



Центр аллергии,
Берлинский
медицинский
университет
Шарите, Германия

Опыт рациональной профилактики и лечения симптомов холодовой крапивницы*

М. Магерль, Й. Шмольке, Ф. Зибенхаар, Т. Цубербир, М. Метц, М. Маурер

Адрес для переписки: Маркус Маурер, Центр аллергии Шарите, Шаритеплатц 1, 10117, Берлин, Германия

Обоснование. Приобретенная холодовая крапивница – патологическое состояние, при котором под воздействием холода на коже образуются волдыри, появляется зуд, иногда развиваются системные осложнения. Это заболевание значительно ухудшает качество жизни пациентов. Хотя для первой линии терапии и рекомендованы антигистаминные препараты второго поколения, только некоторые представители этого класса были изучены в ходе клинических исследований.

Цель – оценить безопасность и эффективность применения эбастина для профилактики симптомов приобретенной холодовой крапивницы.

Методы. В двойном слепом кросс-секционном (поперечного среза) клиническом исследовании эбастина в дозировке 20 мг участвовали 22 пациента с приобретенной холодовой крапивницей. Безопасность эбастина тщательно оценивали с помощью набора психометрических тестов когнитивной деятельности и настроения. Эффективность эбастина определяли после провокации холодом по наличию и интенсивности следующих клинических проявлений: волдырные высыпания и эритема (оценку давал исследователь), кожный зуд и жжение (оценку давал пациент).

Результаты. Отрицательного влияния эбастина на какие-либо параметры когнитивной деятельности или настроения не выявлено. На фоне применения эбастина значительно сокращалось количество пациентов, у которых наблюдались волдыри, кожный зуд и жжение после провокации.

Заключение. Эбастин является безопасным и эффективным средством профилактики развития симптомов приобретенной холодовой аллергии.

Ключевые слова: приобретенная холодовая крапивница, эбастин, антигистаминные препараты, клинические исследования

* Перевод с нем.: Magerl M., Schmolke J., Siebenhaar F. at al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine // Allergy. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1465–1468.



Крапивница – одно из самых распространенных заболеваний кожи, характеризующееся быстрым возникновением волдырных высыпаний, иногда развитием ангионевротического отека [1–3]. Если появление волдырей сопровождается зудом и жжением, то ангионевротический отек во многих случаях скорее болезненный, чем зудящий.

У крапивницы множество подтипов. Большинство из них существенно ухудшают качество жизни пациента и требуют эффективного лечения [2, 4, 5].

Физическая крапивница – хроническое патологическое состояние, возникающее под действием определенных физических факторов, в зависимости от которых различают ее клинические варианты [1, 2]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе физической крапивницы, до сих пор не изучены, но известно, что при дегрануляции тучных клеток выделяется гистамин и другие медиаторы, вызывающие аллергическую реакцию по типу wheal and flare (с волдырными высыпаниями и гиперемией) [2, 6, 7].

Приобретенная холодовая крапивница (ПХК) представляет собой аллергическую реакцию в виде высыпаний по типу крапивницы или красных пятен в ответ на охлаждение всего тела или его части. Образования, как правило, локализованы на участках кожи, подвергшихся воздействию холода. При ПХК могут развиваться генерализованные (системные) проявления, а также жизнеугрожающие осложнения [6–8].

Диагноз ПХК устанавливается на основании анамнеза и по результатам холодových провокационных проб [6, 7, 9, 10].

Чаще встречается идиопатическая ПХК. В редких случаях ПХК может развиваться на фоне инфекционных или аутоиммунных заболеваний, новообразований, по поводу которых необходимо проводить соответствующую терапию [2]. Обычно ПХК возникает у молодых людей, причем у женщин в два раза чаще, чем у мужчин [6, 7, 11]. При

отсутствии лечения продолжительность заболевания в среднем составляет 4–5 лет [11]. Как и в лечении других вариантов физической крапивницы, в терапии ПХК главное – избегать контакта с провоцирующим фактором [5].

Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с крапивницей в качестве первой линии терапии следует применять антигистаминные препараты второго поколения [5]. Существенной серьезная доказательная база эффективности и безопасности препаратов этого класса при хронической крапивнице, но их применение при ПХК было изучено всего в четырех исследованиях [5]. Хотя только незначительная часть пациентов не отвечает на терапию антигистаминными препаратами второго поколения, в зависимости от конкретного препарата реакция может отличаться [5]. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение эффективности таких препаратов.

