

Новое в лечении крапивницы

А.В. Самцов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, д. 2

Приводятся Европейские рекомендации по диагностике и лечению крапивницы (ревизия 2013 г.), новые данные о патофизиологии крапивницы, касающиеся роли тромбоцитарного фактора (ТАФ), который активирует тучные клетки, привлекает эозинофилы и нейтрофилы, увеличивает сосудистую проницаемость (в 1000 раз активнее гистамина) и отек слизистой, повышает уровень провоспалительных цитокинов. На основании этих данных создана новая молекула рупатадин, которая одновременно блокирует рецепторы гистамина и ТАФ, тем самым усиливая терапевтический эффект при лечении больных крапивницей по сравнению с другими антигистаминными препаратами. Приводятся результаты исследований, свидетельствующие об эффективности и безопасности рупатадина.

Ключевые слова: **крапивница, рекомендации, рупатадин.**

Контактная информация: 8 (931) 212-41-31. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 158—162.

New approach in urticaria treatment

A.V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

The article presents the European Guidelines for the Diagnostics and Management of Urticaria (revised in 2013) and new data on the pathophysiology of urticaria related to the role of the platelet-activating factor (PAF) activating mast cells, attracting eosinophils and neutrophils, improving vascular permeability (it is more potent than histamine by 1,000 times) and mucosal edema, and increasing the level of pro-inflammatory cytokines. The data promoted the creation of a new rupatadine molecule, which blocks histamine and PAF receptors at the same time improving the therapeutic effect during urticaria treatment as compared to other antihistamine drugs. The author presents the study results confirming the efficacy and safety of rupatadine.

Key words: **urticaria, recommendations, rupatadine.**

Corresponding author: 8 (931) 212-41-31. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 6: 158—162.

■ Крапивница (*urticaria*) — полиэтиологический дерматоз, проявляющийся волдырями и/или ангиоотечком [1]. Различные формы крапивницы встречаются в 15—25% случаев среди всего населения, при этом 25% из них приходится на хроническую крапивницу, распространенность которой составляет 0,1—3%. Средняя продолжительность хронической крапивницы у взрослых — от 3 до 5 лет, а каждый пятый пациент с хронической крапивницей отмечает появление волдырей на протяжении 20 лет. Хроническая крапивница чаще встречается у взрослых, особенно женщин [2, 3].

В патофизиологии крапивницы тучные клетки играют основную функциональную роль, их активация может происходить при стимуляции рядом сигналов; в результате из тучных клеток высвобождаются медиаторы, в частности гистамин. Количество высвободившегося медиатора может регулироваться определенными активными соединениями: лейкотриенами, интерлейкинами, фактором некроза опухолей, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, тромбоцитарным фактором роста, трансформирующим фактором роста, хемокинами, экспрессируемыми и секретируемыми Т-клетками при активации.

Патогенез крапивницы включает три основных процесса: вазодилатацию, инфильтрацию и рекрутинг воспалительных клеток. Эти процессы и вызываемые ими симптомы обеспечиваются рядом медиаторов, общей чертой которых является происхождение из тучных клеток.

Активация тучных клеток в ответ на действие агониста приводит к синтезу и высвобождению воспалительных медиаторов, которые связываются со своими рецепторами и приводят к возникновению симптомов крапивницы. Наиболее важным биохимическим медиатором развития крапивницы считается гистамин, однако ряд других медиаторов также участвует в развитии заболевания. Общая картина представляется очень сложной, благодаря этому возможен широкий ряд терапевтических подходов [4].

Клиническая картина крапивницы характеризуется острым развитием варьирующих в окраске (от ярко-розовой до анемично-белой) и размерах (от нескольких миллиметров до величины ладони) уртикарных элементов. Очертания высыпаний имеют разнообразную форму. Волдыри могут сливаться, демонстрируя причудливые географические фигуры. Элементы существуют непродолжительное время (до 24 ч) и разрешаются, не оставляя следа. Началу высыпаний предшествует ощущение сильного зуда, которое прекращается перед исчезновением волдырей. Расположение уртикарных элементов на коже не имеет характерной локализации.

Ангиоотек характеризуется внезапным выраженным глубоким отеком кожи с вовлечением подкожных или подслизистых тканей, который сохраняется

до 72 ч, сопровождается чаще жжением, болью, чувством распирания, чем зудом. Ангиоотек встречается у каждого второго пациента с крапивницей преимущественно в области губ, гортани, желудочно-кишечного тракта.

