



## Междисциплинарный подход к лечению крапивницы. Сотрудничество дерматолога и аллерголога

Крапивница представляет собой гетерогенное заболевание, лечение которого сопряжено с определенными трудностями. Рассмотрению междисциплинарного подхода к терапии данного заболевания был посвящен симпозиум, организованный компанией «Байер» в рамках IX Российской научно-практической конференции «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 29 октября 2015 г.). В частности, были рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии высокоселективным неседативным антагонистом рецептора  $H_1$  – препаратом Эриус.



Профессор  
К.И. Разнатовский

Как отметил заведующий кафедрой дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, главный дерматовенеролог и косметолог комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор Константин Игоревич РАЗНАТОВСКИЙ, сегодня распространенность аллергии в мире составляет 10–40%, в России – 15–35%, через 20 лет аллергией будут страдать уже около 50% населения.

### Аллергический синдром в дерматологии

Аллергия – системная патология. К ней можно отнести такие заболевания, как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, атопический дерматит, конъюнктивит, крапивница.

Аллергический синдром наблюдается при подавляющем большинстве заболеваний кожи. «Важно понимать, что любая кожная патология – это реакция кожи. Аллергические реакции – это и есть кожная реакция», – пояснил К.И. Разнатовский.

При аллергии всегда имеет место гиперчувствительность – воспроизводимые симптомы, развивающиеся при воздействии определенных стимулов, не вызывающих эти симптомы у здоровых лиц. Гиперчувствительность может быть аллергической (иммунные механизмы доказаны), IgE-опосредованной и неаллергической (иммунные механизмы исключены), не IgE-опосредованной.

К первому виду относится атопия. Это аллергия, в основе кото-

рой лежит наследственная предрасположенность. «То есть наши пациенты имеют генетически детерминированные нарушения, которые включаются под воздействием определенных триггерных факторов», – отметил профессор К.И. Разнатовский.

Одним из распространенных кожных аллергических заболеваний считается крапивница. Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра основным симптомом крапивницы являются волдыри, каждый из которых представляет собой ограниченный отек поверхностных слоев дермы. Иногда крапивница сопровождается ангиоотечом, проявляющимся ограниченными отеками в местах с развитой подкожной клетчаткой – на губах, веках, щеках, слизистой оболочке полости рта, половых органах.

Согласно эпидемиологическим данным<sup>1</sup>, у 15–25% населения крапивница наблюдается хотя бы один раз в жизни. У 49% больных отмечается сочетание крапивницы

<sup>1</sup> Global Health Observatory. WHO, 2011.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

и отека Квинке. У 70–75% пациентов заболевание имеет острое течение, у 25–30% – хроническое. Как правило, крапивницей страдают дети, подростки и люди трудоспособного возраста.

В развитии аллергической реакции выделяют три стадии:

- ✓ иммунологическую;
- ✓ патохимическую;
- ✓ патофизиологическую.

В результате соединения антигена с антителом образуются иммунные комплексы, после чего происходит активация тучных клеток иммуно- или неиммунообусловленными триггерами с высвобождением гистамина и гистаминаподобных веществ. Они нарушают проницаемость сосудистой стенки и способствуют образованию периваскулярного инфильтрата вокруг сосудов, вызывают зуд.

Активация иммунокомпетентных клеток и последующая фаза патофизиологического процесса при аллергических кожных заболеваниях находятся под контролем нейровегетативной регуляции. Основными биохимическими субстратами нейроиммунного

взаимодействия являются нейропептиды. Последние выступают в роли нейротрансмиттеров и гуморальных факторов, которые продуцируются окончаниями нервных волокон. Результат аксон-рефлекса – вазодилатация, проявляющаяся эритемой.

В ответ на раздражение концевых С-волокон выделяются нейропептиды. Они индуцируют высвобождение гистамина. Гистамин в данной ситуации считается ключевым медиатором аллергических реакций. Среди основных эффектов гистамина выделяют расширение кровеносных сосудов, снижение артериального давления, повышение проницаемости сосудов, отек тканей, сокращение гладкой мускулатуры, бронхоспазм, зуд и боль. Согласно отечественным клиническим рекомендациям для дерматологов (2013) при крапивнице необходимо применять блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов второго поколения, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, системные глюкокортикостероиды, адреномиметики и средства наружной терапии.