В данном клиническом исследовании изучали препарат эбастин в качестве симптоматической терапии приобретенной холодовой аллергии.

Эбастин – селективный антигистаминный препарат второго поколения, характеризующийся длительным действием и отсутствием седативного эффекта. Безопасность и эффективность эбастина

при лечении аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы была показана в ходе нескольких исследований [12]. В статье представлены наши собственные данные по безопасности и эффективности данного препарата у пациентов с ПХК.

Методы

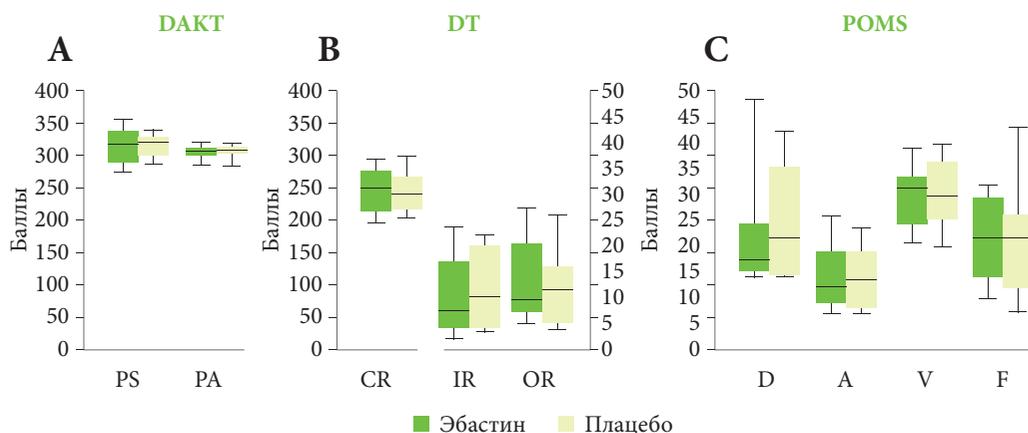
Дизайн исследования

Это исследование было запланировано как двойное слепое кросс-секционное (поперечного среза) плацебоконтролируемое инициированное исследование. Оно было одобрено Этическим комитетом Шарите и проводилось согласно Хельсинкской декларации, соответствующим законам и другим руководствам. На основании протокола пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в две группы. Группа А получала эбастин в дозировке 20 мг за 10 ± 2 часа до визита 1 и плацебо за 10 ± 2 часа до визита 2. Группа В получала препарат и плацебо в обратном порядке. Выполнение пациентами рекомендаций по лечению проверялось самым тщательным образом. Два визита были разграничены во времени отмывочным периодом, который составлял как минимум 7 дней. Во время каждого визита проводили искусственную провокацию симптомов ПХК – на 5 минут при-

NB

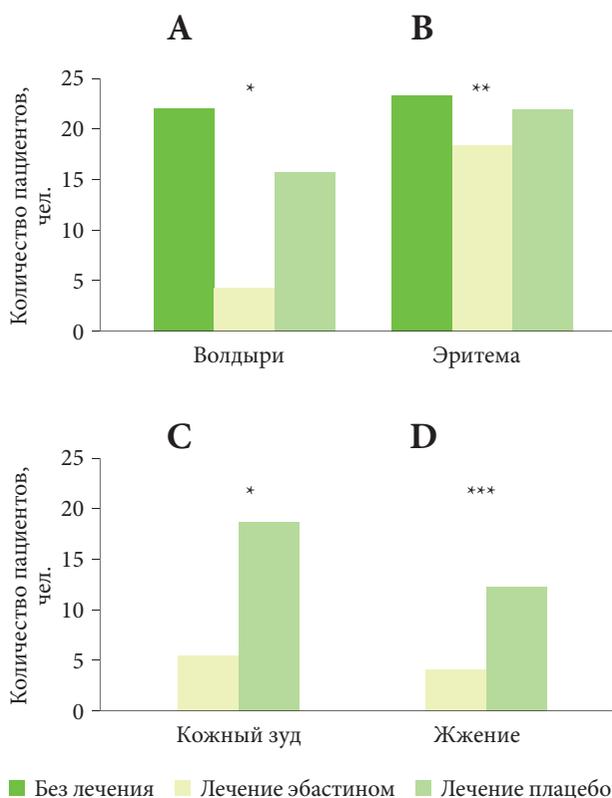
Кестин (эбастин) – блокатор гистаминовых H₁-рецепторов длительного действия

- ✓ Предупреждает индуцированные гистамином спазмы гладкой мускулатуры и повышение сосудистой проницаемости.
- ✓ После приема препарата внутрь выраженное противоаллергическое действие начинается через час и длится в течение 48 ч.
- ✓ После пятидневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активных метаболитов.
- ✓ Не обладает антихолинэргической активностью.
- ✓ Не проникает через гематоэнцефалический барьер.
- ✓ Не вызывает седативного эффекта.



