

# Європейське керівництво з хронічного свербіжу

У співпраці з Європейським дерматологічним форумом (European Dermatology Forum (EDF)) та Європейською академією дерматології та венерології (European Academy of Dermatology and Venereology – EADV)

Закінчення. Початок – у спецвипуску № 2 2015

## Діагностичний алгоритм і діагностичні критерії

Лабораторні, клінічні та інструментальні дослідження наведено в табл. 2, 3. Все це дає змогу дотримуватись діагностичного алгоритму (див. рисунок).

## Лікування

### Загальні принципи

У пацієнтів з хронічним свербіжем (ХС) важливим є призначення індивідуального терапевтичного режиму у відповідності з їх віком, попередніми захворюваннями, лікарськими препаратами, що вживалися, характером та інтенсивністю свербіжу. Особливої уваги потребують пацієнти похилого віку, вагітні жінки, а також діти. Оскільки ведення пацієнтів з ХС нерідко розтягується на тривалий період, часто виникають непевніть щодо причини свербіжу в початковий період, розчарування через безуспішність проведеного лікування, а також загальний психологічний стрес. Діагностичні та терапевтичні процедури мають обговорюватись з пацієнтом з метою досягнення максимально можливого погодження та комплаєнсу. Необхідно пам'ятати, що деякі терапевтичні заходи, які не є ліцензованими щодо призначення при ХС, можуть призначатись лише поза зареєстрованими показаннями. Це потребує окремої інформованої згоди.

По-перше, пацієнт має бути поінформований про загальні заходи полегшення свербіжу (табл. 4).

Такі заходи, як вологі та охолоджувальні обгортання, застосування лосьйонів тощо є простими та корисними. Застосування короткотривалого локалізованого тепла продемонструвало обнадійливі результати щодо полегшення свербіжу в клінічних випадках та експериментальних дослідженнях [81]. Першочерговим для подальшої симптоматичної терапії є ретельна діагностика та лікування будь-яких супутніх захворювань (див. табл. 2, 3). Якщо свербіж не зникає, необхідна комбінована або ступінчаста покрокова терапія (табл. 5). Фармакологічні засоби при специфічних захворюваннях, що супроводжуються свербіжем (кропив'янка), мають призначатись у відповідності до керівництв з цих захворювань, а також даних Кохрановської групи [82, 83].

## Етіологічна та патогенетична терапія

ХС може бути усунений у результаті лікування основною захворювання. Лікувальна тактика охоплює специфічне лікування причинного дерматозу,

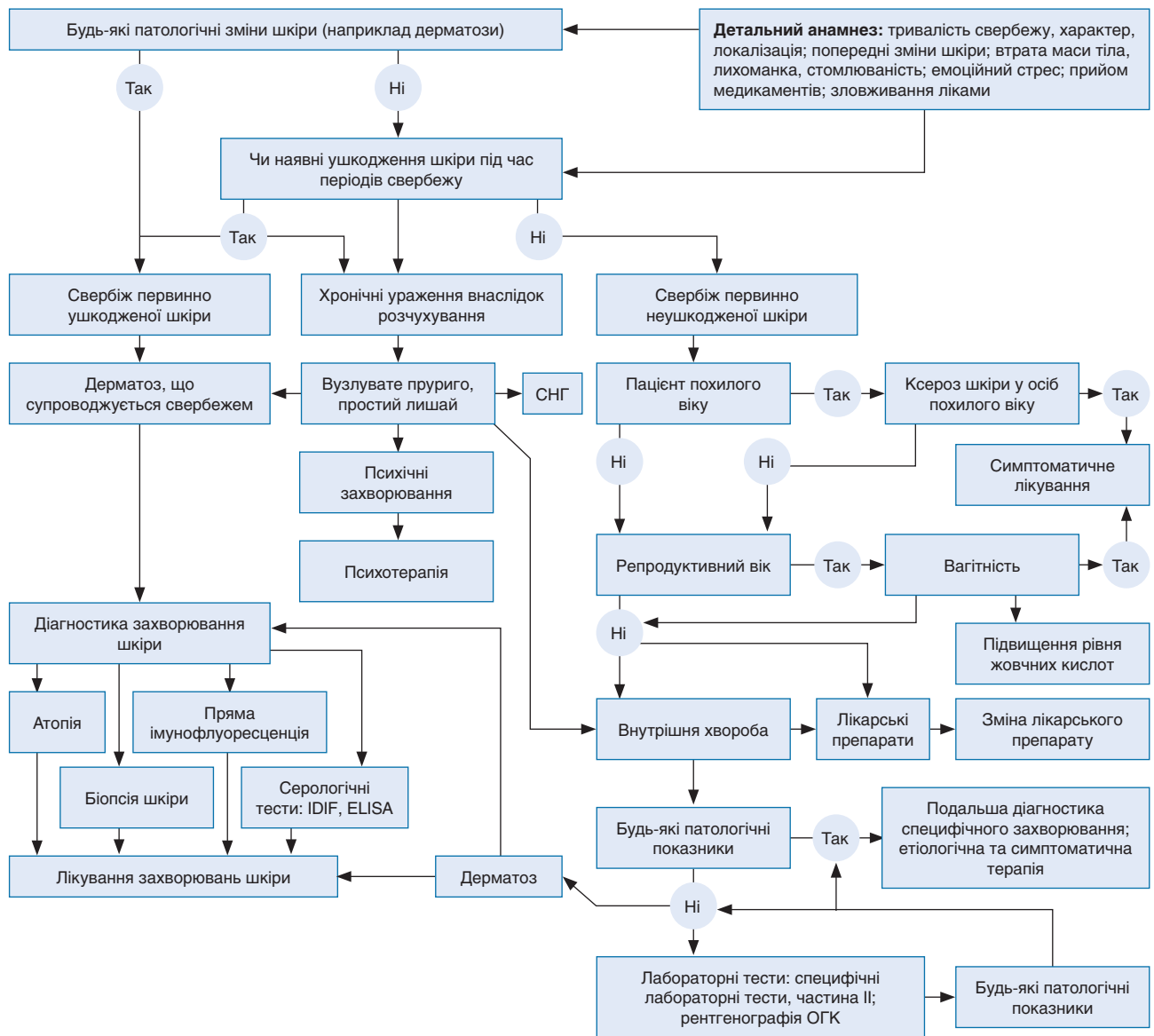
Таблиця 2. Методи діагностики: лабораторні дослідження, різноманітні підходи та діагностичні методи

Етапи діагностики	Методи дослідження та лікувальна тактика
ХС: перший крок – лабораторні дослідження	Лейкоцитарна формула, ШОЕ Азот сечовини в крові, креатинін Лужна фосфатаза (ЛФ), печінкові ферменти Білірубін Т <sub>3</sub> , Т <sub>4</sub> , ТТГ Глюкоза Сироваткове залізо, феритин Вік старше 40 років: аналіз калу на приховану кров
ХС: подальші дослідження	Імуноелектрофорез Серологічні реакції на гепатити; холестерин, тригліцериди Паратгормон Флуоресценція еритроцитів (еритропоетична протопорфірія) Біопсія з прямою імунофлуоресценцією (мастоцитоз, пемфігоїд тощо) Мазок на грибки роду <i>Candida</i> (свербіж шкіри та слизових оболонок) Сеча: метаболіти мастоцитів Подальші візуалізаційні методи дослідження, дослідження кісткового мозку на мастоцитоз
ХС: підхід I	Детальний анамнез: попередні зміни на шкірі Втрата маси тіла, лихоманка, стомлюваність Емоційний стрес Лікарські препарати. Зловживання лікарськими засобами Первинні порушення шкіри зі стертими симптомами: ксероз, короста Фізикальне обстеження Масла для ванн, емолієнти/навчання пацієнтів Контрольний огляд через 2 тиж
ХС: підхід II	Оновлений детальний анамнез Лабораторний скринінг (див. табл. 3) Детальне загальне фізикальне обстеження: пальпація лімфатичних вузлів, ректальне дослідження Дослідження калу на яйця глистів Рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) Біопсія Повне терапевтичне обстеження Лікарське спостереження

Таблиця 3. Лабораторні та інструментальні дослідження при ХС на тлі системних захворювань

