

УДК 616.839-009:616.366-002.2]-036.1-085.21:616.36-002.9

І. Я. ГОСПОДАРСЬКИЙ, І. П. МЕЛЬНИЧУК, Х. О. ГОСПОДАРСЬКА

/ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна/

Порівняльна ефективність застосування антигістамінних засобів у пацієнтів з неврогенною кропив'янкою

Резюме

Проведено порівняльне дослідження клінічної ефективності антигістамінних засобів у хворих на ІgE-незалежну кропив'янку. Доведена висока ефективність і добра переносимість антигістамінного препарату Гістафен (Олайнфарм) у лікуванні пацієнтів із цим захворюванням. Продемонстровано, що комбіноване застосування гістафену і фенібуту в хворих із неврогенною кропив'янкою забезпечує стійкий позитивний ефект, який зберігається навіть після завершення медикаментозної терапії.

Ключові слова: ІgE-незалежна кропив'янка, прозапальні цитокіни, антигістамінні засоби

Алергічні захворювання і реакції впродовж останніх десятиліть увійшли до найпоширеніших патологічних станів [1]. Серед клінічних проявів алергозів особливо часто зустрічається хронічна кропив'янка, хоча у більшості випадків вона є синдромом при неалергічних захворюваннях – зокрема в ситуаціях, обумовлених гострими та хронічними інтоксикаціями, паразитозами, дисгормоназами тощо. У більшості перерахованих випадків вкрай важливо встановити і, за можливості, усунути причину захворювання для ліквідації згаданих синдромів. Такі клінічні ситуації асоціюються з нормальним або пограничним рівнем загального ІgE, тому часто називаються ІgE-незалежною кропив'янкою [2].

Проте в усіх випадках одним із ефективних методів лікування залишається застосування антигістамінних засобів, особливо до того часу, поки залишається невстановленою причина кропив'янки [1, 3]. Окрім того, одним із проявів кропив'янки, який найбільше дошкуляє хворим і знижує якість їх життя, без сумніву, є свербіж. Це є додатковою підставою для симптоматичного призначення антигістамінних засобів [4–6].

Відповідно до Консенсусу Європейської асоціації алергологів і клінічних імунологів, «розкриття механізмів патогенезу алергії забезпечить основу її раціональної терапії, яка полягає у необхідності впливу передусім на комплекс запальних реакцій, а не лише на симптоми» [7].

На сьогодні для лікарів доступний великий вибір високоефективних антигістамінних засобів [5]. Хімічних препаратів, які впливають на вивільнення, кінетику, динаміку та метаболізм гістаміну, є дуже багато. До них, зокрема, належать його фізіологічні антагоністи, наприклад адреналін, який викликає звуження капілярів, зменшення їх проникності, бронходилатацію тощо; блокатори гістамінових рецепторів; стабілізатори клітинних мембран, які містять гістамін, передусім мастоцитів (кромоліна-натрій, недокроміл-натрій, кетотифен, глюкокортикоїди), блокатори синтезу гістаміну в мастоцитах (триптоквалін). Тому, хоча назва

«антигістамінні препарати» досить поширена, щодо лікарських засобів, про які буде йтися, більш вірними є терміни «блокатори гістамінових рецепторів», «Н-блокатори», «антагоністи гістамінових рецепторів». Взагалі термін «десенсибілізуючі засоби» є некоректним, оскільки препарати цього класу не знижують рівня сенсibiliзації. Блокатори з'єднуються з гістаміновим рецептором без його збудження, здебільшого діючи конкурентно з гістаміном.

За впливом на ЦНС і тривалістю дії Н₁-блокатори поділяють на препарати першого покоління (класичні, старі) та нові (селективні, другого і третього покоління), які відрізняються між собою за фармакокінетичними параметрами, що має значення при виборі препарату. Серед відмінностей – швидкість початку дії та тривалість клінічного ефекту, вплив на центральну нервову систему, вплив на холінергічні (атропіноподібна дія), серотонінергічні, дофамінергічні та адренергічні рецептори [4].

