртикарними висипаннями і свербіжем. Сигнали, що активують ТК,

гетерогенні й різноманітні. За даними ряду авторів, ключовим рецептором ТК при хронічній спонтанній кропив'янці (ХСК) є FcεRI-високоафінний рецептор до імуноглобуліну Е (IgE). Перехресне зв'язування цих рецепторів на поверхні клітини призводить до її активації та вивільнення медіаторів, головним із яких щодо кропив'янки є гістамін (рис. 1).

При кропив'янці, крім розвитку набряку, підвищується проникність судин. При ангіонабряку аналогічні процеси відбуваються в більш глибоких шарах дерми. Шкіра пацієнта, що уражена кропив'янкою, практично завжди характеризується підвищеною експресією ендотеліальними клітинами молекул адгезії, нейропептидів та факторів росту. Це призводить до розвитку змішаного запального периваскулярного інфільтрату різної інтенсивності, що є ознакою уртикарного васкуліту.

Діагностика

Діагностика кропив'янки не вимагає особливих методів дослідження, на відміну від її причин. Обстеження слід починати з детального збору анамнезу, фізикального дослідження, виключення тяжких системних захворювань. Розширене діагностичне обстеження, спрямоване на з'ясування генезу кропив'янки, обґрунтовано в пацієнтів із довготривалою, тяжкою та/або персистуючою ХК. Можливі причини: аутоімунні захворювання, вірусні та бактеріальні інфекції, паразитарні інвазії, неінфекційні

хронічні запальні процеси, неалергічна харчова гіперчутливість або atopія (рідко). Експерти Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) не рекомендують проводити скринінгове обстеження всіх пацієнтів із кропив'янкою для виявлення причин захворювання (за винятком випадків, коли в анамнезі зазначено провокуючий фактор). У 95% випадків симптоми гострої кропив'янки самостійно проходять протягом 2 тижнів і досить ефективно лікуються АГП. У тяжких випадках може знадобитися застосування короткого курсу глюкокортикостероїдів (ГКС). На даний час єдиними доступними

скринінговими тестами для діагностики ХСК є шкірний тест з аутологічною сироваткою і тести активації базофілів.

Лікування хронічної кропив'янки

Мета терапії ХК – лікувати хворобу до повного зникнення її симптомів.

Основні принципи лікування:

- виявлення та усунення основних причин;
- уникнення провокуючих чинників;
- індукція толерантності та/або
- використання фармакологічного лікування для запобігання вивільненню медіаторів ТК та/або їхнім ефектам.

Основні принципи медикаментозної корекції:

- контроль або повна редукція симптомів;
- використання препарату стільки, скільки необхідно, і при цьому якомога меншим курсом.

Тобто збільшення або зменшення обсягу терапії визначається відповідно до алгоритму терапії ХК (рис. 2). Таким