Системні захворювання	Діагностичні дослідження
Лабораторні та інструментальні методи початкового скринінгу	Креатинін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза (ЛФ), білірубін, ТТГ, розгорнутий загальний аналіз крові (ЗАК), глюкоза, рентгенографія ОГК, (кальцій, $\gamma$ -глутамілтрансфераза ( $\gamma$ -ГТ)), аналіз калу на яйця глистів при свербіжі в аногенітальній ділянці)
<b>Метаболічні та ендокринні захворювання</b>	
Ниркова недостатність	<b>Лаб. I:</b> креатинін (сечовина для пацієнтів похилого віку). <b>Лаб. II:</b> фосфати, паратгормон, бікарбонати, загальний аналіз сечі, вміст білка в сечі, антинуклеарні антитіла (АНА), антитіла до двуспиральної, нативної ДНК, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА), антитіла до гомемерулярної базальної мембрани (ГБМ) тощо. <b>ІД:</b> УЗД нирок, КТ або МРТ
Захворювання печінки з холестазом або без нього	<b>Лаб. I:</b> $\gamma$ -ГТ, ЛФ, білірубін, АСТ, АЛТ (антитіла до вірусів гепатитів В і С у пацієнтів групи ризику). <b>Лаб. II:</b> ЛДГ, антимітохондріальні антитіла (АМА), АНА, анти-НВс-антитіла, НВsAg, анти-HCV-антитіла, антитіла до гладеньких м'язів, антиактинової антитіла. <b>ІД:</b> УЗД печінки, КТ або МРТ (МР-холангіографія (МРХ) або ендоскопічна ретроградна холангіографія (ЕРХ) для виключення первинного склерозуючого холангіту)
Гіперпаратиреоїдизм	<b>Лаб. I:</b> паратгормон, кальцій (лише за наявності симптомів або ознак гіперпаратиреоїдизму («stones, bones, moans and abdominal groans and psychiatric overtones» – камені, ураження кісток, стоги від болю в животі, розлади психіки*)). <b>Лаб. II:</b> фосфати, віт. D (1,25-віт. D, 25-віт. D). <b>ІД:</b> УЗД паращитоподібних залоз, сцинтиграфія, МРТ
Гіпер- та гіпотиреоїдизм	<b>Лаб. I:</b> ТТГ. <b>Лаб. II:</b> $T_3$ , $T_4$ , метилований альбумін на кізельгурі (МАК), антитіла до тиреоїдних рецепторів. <b>ІД:</b> УЗД щитоподібної залози, сцинтиграфія з йодом
Анемія	<b>Лаб. I:</b> розгорнутий ЗАК, у тому числі MCV (середній об'єм еритроцитів у мкм <sup>3</sup> ), MCHC (середня концентрація клітинного гемоглобіну в еритроцитах), ЛДГ. <b>Лаб. II:</b> феритин, сатурація трансферину (додатково). <b>Лаб. III:</b> аспірація кісткового мозку з визначенням заліза
Дефіцит заліза	<b>Лаб. I:</b> феритин. <b>Лаб. II:</b> сатурація трансферину
Мальабсорбція	Лабораторні тести проводять у випадку типового анамнезу (захворювання підшлункової залози, резекція кишечника) або наявності таких симптомів, як хронічна діарея або стеаторея і втрата маси тіла. <b>Лаб. I:</b> білок сироватки, альбумін сироватки, кальцій, ЗАК на антитіла до гліадину. <b>Лаб. II:</b> віт. А (гіперкератоз внаслідок дефіциту віт. А), віт. В <sub>12</sub> (нейропатія внаслідок недостатності вітаміну В <sub>12</sub> ). <b>ІД:</b> ендоскопічне дослідження з біопсією
<b>Інші захворювання</b>	
Свербіж у пацієнтів похилого віку	Лабораторний скринінг: креатинін, АЛТ, АСТ, ЛФ, білірубін, ТТГ, розгорнутий аналіз крові+BUN (азот сечовини в крові; +встановлений кліренс креатиніну)
Інфекційні захворювання	ВІЛ: антитіла до ВІЛ, вестерн-блот Паразитози, у тому числі гельмінтози, <i>Giardia lamblia</i> (рідко): посів калу та мікроскопічне дослідження
Гематологічні порушення	Справжня поліцитемія: <b>Лаб. I:</b> ЗАК, тромбоцити, ШОЕ. <b>Лаб. II:</b> виключити вторинний еритроцитоз: сатурація киснем, рівень еритропоєтину (нирковоклітинний рак або полікістоз нирок). <b>Лаб. III:</b> аспірація кісткового мозку з виявленням хромосомних аберацій. <b>ІД:</b> УЗД, КТ або МРТ селезінки. Лімфома: <b>Лаб. I:</b> ЗАК, мазок крові, тромбоцити, ШОЕ. <b>Лаб. II:</b> аспірація кісткового мозку з виявленням хромосомних аберацій. <b>ІД:</b> УЗД, КТ або МРТ черевної порожнини, грудної клітки та інших уражених ділянок (ПЕТ; позитронно-позитронно-емісійна томографія)
Неврологічні захворювання	Множинний склероз: <b>Лаб.:</b> аналіз цереброспінальної рідини (зони олігоклональних імуноглобулінів). <b>ІД:</b> ЕЕГ, МРТ або КТ головного мозку, а також функціональні тести. Пухлини мозку: <b>Лаб.:</b> аналіз цереброспінальної рідини з патогістологічним дослідженням. <b>ІД:</b> ЕЕГ, МРТ, КТ головного мозку. Парестетичний біль у спині: МРТ грудного відділу хребта. Брахіорадіальний свербіж: МРТ грудного та шийного відділу хребта
Психічні та психосоматичні захворювання	Психіатричне та психосоматичне обстеження, короткий психіатричний опитувальник для виявлення депресивних і тривожних розладів
Вагітність з холестазом або без нього	<b>Лаб. I:</b> $\gamma$ -ГТ, ЛФ, білірубін, АСТ, АЛТ, жовчні кислоти. <b>Лаб. II:</b> тести на віруси: гепатиту А, В, С, Епштейна–Барр, цитомегаловірус, дослідження на аутоімунні ураження печінки – хронічний активний гепатит, ПБЦ (антитіла до гладеньком'язових клітин, АМА) [67] <b>ІД:</b> УЗД печінки
Медикаментозно індукований свербіж	<b>Лаб. I:</b> $\gamma$ -ГТ, ЛФ, білірубін, АСТ, АЛТ, ЛДГ. Біопсія шкіри у випадку експозиції гідроксиетилкрахмалю (ГЕК; електронна мікроскопія)

**Примітка:** \*мнемонічне правило, яке використовують для переліку симптомів, характерних для гіперкальціємії внаслідок гіперпаратиреозу.



Діагностичний алгоритм при ХС

уникання контакту з алергеном, припинення застосування причинних лікарських препаратів, специфічні терапевтичні, неврологічні та психіатричні терапевтичні заходи, хірургічне лікування супутніх пухлин або трансплантацію органів. Зазвичай при лікуванні основного захворювання спостерігають швидке зникнення свербежу, наприклад при відповіді на хіміотерапію ходжкінської лімфоми або у пацієнтів з первинним біліарним цирозом (ПБЦ) після трансплантації. При деяких захворюваннях специфічне лікування довело свою ефективність у полегшенні свербежу, навіть якщо основне захворювання лишилось невилікуваним. Засоби патогенетичної терапії діють на відомі або ймовірні патогенетичні механізми свербежу, що супроводжує основне захворювання. Ефективність лише деяких з цих заходів була підтверджена в ході контрольованих досліджень. Лікувальні заходи при ХС на тлі специфічних захворювань наведені на панелях 2–6. Під час вибору відповідного методу необхідно враховувати рівень доказовості, побічні ефекти, доцільність, вартість, доступність методу, а також індивідуальні фактори, наприклад, такі як вік пацієнта.

**Симптоматична терапія: місцева**

**Місцеві анестетики:** діють через різні групи рецепторів шкіри. Вони можуть використовуватись при болю, дизестезіях та свербежі. Бензокаїн, лідокаїн, прамоксин, так само як і суміш прилокаїну та лідокаїну широко застосовуються для місцевої терапії, але забезпечують короткотривалий ефект. В експериментальних дослідженнях було показано, що ефективність місцевих анестетиків в усуненні свербежу ураженої шкіри (наприклад при АД) є обмеженою [84, 85]. Повідомлялось про успішне їх застосування при локалізованих формах свербежу, наприклад при парестетичному спинному болю [85, 86]. При лікуванні уражених ділянок шкіри більших розмірів можна застосовувати 2–10% полідоканол у різних галенових рецептурах, часто в поєднанні з 3% сечовиною. Контрольовані клінічні дослідження з вивчення ефективності місцевих анестетиків в усуненні свербежу не проводились.

**Рекомендації експертів:** короткотривале застосування місцевих анестетиків може рекомендуватись як додаткова терапія. Ризик сенсibiлізації можна вважати низьким.