Серед недоліків засобів першого покоління – седативний ефект, короткотривала дія (6–8 годин), можливість потенціювання впливу алкоголю і препаратів, які пригнічують роботу центральної нервової системи. Проте деяким з цих лікарських засобів притаманна менша вираженість седативного впливу, наприклад за рахунок низької ліпофільності і вкрай слабкого зв'язування з тканинами мозку. Окрім того, холінергічний вплив цих засобів може бути іноді корисним – наприклад, за рахунок «підсушувальної дії» на слизову оболонку носа при алергічному риніті.

Треба зазначити, що препарати другого покоління (засоби 3 генерації насправді є здебільшого просто активними метаболітами 2) теж не позбавлені недоліків. Зокрема, вони значно повільніше всмоктуються, ніж засоби першого покоління (найповільніше – астемізол, найшвидше – цетиризин). Усі блокатори другого покоління, за винятком цетиризину, метаболізуються в печінці. Лише утворений в печінці метаболіт є функціонально активним і чинить антигістамінний ефект, що додатково відтермінує початок дії медикаменту. Це особливо важливо у випадку астемізолу,

клінічний ефект якого повністю залежить від його метаболіту (дексметил-астемізолу, що утворюється в печінці). Тому призначення астемізолу і терфенадину – блокаторів другого покоління – небажане при порушенні функціонального стану печінки. Лікування астемізолом пацієнтів з серцевою патологією треба проводити під ретельним лікарським контролем з огляду на можливість появи серцевої аритмії. Серед побічних ефектів – збільшення маси тіла при тривалому прийомі. Окрім того, збільшення дози препарату часто призводить до появи вираженого седативного ефекту [4, 8, 9].

Водночас існують препарати, які складно однозначно віднести до певного покоління – наприклад, секвіфенадин (гістафен). За тривалістю дії він подібний до засобів першого покоління, за практичною відсутністю седативного, атропіноподібного і холінергічного ефектів – до другого, за здатністю впливати на метаболізм гістаміну (а не лише блокувати його рецептори) і антисеротоніновим ефектом – несхожий на інші антигістамінні засоби взагалі [10].

У більшості випадків ІgE-незалежної кропив'янки монотерапія антигістамінними засобами не тільки не дає стабільного ефекту, а й не забезпечує контролю симптомів, зокрема свербіж [1, 9]. Саме тому в таких випадках додатково застосовують засоби, які впливають на етіологію кропив'янки. Так, при неврогенній кропив'янці часто призначають транквілізатори або антидепресанти, проте вони далеко не завжди дають достатній клінічний ефект [11, 12]. Ефективність трициклічного антидепресанту докsepіну була вивчена у двох подвійних сліпих контрольованих дослідженнях. Він виявився потужним антагоністом гістамінових рецепторів, але поки що його рекомендують лише пацієнтам з нестерпним свербіжем та безсонням. Таким чином, докsepін та інші трициклічні антидепресанти, такі як нортриптилін, можуть бути корисними у випадках кропив'янки, що резистентна до інших видів терапії [13, 14].

На відміну від ІgE-залежної кропив'янки, неврогенна (психогенна) кропив'янка є суттєвою проблемою для терапії і в більшості випадків потребує тривалого комплексного лікування. Фенібут (Ноофен), на відміну від багатьох інших ноотропних засобів, у тому числі антидепресантів, не викликає розвитку залежності, має регулювальний вплив на центральну та вегетативну нервову систему [15]. Саме тому ми обрали фенібут для використання у складі комплексної терапії.