Крапивницу дифференцируют с другими заболеваниями, сопровождающимися волдырями и ангиоотечками: уртикарным васкулитом, анафилаксией, аутовоспалительными синдромами, наследственным ангиоотечком (брадикининопосредованным) [5].

Выделяют острую и хроническую крапивницу. Для острой крапивницы характерно спонтанное появление волдырей, ангиоотечков продолжительностью до 6 нед., для хронической — более 6 нед.

Согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и лечению крапивницы (ревизия 2013 г.), хроническая крапивница разделяется на два подтипа — хроническую спонтанную крапивницу, характеризующуюся спонтанным появлением волдырей продолжительностью более 6 нед. вследствие известных или неизвестных причин, и индуцируемую крапивницу. К последней относятся следующие формы:

- симптоматический дермографизм (искусственная, дермографическая крапивница);
- холодовая крапивница (холодовая контактная);
- замедленная крапивница от давления (крапивница от давления);
- солнечная крапивница;
- тепловая крапивница (тепловая контактная);
- вибрационный ангиоотек;
- холинергическая крапивница;
- контактная крапивница;
- аквагенная крапивница.

Хроническая крапивница часто становится причиной нарушений сна, нарушений повседневной активности, появления усталости, что влияет на качество жизни больных [2, 6, 7].

T. Zuberbier и соавт. рекомендуют проводить диагностику хронической спонтанной крапивницы путем обследования больных с учетом анамнеза, при этом обращается внимание на следующие данные:

1. Время начала заболевания.
2. Частота/длительность и провоцирующие факторы.
3. Суточная вариабельность.
4. Обострения в зависимости от выходных, праздников, зарубежных путешествий.
5. Форма, размер, распространенность волдырей.
6. Сопутствующий ангиоотек.
7. Сопутствующие волдырям субъективные симптомы, например зуд, боль.
8. Семейная и личная история в отношении возникновения волдырей, атопии.
9. Аллергические реакции, инфекция, сопутствующие заболевания или другие возможные причины в анамнезе или в настоящее время.

10. Психосоматические или психические заболевания.

11. Хирургические имплантации.

12. Проблемы, связанные с желудочно-кишечным трактом.

13. Провокация физическими факторами.

14. Использование лекарств (например, нестероидные противовоспалительные средства — НПВС), противомикробных, вакцин, гормонов, слабительных, суппозитория, глазных и ушных капель, альтернативных средств.

15. Возможная связь с едой.

16. Связь с менструальным циклом.

17. Курение (особенно использование парфюмированного табака или конопли).

18. Профессия.

19. Хобби.

20. Стресс.

21. Качество жизни в связи с крапивницей и эмоциональные изменения.

22. Предыдущее лечение и ответ на терапию.

23. Предыдущие диагностические процедуры.

Диагностика индуцируемой хронической крапивницы (холодовая, солнечная, аквагенная и др.) основана на проведении провокационных тестов с определением пороговых уровней для провоцирующих факторов (табл. 1 и 2) [5].

Согласно различным рекомендациям, препаратами выбора в лечении крапивницы являются H_1 -антигистаминные средства второго поколения. Однако, по данным А. Кубанова и В. Чикина, антигистаминные препараты эффективны лишь у 45—60% пациентов с крапивницей. У остальных больных эффект антигистаминных препаратов незначителен или вовсе отсутствует даже при назначении максимальных доз. Это объясняется тем, что крапивницу не следует рассматривать как заболевание, проявления которого связаны исключительно с эффектами гистамина. Тучные клетки при активации выделяют помимо гистамина и другие медиаторы, способные вызывать вос-

Таблица 1 Диагностические алгоритмы при спонтанной крапивнице

Тип	Подтип	Рутинные диагностические тесты (рекомендуемые)	Расширенная диагностическая программа (на основании данных истории болезни) для выявления подлежащих факторов и возможных провоцирующих, для проведения дифференциальной диагностики
Спонтанная	Острая спонтанная Хроническая спонтанная	Нет Клинический анализ крови. СОЭ или СРБ. Исключение подозреваемых лекарств (например, НПВС)	Нет (за исключением обоснованных данными истории болезни) Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i>), атопии, выявление функциональных аутоантител, тиреоидных гормонов и аутоантител, кожные тесты, включая физические, диета, свободная от псевдоаллергенов, на 3 нед., триптаза, кожный тест с аутосывороткой, биопсия кожи