Таблиця 4. Загальні засоби лікування ХС

Уникати:	<ul style="list-style-type: none"> <li>чинників, що сприяють сухості шкіри, таких як сухий клімат, тепло (сауна), спиртові компреси, обгортання льодом, часте миття та прийом ванн;</li> <li>контакту з подразнюючими речовинами (компреси з риванолом, ромашкою, маслом чайного дерева);</li> <li>вживання дуже гарячої та гострої їжі, великої кількості гарячих напоїв і алкоголю;</li> <li>емоційного перезбудження, навантаження, стресу;</li> <li>пацієнтам з atopією – аероалергенів (домашнього пилу, кліщів домашнього пилу), які можуть обтяжувати свербіж.</li> </ul>
Застосовувати:	<ul style="list-style-type: none"> <li>м'яке, не лужне мило, зволожувальні синтетичні миючі засоби, масла для ванни/душу;</li> <li>теплу воду, прийом ванни не має перевищувати 20 хв;</li> <li>пацієнтам з дерматозами: після контакту з водою необхідно витерти насухо шкіру без розтирання, оскільки це може погіршувати стан ушкодженої та запаленої шкіри;</li> <li>одяг з м'яких тканин, що пропускають повітря (котон, тканини зі сріблом);</li> <li>зволожувачі шкіри, особливо після прийому душу або ванни;</li> <li>топічні засоби для полегшення свербіжу (особливо в нічний час): креми, лосьйони, спреї з сечовиною, камфорою, ментолом, полідоканолом, таніном;</li> <li>вологі, охолоджувальні або жирно-зволожувальні обгортання, обгортання з чорним чаєм, нетривалий прийом теплої душу</li> </ul>
Розслаблювальні методики:	<ul style="list-style-type: none"> <li>автотренінги, релаксаційна терапія, психосоціальне навчання</li> </ul>
Навчання:	<ul style="list-style-type: none"> <li>розірвання вадного кола: свербіж–розчухування–свербіж;</li> <li>навчальні програми, наприклад для дітей з atopічним дерматитом (АД) або ХС [71, 72, 254].</li> </ul>

Таблиця 5. Покроковий симптоматичний терапевтичний підхід при ХС (понад 6 тиж)

Етап	Терапевтичні заходи
Крок 1	Загальні терапевтичні заходи (див. табл. 4), особливо базисна терапія із застосуванням зволожувальних засобів. Початкова симптоматична терапія: системні антагоністи гістамінових рецепторів (АГП)*, топічні глюкокортикостероїди (ГКС)
Крок 2	Симптоматична терапія, адаптована до причини свербіжу (див. рисунок, табл. 4, панелі 2–4), якщо генез свербіжу не встановлений
Крок 3	У разі свербіжу нез'ясованого генезу (СНГ) або рефрактерності до терапії на Кроці 2: симптоматична топічна та/або системна терапія, наприклад капсаїцин, інгібітори кальциневрину, агоністи канабіноїдів, налтрексон, габапентин, фототерапія, імуносупресори (циклоспорин)
Додаткова терапія на кожному етапі	Діагностика та лікування основного захворювання. Загальні терапевтичні заходи (див. табл. 4). При порушеннях сну: седативні АГП, транквілізатори, трициклічні антидепресанти або нейролептики. Психосоматична допомога, поведінкова терапія. При ерозивних ушкодженнях: дезінфектанти, топічні ГКС

**Примітка:** \*ефективність не доведена при холестатичному та нейрогенному свербіжі.

Панель 2.

Терапевтичний вибір при свербіжі, асоційованому з хронічним ураженням нирок

**Ефективність доведена в ході контрольованих досліджень:**

- активоване вугілля по 6 г на добу [41];
- габапентин по 300 мг тричі на тиждень після гемодіалізу [170];
- γ-ліноленова кислота (крем) тричі на добу [261];
- капсаїцин 3–5 разів на добу [98, 99];
- фототерапія [237];
- акупунктура на точку Quchi (L11) [262];
- налфурафін внутрішньовенно після гемодіалізу [25];
- талідомід по 100 мг на добу [211].

**Неоднозначні результати контрольованих досліджень:**

- налтрексон по 50 мг на добу [26, 27];
- ондансетрон по 8 мг перорально або внутрішньовенно [202, 203].

**Ефективність підтверджена в окремих випадках:**

- холестирамін [41];
- мазь такролімусу двічі на добу [124, 125];
- крем з фізіологічними структурними ліпідами з ендоканабіноїдами [110];
- міртазапін [179];
- кромолін-натрій [151];
- еритропоетин по 36 МО/кг тричі на тиждень [263];
- лідокіаїн по 200 мг/добу внутрішньовенно [41];
- кетотифен по 1–2 мг/добу [150].

Панель 3.

Терапевтичні методи при печінковому та холестатичному свербіжі

**Ефективність підтверджена в ході контрольованих досліджень:**

- холестирамін по 4–16 г на добу (не при ПБЦ) [31];
- урсодезоксихолева кислота по 13–15 мг/кг на добу [264];
- рифампіцин по 300–600 мг на добу [265] (Kremer, van Dijk, 2012);
- налтрексон по 50 мг на добу [159, 266];
- налкоксон по 0,2 мг/кг/хв [156];
- налмефен по 20 мг двічі на добу [157];
- сертралін по 75–100 мг на добу [187];
- талідомід по 100 мг на добу [267].

**Неоднозначні результати контрольованих досліджень:**

- ондансетрон по 4 або 8 мг внутрішньовенно або по 8 мг перорально [189, 190, 195, 196].

**Ефективність підтверджена в окремих випадках:**

- фенобарбітал по 2–5 мг/кг на добу [268];
- станозолол по 5 мг на добу [269];
- фототерапія: UVA, UVB [270];
- терапія яскравим світлом (10 000 лк; в очі потрапляє відбите світло) до 60 хв двічі на добу [271];
- етанерсепт по 25 мг/см<sup>2</sup> двічі на тиждень [272];
- перфузія плазми [270];
- альбуміновий діаліз за допомогою молекулярної адсорбуючої рециркулюючої системи (MARS) [273–278];
- пересадка печінки [279].

Панель 4.

Терапія свербіжу при АД\*

**Ефективність підтверджена в ході контрольованих досліджень:**

- ГКС (топічні або пероральні);
- циклоспорин А;
- антагоністи лейкотрієнових рецепторів (зафірлукаст);
- γ-інтерферон (γ-ІФН) внутрішньошкірно;
- мазь такролімусу (двічі на добу);
- крем пімекролімусу (двічі на добу);
- доксепін 5% крем (двічі на добу).

**Неоднозначні результати контрольованих досліджень:**

- АГП (топічні або системні);
- налтрексон по 50 мг на добу [281];
- мофетилу мікофенолат.

**Ефективність підтверджена в окремих випадках:**

- макроліди;
- імуноглобулін внутрішньовенно;
- UVA 1-/UVB 311-терапія;
- капсаїцин (3–5 разів на добу).

\*Посилання на діючі керівництва з АД і [280].

Панель 5.

Терапевтичний вибір при справжній поліцитемії

**Ефективність підтверджена в окремих випадках:**

- пароксетин по 20 мг на добу [42, 181];
- гідроксизин [42];
- флуоксетин по 10 мг на добу [181];
- аспірин [282];
- циметидин по 900 мг на добу [283, 284];
- пізотифен по 0,5 мг тричі на добу [285];
- холестирамін [286];
- UVB-фототерапія [241];
- фотохіміотерапія (PUVA) [287, 288];
- чезрезшкірна електрична стимуляція нервів [289];
- ІФН-α [290–293].

Панель 6.

**Терапевтичний вибір при аквагенному свербіжі**

**Ефективність підтверджена в окремих випадках [294–296]:**

- капсаїцин місцево 0,025–1% тричі на добу упродовж 4 тиж;
- гліцеролу тринітрат 2% місцево;
- трансдермальна апликація скополаміну, місцево 3 або 9%;
- ванни з содою (0,5–1 кг на ванну);
- ванни з системною PUVA, UVB-терапією [242–245];
- пропранолол по 10–80 мг на добу;
- клонідин по 0,1 мг двічі на добу;
- астемізол по 10 мг на добу;
- ібупрофен (перед прийомом ванни);
- прегабалін по 150–300 мг на добу;
- АГП: гідроксизин по 25 мг на добу, хлорфенірамін по 8 мг на добу, цетиризин, лоратадин, фексофенадин, терфенадин;
- H<sub>2</sub>-блокатори: циметидин по 900 мг на добу;
- антагоністи опіоїдних рецепторів: налтрексон по 25–50 мг на добу;
- селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну: пароксетин по 20 мг на добу, флуоксетин по 10 мг на добу;
- ІФН-α-2b 5×3 млн МО у 1-й тиждень і 3×3 млн МО упродовж 2–4-го тижня.

**Ефективність підтверджена в рандомізованих контрольованих дослідженнях:**

- ацетилсаліцилова кислота по 300–500 мг на добу.

