

Ефективність і безпека підвищення дозування антигістамінних препаратів II покоління в лікуванні неконтрольованої хронічної спонтанної кропив'янки

Хронічна кропив'янка (ХК) – це патологія, яка характеризується рецидивними нестійкими висипаннями з/без ангіоневротичного набряку, які виникають мало не щодня впродовж більш як 6 тиж [1]. Розрізняють два варіанти ХК – хронічна індуквана кропив'янка (ХИК), або фізична кропив'янка, зумовлена певними фізичними подразниками, такими як тиск, тепло або холод, і більш поширена хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК), яка розвивається у 80-90% випадків і характеризується відсутністю відомих екзогенних чинників і причин [2]. На це захворювання страждає від 0,5 до 1% населення світу, переважно особи жіночої статі [3]. Повторні симптоми часто призводять до порушень сну та чинять виражений негативний вплив на якість життя (QoL) [4].

Ключові слова: хронічна спонтанна кропив'янка, антигістамінні препарати II покоління, підвищення дозування, ефективність, безпека, левоцетиризин.

Попри те що точний механізм розвитку ХСК залишається нез'ясованим, відомо, що в патогенез захворювання залучені опасті клітини і гістамін як основний медіатор запалення. Отже, антигістамінні препарати (АГП) є препаратами першої лінії терапії цього стану, а АГП II покоління (АГП II) рекомендовані завдяки мінімальним антихолінергічним і седативним властивостям, відсутності міжлікарської взаємодії, а також довшому періоду напіввиведення [1]. Однак майже в 60% пацієнтів за допомогою стандартної дозволеної дози АГП II не вдається досягти контролю захворювання (табл. 1) [3, 5]. У цій категорії пацієнтів відповідно до міжнародних рекомендацій із лікування ХК рекомендовано підвищення дози АГП II учетверо вище стандартної, з тривалістю очікування відповіді на призначення такої дози впродовж від 2 до 4 тиж [1, 6]. Необхідність такого режиму лікування потребує більше ретельного перегляду профілю безпеки високих доз АГП II, оскільки два з перших на ринку АГП II – астемізол і терфенадин – були вилучені з продажу через потенційну кардіотоксичність [7].

Ця стаття має на меті переглянути ефективність і профіль безпеки підвищених доз АГП II, базуючися на доказах, щоб сприяти раціональнішому їх використанню.

Методи дослідження

В рамках аналізу даних доказової бази, було проведено комплексний пошук літератури щодо підвищення дози АГП II у багатьох базах даних (PubMed, EMBASE, MEDLINE та Google scholar) за допомогою ключових слів (окремо і в комбінації) та елементів MeSH (Medical Subject Headings; медичні предметні рубрики), а також термінів, що не належать до MeSH, такі як «хронічна спонтанна кропив'янка», «хронічна ідіопатична кропив'янка» та «збільшення дози», «антигістамінні препарати другого покоління», «цетиризин», «фексофенадин», «левоцетиризин», «дезлоратадин», «ебастин», «біластин», «рупатадин». Використовували всі типи статей, крім тих, що не були опубліковані англійською мовою. Переліками використаної літератури послуговувалися для пошуку додаткових статей.

Дані за системою SORT (Strength of Recommendation Taxonomy; класифікація рівнів доказовості), розроблену редакторами журналів сімейної медицини та первинної медичної допомоги США (такими як American Family Physician, Family Medicine, Journal of Family Practice та British Medical Journal USA), оцінювали за трибальною шкалою на основі якості методології, а саме: рівень I – орієнтовані на пацієнта докази високої якості; рівень II – орієнтовані на пацієнта докази обмеженої якості; рівень III – інші докази, у тому числі консенсусні рекомендації, думки чи тематичні дослідження [9]. Клінічний рівень рекомендацій був розроблений на основі найкращих доступних доказів і класифікувався таким чином: А – рекомендація на основі послідовних доказів рівня I; В – рекомендація базується на послідовних

дослідженнях рівня 2 або 3 або екстраполяції досліджень рівня I; С – рекомендація на основі досліджень рівня 4 або екстраполяції досліджень рівня II або III; D – рівень доказів 5 або неопослідовні та непереконливі дослідження на будь-якому рівні [8]. Для клінічного застосування на основі консенсусу рівні рекомендацій можна розцінювати так: А – рекомендовано; В – може бути рекомендовано; С – може бути рекомендовано; D – може бути розглянуто.

Обговорення

Було проведено декілька досліджень з оцінки користі та профілю безпеки АГП II при застосуванні доз, вищих за рекомендовані, з різними результатами. У рамках цієї публікації зупинимося більш детально на такому представнику АГП II, як левоцетиризин. Отже, результати досліджень, що стосуються конкретно левоцетиризину, наведено в таблиці 2 [3, 10-21].