DAKT – Differential Attention Test – дифференциальный тест на внимание, PS – perception speed – скорость восприятия, PA – perception accuracy – точность восприятия; DT – Determination Test – тест на толерантность к стрессу, CR – correct responses – правильные реакции, IR – incorrect responses – неправильные реакции, OR – out responses – пропущенные реакции; POMS – Profile of Mood States – профиль настроения, D – depression – депрессия, A – anger – злость, V – vitality – энергичность, F – fatigue – усталость.

Рис. 1. Психометрическая оценка безопасности эбастина в качестве профилактики холодовой крапивницы (каждый блок представляет собой диаграмму в виде «ящичка с усами», где внутренняя линия «ящичка» – медиана балльной оценки, концы «ящичка» – интерквартильный размах, а окончания «усов» – десятый перцентиль)



* $p < 0,001$. ** Различие недостоверно. *** $p < 0,05$.

Рис. 2. Клиническая оценка эффективности эбастина в качестве профилактики холодовой крапивницы

циентов было получено письменное информированное согласие. В исследовании участвовали 22 пациента, 20 из них (91%) – женщины. Медиана возраста составила 43,5 года с интерквартильным размахом 35–55.

Критерии результата по безопасности
Во время каждого визита пациенту задавали вопросы о нежелательных явлениях. Всю информацию записывали и кодировали. Когнитивная деятельность и настроение оценивали во время каждого визита до проведения провокационной пробы с помощью психометрического набора, состоявшего из трех стандартизированных тестов:

- 1) дифференциального теста на внимание (Differential Attention Test (DAKT));
 - 2) теста на толерантность к стрессу из Венской тестовой системы (Vienna Test Systems Determination Test (DT)), форма S1 – легко адаптируемый;
 - 3) профиля настроения (Profile of Mood States (POMS)), немецкая краткая версия [13].
- DAKT определяет скорость и точность восприятия, DT – реакцию на различные стрессовые стимулы, замешательство/нарушение внимания, покорность, POMS – четыре фактора настроения – депрессию, злость, энергичность и усталость.

Критерии клинического результата
Выраженность симптомов оценивалась через 10 минут после провокации во время каждого визита. Врач отмечал развитие волдырей крапивницы и эритемы в области кожной провокации. Субъекты оценивали кожный зуд и жжение по четырехбалльной шкале – отсутствуют, слабые, умеренные и сильные.

Статистика

Весь статистический анализ был выполнен с применением пакета программ обработки статистических данных SPSS 14.0.1 или DELTAGRAPH 4.05. Первичные параметры оценивали на основании

кладывали холодный компресс (4 °C) на два участка предплечья площадью 10 × 20 см². При необходимости после каждого визита применяли эффективные антигистаминные препараты.

Выборка

Пациенты для исследования были привлечены из амбулаторной клиники. Критериями их включения в исследование стали:

- 1) возраст 18–70 лет;
- 2) приобретенная холодовая аллергия в течение как минимум 6 недель;
- 3) наличие симптомов образования волдырной сыпи и зуда;
- 4) положительный эффект от лечения антигистаминными препаратами в анамнезе;
- 5) способность оценить симптомы по шкале и выполнить психометрические тесты.

Пациенты исключались из списка медицинских состояний или приема препаратов по любым критериям, которые могли повлиять на результаты исследования или подвергнуть их риску. Прежде чем приступить к исследованию, пациентов проинформировали об этом исследовании и его рисках. От па-



парных критериев между двумя фазами в каждой группе. Данные психометрического анализа обрабатывали, используя независимый критерий Стьюдента. Клинический результат определяли с помощью двустороннего критерия хи-квадрат (точного критерия Фишера).