**ГКС:** свербіж, експериментально спричинений дією гістаміну, добре піддавався лікуванню топічним гідрокортизоном у порівнянні з плацебо [87]. Усі інші дослідження були присвячені основним запальним дерматозам, при яких свербіж виступав одним з параметрів серед багатьох інших. Клінічний досвід свідчить, що топічні ГКС можуть бути ефективними при лікуванні свербіжу, якщо останній зумовлений запальним дерматозом. Застосування топічних ГКС за відсутності запальних уражень шкіри не рекомендовано. Слід віддавати перевагу топічним ГКС зі сприятливим профілем побічної дії (флютиказону пропіонат, метилпреднізолону ацепонат або мометазону фураат) [88, 89]. У деяких випадках корисним виявляється протизапальний ефект ГКС, проте він є недостатнім для повного усунення свербіжу [90].

**Рекомендації експертів:** початкове короткотривале застосування топічних ГКС може бути рекомендоване при ХС, асоційованому з запальними дерматозами, проте їх не слід призначати впродовж тривалого часу, а також за відсутності первинного висипу.

**Капсаїцин:** капсаїцин (транс-8-метил-N-ваніліл-6-ноненамід) – гостра речовина, що міститься в чілійському перці, використовується для полегшення болю [91]. Місцеве застосування капсаїцину активує чутливі С-волокна, що призводить до вивільнення нейротрансмітерів, які індукують появу еритеми та печіння. Після повторних нанесень капсаїцину відчуття печіння вщухає через тахіфілаксію та ретракцію епідермальних нервових волокон [91]. Проте свербіж виникає знову через декілька тижнів після припинення застосування капсаїцину, що свідчить про тимчасову дегенерацію нервових волокон [92].

Чим більша початкова доза капсаїцину і чим частіше його застосування, тим раніше втрачається чутливість і зникає свербіж. Виражене відчуття печіння може розглядатись як побічна дія місцевого застосування. Охолодження шкіри може зменшити печіння, зумовлене капсаїцином. Рідше як побічну дію капсаїцину спостерігають кашель або чхання внаслідок вдихання капсаїцину з поверхні шкіри або емкості і його дії на чутливі нервові волокна слизової оболонки [91]. Очевидно, такі побічні ефекти є менш обтяжливими у пацієнтів з вираженим свербіжем у порівнянні з пацієнтами з легким свербіжем (неопубліковані спостереження). Застосування капсаїцину в меншій

концентрації та з меншою частотою характеризується більш пізнім розвитком тахіфілаксії, проте забезпечує кращий комплаєнс. Дані щодо концентрації капсаїцину відрізняються в різних дослідженнях, концентрація 0,025% добре переноситься більшістю пацієнтів. Якщо така концентрація капсаїцину недостатня, її можна отримати завдяки застосуванню ліпофільного наповнювача. Капсаїцин також добре розчиняється в спиртах; 0,025% спиртовий розчин капсаїцину може використовуватись для лікування свербіжу волосистої частини голови (неопубліковані дані). Менша концентрація капсаїцину (0,006%) рекомендується для застосування на інтритригінозних ділянках, у тому числі при анальному свербіжі [93].

Ефективність місцевого застосування капсаїцину була підтверджена в ході контрольованих клінічних досліджень при різних больових синдромах і нейропатіях, так само як і при парестетичному спинному болю [94], брахіорадіальному [95], псоріатичному свербіжі [96, 97], а також свербіжі у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі [98, 99]. Дані історій хвороб та описань серії випадків свідчать про його ефективність при свербіжі, що обумовлений оксиетилкхрохмалем [100, 101], вузлуватим пруріго [100, 102–104], простим лишаям [100, 103], нумулярною екземою [100], аквагенному свербіжі [105], а також свербіжі, асоційованому з PUVA-терапією [106].

**Рекомендації експертів:** капсаїцин може бути ефективним при локальних формах ХС, проте незадовільний комплаєнс через побічні ефекти препарату може обмежувати його застосування.

**Агоністи канабіноїдних рецепторів:** топічні агоністи канабіноїдних рецепторів (АКР) є новою розробкою, що з'явилась з 2003 р.; виявляють аналгетичні властивості та здатність усувати свербіж. Експериментально індуковані біль, свербіж і еритема зникають при застосуванні топічних АКР [107, 108]. Нині на ринку представлений косметичний препарат, який містить АКР і агоніст рецептора, що активується проліфератором пероксисом-α (PPAR-α), – N-пальмітоїлетаноламін. У клінічних дослідженнях (не плацебо-контрольованих) та дослідженнях серії випадків була підтверджена його ефективність при пруріго, АД, свербіжі, асоційованому з хронічною нирковою недостатністю (ХНН), а також СНГ [109–111]; крім того, були доведені його аналгетичні властивості при постгерпетичній невралгії [112].

**Рекомендації експертів:** АКР можуть бути ефективними при лікуванні локального свербіжу.

**Такролімус і пімекролімус:** ефективність такролімусу та пімекролімусу при лікуванні свербіжу обумовлена їх імунологічними та неврологічними властивостями [113]. Парадоксально: тоді як ці препарати можуть спричинювати транзиторний свербіж на початку лікування, в середні терміни лікування вони є засобами альтернативної терапії багатьох причин свербіжу. Зокрема, ці препарати є дуже ефективними при свербіжу, зумовленому АД [114]. Більше того, мазь такролімусу виявилась ефективнішою, ніж плацебо та крем пімекролімусу [114]. Клінічними дослідженнями було продемонстровано переваги пімекролімусу і такролімусу при лікуванні себореїного дерматиту, склерозуючого ліхену геніталій, інтритригінозного псоріазу, червоного вовчака шкіри і лише пімекролімусу – при резистентному ідіопатичному анальному свербіжі [115–122].

Щодо інших захворювань, доступні дані лише нечисленних досліджень серії випадків або окремих випадків, наприклад, при екземі рук (пімекролімус), розацеа (такролімус), реакціях «трансплантату проти хазяїна» (такролімус), свербіжі вульви (такролімус) або синдромі Незертона (такролімус, пімекролімус). Згідно з деякими даними, топічний такролімус ефективний при свербіжі, асоційованому з системними захворюваннями (ПБЦ [123], ХНН [124, 125]). Проте ці дані не були підтверджені контрольованими дослідженнями при свербіжі, асоційованому з хронічними захворюваннями нирок [126, 127]. Обидва препарати можуть застосовуватись для лікування локалізованих форм ХС, наприклад, таких як генітальний свербіж [128].

**Рекомендації експертів:** такролімус і пімекролімус є ефективними засобами лікування локалізованих форм ХС.

**Ацетилсаліцилова кислота:** ацетилсаліцилова кислота для місцевого застосування (ацетилсаліцилова кислота/розчин дихлорметану) виявилась ефективною в усуненні свербіжів в деяких пацієнтів з простим лишаям [129]. Проте це не можна було підтвердити експериментально при індукції свербіжів дією гістаміну [130].

**Рекомендації експертів:** через недостатню кількість досліджень на сьогодні ацетилсаліцилова кислота не може бути рекомендована для лікування ХС.

**Доксепін:** трициклічний антидепресант доксепін продемонстрував здатність усувати свербіж при застосуванні у вигляді 5% крему в ході подвійного сліпого дослідження, присвяченого лікуванню АД [131], простого лишая, нумулярного дерматиту, а також контактного дерматиту [132]. Топічна терапія доксепіном не ліцензована і не застосовується в країнах Європи, окрім Об'єднаного Королівства (Ксепін) [133–135].

**Рекомендації експертів:** через підвищений ризик розвитку контактної алергії, особливо якщо тривалість лікування перевищує 8 днів, застосування доксепіну не може бути рекомендовано.

**Цинк:** не дивлячись на те, що оксид цинку застосовується в дерматології понад 100 років завдяки своїм протизапальним і антисептичним властивостям, здатності усувати свербіж, а також безпеці, існує недостатньо літературних даних щодо його ефективності. Цинк признається досить часто, переважно в концентраціях 10–50% у формі кремів, лініментів, лосьйонів, мазей і паст, які є корисними при лікуванні свербіжів, особливо його локалізованих форм, як у дорослих, так і в дітей [136].