Ефективність і безпека левоцетиризину

Дехто з авторів зазначали поліпшення клінічної картини та якості життя на тлі застосування підвищеної дози левоцетиризину (до 4 разів, тобто 20 мг/добу) при послідовному призначенні пацієнтам, в яких не вдалося досягти контролю за допомогою стандартної дози препарату [16-18]. Sharma та співавт. повідомили, що в разі підвищення дози в 4 рази відсутність суттєвого поліпшення стану спостерігали лише в 30% пацієнтів [18].

Крім того, було встановлено, що левоцетиризин є ефективнішим ($p < 0,05$) у порівнянні з дезлоратадином у разі збільшення стандартної дози в 4 рази (20 мг/добу) [17]. Результати метааналізу і нещодавно проведеного систематичного огляду також підтвердили більшу ефективність вищих доз левоцетиризину [3, 12].

В усіх дослідженнях седативний ефект підвищених доз левоцетиризину був помірним і виявлявся лише в невеликого відсотка осіб. Staevska та співавт. повідомили про відсутність змін/зменшення седатії у 75% осіб, що, імовірно, пояснюється поліпшенням якості сну і бадьорості вдень, толерантністю до седативних властивостей препарату [17]. Безпеку з боку серцево-судинної системи було продемонстровано при збільшенні стандартної дози шестеро, при цьому не спостерігали будь-якого подовження інтервалу QT або розвитку аритмії [7].

Існує рекомендація ступеня А, згідно з якою рекомендовано підвищення дози левоцетиризину при рефрактерній ХСК. Згідно з низкою міжнародних рекомендацій із лікування ХК, дозу препарату можна безпечно збільшити в 4 рази (20 мг/добу) без розвитку будь-яких виражених побічних ефектів.

Підвищення дози в особливих групах пацієнтів

Донедавна не було даних літератури щодо застосування підвищених доз АГП II для лікування ХСК в особливих груп населення, таких як педіатричні хворі та пацієнти літнього віку. Однак нещодавно Gabrielli та співавт. і Sarita та співавт. задокументували ефективність і безпеку підвищених доз АГП II у дітей [35, 36].

Висновки

Хоча було проведено декілька досліджень із застосування підвищених доз АГП II при неконтрольованій ХСК, результати не є однозначними для різних препаратів. Щодо підвищення доз левоцетиризину, цетиризину, фексофенадину і біластину наявні рекомендації ступеня А, тоді як для дезлоратадину і ебастину – рекомендації ступеня В. Застосування високих доз, імовірно, чинить значний вплив на свербіж, але не на кількість пухирів [12]. Окрім підтримання контролю ХСК вказані препарати також поліпшують якість життя та сну в пацієнтів. Згідно з рекомендаціями дозу левоцетиризину і біластину дозволено безпечно підвищувати до 4 разів, а дозу фексофенадину – до 3 разів. Підвищення дози цетиризину може призвести до посилення дозозалежної седатії. Застосування жодного препарату, навіть у високих дозах, не пов'язане із системними ускладненнями, у тому числі з кардіотоксичністю.

Статистичної різниці в частоті розвитку небажаних ефектів і седатії в разі прийому стандартних або вищих доз не виявлено. Однак пацієнти часто негативно сприймають підвищення дози АГП II, оскільки стурбовані через можливі довгострокові шкідливі наслідки, втрату ефективності та розвиток залежності [37]. Таким чином, необхідне адекватне консультування, щоб обґрунтувати збільшення доз АГП II у пацієнтів цих груп за відсутності контролю на тлі застосування стандартних доз. Щоб підтвердити або спростувати запропоновані нами рекомендації, засновані на доказах, необхідні подальші широкомасштабні та добре сплановані випробування з дотриманням поточних рекомендацій із лікування.

Реферативний огляд статті I. Podder et al. Efficacy and Safety of Up-dosed Second-generation Antihistamines in Uncontrolled Chronic Spontaneous Urticaria: A Review, J Clin Aesthet Dermatol, 2023.

Підготувала **Дарина Павленко**

sgAH	Максимально дозволена добова доза, мг
Левоцетиризин	5
Цетиризин	10
Фексофенадин	180
Дезлоратадин	5
Ебастин	20
Біластин	20
Рупатадин	10