Результаты

Безопасность

Ни у одного из пациентов нежелательных явлений не наблюдалось. У пациентов из обеих групп во время визитов когнитивная деятельность практически не отличалась. Скорость восприятия (рис. 1А), точность восприятия (рис. 1А) и способность реагировать (рис. 1В) не снижались на фоне приема эбастина по сравнению с плацебо. Эбастин также не повышал изначально низкие уровни замешательства/нарушения внимания и покорности (рис. 1В). Настроение не менялось (рис. 1С). Не наблюдалось заслуживающего внимания или статистически значимого изменения баллов по шкалам депрессии, злости, энергичности и усталости.

Эффективность

Эбастин был достоверно эффективен для предотвращения признаков и симптомов крапивницы при провокации холодом (рис. 2). Из 22 пациентов с холодовой крапивницей только у четверых появились волдырные высыпания после лечения эбастином, тогда как после лечения плацебо они возникли у 17 пациентов (рис. 2А, $p < 0,001$). Количество пациентов, которые испытывали умеренный или сильный кожный зуд, также снизилось до 5 после лечения эбастином, тогда как после лечения плацебо их насчитывалось 18 (рис. 2С, $p < 0,001$), а количество пациентов, которые ощущали умеренное или сильное жжение, уменьшилось до 12 и 4 при лечении плацебо и эбастином соответственно (рис. 2D, $p < 0,05$).

Наличие волдырей (А) и эритемы (В) в месте провокации холодом оценивал врач, на рисунке представлено количество пациентов с симптомами или без таковых

после проведения этой процедуры. Из столбиков «Без лечения» видно, что у всех 22 пациентов появились и волдыри, и эритема в ответ на провокацию холодом во время скрининга до начала исследования, что соответствует формальным критериям включения для данного исследования. Кожный зуд (С) и жжение (D) пациенты оценивали по четырехбалльной шкале – отсутствуют, слабые, умеренные и сильные. Пациенты, оценившие эти симптомы как умеренные или сильные, объединены как имеющие симптомы.

Как и предполагалось, лечение эбастином не влияло на развитие эритемы, поскольку она является нормальной физиологической реакцией кожи на холод. По последним данным, эритему могут вызывать и нейрорептиды. Но, разумеется, в этом случае антигистаминные препараты не помогут (рис. 2В).

Обсуждение

Антигистаминные препараты второго поколения рекомендованы в качестве терапии первой линии для лечения физических крапивниц. Пока доказана эффективность при приобретенной холодовой аллергии только для четырех из них [5]. В ряде исследований показана эффективность в лечении холодовой крапивницы для ципрогептадина, антигистаминного препарата с седативным эффектом [14–16]. Для некоторых пациентов назначенный антигистаминный препарат может оказаться неэффективным из-за индивидуальной реакции на него. Именно поэтому у врачей должна быть возможность выбора антигистаминных препаратов с доказанной эффективностью. В описанном двойном слепом кросс-секционном клиническом исследовании получены данные о том, что эбастин подходит для профилактики и лечения симптомов приобретенной холодовой аллергии.

Еще до начала этого исследования мы знали о результатах ранее проведенных исследований, подтвердивших хорошую переносимость и безопасность эбастина, отсут-

Эбастин является безопасным и эффективным препаратом для пациентов с приобретенной холодовой аллергией в дозировках, не превышающих дозы, рекомендованные производителем.

ствие у него седативного эффекта [12]. Мы запланировали применить в нашем исследовании чувствительные аналитические психометрические тесты, способные выявить специфические изменения в когнитивной деятельности или настроении пациентов. (Мы также проверяли наличие нежелательных явлений. Как и ожидалось, ни одного не было отмечено.) Сравнение медианы и интерквартильного диапазона любого из таких показателей (рис. 1) свидетельствует о том, что достоверной разницы между терапией эбастином и плацебо нет. Это согласуется с данными о том, что антигистаминные препараты второго поколения практически не преодолевают гематоэнцефалический барьер. Такие результаты позволяют предположить, что эбастин существенно не подействует на способности пациентов при учебе и работе, не повлияет на настроение и социальное взаимодействие. Эбастин эффективно предотвращал симптомы приобретенной холодовой аллергии после провокации. У абсолютного большинства пациентов (у 17 из 22) более не наблюдалась реакция с образованием пузырей. Кроме того, значительно сократилось количество пациентов, сообщавших об умеренном или сильном кожном зуде либо жжении. Однако эбастин не оказывал существенного влияния на эритему. По-видимому, он не влияет на нормальную физиологическую реакцию кожи на холод. Пациентам с крапивницей рекомендуются более высокие дозы антигистаминных препаратов, до четырех раз превышающие стандартные [5]. В нашем исследовании мы применяли дозировку 20 мг, самую высокую из двух