**Ментол** – спирт, який отримують з м'ятного масла або синтетичним шляхом. При нанесенні на шкіру та слизові оболонки ментол розширює кровоносні судини, зумовлюючи відчуття холоду, з подальшим анальгезивним ефектом [136]. Ментол використовують у присипках, лініментах, лосьйонах і мазях у концентрації 1–10% [136]. Він зв'язується з TRPM8-рецептором (transient receptor potential melastatin 8) [137], який належить до того самого TRP-сімейства (транзиторних рецепторних потенціалів) збуджуючих іонних каналів, що й TRPV1, рецептор капсаїцину. Було показано, що ці два рецептори часом співіснують в одних і тих самих первинних аферентних нейронах і забезпечують термовідчуття в широкому діапазоні температур: 8–28 °C і >50 °C відповідно [137]. Можна рекомендувати короткотривале застосування препаратів, що містять ментол,

у поєднанні з іншими засобами місцевої чи системної дії при ХС.

**Камфора:** ефірне масло, що містить терпени, розчинне в спиртах [136]. При нанесенні на шкіру спричинює відчуття тепла, що надалі супроводжується помірною анестезією [136]. Камфора застосовується в дерматології впродовж десятиріч у вигляді лініментів, лосьйонів і мазей у концентрації 2–20%. Було продемонстровано, що вона специфічно активує інший компонент TRP-сімейства – TRPV3 [138]. Нещодавно було виявлено здатність камфори активувати рецептори капсаїцину, TRPV1, тоді як ментол також активує рецептори камфори – TRPV3. Ці знахідки демонструють складність сенсорного сприйняття і пояснюють ефективність мазей, що містять одночасно ментол і камфору [136].

**Рекомендації експертів:** короткотривале застосування камфори, ментолу та цинку в комбінації з іншими засобами місцевої та системної терапії може бути рекомендоване при ХС.

**Інгібітори мастоцитів:** у ході мультицентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження застосування 3% гідрогелю тіаكريласту не продемонстровано значущих переваг у порівнянні з плацебо при лікуванні АД [139]. Нещодавно проведене плацебо-контрольоване дослідження виявило ефективність топічного хромоглікату натрію при свербіжі на тлі АД [141].

**Рекомендації експертів:** існує обмежена кількість доказів, які б давали змогу рекомендувати застосування топічних інгібіторів мастоцитів при ХС.

#### Системна терапія

**АГП** – найбільш широко вживані у дерматології засоби системної терапії проти свербіжів. Більшість АГП, що застосовують для усунення свербіжів, належать до H<sub>1</sub>-типу. АГП I покоління (хлорфенірамін, клемастин, ципрогептадин, дифенгідрамін, гідроксизин, прометазин) зв'язують не лише H<sub>1</sub>-гістамінові, а й мускаринові, α-адренергічні, дофамінові та серотонінові рецептори і також виявляють центральну седативну дію. Через побічні ефекти застосування седативних АГП нині обмежене. АГП II покоління (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, ебастин, фексофенадин і рупафін) виявляють мінімальну активність щодо негістамінових рецепторів, незначний седативний ефект і більшу тривалість дії у порівнянні з АГП I покоління [142]. Неседативні АГП ефективно усувають свербіж, асоційований із захворюваннями, що супроводжуються підвищеною дегрануляцією мастоцитів, такими як кропив'янка та мастоцитоз [142]. Проте дози, необхідні для полегшення свербіжів при кропив'янці, можуть в чотири рази перевищувати рекомендовані [143]. Вищі дози АГП II покоління посилюють їх побічну снодійну дію [142], що може збільшувати їх ефективність. Нещодавні дані дослідження серії випадків свідчать, що високі дози АГП можуть також бути ефективними при ХС [144].

Системні АГП часто застосовуються при лікуванні свербіжів, зумовленого АД, проте лише АГП зі снодійною дією продемонстрували певні переваги, в основному завдяки поліпшенню сну [145]. Гідроксизин – найбільш широко вживаний АГП I покоління, має седативну, анкісіолітичну властивості та усуває свербіж. У дорослих як

препарат проти свербіжів він рекомендований у дозі 75–100 мг на добу. У дітей ефективною дозою є 1–2,5 мг/кг на добу. У ході контрольованого дослідження застосування гідроксизину призводило до збільшення дози гістаміну, необхідної для появи відчуття свербіжів, у 750 разів. Застосування ципрогептадину і плацебо підвищувало цю дозу в 5 разів, дифенгідраміну – в 10 разів [146]. Також гідроксизин виявився значно ефективнішим в усуненні гістаміноіндукованого свербіжів, ніж нейролептики, такі як тіотиксен, хлорпромазин, тіорідазин [147].

Крім того, АГП широко застосовуються як засоби першої лінії при лікуванні ХС, асоційованого з різноманітними системними захворюваннями, такими як ХНН, холестази, гемопоетичні захворювання та тиреоїдні порушення. Проте загальнопов'язані дози АГП при лікуванні свербіжів на тлі внутрішніх хвороб не довели свою ефективність [142].

Виявлені в шкірі  $H_2$ -рецептори відіграють меншу роль у розвитку відчуття свербіжів, антагоністи  $H_2$ -рецепторів самі по собі не виявляють ефективності в його усуненні [145, 148]. Комбінація  $H_2$ - і  $H_1$ -антагоністів застосовувалась для лікування свербіжів в немасштабних дослідженнях, але результати були суперечливими [145, 148]. Повідомлялось, що поєднання  $H_1$ -АГП з антагоністом лейкотрієнових рецепторів полегшує свербіж при хронічній кропив'янці [149].

**Рекомендації експертів:** АГП є ефективними при лікуванні ХС, що супроводжує кропив'янку. АГП мають певне значення при лікуванні свербіжів на тлі АД, а також ХС різного генезу. Оскільки докази ефективності неседативних АГП в усуненні свербіжів при АД, справжній поліцитемії та ХС різного походження обмежені, для покращення сну в нічний час можуть бути рекомендовані седативні АГП. Гідроксизин є засобом першої лінії у більшості терапевтів для контролю ХС, але його седативний ефект може бути протипоказанням для його застосування у пацієнтів похилого віку.

**Інгібітори мастоцитів:** кетотифен, стабілізатор мастоцитів, продемонстрував ефективність в усуненні свербіжів в окремих пацієнтів зі свербіжем, зумовленим хронічним захворюванням нирок [150]. У двох пацієнтів зі свербіжем, асоційованим з хронічним захворюванням нирок [151] і ходжкінською лімфомою [152], було продемонстровано значну ефективність в усуненні свербіжів стабілізатора мастоцитів кромогліциевої кислоти.

**Рекомендації експертів:** існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати системне застосування інгібіторів мастоцитів при ХС.

**ГКС:** немає досліджень ефективності виключного застосування системних ГКС при ХС. У клінічній практиці свербіж при кропив'янці або медикаментозній екземі усувають шляхом внутрішньовенного введення ГКС упродовж 30 хв. Так само швидке зниження інтенсивності свербіжів спостерігають при АД, алергічному контактному дерматиті, дизгідрозі та бульозному пемфігоїді, що можна пояснити вираженими протизапальними властивостями ГКС, тоді як системні ГКС не можуть розглядатись як засоби усунення свербіжів для тривалого застосування, короткотривалий їх прийом можливий у випадках вираженого свербіжів, проте тривалість застосування не має перевищувати 2 тиж [153] через виражені побічні ефекти.

Преднізон – пероральний ГКС, який найбільш широко призначається на першому етапі, його добова доза коливається в межах 2,5–100 мг або більше, початкова доза зазвичай становить 30–40 мг. У виняткових випадках застосовується метилпреднізолон внутрішньовенно у добовій дозі від 500 мг до 1 г, що пов'язується його сильною дією та низькою натрійзберігаючою активністю. Важливо пам'ятати, що дозування ГКС має плавно змінюватись у відповідності до тяжкості свербіжів. До припинення системної терапії ГКС вона може бути замінена місцевою. ГКС слід з обережністю застосовувати у дітей і осіб похилого віку, а також у пацієнтів зі значними метаболічними порушеннями (діабет).

**Рекомендації експертів:** системні ГКС можуть застосовуватись короткотривалими курсами у випадках вираженого ХС, але не довше 2 тиж.

**Агоністи та антагоністи опіоїдних рецепторів:** дані експериментальних і клінічних спостережень свідчать, що свербіж може бути спричинений або посилений  $\mu$ -опіоїдами [154]. Цей феномен можна пояснити активацією спінальних опіоїдних рецепторів, переважно  $\mu$ -рецепторів. Таким чином, зміна цього ефекту завдяки  $\mu$ -опіоїдним антагоністам призводить до зменшення свербіжів [112]. Для  $\kappa$ -опіоїдів справедливе протилежне. Їх зв'язування з  $\mu$ -опіоїдними рецепторами призводить до ослаблення свербіжів [155].