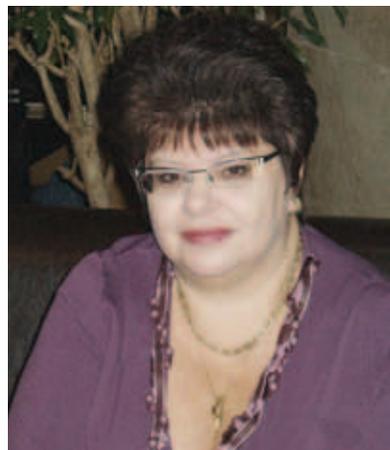
Антигистаминные препараты второго поколения, к которым относится Эриус (дезоратадин), – это высокоселективные блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. К преимуществам Эриуса можно отнести высокое сродство с H<sub>1</sub>-рецептором<sup>2</sup>, что позволяет достигать высокой эффективности при минимальной дозе препарата, наиболее выраженное снижение синтеза провоспалительных цитокинов по сравнению с цетиризином, а также отсутствие седативного эффекта по сравнению с цетиризином, левоцетиризином и эбастином, что способствует более полноценному сну и нормализации когнитивных функций<sup>3</sup>. Препарат Эриус характеризуется отсутствием риска взаимодействия с пищей в отличие от фексофенадина и лекарственными препаратами<sup>4,5</sup>. Важно и то, что Эриус в отличие от эбастина не обладает потенциальной кардиотоксичностью.

Следовательно, Эриус может быть рекомендован в качестве препарата выбора для антигистаминной терапии аллергических заболеваний.

### Вопросы дифференциальной диагностики и дерматологической тактики. Сходства и различия хронических заболеваний кожи

**С**вое выступление профессор кафедры дерматовенерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н. Светлана Викторовна КЛЮЧАРЕВА начала с определения термина «хронические заболевания кожи». Данное понятие объединяет заболевания кожи, характеризующиеся рецидивирующим течением (ремиссия –

обострение) и развивающиеся под влиянием различных внешних или внутренних факторов. К таковым, в частности, можно отнести генетическую предрасположенность, снижение иммунитета, наличие аллергических заболеваний в анамнезе, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, гельминтозов, эндокринной



Профессор  
С.В. Ключарева

<sup>2</sup> Anthes J.C., Gilchrist H., Richard C. et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H(1) receptor // Eur. J. Pharmacol. 2002. Vol. 449. № 3. P. 229–237.

<sup>3</sup> Breneman D.L. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria // Ann. Pharmacother. 1996. Vol. 30. № 10. P. 1075–1079.

<sup>4</sup> Dresser G.K., Bailey D.G., Leake B.F. et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 71. № 1. P. 11–20.

<sup>5</sup> Affrime M.B., Banfield C., Clue P. et al. Lack of electrocardiographic effects when desloratadine and ketoconazole are coadministered // Allergy. 2000. Vol. 55. Suppl. 63. Abstr. 277.



патологии, онкологических заболеваний внутренних органов и других нозологий, высокую чувствительность кожи, неправильный уход за ней, стресс, антибиотикотерапию. Аллергические дерматозы отличаются повышенной выработкой IgE и развитием воспалительно-аллергических реакций. К наиболее распространенным аллергическим дерматозам относятся псориаз, которым страдают 1–2% населения, экзема (1–3%), атопический дерматит (0,5%), крапивница (0,5%). При хронических заболеваниях кожи следует обращать внимание на наличие зуда. Зуд подавляется механическим расчесыванием или электрическим возбуждением миелиновых А-волокон на спинальном уровне в пользу передачи боли. Этот механизм объясняет противозудный эффект боли, вызванной расчесыванием. Основную роль в развитии зуда играют тучные клетки. Они способствуют высвобождению медиаторов, инициирующих зуд. При крапивнице, атопическом дерматите, других аллергодерматозах отмечается повышенная экспрессия факторов роста и субстанции P, влияющих на увеличение кожных волокон зуда, и активация пирогенных веществ. Наиболее часто хронический зуд встречается при крапивнице. Причинами развития крапивницы у детей чаще всего становятся стрептококковые и вирусные инфекции, у взрослых – лекарственная и пищевая непереносимость. В развитии холинергической крапивницы центральную роль играет выброс ацетилхолина. Для диагностики используются физические упражнения, погружение в горячую ванну на 10–20 минут, локальный тест с метахолина хлоридом. Холодовая крапивница, наследственная и приобретенная, может сопровождаться ангиоотекотом.