Автори, рік	Тип дослідження	Кількість пацієнтів із неконтрольованою ХСК	Результати дослідження		Рівень доказовості	
			Ефективність	Безпека	SORT	OCEMB
Левоцетиризин						
Godse K., 2010 [16]	Нерандомізоване відкрите дослідження зі збільшенням дози	20	Симптоми зникли в 60% (12/20), 75% (6/8) і 100% (2/2) пацієнтів (UAS7=0) при щоденному прийомі 5 мг, 10 мг і 20 мг левоцетиризину відповідно	1 пацієнт скаржився на легкий седативний ефект у разі застосування левоцетиризину в дозі 10 мг і 20 мг. Значущих побічних реакцій (ПР) не виявлено	II	3
Staevska et al., 2010 [17]	Рандомізоване подвійне дослідження (левоцетиризин проти дезлоратадину)	40	Симптоми зникли у 22,5% (9/40) пацієнтів на тлі застосування дози 5 мг, у 25,8% (8/31) – 10 мг і у 21,7% (5/23) – 20 мг	18 пацієнтів (45%) не реагували на підвищену дозу левоцетиризину. Збільшення дози поліпшило якість життя. Дозозалежного збільшення частоти ПР (седатії) не спостерігали	I	2
Sharma et al., 2017 [18]	Відкрите поздовжнє дослідження/когорта, одна гілка	113	Симптоми зникли у 18,6% пацієнтів у разі прийому дози 5 мг, кількість пацієнтів без симптомів зросла удвічі при подвоєнні стандартної дози та втричі – у разі її збільшення в 4 рази. Майже в 30% було відсутнє суттєве поліпшення після чотириразового збільшення дози левоцетиризину	Не виявлено виражених ПР, дозозалежного підвищення їх частоти	II	3
Guillen-Aguinaga et al., 2016 [12]	Систематичний огляд і метааналіз	20-418	Підвищення дози левоцетиризину було ефективним у 55,26% (95% ДІ 39,82-73,19) пацієнтів із ХСК, які не реагували на лікування згідно інструкції. Підвищення дози значно зменшувало свербіж	Не виявлено дозозалежного збільшення частоти ПР	I	1
Iriarte et al, 2020 [3]	Систематичний огляд	20-439	Левоцетиризин продемонстрував ефективність при підвищенні дози (у разі потреби)	Не виявлено дозозалежного збільшення частоти ПР	I	1



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

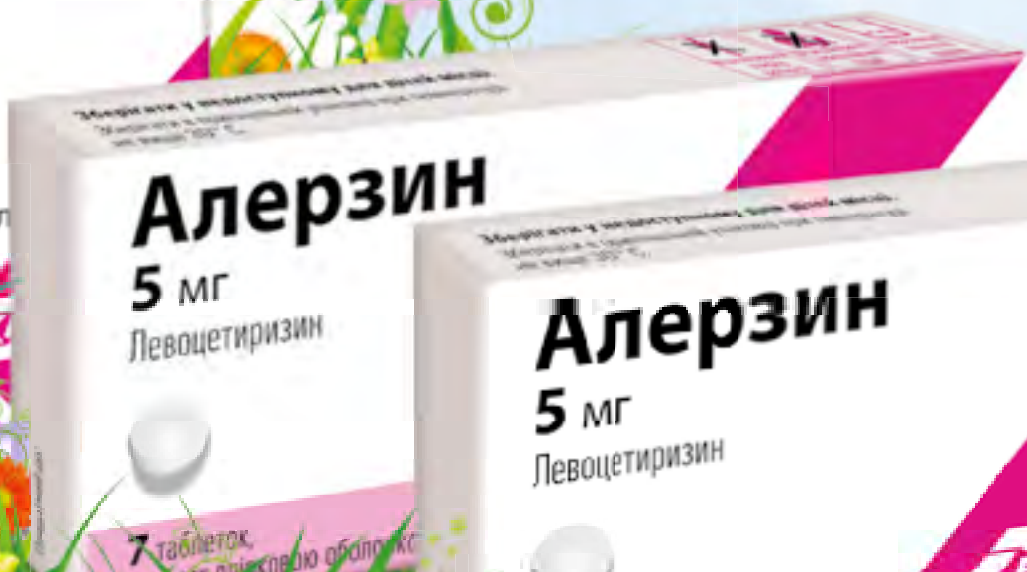
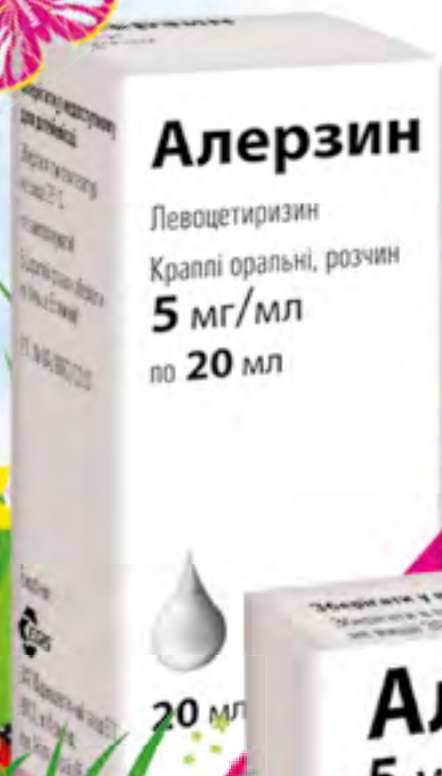
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:**

20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. 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 однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