Деякі клінічні дослідження продемонстрували, що різні антагоністи  $\mu$ -опіоїдних рецепторів можуть суттєво зменшувати інтенсивність свербіжів [30, 33, 156–160]. У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні було продемонстровано високу ефективність в усуненні свербіжів таких антагоністів  $\mu$ -опіоїдних рецепторів, як налмефін, налоксон і налтрексон. Так, свербіж при хронічній кропив'янці, АД, а також холестатичний свербіж добре піддавались лікуванню налмефеном (по 10 мг двічі на добу) і налтрексоном (50–100 мг на добу) [161, 162]. Також контрольовані дослідження проводились з участю пацієнтів зі свербіжем, асоційованим з хронічним захворюванням нирок [26, 27, 163]. Результати були різними: від суттєвого зменшення свербіжів до відсутності відповіді. Дані клінічних випадків продемонстрували їх ефективність в усуненні свербіжів при вузлуватому пруріго, макулярному амілоїдозі, амілоїдному ліхені, грибоподібному мікозі, вульгарному псоріазі, аквагенному свербіжі, гідроксилетилкрохмаль-індукованому свербіжі та СНГ.

Ефективність налфурафіну, агоніста  $\mu$ -опіоїдних рецепторів, якому надають перевагу, досліджувалась у ході двох масштабних рандомізованих контрольованих досліджень при ХС, асоційованому з хронічним захворюванням нирок [25, 164]. Результати обох досліджень продемонстрували суттєві переваги застосування налфурафіну у пацієнтів з уремичним свербіжем [155] упродовж перших 7 днів лікування. На сьогодні препарат ліцензований лише в Японії.

**Рекомендації експертів:** антагоністи опіоїдних рецепторів можуть бути ефективними при холестатичному свербіжі та свербіжі, що супроводжує АД, але необхідно враховувати побічні ефекти. Налфурафін може застосовуватись у Японії у пацієнтів з уремичним свербіжем.

**Габапентин і прегабалін:** габапентин – протиепілептичний препарат, також застосовується при нейропатичних порушеннях, що супроводжуються болем

і свербжем [165]. Механізми дії габапентину, 1-аміно-метил-циклогексан-оцтової кислоти та структурного аналога інгібітора нейротрансміттера  $\gamma$ -амінобутанової кислоти (GABA) лишаються нез'ясованими. Препарат застосовується при постгерпетичній невралгії [166], особливо з пароксизмальними болями або свербжем. В окремих випадках показаннями є брахіорадіальний свербіж [167] і Т-клітинна лімфома шкіри [168]. Були проведені пілотні дослідження щодо лікування свербжу, спричиненого опіками та загоєнням ран, у дітей, в ході яких було продемонстровано ефективність габапентину в усуненні свербжу [169]. Проводились подвійні сліпі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження за участю пацієнтів зі свербжем, асоційованим з хронічним захворюванням нирок [170], а також холестатичним свербжем [171]. Габапентин виявився ефективним і безпечним при лікуванні свербжу, асоційованого з хронічним захворюванням нирок [172, 173].

Прегабалін подібний до габапентину, є новішим препаратом. Його рекомендують застосовувати у випадках цетуксимабасоційованого та аквагенного свербжу [174, 175]. Нещодавно проведене контрольоване дослідження продемонструвало значущу ефективність прегабаліну при свербжі у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі упродовж одного місяця [176].

**Рекомендації експертів:** габапентин і прегабалін можуть бути рекомендовані для лікування свербжу, асоційованого з хронічним захворюванням нирок, а також нейропатичного ХС.

**Антидепресанти:** психоемоційні фактори, як вдома, змінюють поріг свербжу. За деяких обставин вони можуть запускати або посилювати ХС [177]. Свербіж є сильним стресорним чинником і може поглиблювати психічні розлади або призводити до психологічного дистресу. Депресивні розлади виявляють у близько 10% пацієнтів з ХС [77]. Виходячи з цього, депресивні симптоми у таких пацієнтів підлягають лікуванню, а деякі антидепресанти виявляють ефективність в усуненні свербжу завдяки їх фармакологічній дії на серотонін і гістамін. Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (SSRIs), такі як пароксетин, можуть усувати свербіж у пацієнтів зі справжньою поліцистемією, психогенним і паранеопластичним свербжем, а також у інших пацієнтів з хронічним СНГ [178]. Антидепресанти, такі як міртазапін [179] і особливо докsepін [180], виявились ефективними при кропив'янці, АД і ВІЛ-асоційованому свербжі.

SSRI пароксетин (20 мг на добу) виявляє виражений ефект при свербжі на тлі справжньої поліцистемії [181], а також паранеопластичному свербжі [182, 182] і психічних розладах [184]. У двох пацієнтів свербіж був індукований припиненням застосування пароксетину з метою лікування депресії [185]. Дані рандомізованого контрольованого дослідження свербжу недержимого генезу підтвердили ефективність пароксетину [178]. У ході дослідження з перевірки концепції у двох паралельних групах, в якому застосовували пароксетин і флувоксамін, пацієнти з ХС дерматологічного генезу відмічали значний ефект в усуненні свербжу [186]. Сертралін продемонстрував ефективність при холестатичному свербжі, про що свідчать дані рандомізованого контрольованого дослідження [187]. Оскільки були описані серйозні побічні ефекти з боку

серця, особливо у осіб похилого віку, така терапія має проводитись з обережністю. У зв'язку зі стимулюючою дією зазначених препаратів перед початком лікування рекомендовано проведення психосоматичного/психіатричного обстеження.

**Рекомендації експертів:** SSRIs можуть бути рекомендовані для лікування соματοформного свербжу, паранеопластичного ХС, СНГ, а також холестатичного свербжу. Міртазапін може бути рекомендований при ХС на тлі АД.

**Антагоністи серотонінових рецепторів:** у зв'язку з патофізіологічним значенням серотоніну при різній патології, такій як захворювання печінки та нирок, антагоністи серотонінових рецепторів (тип 5-HT<sub>3</sub>), такі як ондансетрон (по 8 мг 1–3 рази на добу), топісетрон (5 мг на добу) і гранісетрон (1 мг на добу), як повідомляють, застосовують для лікування свербжу [188–194]. Суперечливі або негативні результати були отримані в ході частково контрольованих досліджень при використанні ондансетрону для лікування холестатичного [188, 195, 196], а також опіодіндукованого свербжу [197–199]. Є повідомлення про ефективність ондансетрону в усуненні свербжу, асоційованого з хронічним захворюванням нирок [200]. Проте ці дані могли не підтверджуватись в більш пізніх контрольованих дослідженнях [201–203].

**Рекомендації експертів:** через недостатню кількість переконливих доказів антагоністи серотонінових рецепторів не можуть бути рекомендовані для лікування ХС.

**Талідомід:** було запропоновано низку механізмів для пояснення ефективності талідоміду в усуненні свербжу, у тому числі центральну пригнічувальну дію [204], місцеву дію на проліферуючу нервову тканину при вузлуватому пруріго [205], антагонізм щодо фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [206].

Найкращі результати при застосуванні талідоміду були отримані при вузлуватому пруріго. У ході декількох досліджень було виявлено швидке зменшення свербжу при прийомі талідоміду в дозі 50–300 мг на добу [207, 208]. Проспективне відкрите дослідження застосування талідоміду в дозі 100 мг на добу з подальшою вузькосмуговою UVB-терапією (TL-01) продемонструвало хорошу терапевтичну відповідь з мінімальними побічними ефектами [209]. Так само хороші результати були отримані у ВІЛ-позитивних пацієнтів з вузлуватим пруріго [210]. Існують дані одного рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження щодо успішного лікування свербжу, асоційованого з хронічним захворюванням нирок, за допомогою талідоміду [211]. Талідомід має тератогенні властивості. Крім того, при його застосуванні існує дозозалежний ризик розвитку нейропатії, особливо при використанні високих доз (понад 100 мг на добу) [212].

**Рекомендації експертів:** не дивлячись на те, що існують докази ефективності талідоміду в усуненні свербжу, цей препарат не рекомендується для лікування ХС у зв'язку з його побічними ефектами.

**Антагоністи лейкотрієнових рецепторів, антагоністи TNF:** антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст), а також антагоністи TNF впливають на патогенез АД. Їх використовували у поєднанні з АГП для лікування свербжу. Монтелукаст також застосовувався при деяких формах кропив'янки, так само як і в комбінації з АГП. Повідомлялось, що комбінація H<sub>1</sub>-АГП



з антагоністами лейкотрієнових рецепторів полегшує свербіж при хронічній кропив'янці [204].

**Рекомендації експертів:** через відсутність доказів антагоністи лейкотрієнових рецепторів і антагоністи TNF не можуть бути рекомендовані для лікування ХС.