Мета дослідження – вивчення клінічної ефективності секвіфенадину в лікуванні хворих на ІgE-незалежну кропив'янку з провідним психогенним механізмом (психогенну або неврогенну кропив'янку), а також можливості комбінованого застосування секвіфенадину і фенібуту в таких пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 48 хворих. Критеріями включення до дослідження були вік від 18 до 50 років, наявність кропив'янки (яка з'являється або посилюється після стресових ситуацій), рівень ІgE <100 МО/мл, тривалість захворювання від 1 до 3 років. У дослідження не були включені хворі з проявами бронхообструкції, наявністю анафілактичних реакцій в анамнезі, а також з некомпенсованими хронічними захворюваннями, а також пацієнти, які отримували глюкокортикоїди. За випадковим принципом обстежувані були поділені на 3 групи. До 1 групи увійшли 18 пацієнтів, які впродовж 10 днів отримували лоратадин (Лоратадин виробництва «Київмедпрепарат») в дозі 10 мг на добу, до 2 – 15 хворих, яким призначили секвіфенадин (Гістафен виробництва «Олайнфарм», Латвія) в дозі 150 мг на добу протягом того ж часу, до 3 – решта 15 осіб, які, окрім секвіфенадину, додатково отримували фенібут (Ноофен виробництва «Олайнфарм», Латвія) в дозі 750 мг на добу впродовж 20 днів.

Усі пацієнти були обстежені тричі – до початку лікування, через 10 днів лікування і через 20 днів (через 10 днів після припинення лікування). Вираженість клінічних симптомів кропив'янки (почервоніння, набряк, свербіж, печіння тощо) лікар або пацієнт оцінювали у балах за кожним симптомом зокрема (0 – відсутність симптому, 1 – епізодична його поява, слабо виражений симптом, 2 – симптом виражений і відзначається впродовж половини дня, 3 – симптом максимально виражений, відзначається впродовж всієї доби). Умовою включення до дослідження була відсутність загострень хронічної патології та гострого періоду респіраторних інфекцій.

Вираженість побічних симптомів, пов'язаних з пригнічувальною дією антигістамінних засобів на центральну нервову систему (сонливість, загальмованість, швидка втомлюваність, дискоординація, запаморочення) також оцінювали самі пацієнти у балах за кожним симптомом зокрема (0 – відсутність симптому, 1 – епізодична його поява, слабка вираженість, 2 – симптом виражений і відзначається більше половини дня, 3 – симптом максимально виражений, відзначається впродовж цілої доби) [7, 8].

Вираженість побічних симптомів, пов'язаних з пригнічувальною дією антигістамінних засобів на центральну нервову систему (сонливість, загальмованість, швидка втомлюваність, дискоординація, запаморочення) також оцінювали самі пацієнти у балах за кожним симптомом зокрема (0 – відсутність симптому, 1 – епізодична його поява, слабка вираженість, 2 – симптом виражений і відзначається більше половини дня, 3 – симптом максимально виражений, відзначається впродовж цілої доби) [7, 8].

Результати та їх обговорення

Усі пацієнти звернулися за консультацією до лікаря-алерголога або клінічного імунолога тільки після появи симптомів загострення кропив'янки. Як правило, клінічні прояви захворювання з'явилися після перенесеного стресу чи психотравмуючої ситуації. У всіх випадках пацієнти чітко вказували на зв'язок між погіршенням симптомів і появою чи посиленням інтенсивності висипань і суб'єктивних проявів, які їх супроводжували (свербіж, печіння). У всіх обстежених були нормальні показники рівня ІgE, який визначали у крові методом імуноферментного аналізу.

При обстеженні до лікування не виявлено статистично достовірної різниці щодо частоти виявлення і вираженості як суб'єктивних, так і об'єктивних симптомів кропив'янки у хворих усіх трьох груп (табл. 1, 2).

При лікуванні було виявлено більш виражений позитивний вплив гістафену, порівняно з лоратадином ($P > 0,05$). Значно більш виражений позитивний ефект мало комбіноване застосування гістафену і фенібуту ($P < 0,05$, табл. 1, 2).

Дуже важливим було те, що позитивний ефект комбінованої терапії зберігався навіть після припинення лікування, тоді як монотерапія антигістамінними засобами полегшувала симптоми тільки на час їх застосування (табл. 3, 4). Після відміни лоратадину та гістафену свербіж шкіри відновлювався через 1–2 дні, досягаючи початкової інтенсивності приблизно через 3 дні після відміни антигістамінного засобу.