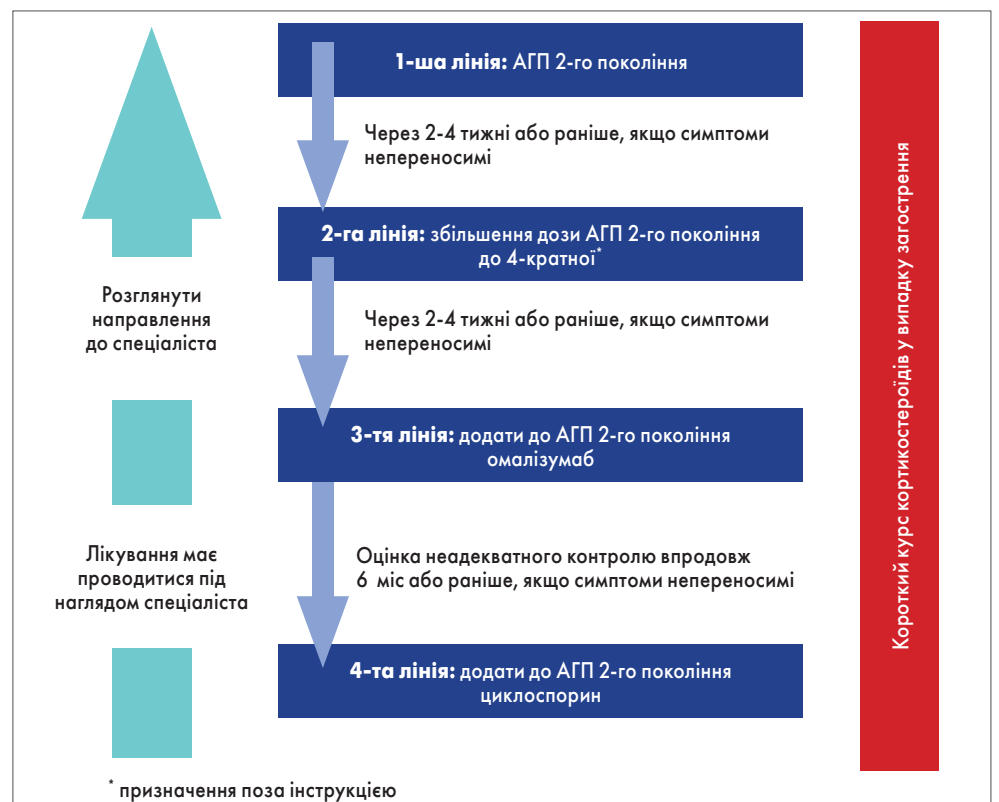


Рис. 2. Алгоритм лікування хронічної кропив'янки

Хронічна спонтанна кропив'янка	Хронічна індукована кропив'янка
Спонтанна поява пухирів, ангіонабряків або й того й іншого протягом ≥6 тижнів внаслідок відомих чи невідомих причин	Симптоматичний дермографізм Холодова кропив'янка Уповільнена кропив'янка від тиску Сонячна кропив'янка Теплова кропив'янка Вібраційний ангіонабряк Холінергічна кропив'янка Контактна кропив'янка Аквагенна кропив'янка