Для ее диагностики используют аппликацию кубиками льда в области предплечья на 10–15 минут. Для дифференциальной диагностики холодовой холинергической крапивницы – физические упражнения на холоде. А для диагностики солнечной крапивницы достаточно провести фотопробы. В соответствии с новыми принципами терапии крапивницы ее целью является достижение полного контроля над симптомами заболевания максимально безопасными способами. Поскольку речь идет о полном контроле, значит, возможно длительное фармакологическое лечение. Оно может меняться с течением времени в пределах алгоритма, ориентированного на пациентов, как отвечающих на терапию, так и устойчивых к ней. Крапивницу следует дифференцировать от других нозологий, например от гипотиреоза, при котором у пациента могут наблюдаться периорбитальный отек, отек рук, макроглоссия. При уртикарном васкулите могут появляться волдыри, однако они сохраняются только в течение 24 часов, после их разрешения наблюдается остаточная пигментация. Признаки васкулита устанавливаются при проведении биопсии. Периорбитальный отек может наблюдаться при ксантелазме, дерматомиозите, симптоме очков. Отек и уплотнение дермы и подкожной клетчатки отмечаются при склередеме Бушке. Это редкий дерматоз, представляющий собой инфекционно-токсическое и трофическое поражение коллагеновых волокон соединительной ткани. Хронический отек лица и шеи может быть связан со сдавлением верхней полой вены. В этом случае показано рентгенологическое исследование грудной клетки для выявления опухоли, расширения средостения.

Определенные сложности возникают при постановке диагноза «пигментная крапивница». Пигментной крапивницей принято называть одну из самых распространенных форм мастоцитоза. Есть основание предполагать, что пигментная крапивница развивается вследствие нарушений иммунной системы. Помогает тест Дарье – Унны. При данном заболевании назначают антигистаминные препараты, как и при дерматомикозах, обусловленных проникновением в потовые железы и волосяные фолликулы пыли с последующим образованием папулезных элементов. Уртикарноподобные эритематозные элементы могут стать проявлением герпетического дерматита Дюринга, а также узловатой эритемы – токсико-аллергической сосудистой реакции организма на различные острые и хронические заболевания и интоксикацию. Нозологий, клиническими проявлениями которых могут быть эритематозные элементы, очень много. Поэтому основная задача специалиста – поставить правильный диагноз и своевременно назначить оптимальное лечение. «В последнее время в мире все более актуальной становится проблема безопасности и эффективности лекарственных средств, что связано с внедрением в медицинскую практику большого количества препаратов, в том числе и дженериков. Существуют непатентованные копии, которые регистрируются на основании биоэквивалентности. Их терапевтическая эквивалентность лишь в редких случаях оценивается в длительных исследованиях. Именно поэтому для лечения аллергодерматозов желательно назначать оригинальные препараты», – констатировала профессор С.В. Ключарева, завершая выступление.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

### Хроническая крапивница: выбор лечения и ступенчатая терапия

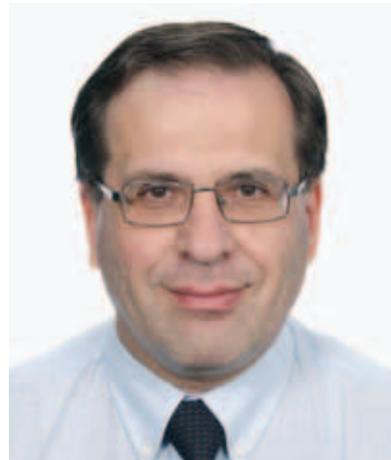
**Т**есное взаимодействие врачей двух специальностей (аллергологов и дерматологов) имеет ключевое значение в правильной постановке диагноза и ведении пациентов с заболеваниями кожи, в том числе с крапивницей, отметил в начале своего выступления заведующий кафедрой пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Александр Викторович ЕМЕЛЬЯНОВ. В большинстве случаев продолжительность хронической спонтанной крапивницы составляет от одного года до пяти лет. В 50% случаев симптомы исчезают в течение шести месяцев, в 20% случаев болезнь разрешается в течение трех лет, в 20% случаев – трех – пяти, в редких случаях – в течение 25 лет<sup>6</sup>.