Таблиця 1. Вираженість суб'єктивних симптомів кропив'янки до і після лікування (за оцінкою пацієнтів)

Симптоми	1 група (n=18)		2 група (n=15)		3 група (n=15)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Свербіж	2,6±0,2	1,9±0,2*	2,7±0,2	1,6±0,1* **	2,8±0,3	0,4±0,1* ** +
Печіння	1,2±0,3	0,8±0,2	1,1±0,3	0,7±0,1*	1,2±0,3	0,2±0,1* ** +
Роздратованість	2,8±0,3	2,5±0,2	2,7±0,2	2,3±0,1*	2,7±0,3	0,3±0,1* ** +

Примітки: 1. * – достовірність різниці, порівняно з показником до лікування ($P<0,05$); 2. ** – достовірність різниці, порівняно 1 групою ($P<0,05$); 3. + – достовірність різниці, порівняно з 2 групою ($P<0,05$).

Таблиця 2. Вираженість суб'єктивних симптомів кропив'янки після лікування і через 10 днів після припинення лікування (за оцінкою пацієнтів)

Симптоми	1 група (n=18)		2 група (n=15)		3 група (n=15)	
	після лікування	через 10 днів	після лікування	через 10 днів	після лікування	через 10 днів
Свербіж	1,9±0,2	2,4±0,1*	1,5±0,1	2,0±0,1* **	0,4±0,1	0,5±0,1* ** +
Печіння	0,8±0,2	1,2±0,1*	0,7±0,1	1,0±0,2	0,2±0,1	0,3±0,1* ** +
Роздратованість	2,5±0,2	2,7±0,2	2,3±0,1	2,4±0,1**	0,3±0,1	0,4±0,1* ** +

Примітки: 1. * – достовірність різниці, порівняно з показником після лікування ($P<0,05$); 2. ** – достовірність різниці, порівняно з порівняно 1 групою ($P<0,05$); 3. + – достовірність різниці, порівняно з 2 групою ($P<0,05$).

Таблиця 3. Вираженість об'єктивних симптомів кропив'янки до і після лікування (за оцінкою лікаря)

Симптоми	1 група (n=18)		2 група (n=15)		3 група (n=15)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Висип	3,4±0,3	1,7±0,2*	3,2±0,2	1,0±0,2* **	3,7±0,2	0,7±0,1* ** +
Набряк	1,6±0,3	1,3±0,2	1,4±0,3	1,1±0,1	1,1±0,3	0,2±0,1* ** +
Почервоніння	2,5±0,4	1,3±0,1*	2,6±0,3	1,1±0,1*	3,6±0,2	0,3±0,1* ** +

Примітки: 1. * – достовірність різниці, порівняно з показником після лікування ($P<0,05$); 2. ** – достовірність різниці, порівняно з порівняно 1 групою ($P<0,05$); 3. + – достовірність різниці, порівняно з 2 групою ($P<0,05$).

Таблиця 4. Вираженість об'єктивних симптомів кропив'янки після лікування і через 10 днів після припинення лікування (за оцінкою лікаря)

Симптоми	1 група (n=18)		2 група (n=15)		3 група (n=15)	
	після лікування	через 10 днів	після лікування	через 10 днів	після лікування	через 10 днів
Висип	1,7±0,2	3,0±0,2*	1,0±0,2	2,8±0,2*	0,7±0,1	0,5±0,2* ** +
Набряк	1,3±0,2	1,8±0,2*	1,1±0,1	1,7±0,1*	0,2±0,1	0,3±0,1* ** +
Почервоніння	1,3±0,1	2,3±0,1*	1,1±0,1	2,4±0,1*	0,3±0,1	0,3±0,1* ** +

Примітки: 1. * – достовірність різниці, порівняно з показником після лікування ($P<0,05$); 2. ** – достовірність різниці, порівняно 1 групою ($P<0,05$); 3. + – достовірність різниці, порівняно 2 групою ($P<0,05$).

Після 10 днів терапії у хворих обох груп значно зменшилися клінічні прояви кропив'янки, порівняно з симптомами до лікування, що відповідає результатам досліджень інших авторів [1]. Характерно, що симптоми після проведеного лікування були виражені приблизно однаково, але такі симптоми, як свербіж і роздратованість, а також інтенсивність висипу були достовірно менш інтенсивними у пацієнтів, які отримували гістафен ($P<0,05$). Таким чином, вплив вказаного препарату, пов'язаний із супутнім впливом на серотонінові рецептори, у даної категорії хворих виявився вкрай ефективним. Не виключено, що саме цей механізм сприяв додатковому зменшенню таких симптомів кропив'янки, як свербіж і роздратованість [16, 17].

Дуже важливим є той факт, що навіть після відміни комбінованого лікування гістафеном і фенібуту появи повторного висипу не було зареєстровано. Побічні ефекти, пов'язані з впливом антигістамінних засобів, що були застосовані у дослідженні, на центральну нервову систему, при застосуванні лоратадину і гістафену суттєво не

відрізнялися, а такі прояви, як загальмованість і слабкість, при застосуванні фенібуту, зменшилися ($P<0,05$, табл. 5). Це може бути обумовлено ноотропним, нейромодулювальним впливом фенібуту.

При цьому більшість пацієнтів 1 групи (12 проти 4 з 2 групи) відмічали більш швидкий початок дії гістафену (з 1 дня прийому), порівняно з лоратадином.

Висновки

Застосування гістафену забезпечує високий клінічний ефект у хворих з IgE-незалежною кропив'янкою, який не поступається лікувальному ефекту лоратадину.

Гістафен перевершує лоратадин за ефективністю впливу на такі симптоми алергічної кропив'янки, як вираженість свербежу і роздратованість. За профілем і частотою небажаного впливу на центральну нервову систему гістафен в дозі 75 мг на добу не поступається лоратадину в дозі 10 мг на добу.

Таблиця 5. Вираженість симптомів пригнічення центральної нервової системи при застосуванні різних схем лікування

Симптоми	1 група (n=18)	2 група (n=19)	3 група (n=19)
Сонливість	0,3±0,1	0,4±0,1	0,2±0,1
Загальмованість	0,3±0,1	0,4±0,1	0,1±0,1*
Слабкість	0,4±0,1	0,3±0,1	0,1±0,1*
Запаморочення	0,3±0,1	0,3±0,1	0,2±0,1
Дискоординація	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1

Примітка. * – достовірність різниці, порівняно з показниками до лікування ($P < 0,05$).

Комбіноване застосування гістафену і фенібуту у хворих з неврогенною кропив'яшкою забезпечує стійкий позитивний ефект, який зберігається навіть після припинення медикаментозної терапії.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Recurrence of Chronic Urticaria: Incidence and Associated Factors / J. K. Kim, D. Har, L. S. Brown, D. A. Khan // J. Allergy. Clin. Immunol. Pract. – 2017. – Vol. 6, No. 17. – P. 30537–30538.
2. Le Fourn E. Study design and quality of reporting of randomized controlled trials of chronic idiopathic or autoimmune urticaria: review / E. Le Fourn, B. Giraudeau, O. Chosidow // PLoS One. – 2013. – Vol. 5. – P. 8–18.
3. Sanchez-Borges M. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: is there evidence for up-dosing? / M. Sanchez-Borges, F. Caballero-Fonseca, A. Capriles-Hulett // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 23 (3). – P. 141–144.
4. Ключарова А. Р. Сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии хронической крапивницы антигистаминными препаратами II поколения / А. Р. Ключарова, О. В. Скороходина // Практическая медицина. – 2012. – № 2 – С. 22–27.

Резюме

Сравнительная эффективность применения антигистаминных средств у пациентов с неврогенной крапивницей

И. Я. Господарский, И. П. Мельничук, К. О. Господарская

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, Украина

Проведено сравнительное изучение клинической эффективности антигистаминных средств у больных с IgE-независимой крапивницей. Доказана высокая эффективность и хорошая переносимость антигистаминного препарата Гистафен у таких больных. Продемонстрировано, что комбинированное применение гистафена и фенібута у больных неврогенной крапивницей обеспечивает стойкий положительный эффект, который сохраняется даже после завершения медикаментозной терапии.

Ключевые слова: IgE-независимая крапивница, провоспалительные цитокины, антигистаминные средства

5. Double Dose of Levocetirizine Leads to Better Control of Histamine-Induced Flare, Wheal and Itch in Healthy Donors H. Tanizaki, S. Nakamizo, K. A. Nakahigashi [et al.] // Pharmacology. – 2013. – Vol. 92 (1–2). – P. 71–74.
6. Walsh G. M. A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease / G. M. Walsh // Expert Opin. Pharmacother. – 2008. – Vol. 9 (5). – P. 859–867.
7. Weller K. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire / K. Weller, A. Groffik, M. Magerl // Allergy. – 2012. – Vol. 67 (10). – P. 1289–1298.
8. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score / K. Weller, A. Groffik, M. Magerl [et al.] // Allergy. – 2013. – Vol. 6. – Epub. 2013 DOI: 10.1111.
9. Wolthers O. D. Bilastine: a new non-sedating oral h1 antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria / O. D. Wolthers // Biomed. Res. Int. – 2013. – Epub. 2013 – Jul 14.
10. Опыт применения сецифенадина (гистафена) в комплексной терапии atopического дерматита и хронической рецидивирующей крапивницы / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, Т. Г. Федоскова, Т. В. Латышева // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 3–6.
11. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy / R. Paus, M. Schmelz, T. Bíró, M. Steinhoff // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 1, No. 116 (5). – 1174–1186.
12. Delayed Onset Urticaria in Depressive Patients with Bupropion Prescription: A Nationwide Population-Based Study / Hu Li-Yu, Liu Chia-Jen, Lu Ti, Hu Tsung-Ming. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (11): e80064. Published online. – 2013. – No. 14. – DOI: 10.1371/journal.pone.0080064.
13. M. A. Rosenkranz, R. J. Davidson, D. G. MacCoon et al. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation // Brain Behav. Immun. – 2013. – Vol. 27C. – 174–184.
14. Meggs W. J. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity / W. J. Meggs // Environ. Health Perspect. – 1995. – Vol. 103 (1). – P. 54–56.
15. Нагорная Н. В. Психовегетативный синдром у детей и возможные пути его коррекции / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая, Е. В. Бордюгова // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 3, Ч. 1 (63) – С. 110–115.
16. De Bartolomeis F. Urticaria by neurogenic switching of gastroesophageal chemical-infective inflammation: a phenomenon that should always be evaluated in suspected multiple drug hypersensitivity / F. De Bartolomeis, A. Savoia, E. Aitella // Clin. Transl. Allergy. – 2014. – Vol. 4 (Suppl 3). – P. 26. Published online 2014. – Jul 18. DOI: 10.1186/2045-7022-4-S3-P26.
17. Chronic urticaria / S. Sachdeva, V. Gupta, S. Amin, M. Tahseen // Indian J. Dermatol. – 2011. – Vol. 56 (6). – P. 622–628.

Summary

Antihistaminic medicines comparative efficacy in patients with neurogenic urticaria

I. Ja. Hospodarskyi, I. P. Melnychuk, Kh. O. Hospodarska

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Comparative studying of antihistaminic medicines in patients with IgE-non-dependent urticaria has been performed. It was confirmed high effectiveness and good tolerability of antihistaminic medicine gistaphen in the patients. It was demonstrated that combine applying of gistaphen and noofen leads to stable clinical effect even after finishing of treatment.

Key words: IgE-non-dependent urticaria, pro-inflammatory cytokines, antihistaminic medicines