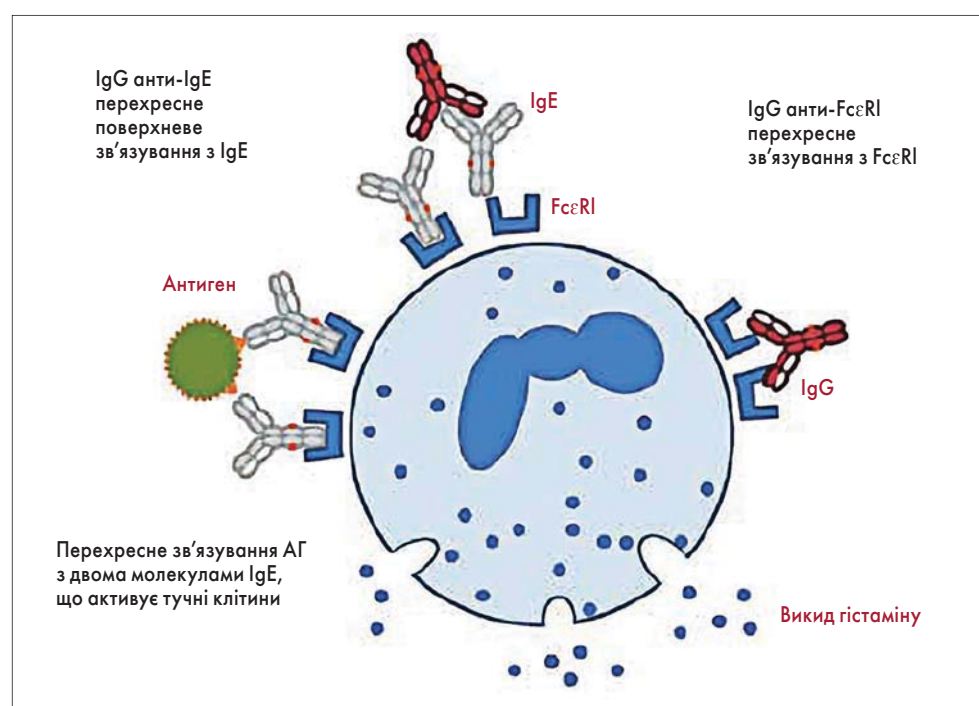


Рис. 1. Перехресне зв'язування рецепторів гістаміну

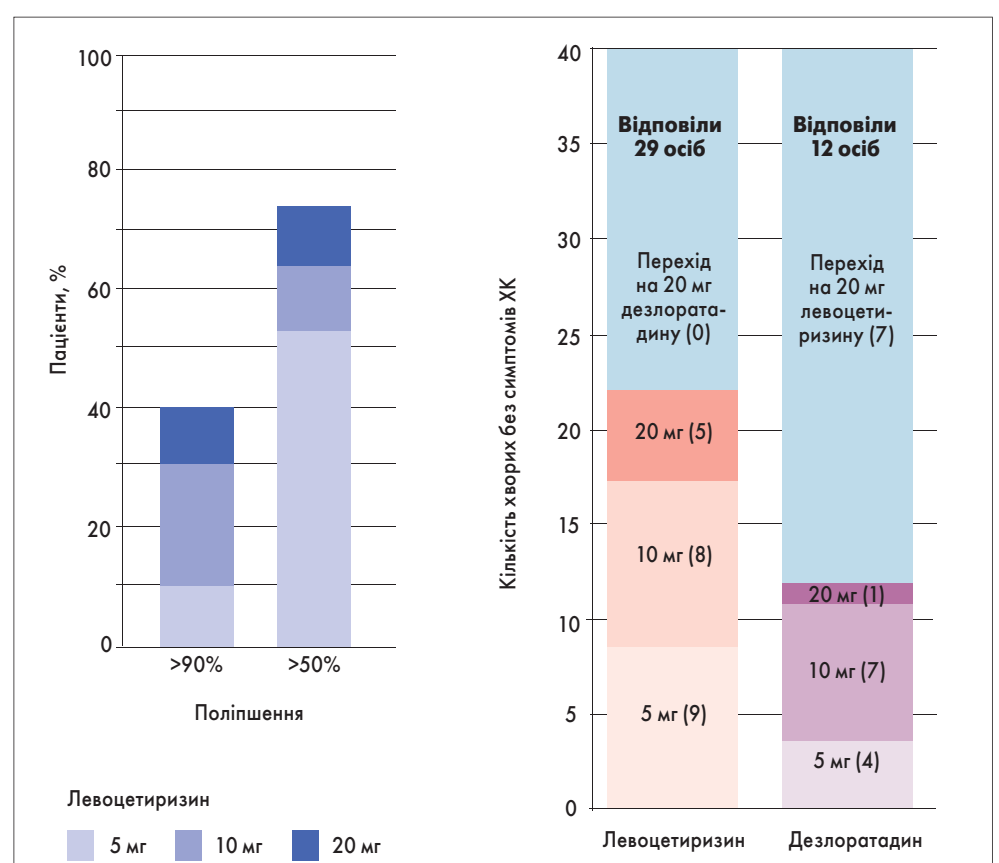


Рис. 3. Відповідь пацієнтів із ХК на терапію левоцетиризином

чином, ступінь і вибір лікарського засобу можуть варіюватися залежно від форми захворювання пацієнта.

Основа терапії ХК — зменшення впливу медіаторів ТК на органи-мішені. Багато симптомів кропив'янки опосередковуються передусім впливом гістаміну на H_1 -рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах (пухир) і сенсорних нервових закінченнях (свербіж шкіри), тому тривале безперервне застосування H_1 -АГП має важливе значення для лікування ХК.

Крім гістаміну у формуванні захворювання можуть бути задіяні й інші медіатори ТК (фактор адгезії тромбоцитів, лейкотрієни, цитокіни). У цьому випадку шкірні висипання швидше й у повному обсязі зникають у відповідь на короткий курс ГКС і є відносно стійкими до АГП.

При індукованій кропив'янці корисним може бути превентивне призначення H_1 -АГП (прийом препарату до очікуваного контакту).

Роль антигістамінних препаратів у лікуванні кропив'янки

Сучасні АГП 2-го покоління слід розглядати як терапію першої лінії в симптоматичному лікуванні кропив'янки (рис. 2) зважаючи на високий профіль ефективності та безпеки. Разом із тим на сьогоднішній день відсутні добре розроблені клінічні дослідження, які порівнюють ефективність і безпеку сучасних H_1 -АГП.

Таким чином, терапія першої лінії при ХК — це сучасні АГП 2-го покоління ліцензованими дозами, а терапія другої лінії — застосування більш високих доз.

Один із препаратів, який найбільш повно задовольняє необхідним вимогам, — це левоцетиризин. Його малий обсяг розподілу призводить до підвищення ефективності (більш тривалий контакт із H_1 -рецепторами) і безпеки (менша проникність через гематоенцефалічний бар'єр). Він піддається мінімальному печінковому метаболізму без участі ферментів системи цитохрому Р450, одночасно демонструючи високу афінність і селективність до H_1 -рецепторів.