Согласно последней международной классификации крапивница подразделяется по характеру течения – на острую (менее шести недель) и хроническую (дольше шести недель), по провоцирующему фактору – на спонтанную (отсутствие внешнего провоцирующего фактора) и индуцированную (наличие внешнего провоцирующего фактора, действующего на кожу), по этиологии – причина известна или неизвестна<sup>7</sup>. Следует отметить, что истинная аллергическая реакция встречается менее чем у 1% пациентов с хронической крапивницей. Аутоиммунная форма заболевания регистрируется у 30–50% больных хронической идиопатической крапивницей<sup>8</sup>. Примерно у 20% больных, страдающих хронической крапивницей, выявля-

ются признаки аутоиммунного тиреоидита.

Вне зависимости от этиологического фактора главную роль в развитии заболевания играют тучные клетки. Активированные тучные клетки выделяют вазоактивные медиаторы, которые приводят к появлению клинических симптомов заболевания – волдырей и отеков. Основным медиатором, вызывающим раздражение чувствительных нервов, расширение сосудов и повышение сосудистой проницаемости, является гистамин. Появление волдырей и ангиоотеков связано с участием в патологическом процессе простагландинов, лейкотриенов, брадикинина, фактора активации тромбоцитов, триптазы, нейропептидов.

Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с хронической крапивницей/ангиоотеком за 2014 г. в качестве препаратов первого ряда показаны неседативные блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов или антигистаминные средства второго поколения<sup>7</sup>. При отсутствии контроля симптомов через 10–14 дней терапии рекомендуется увеличить дозу неседативных антигистаминных препаратов в четыре раза. Такое назначение должно быть клинически обосновано, получение информированного согласия больного обязательно. Если не удается устранить симптомы через одну – четыре недели лечения, следует добавить омализумаб, циклоспорин А, антилейкотриеновый препарат, в случае обострения – системные глюкокортикостероиды (не более десяти дней). Цель



Профессор  
А.В. Емельянов

лечения – отсутствие симптомов заболевания.

Особое место среди неседативных блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов занимает дезлоратадин (Эриус), зарегистрированный в России в 2002 г. Основанием для регистрации стали результаты трех двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с участием 550 пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Возраст больных – от 12 до 79 лет. Пациенты получали дезлоратадин в дозе 5 мг/сут или плацебо в течение шести недель.

В немецком многоцентровом постмаркетинговом исследовании приняли участие 9250 больных хронической идиопатической крапивницей старше 12 лет. Пациенты получали Эриус в дозе 5 мг/сут в среднем в течение 40 дней. Клиническая оценка результатов лечения, включавшая степень тяжести зуда, количество и величину волдырей, тяжесть течения крапивницы, нарушение сна, показала высокую эффективность препарата.

В исследованиях отмечалось быстрое начало действия препарата –

<sup>6</sup> Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report // Allergy. 2011. Vol. 66. № 3. P. 317–330.

<sup>7</sup> Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // Allergy. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.

<sup>8</sup> Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M. et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria // Allergy. 2013. Vol. 68. № 1. P. 27–36.



прием первой дозы Эриуса позволял уже через 24 часа достоверно значимо ( $p < 0,001$ ) уменьшить выраженность зуда, количество и размер волдырей<sup>9,10</sup>. Результаты исследований и клиническая практика продемонстрировали способность Эриуса (дезлоратадина) сохранять клинический эффект в течение шести недель терапии у больных хронической идиопатической крапивницей.

Это способствовало нормализации сна, улучшению работоспособности и повышению качества жизни пациентов. Доказано, что Эриус не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, имеет высокий профиль безопасности как у взрослых, так и у детей<sup>9-11</sup>. По словам профессора А.В. Емельянова, у этого лекарственного препарата довольно большой запас прочности и его можно использовать в высоких дозах.

Эффективность высоких доз дезлоратадина (Эриуса) при холодовой крапивнице изучалась в двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном специалистами берлинской клиники Allergie Centrum Charite<sup>12</sup>. В исследовании оценивалась эффективность семидневного курса дезлоратадина в двух дозах – 5 и 20 мг и плацебо.