**Циклоспорин А:** свербіж при АД відповідає на терапію циклоспорином А, що було продемонстровано в контрольованих подвійних сліпих дослідженнях [213, 214]. Циклоспорин А призначається при нодулярному пруріго терміном на 24–36 тиж у дозі 3,0–4,5 мг/кг на добу. Спостерігається як полегшення свербіжу, так і зменшення уражень шкіри після 2 тиж лікування [215, 216]. Ймовірно, при цих захворюваннях ефективність циклоспорину А в полегшенні свербіжу пояснюється імунологічними ефектами. Проте також можливою є пряма дія на нервові закінчення, що підтверджується його успішним застосуванням при неімунологічних захворюваннях, про що повідомлялось у декількох дослідженнях. Так, 10 пацієнтів похилого віку зі свербіжем отримували циклоспорин А в дозі 5 мг/кг на добу впродовж 8 тиж [217]. У всіх пацієнтів цього неконтрольованого відкритого дослідження спостерігалась відповідь на терапію. Дані окремих випадків описують ефективність циклоспорину А в усуненні свербіжу при дистрофічному бульозному епідермолізі та хронічному захворюванні нирок [218, 219].

**Рекомендації експертів:** циклоспорин А може бути рекомендований для лікування ХС при АД чи вузлуватому пруріго.

**Апрепітант:** субстанція Р відіграє провідну роль у виникненні свербіжу шкіри. Шляхом зв'язування рецептора нейрокініну-1 (NKR1) на кератиноцитах, кровоносних судинах і мастоцитах субстанція Р сприяє розвитку запалення та дегрануляції мастоцитів. Субстанцію Р вивільнюють сенсорні нейрони. В умовах гіперплазії нервів шкіри (АД, нодулярне пруріго) вміст субстанції Р збільшується. Відповідно, пригнічення ефектів субстанції Р шляхом блокування відповідних рецепторів може бути ефективним в усуненні свербіжу. Дані окремих випадків свідчать про позитивну дію антагоніста NKR1-рецепторів апрепітанту при ХС, наприклад, при Т-клітинній лімфомі шкіри, солідних пухлинах та медикаментозно-індукованому свербіжі [220–223]. Нещодавно проведене дослідження для підтвердження концепції за участю 20 пацієнтів продемонструвало достовірну ефективність при лікуванні хронічного рефрактерного до терапії свербіжу різного генезу за допомогою монотерапії апрепітантом упродовж 1 тиж [224]. Більш виражена відповідь на терапію спостерігалась у пацієнтів з АД і нодулярним пруріго. Рандомізовані контрольовані дослідження не проводились.

**Рекомендації експертів:** NKR1-антагоністи, зокрема апрепітант, є перспективними в лікуванні ХС. Апрепітант може застосовуватись як засіб другої лінії при терапії рефрактерних випадків, наприклад у пацієнтів з АД і нодулярним пруріго.

**UV-терапія:** терапія свербіжу із застосуванням ультрафіолету (UV) є обґрунтованою, при цьому використовують UVB (290–320 нм) і UVA (320–400 нм). Джерело світла випромінює широкосмугове UVB-випромінювання (BB-UVB, 290–320 нм з піком на 313 нм), вузькосмугове UVB-випромінювання (NB-UVB, 311 нм), широкосмугове UVA-випромінювання

(320–400 нм з піком на 355 нм) і UVA1-опромінення (340–400 нм з піком на 365 нм) [225].

При запальних дерматозах, що супроводжуються свербіжем, спостерігається хороша відповідь на різні види UV-терапії, у тому числі UVB 311. Перші дослідження виявили, що UVB-терапія є ефективнішою при лікуванні АД у порівнянні з плацебо [226]. Дані нещодавно проведених досліджень виявили, що NB-UVB-терапія є ефективнішою, ніж BB-UVA, а ефективність обох перевищує ефективність плацебо [227]. Під час лікування свербіжу, зумовленого АД, BB-UVB- і UVA-терапія виявились однаково ефективними при порівнянні половин тіла [228]. У більш пізніх дослідженнях NB-UVB виявилась дещо ефективнішою в усуненні свербіжу, ніж UVA1 [229]. При АД, очевидно, фототерапія діє переважно місцево, а не системно: при опроміненні однієї половини тіла UVB покращення спостерігають тільки на цій половині [226].

При лікуванні пруріго PUVA, UVA1 і NB-UVB довели свою ефективність у контрольованих рандомізованих дослідженнях, причому PUVA і UVA1 виявились ефективнішими, ніж NB-UVB [230].

Ефективність фототерапії була підтверджена низкою досліджень і для багатьох інших захворювань шкіри, наприклад, псоріазу, плоского лишая, Т-клітинної лімфоми, сонячної, хронічної та ідіопатичної кропив'янки, а також пігментної кропив'янки.

Можна підсумувати, що при запальних дерматозах, що супроводжуються свербіжем, інтенсивність свербіжу зменшується завдяки пригніченню активності прозапальних медіаторів і індукції протизапальних та імуносупресивних факторів. UVB-терапія переважно діє на епідермальні кератиноцити та клітини Лангерганса, оскільки має обмежену здатність проникати в шкіру. UVA1, на відміну від цього, досягає дерми і тому може вражати Т-лімфоцити, мастоцити та дермальні дендритні клітини, наприклад, зумовлюючи їх апоптоз [225]. При цьому було підтверджено, що UVB-індукований апоптоз мастоцитів пояснює зменшення свербіжу [231]. Більше того, фототерапія призводить до редукції CGRP (calcitonin gene-related peptide, пептид, що кодується геном кальцитоніну) імунореактивних нервових волокон у шкірі [232].

Щодо свербіжу первинно неушкодженої шкіри, фототерапія виявилась частково ефективною при свербіжі, асоційованому з хронічним захворюванням нирок [233, 234]. У плацебо-контрольованому дослідженні за таких умов UVA виявилась малоефективною [235]. Проте зменшення свербіжу спостерігалось у разі свербіжу, асоційованого з хронічним захворюванням нирок, при застосуванні комбінованої UVA/UVB-фототерапії [236]. BB-UVB-терапія виявилась ефективною при лікуванні свербіжу, асоційованого з хронічним захворюванням нирок. Важливо, що, не дивлячись на наявність плацебо-контролю (опромінювали лише одну половину тіла), покращення спостерігалось на всій поверхні тіла [237], що свідчить про системний ефект такої терапії. У відкритому пілотному дослідженні з використанням NB-UVB-терапії у 14 з 20 пацієнтів з хронічним захворюванням нирок спостерігалась хороша відповідь на лікування [238]. У нещодавно проведеному дослідженні NB-UVB-терапія також виявилась ефективною в усуненні свербіжу, асоційованого з хронічним захворюванням нирок [239]. Проте

в іншому випадку таке лікування було неуспішним, а ВВ-UVB-терапія допомогла [240].

Також повідомлялось, що фототерапія виявилась ефективною при низці випадків метаболічного свербіжу. У відкритому дослідженні у 8 з 10 пацієнтів з вузлуватим пруриго при застосуванні NB-UVB спостерігали відповідь на терапію [241]. Аквагенний свербіж піддавався лікуванню PUVA-ваннами [242] та системною PUVA-терапією [243]. При аквагенному свербіжі у 5 пацієнтів PUVA-терапія виявилась ефективнішою за ВВ-UVB [244]. Нещодавно повідомлялось, що у 2 пацієнтів з аквагенним свербіжем спостерігалась хороша, але нетривала відповідь на NB-UVB-терапію [245].

У ході відкритого дослідження за участю 21 ВІЛ-позитивного пацієнта зі свербіжем (33% – первинний свербіж, 66% – еозинофільний фолікуліт) UVB-терапія забезпечила суттєве полегшення стану [246]. Дані окремого дослідження свідчать про хорошу відповідь на ВВ-UVB-терапію у пацієнта з ходжкінською лімфомою [247].

У ретроспективному дослідженні за участю дітей віком до 18 років, що страждають на АД і псоріаз, пропонується застосування NB-UVB-терапії [248]. У дітей необхідне більш тривале лікарське спостереження для встановлення дійсного карциногенного ризику від застосування фототерапії.

**Рекомендації експертів:** фототерапія може застосовуватись для лікування ХС. Її режим залежить від основного захворювання, на тлі якого виник свербіж. UVA-терапія, UVB-терапія (NB-UVB/ВВ-UVB), а також поєднання UVA- і UVB-терапії є ефективними для полегшення свербіжу при деяких захворюваннях. Фототерапія може застосовуватись у комбінації з іншими методами топічної та системної терапії, окрім інгібіторів каліциневрину та імуносупресантів.