Прикладом ефективності левоцетиризину в стандартних і підвищених дозах може служити подвійне сліпе дослідження, проведене серед дорослих (19-67 років) хворих на ХК, які були рандомізовані у групи (40/40), що отримували лікування левоцетиризином або дезлоратадином. Лікування було розпочато зі стандартних доз 5 мг, із наступним щотижневим підвищенням на 5 мг до 20 мг за відсутності ефекту. Пацієнтів без відповіді на 20 мг переводили на інший препарат. Як видно з рис. 3, більша кількість хворих на ХК відповіли на терапію левоцетиризином (в порівнянні з дезлоратадином) як у стандартних, так і у підвищених дозах. При цьому підвищення доз АГП 2-го покоління не супроводжувалося збільшенням небажаних побічних ефектів, зокрема сонливості.

В іншому рандомізованому перехресному плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні порівнювалася здатність левоцетиризину і дезлоратадину пригнічувати викликаний алергеном пухир і гіперемію у 18 пацієнтів при використанні терапевтичних доз (5 мг). Ефективність обох препаратів була достовірно вищою за плацебо. Однак дія левоцетиризину була більш швидкою та високою, ймовірно, внаслідок його більш високої окупації H_1 -рецепторів. Дійсно, зайнятість H_1 -рецепторів впливає на антигістамінну активність препарату більше, ніж афінність

або період напіввиведення в плазмі. Важливе спостереження в цьому дослідженні — це сталість активності левоцетиризину щодо інгібування симптомів у всіх пацієнтів на відміну від дезлоратадину.

Ще одне відкрите дослідження, виконане із залученням 113 хворих із ХСК, які отримували послідовно збільшувані дози левоцетиризину (5 мг, 10 мг, 15 мг і 20 мг на добу), показало, що частка пацієнтів із поліпшенням симптомів >75% зросла з підвищенням дози левоцетиризину без значного збільшення сонливості.

Таким чином, результати досліджень, а також досвід реальної клінічної практики свідчать про ефективність і добру переносимість левоцетиризину як у стандартних, так і у підвищених

дозах у хворих на ХК. Відомим препаратом левоцетиризину на вітчизняному фармацевтичному ринку є Алерзин (виробництво компанії «EGIS», Угорщина). Алерзин рекомендований до застосування для лікування симптомів кропив'янки, а також алергічного риніту: у краплях — у дітей від 6 міс, у таблетках — у дітей від 6 років, підлітків та дорослих.

Висновки

Хронічна кропив'янка є обтяжливим захворюванням як у медичному, так і в соціальному відношенні. Сучасна мета терапії ХК — досягнення повного контролю симптомів. H_1 -АГП 2-го покоління — терапія першої лінії при кропив'янці. Левоцетиризин, так само як і інші H_1 -АГП 2-го покоління,

рекомендується застосовувати превентивно, тобто у режимі щоденного прийому до розвитку стійкого поліпшення. Починати терапію слід зі стандартних доз. У пацієнтів, які не відповідають на стандартні дози H_1 -АГП 2-го покоління протягом 2 тижнів, доцільно розглянути підвищення доз у 2-4 рази. З огляду на те що високі дози не зареєстровані в інструкції із застосування препаратів, слід до кожного призначення у таких пацієнтів підходити індивідуально, приймаючи рішення колегіально й обов'язково роз'яснювати хворому доцільність даної терапії. За будь-якої терапії ХК слід перевіряти розвиток спонтанної ремісії, тимчасово відмінюючи фармакотерапію.

Підготувала Ірина Чумак

3v

Алерзин

левоцетиризин

попереджає розвиток та полегшує перебіг алергічних реакцій*

ДІТЯМ
від 6 місяців*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс:	1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу
Діти 1–6 років:	1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу
Дорослі та діти старші 6 років:	5 мг або 20 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу

Алерзин Alerzin®
Левосетиризин (Levocetirizine)
5 мг/мл
Крепли оральні, розчин

Алерзин Alerzin®
Левосетиризин (Levocetirizine)
7 таблеток, вкритих оболонкою

Алерзин Alerzin®
Левосетиризин (Levocetirizine)
14 таблеток, вкритих оболонкою

EGIS

Представництво в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта.
Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група: Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09.
Показаний. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки.
Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину.
Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв).
Побічні реакції: сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші.
Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена індивідуально.
Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.