Исследование показало, что дезлоратадин в дозе 20 мг более значимо предупреждал образование волдырей при воздействии холодом, чем дезлоратадин в дозе 5 мг,

если указанная доза была недостаточной. Частота побочных эффектов в группах плацебо, дезлоратадина 5 мг и дезлоратадина 20 мг была сопоставимой, при этом отмечалась хорошая переносимость лечения.

Докладчик перечислил основные ошибки при лечении хронической идиопатической крапивницы:

- топическая терапия крапивницы (Фенистил гель, топические стероиды);
- использование препаратов и методов с сомнительной активностью (хлористый кальций, глюконат кальция и др.);
- комбинация современных и классических антигистаминных препаратов;
- комбинация различных современных препаратов;
- использование современных антигистаминных препаратов в режиме «по требованию».

В исследовании S. Schulz и соавт.<sup>13</sup> продемонстрировано, что повышение дозы дезлоратадина в четыре раза более эффективно, чем использование комбинации разных антигистаминных препаратов. В другом исследовании показано, что ежедневный прием дезлоратадина более значимо повышает качество жизни пациентов по сравнению с приемом в режиме «по требованию»<sup>14</sup>.

Завершая выступление, профессор А.В. Емельянов подчеркнул, что хроническая крапивница – заболевание, которое существенно снижает качество жизни больных, а ангиоотек может угрожать жизни пациента, поэтому диагностика и лечение данного заболевания должны проводиться в соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями.

### Заключение

Согласно последним международным данным, высокоселективный блокатор H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов второго поколения – препарат Эриус обладает противоаллергическим, противовоспалительным, антигистаминным действием и показывает высокую терапевтическую эффективность при разных видах крапивницы. Отмечаются быстрое начало действия пре-

парата, сохранение эффекта в течение всего периода приема и высокий профиль безопасности. На фоне лечения Эриусом значительно улучшается качество жизни пациентов, особенно с хронической крапивницей. Широкий диапазон терапевтических свойств препарата Эриус позволяет клиницистам использовать его при различных заболеваниях аллергической природы. ●

<sup>9</sup> Ring J., Hein R., Gauger A. et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Dermatol. 2001. Vol. 40. № 1. P. 72–76.

<sup>10</sup> Monroe E., Finn A., Patel P. et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. Vol. 48. № 4. P. 535–541.

<sup>11</sup> Affrime M., Gupta S., Banfield C., Cohen A. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly // Clin. Pharmacokinet. 2002. Vol. 41. Suppl. 1. P. 13–19.

<sup>12</sup> Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T. et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 123. № 3. P. 672–679.

<sup>13</sup> Schulz S., Metz M., Siepmann D. et al. Antipruritic efficacy of a high-dosage antihistamine therapy. Results of a retrospectively analysed case series // Hautarzt. 2009. Vol. 60. № 7. P. 564–568.

<sup>14</sup> Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J.P. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life // Allergy. 2009. Vol. 64. № 4. P. 605–612.

ДОВЕРЬТЕСЬ  
СЕРЬЁЗНОЙ НАУКЕ



**ЭРИУС®**



Реклама

Пер. Уд. П N014704/01, П N014704/02.

## АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ ЛОРАТАДИНА С ДОКАЗАННЫМ<sup>1</sup> ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ<sup>2</sup>, ВЫСОКОЭФФЕКТИВНО<sup>3</sup> И БЕЗОПАСНО УСТРАНЯЮЩИЙ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ

Показания к применению: аллергический ринит (устранение или облегчение чихания, заложенности носа, выделения слизи из носа, зуда в носу, зуда неба, зуда и покраснения глаз, слезотечения); крапивница (уменьшение или устранение кожного зуда, сыпи). Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из веществ, входящих в состав препарата, или к лоратадину, беременность и лактация, возраст до 1 года (сироп), возраст до 12 лет (таблетки), наследственно передаваемая непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы или недостаточность сахарозы-изомальтазы в организме (в связи с наличием сахарозы и сорбитола в составе) (сироп). С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность.

**ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2, тел.: +7 495 231-12-00**

1. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Mar;10(3):547-60

2. Антигистаминное, противоаллергическое, противовоспалительное действие

3. Claus Bacherl, Marcus Maurer Safety and Efficacy of Desloratadine in Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis or Chronic Urticaria Results of Four Postmarketing Surveillance Studies Clin Drug Investig 2010; 30 (2)

LRU.MKT.CC.07.2015.0813

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