**Психосоматична терапія (техніки релаксації та психотерапія)**

При лікуванні пацієнтів зі свербіжем необхідно враховувати наявність вадного кола «свербіж–розчухування». Окрім етіологічної та симптоматичної терапії має розглядатись доцільність проведення поведінкової терапії з метою уникнення розчухувань, наприклад, свідоме пригнічення рефлексу шляхом інтенсивного зосередження, відволікання або альтернативні техніки розчухування, такі як зміна звички [249]. Це є дуже важливим у пацієнтів з нодулярним пруриго, в яких може вироблятися несвідомо автоматична звичка розчухування.

Додаткові психосоціальні програми найбільш ефективні у пацієнтів з АД [72, 250–252]. Такі програми охоплюють стратегії для розірвання вадного кола свербіжу та розчухування, техніки релаксації та

подолання стресу, а також стратегії лікування загострень. Подібні навчальні програми були розроблені для пацієнтів з ХС [253, 254]. Нині під час стаціонарного лікування пацієнтів з дерматозами, що супроводжуються свербіжем, застосовують поведінкову терапію в тісному зв'язку з комплексною психосоматичною терапією [255, 256]. У пацієнтів з супутньою депресією психотерапія у поєднанні з психотропними засобами може бути корисною для лікування свербіжу різної етіології [257]. Більшість публікацій, присвячених психотерапевтичним і психофармакологічним втручанням, стосуються маленьких груп пацієнтів або описань окремих випадків. При невротичних екскоріаціях також часто показана комбінована психофармакотерапія [257–260].

**Рекомендації експертів:** релаксаційні техніки та навчальні програми є дуже корисними при лікуванні пацієнтів з ХС як засоби комплементарної терапії.

**Автори:**

Elke Weisshaar<sup>1</sup>, Jacek C. Szepietowski<sup>2</sup>, Uwe Darsow<sup>3</sup>, Laurent Misery<sup>4</sup>, Joanna Wallengren<sup>5</sup>, Thomas Mettang<sup>6</sup>, Uwe Gieler<sup>7</sup>, Torello Lotti<sup>8</sup>, Julien Lambert<sup>9</sup>, P. Maisel<sup>10</sup>, Markus Streit<sup>11</sup>, Malcolm W. Greaves<sup>12</sup>, Andrew Carmichael<sup>13</sup>, Erwin Tschachler<sup>14</sup>, Johannes Ring<sup>3</sup> and Sonja Ständer<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Social Medicine, Environmental and Occupational Dermatology, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Germany. <sup>2</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Poland. <sup>3</sup>Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University München and ZAUM – Center for Allergy and Environment, Munich, Germany. <sup>4</sup>Department of Dermatology, University Hospital Brest, France. <sup>5</sup>Department of Dermatology, Lund University, Sweden. <sup>6</sup>German Clinic for Diagnostics, Nephrology, Wiesbaden. <sup>7</sup>Department of Psychosomatic Dermatology, Clinic for Psychosomatic Medicine, University of Giessen, Giessen, Germany. <sup>8</sup>Department of Dermatology, University of Florence, Italy. <sup>9</sup>Department of Dermatology, University of Antwerpen, Belgium. <sup>10</sup>Department of General Medicine, University Hospital Muenster, Germany. <sup>11</sup>Department of Dermatology, Kantonsspital Aarau, Switzerland. <sup>12</sup>Department of Dermatology, St. Thomas Hospital Lambeth, London. <sup>13</sup>Department of Dermatology, James Cook University Hospital Middlesbrough, UK. <sup>14</sup>Department of Dermatology, Medical University Vienna, Austria. <sup>15</sup>Department of Dermatology, Competence Center for Pruritus, University Hospital Muenster, Germany.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті  
«European Guideline on Chronic Pruritus»  
підготувала Євгенія Канівець

Інформаційний матеріал підготовлений  
за підтримки ТМ «Академія алергології ЦЕТРИН»  
компанії «Др. Редді'с Лабораціс Лімітед»

®



## Выдержка из инструкции по медицинскому применению



ЦЕТРИН таблетки (CETRINE tablets), Dr. Reddy's

**Состав и форма выпуска:** табл. п/плен. оболочкой 10 мг блистер, № 20, 30

Цетиризина гидрохлорид, 10 мг

№ UA/6789/02/01 от 01.02.2013 №77

**Фармакологические свойства:** Цетиризин – конкурентный антагонист гистамина, метаболит гидроксизина, блокирует  $H_1$ -рецепторы гистамина. Оказывает противоаллергическое, противозудное и противоэкссудативное действие, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на «поздней» стадии аллергической реакции, снижает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, предупреждает развитие отека ткани. Устраняет кожную реакцию на введение гистамина, специфических аллергенов, снижает гистамин-индуцированную бронхоконстрикцию при бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести.

Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. Начало действия после однократного применения 10 мг цетиризина отмечают через 20 мин (у 50% пациентов) и через 60 мин (у 95% пациентов), продолжительность действия превышает 24 ч. На фоне курсового лечения толерантность к антигистаминному действию цетиризина не развивается. После прекращения лечения действие сохраняется до 3 сут.

Быстро всасывается в пищеварительном тракте, после приема внутрь  $St_{max}$  достигается в течение 1 ч. Биодоступность цетиризина при приеме в форме таблеток и сиропа одинакова. Употребление пищи не влияет на полноту всасывания, но удлиняет период достижения  $St_{max}$ . В незначительных количествах метаболизируется в печени путем O-деалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита (в отличие от других блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, метаболизирующихся в печени при участии системы цитохрома P450). Не кумулирует, 2/3 препарата выводится в неизменном виде с мочой и около 10% — с калом. Системный клиренс — 53 мл/мин.  $T_{1/2}$  у взрослых — 7–10 ч; у детей в возрасте 6–12 лет — 6 ч; 2–6 лет — 5 ч.

**Показания:** назальные симптомы сезонного и хронического аллергического ринита (ринорея, зуд в носу, чихание); неназальные симптомы, связанные с конъюнктивитом. Зуд, крапивница различных типов, включая идиопатическую крапивницу.

**Применение:** таблетки применять внутрь, независимо от употребления пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Взрослые и дети в возрасте старше 6 лет — 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Возможна начальная доза 5 мг (½ таблетки) в зависимости от тяжести симптомов заболевания и эффективности лечения. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 20 мг.

Пациентам пожилого возраста при нормальной функции почек коррекция дозы не требуется.

Для пациентов с нарушением функции почек (умеренной и тяжелой степени) дозы следует подбирать индивидуально.

### Особые указания

**Побочные эффекты:** Цетрин в рекомендуемых дозах обычно хорошо переносится пациентами. Детальная информация в инструкции по медицинскому применению.

Некоторые фармакокинетические показатели  $H_1$ -антигистаминных препаратов II поколения, не метаболизируемых (или с низким метаболизмом) [по материалам: Simons F.E. Advances in  $H_1$ -antihistamines. N. Engl. J. Med. 2004, v. 18, p. 2203–2217; Molimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastin in humans. Fundam. Clin. Pharmacol., 2004, v. 18, p. 399–411].

Соединение	$T_{max}$ (часы)	$T_{до\ эфф}$ (часы)	$T_{эфф}$ (часы)	$T_{1/2}$ (часы)	$V_{распр}$ (л/кг)	Связ. БП (%)	Основной путь выведения	Доза для взрослых
Цетиризин	1,0±0,5	1	24	7–11	0,5	>95	с мочой	10 мг/сут
Фексофенадин	2,6	2	24	14,4	5,6	60–70	с желчью	120–180 мг/сут
Мизоластин*	1,5	1	24	12,9	1,2	>95	с мочой	10 мг/сут
Левочетиризин	0,8±0,5	1	24	7±1,5	0,4	>95	с мочой	5 мг/сут
Дезлоратадин**	1–3	2	24	27	ок. 49	82–87	с мочой	5 мг/сут

**Примечание:**  $T_{max}$  – время от момента приема препарата внутрь до достижения максимальной концентрации в плазме крови;  $T_{до\ эфф}$  – время до проявления противогистаминного действия;  $T_{1/2}$  – полупериод элиминации;  $V_{распр}$  – объем распределения; Связ. БП – связывание с белками плазмы; \*в Украине не зарегистрирован; \*\*конечный метаболит – фармакологически неактивный 3-гидроксидезлоратадин.

Цетиризин демонстрирует уникальные структурные характеристики по сравнению с другими  $H_1$ -антагонистами II поколения. Преимуществами малого объема распределения лекарственного средства являются минимальный риск дозозависимого токсичного действия на клетки и органы, минимальная вариабельность выраженности терапевтического эффекта у разных индивидов, низкий уровень нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами, отсутствие аккумуляции в сердце или печени [J-P. Tillement. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Paris XII, Paris, France].

Реклама лекарственного средства, которая размещается в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, или материалах, которые распространяются на специализированных мероприятиях на медицинскую тематику. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197.

8ЦЕ-19/03/2015- ОТС

Ⓟ