стандартных дозировок, предлагаемых производителем для лечения аллергического ринита. Таким образом, двойное слепое кросс-секционное (поперечного

среза) исследование показывает, что эбастин является безопасным и эффективным препаратом для пациентов с приобретенной холодовой аллергией в дозировках, не пре-

вышающих дозы, рекомендованные производителем. Это выгодно отличает его от всех антигистаминных препаратов, используемых для лечения крапивницы. ●

Литература

1. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 3. P. 316–320.
2. Zuberbier T. Urticaria // *Allergy*. 2003. Vol. 58. № 12. P. 1224–1234.
3. Grattan C.E. Urticaria, angio-oedema and anaphylaxis // *Clin. Med*. 2002. Vol. 2. № 1. P. 20–23.
4. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity // *Br. J. Dermatol*. 2006. Vol. 154. № 2. P. 294–298.
5. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 3. P. 321–331.
6. Claudy A. Cold urticaria // *J. Investig Dermatol Symp. Proc*. 2001. Vol. 6. № 2. P. 141–142.
7. Siebenhaar F., Weller K., Mlynek A. et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment // *Clin. Exp. Dermatol*. 2007. Vol. 32. № 3. P. 241–245.
8. Wanderer A.A., Hoffman H.M. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes // *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2004. Vol. 24. № 2. P. 259–286, vii.
9. Wanderer A.A. Cold temperature challenges for acquired cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol. 115. № 5. P. 1096–1097.
10. Siebenhaar F., Staubach P., Metz M. et al. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004. Vol. 114. № 5. P. 1224–1225.
11. Moller A., Henning M., Zuberbier T. et al. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria // *Hautarzt*. 1996. Vol. 47. № 7. P. 510–514.
12. Hurst M., Spencer C.M. Ebastine: an update of its use in allergic disorders // *Drugs*. 2000. Vol. 59. № 4. P. 981–1006.
13. Grulke N., Bailer H., Schmutzer G. et al. Standardization of the German short version of «profile of mood states» (POMS) in a representative sample – short communication // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol*. 2006. Vol. 56. № 9–10. P. 403–405.
14. Sigler R.W., Evans R. 3rd, Horakova Z. et al. The role of cyproheptadine in the treatment of cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1980. Vol. 65. № 4. P. 309–312.
15. Neittaanmäki H., Fräki J.E., Gibson J.R. Comparison of the new antihistamine acrivastine (BW 825C) versus cyproheptadine in the treatment of idiopathic cold urticaria // *Dermatologica*. 1988. Vol. 177. № 2. P. 98–103.
16. Visitsunthorn N., Tuchinda M., Vichyanond P. Cold urticaria in Thai children: comparison between cyproheptadine and ketotifen in the treatment // *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 1995. Vol. 13. № 1. P. 29–35.

Rational prophylaxes and symptomatic treatment of cold urticaria

M. Magerl, J. Schmolke, F. Siebenhaar, T. Zuberbier, M. Metz, M. Maurer

Allergic Center, Charite Medical University, Berlin, Germany

Contact person: Marcus Maurer, Allergie-Centrum-Charité, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Germany

Background. Acquired cold urticaria is a pathologic state which is characterized by cold-induced wheals, itching, and sometimes systemic complications. The disease significantly affects quality of life of patients. First-line therapy includes antihistamines, though relevant clinical studies on antihistamines in cold urticaria patients are limited.

Purpose – to assess safety and efficacy of ebastine for prophylaxes of acquired cold urticaria symptoms.

Methods. 22 patients with acquired cold urticaria were enrolled in double-blind, cross-sectional clinical study of ebastine 20 mg. Safety of ebastine was thoroughly analyzed using panel of tests for assessment of mood and cognitive function. Efficacy of ebastine was studied after cold provocation and included assessment of clinical symptoms of wheals and erythema (investigator-assessed), itching and burning (patient-assessed).

Results. The study demonstrated no negative effect of ebastine on any parameters of cognitive function or mood. Ebastine administration was associated with reduced numbers of patients with cold-induced wheals, itching, or burning.

Conclusion. Ebastine is safe and effective agent for prophylaxes of symptoms of acquired cold allergy.

Key words: acquired cold urticaria, ebastine, antihistamines, clinical studies