Таблица 2 Диагностические алгоритмы при индуцируемой крапивнице

Подтип крапивницы	Рекомендуемые диагностические тесты	Расширенная диагностическая программа
Холодовая	Холодовой провокационный тест, пороговый	Клинический анализ крови, СРБ, СОЭ, криопроотеины для исключения других, особенно инфекционных, заболеваний
Замедленная от давления	Провокационный и пороговый	Нет
Тепловая	Провокационный и пороговый	Нет
Солнечная	Тест с УФ и видимым светом разной длины волны и пороговый	Исключение других фотодерматозов
Симптоматический дермографизм	Выявление дермографизма и проведение порогового теста с дермографометром	Клинический анализ крови, СОЭ или СРБ
Вибрационный ангиоотек	Тест, например, с лабораторным вибратором	Нет
Аквагенная	Влажная одежда комнатной температуры на 20 мин	Нет
Холинергическая	Физические упражнения, горячая ванна	Нет
Контактная	Кожные провокационные тесты	Нет

палительную реакцию и зуд. Одним из таких веществ является тромбоцитарноактивирующий фактор (ТАФ), который был открыт в 1979 г. D. Hanahan, J. Benveniste, F. Snider [8]. ТАФ принадлежит к воспалительным фосфолипидным медиаторам, секретируемым тучными клетками, а также эозинофилами, базофилами, тромбоцитами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами [8]. ТАФ играет следующую роль в патогенезе крапивницы: активирует тучные клетки, привлекает эозинофилы и нейтрофилы, увеличивает сосудистую проницаемость (в 1000 раз активнее гистамина) и отек слизистой, повышает уровень провоспалительных цитокинов. Внутрикожное введение ТАФ вызывает двойной ответ — ранний, разрешающийся в течение 1—2 ч, и поздний, наступающий через 3—6 ч [9].

Таким образом, для эффективного угнетения аллергической реакции требуется подавление действия не одного медиатора, а нескольких. Наилучшим для этого явилось бы соединение, одновременно оказывающее противогистаминное и анти-ТАФ действие [9].

Необходимость расширения возможностей терапии больных крапивницей с учетом патогенетических механизмов развития этого заболевания привела к созданию нового антигистаминного препарата второго поколения — рупафина, в состав которого входит молекула рупатадин. В рупатадине присутствуют две химические группы, различающиеся своей фармакологической активностью. Пиперинидил блокирует H_1 -рецепторы, лутинидил ингибирует активность ТАФ, воздействуя на его специфический рецептор [10]. Благодаря своему двойному действию с одновременной блокадой рецепторов гистамина и ТАФ рупатадин усиливает терапевтический эффект при лечении больных крапивницей по сравнению с другими антигистаминными препаратами [8].

Таким образом, рупатадин — молекула с новой химической структурой, обладающая противогистаминным и анти-ТАФ свойствами и широким набором противовоспалительных свойств [9,11], а рупафин — первый препарат, для которого доказано прямое действие на H_1 - и ТАФ-рецепторы [12]. При этом антигистаминной активностью обладают как сам рупатадин, так и его метаболиты (дезлоратадин и 3-гидроксилоратадин) [11].

По обобщенным данным А. Кубанова и В. Чикина, клинические исследования с участием нескольких сотен пациентов с идиопатической крапивницей показали, что рупатадин является эффективным и хорошо переносимым препаратом. Обнаружено, что рупатадин при назначении больным крапивницей в дозе 10 мг в течение 6 нед. значительно уменьшал тяжесть заболевания. Этот эффект проявлялся на первой неделе лечения и продолжался на протяжении всего исследования. Показано, что рупатадин уменьшает выраженность зуда, размер волдырей и количество

эпизодов появления высыпаний; на фоне приема препарата уменьшалось содержание эозинофилов и снижался уровень сывороточного IgE. Качество жизни пациентов, оценивавшееся с помощью дерматологического индекса качества жизни, также улучшилось [8].

В частности, при оценке влияния рупатадина на средний индекс тяжести зуда было установлено, что через 4 нед. лечения в дозах 10 и 20 мг отмечалось значимое снижение индекса MPS на 1,52 ($p < 0,05$) и 1,83 ($p < 0,001$) соответственно. В группе плацебо снижение составило 1,14. Эти величины отражают значимое снижение тяжести зуда на 62,7 и 72,3% соответственно по сравнению с 45,8% в группе плацебо.

Лечебный эффект рупатадина в дозе 20 мг через 4 нед. лечения был значимо выше при сравнении с лечением в дозе 5 мг ($p < 0,001$) или 10 мг ($p < 0,05$) [13].

Также отмечено быстрое начало действия при крапивнице. Так, при оценке относительного снижения индекса тяжести зуда через 12 и 24 ч рупатадин в дозе 10 мг приводил к эффективному ослаблению симптомов хронической крапивницы после приема первой дозы, что достоверно отличалось от группы плацебо. Данное клиническое улучшение сохранялось с первой недели до конца периода исследования (4 нед.) [11, 14].

Согласно оценке 40—50% исследователей, тяжесть симптомов значительно снижалась у пациентов, получавших рупатадин в дозах 10 и 20 мг, только 6% исследователей отметили в данных группах лечения усиление тяжести симптомов [13].

Частота нежелательных явлений составляла 24,8% в группе плацебо, 28,6% в группе, получавшей рупатадин в дозе 10 мг, и 33,9% в группе, получавшей рупатадин в дозе 20 мг. Соответственно 11,5, 11,6 и 16,5% нежелательных явлений были связаны с проводимым лечением. Наиболее часто отмечали головную боль (в 8,0, 4,5 и 8,3% случаев в группах плацебо, при лечении рупатадином в дозе 10 мг и лечении рупатадином в дозе 20 мг соответственно) и сонливость (в 5,3, 2,7 и 8,3% случаев соответственно). Сравнение профилей нежелательных явлений для рупатадина в дозах 10 и 20 мг показало, что лечение рупатадином в дозе 10 мг переносится лучше по сравнению с лечением в дозе 20 мг, в частности в отношении значительно меньшей частоты возникновения сонливости [14].

При сравнении рупатадина с дезлоратадином и цетиризином было установлено превосходство рупатадина по эффективности в отношении уменьшения симптомов крапивницы [15].

В заключение следует отметить, что лечение рупатадином крапивницы приводит к выраженному ослаблению зуда и уменьшению количества волдырей, характеризуется быстрым началом действия, при этом эффективность рупатадина сохраняется в течение всего приема. Препарат значимо улучшает качество жизни пациентов с крапивницей и превосходит по эффективности дезлоратадин и цетиризин [11, 14—16]. ■

Литература

1. Krapivnica. Klinicheskie rekomendacii. M, 2007, S. 25. [Крапивница. Клинические рекомендации. М, 2007, С. 25.]
2. Greaves M. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003; 3: 363—368.
3. Martina M., Kozel C., Ruth A. et al. Chronic Urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515—2536.
4. Magerl M. Urticaria- Classification and Strategies for Diagnosis and Treatment. *CME Dermatol* 2008; 3: 2—18.
5. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; DOI: 10.1111/all.12313.
6. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves M.W. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997 Feb; 136: 197—201.
7. Negro-Aivarez J., Miralles-Lopez J. Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29 (4): 129—132.
8. A.A. Kubanov, V.V. Chikin The benefit of H1 receptors antagonist Rupatadine in treatment for urticaria. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2014; 3: 116—120. [Кубанов А.А., Чикин В.В. Лечение больных крапивницей блокатором H1 гистаминовых рецепторов рупатадином. *Вестн дерматол* 2014; (3): 116—120.]
9. Гущин И.С. Полифункциональная противо-аллергическая активность антигистаминного препарата рупатадина. *Рос аллергол журн*, 2012; (4): 3—15.
10. Merlos M., Giral M., Balsa D. et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF) *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 114—121.
11. Mullol J. Rupatadine in Allergic Rhinitis and Chronic Urticaria. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 87): 5—28.
12. Merlos M., Giral M., Balsa D., Ferrando R., Queral M., Puigdemont A. et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 114—121.
13. Dubertret L., Zalupca L., Cristodoulo T., Bena V., Medina I., Fantin S. et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223—228.
14. Gimenez-Arnau A., Donado E., Arnaiz E., Perez I., Izquierdo I. Fast onset of action of rupatadine in the reduction of pruritus in patients suffering from chronic urticaria: pooled analysis. *Allergy* 2007; 62 (Suppl 83): 539—546.
15. Bhanu Prakash Kolasani, Raghunandan Mudium, Narottam Reddy. A comparative study of efficacy and safety of rupatadine versus desloratadine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 2013, 3: 42—47.
16. Dakhale G. et al. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. *Int J Dermatol* 2014; 53: 643—649.

об авторе: 

А.В. Самцов — зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье