

# Порівняльна ефективність застосування антигістамінних засобів у пацієнтів з IgE-залежною кропив'янкою



**І.Я. Господарський,  
І.П. Мельничук,  
Х.О. Господарська**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Господарський Ігор Ярославович**  
д. мед. н., проф., зав. кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими

46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1  
Тел. (0352) 23-65-69  
E-mail: gospodar\_igor@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 15 жовтня 2013 р.

**Мета роботи** — порівняти клінічну ефективність  $H_1$ -блокатора «Фенкарол» із типовим представником антигістамінових засобів 2-го покоління лоратадином у лікуванні хворих на IgE-залежну кропив'янку.

**Матеріали та методи.** Обстежено 37 хворих на кропив'янку віком від 18 до 50 років з рівнем IgE більше 100 МО/мл і тривалістю хвороби від 1 до 3 років. За принципом випадковості обстежуваних розділили на 2 групи: до 1-ї ввійшло 18 пацієнтів, які протягом 7 днів отримували лоратадин («Київмедпрепарат», Україна) по 10 мг на добу, до 2-ї — решта 19 хворих, яким призначили «Фенкарол» («Олайнфарм», Латвія) по 75 мг на добу.

**Результати та обговорення.** Проведено порівняльне дослідження клінічної ефективності антигістамінових засобів у хворих на IgE-залежну кропив'янку. Доведено високу ефективність і добру переносимість антигістамінового препарату «Фенкарол» в лікуванні таких пацієнтів.

**Висновки.** Застосування «Фенкаролу» забезпечує високий клінічний ефект у хворих на IgE-залежну кропив'янку, що не поступається лікувальному ефекту лоратадину, а за ефективністю впливу на такі симптоми алергічної кропив'янки, як свербіж і роздратованість, перевершив препарат порівняння. Окрім того, виявлено ефективніший порівняно з лоратадином вплив «Фенкаролу» на зниження рівня прозапального цитокіну TNF- $\alpha$ .

## Ключові слова:

IgE-залежна кропив'янка, прозапальні цитокіни, антигістамінові засоби.

Алергічні захворювання й реакції протягом останніх десятиліть увійшли до найпоширеніших патологічних станів. Серед клінічних виявів алергозів особливо часто зустрічається кропив'янка. Необхідно зазначити, що кропив'янка дуже часто супроводжує неалергічні захворювання, зокрема ситуації, зумовлені гострими та хронічними інтоксикаціями, паразитозами, дисгормонозами тощо. Але в більшості перелічених випадків достатньо встановити і, за можливості, усунути причину захворювання для ліквідації згаданого синдрому.

Значно проблемніша кропив'янка, яка асоціюється з високим рівнем загального IgE. У більшості таких ситуацій, особливо у випадку з невстановленим алергеном/тригерним фактором, ефективним методом лікування залишається застосування антигістамінових засобів [3]. До таких виявів кропив'янки, які найбільше дошкуляють хворим, без сумніву, належить свербіж. Окрім того, IgE-залежна кропив'янка часто асоціюється з патологією місцевого імунітету, супроводжується медикаментозними алергіями, алергічними ураженнями очей, носа та інших органів, а у значній частині випадків — бронхообструктивними явищами [8]. Зрозуміло, що це додатково знижує якість життя таких пацієнтів. Відповідно до Консенсусу Європейської асоціації алергологів і клінічних імунологів, «розкриття механізмів патогенезу алергії забезпечить основу її раціональної терапії, яка полягає в необхідності впливу передусім на комплекс запальних реакцій, а не лише на симптоми» [7].

Сьогодні лікарям доступний значний вибір антигістамінових засобів, яким властива висока ефективність [5]. Хімічних середників, що впливають на вивільнення, кінетику, динаміку та метаболізм гістаміну, дуже багато. До них, зокрема, належать його фізіологічні антагоністи, наприклад адреналін, який зумовлює звуження капілярів, зменшення їх проникності, бронходилатацію тощо; блокатори гістамінових рецепторів; стабілізатори мембрани клітин, котрі містять гістамін, передусім мастоцитів (кромолін-натрій, недокроміл-натрій, кетотифен, глюкокортикоїди), блокатори синтезу гістаміну в мастоцитах (тритоквалін). Тому, хоча назва «антигістамінні препарати» досить поширена, щодо ліків, про які йтиметься далі, правильнішими будуть терміни «блокатори гістамінових рецепторів», «H<sub>1</sub>-блокатори», «антагоністи гістамінових рецепторів». Узагалі термін «десенсибілізуючі засоби» некоректний, оскільки препарати цього класу не знижують рівня сенсибілізації. Блокатори з'єднуються з гістаміновим рецептором без його збудження, здебільшого діючи конкурентно з гістаміном.

За впливом на центральну нервову систему, тривалістю дії H<sub>1</sub>-блокатори поділяють на препарати 1-го покоління («класичні», «старі») та нові («селективні», 2-го і 3-го покоління), які різняться між собою за фармакокінетичними параметрами, що може мати значення під час вибору 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 1-го покоління — седативний ефект, короткотривала дія (6–8 год), можливість потенціювання впливу алкоголю і препаратів, які пригнічують роботу центральної нервової системи. Проте деяким із цих ліків притаманна менша вираженість седативного впливу, зокрема через низьку ліпофільність і вкрай слабе зв'язування з тканинами мозку. Окрім того, холінергічний вплив цих засобів може бути іноді корисним, наприклад, за рахунок підсушувальної дії на слизову носа при алергічному риніті.

Треба зазначити, що препарати 2-го покоління теж не позбавлені недоліків. Так, усмоктуються вони значно повільніше, ніж ліки 1-го покоління (найповільніше — астемізол, найшвидше — цетиризин). Усі блокатори 2-го покоління, за винятком цетиризину, метаболізуються в печінці. Лише утворений у печінці метаболіт є функціонально активним і виявляє антигістаміновий ефект, що додатково відтерміновує початок дії медикаменту. Це особливо важливо у випадку

астемізолу, клінічний ефект якого повністю залежить від його метаболіту (дексметил-астемізолу, що утворюється в печінці). А тому астемізол і терфенадин — блокатори 2-го покоління, призначення яких небажане при порушенні функціонального стану печінки. Лікування астемізолом у пацієнтів із хворобами серця треба проводити під ретельним лікарським контролем з огляду на можливість появи серцевої аритмії. Серед побічних ефектів — також збільшення маси тіла на тлі тривалого прийому. Окрім того, збільшення дози препарату часто призводить до появи вираженого седативного ефекту [4, 8].

Водночас існують препарати, які складно однозначно зарахувати до певного покоління; наприклад, «Фенкарол». За тривалістю дії він подібний до засобів 1-го покоління, за практичною відсутністю седативного, атропіноподібного й холінергічного ефекту — до 2-го, за здатністю впливати на метаболізм гістаміну (а не лише блокувати його рецептори) і антисеротоніновим ефектом не схожий на інші антигістамінові засоби взагалі.

**Мета дослідження** — порівняти клінічну ефективність «Фенкаролу» із типовим представником антигістамінових засобів 2-го покоління лоратадином у лікуванні хворих на IgE-залежну кропив'янку.

### Матеріали та методи

Обстежено 37 хворих. Критеріями залучення в дослідження були: вік від 18 до 50 років, наявність кропив'янки, рівень IgE більше 100 МО/мл, тривалість хвороби від 1 до 3 років. Не залучали хворих із бронхообструкцією, з анафілактичними реакціями в анамнезі, із некомпенсованими хронічними захворюваннями, а також тих, хто отримував глюкокортикоїди. За принципом випадковості обстежуваних розділили на 2 групи. До 1-ї ввійшло 18 пацієнтів, які протягом 7 днів отримували лоратадин («Київмедпрепарат», Україна) по 10 мг на добу, до 2-ї — решта 19 хворих, яким призначили «Фенкарол» («Олайнфарм», Латвія) по 75 мг на добу.

Усі пацієнти були обстежені двічі — до початку лікування і через 10 днів. Вираженість клінічних симптомів кропив'янки (почервоніння, набряк, свербіж, печіння тощо) оцінювали в балах лікар і пацієнт за кожним симптомом зокрема (0 — відсутність симптому, 1 — епізодична його поява, слабка вираженість, 2 — симптом виражений і відзначається до половини дня, 3 — симптом максимальної вираженості, спостерігається протягом цілої доби). Пацієнтів обстежували поза періодом загострень і епізодів респіраторних інфекцій.

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

Симптоми	1-а група (n = 18)		2-а група (n = 19)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Свербіж	3,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2*	3,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1**
Печіння	1,2 ± 0,3	0,4 ± 0,1*	1,1 ± 0,3	0,2 ± 0,1*
Роздратованість	3,8 ± 0,3	1,3 ± 0,1*	3,6 ± 0,2	0,3 ± 0,1**

Примітка. \*Достовірність різниці порівняно з 1-ю групою (p < 0,05); \*\*достовірність різниці порівняно з показником до лікування (p < 0,05).

**Таблиця 2.** Вираженість об'єктивних симптомів кропив'янки до і після лікування (за оцінкою лікаря)

Симптоми	1-а група (n = 18)		2-а група (n = 19)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Висипання	3,4 ± 0,3	1,7 ± 0,2*	3,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2**
Набряк	1,6 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,1
Почервоніння	2,5 ± 0,4	1,3 ± 0,1*	2,6 ± 0,3	1,1 ± 0,1*

Примітка. \*Достовірність різниці порівняно з 1-ю групою (p < 0,05); \*\*достовірність різниці порівняно з показником до лікування (p < 0,05).

Вираженість побічних симптомів, пов'язаних із пригнічувальною дією антигістамінових засобів на центральну нервову систему (сонливість, загальмованість, швидка втомлюваність, дискоординація, запаморочення), теж оцінювалась самим пацієнтом у балах за кожним симптомом зокрема (0 – відсутність симптому, 1 – епізодична його поява, слабка вираженість, 2 – симптом виражений і відзначається більше ніж півдня, 3 – симптом максимальної вираженості, спостерігається протягом цілої доби) [2, 6].

Рівень загального IgE і туморонекротичного фактора-α (TNF-α) визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, РФ).

### Результати та обговорення

До початку сезонного загострення в більшості пацієнтів симптоми алергічної реакції практично не виявлялися, а потреба в застосуванні топічних назальних деконгестантів у них виникала не частіше ніж 1 раз на 1–2 доби.

Усі пацієнти звернулися на консультацію до лікаря-алерголога або клінічного імунолога тільки після появи симптомів загострення. Під час обстеження до лікування не виявлено статистично достовірної різниці щодо частоти виявлення й вираженості як суб'єктивних, так і об'єктивних симптомів кропив'янки у хворих обох груп (табл. 1, 2).

Після 10 днів терапії у хворих обох груп значно зменшилися клінічні вияви кропив'янки порівняно із симптомами до лікування (p < 0,05, табл. 2), що відповідає результатам інших досліджень [1]. Характерно, що вираженість симптомів після проведеного лікування була приблизно однаковою, але такі симптоми, як вираженість свербіжів і роздратованість, а також інтенсивність висипань, були достовірно менш інтенсивними у пацієнтів, котрі отримували «Фенкарол» (p < 0,05). Таким чином, вплив цього препарату, пов'язаний зі слабким впливом на М-холінорецептори й серотонінові рецептори, виявився корисним у цієї категорії хворих, сприяючи

**Таблиця 3.** Вираженість симптомів пригнічення центральної нервової системи протягом 10 днів лікування

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

Примітка. Різниця між усіма показниками 1-ї і 2-ї групи недостовірна.

**Таблиця 4.** Рівні прозапальних цитокінів та IgE у хворих на кропив'янку

Показник	1-а група (n = 18)		2-а група (n = 19)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IgE, МО	565 ± 133	621 ± 111*	715 ± 84	684 ± 167*
TNF-α, пг/мл	247 ± 29	151 ± 12*	269 ± 22	82 ± 11**

Примітка. \*Достовірність різниці порівняно з показниками до лікування (p < 0,05); \*\*достовірність різниці порівняно з 1-ю групою (p < 0,05).

зменшенню вираженості низки симптомів кропив'янки.

Побічні ефекти, пов'язані із впливом застосовуваних антигістамінових засобів на центральну нервову систему, суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ , табл. 3).

Водночас більшість пацієнтів 1-ї групи (12 проти 4 із 2-ї групи) відмічали швидкий початок дії «Фенкаролу» (з 1-го дня прийому) порівняно з лоратадином.

Існують також дослідження [1], які свідчать про те, що похідні сехіфенадину (зокрема «Фенкарол») впливають не лише на ранню, а й на пізню фазу алергії. Це означає, що «Фенкарол» повинен мати ще й протизапальний ефект. Проте пояснення механізмів цього впливу в доступній нам літературі ми не знайшли. У зв'язку з наявністю вираженого клінічного ефекту нам видалося доцільним вивчити динаміку вмісту імунoglobуліну класу E і прозапального цитокіну TNF- $\alpha$  у динаміці лікування (табл. 4).

Привертає увагу нижчий рівень TNF- $\alpha$  у хворих, лікованих «Фенкаролом», порівняно з пацієнтами, які отримували лоратадин ( $p < 0,05$ ). Натомість показники сироваткового IgE практично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

### Висновки

1. Застосування «Фенкаролу» забезпечує високий клінічний ефект у хворих на IgE-залежну кропив'янку, що не поступається лікувальному ефекту лоратадину.

2. «Фенкарол» перевершує лоратадин за ефективністю впливу на такі симптоми алергічного кропив'янки, як свербіж і роздратованість.

3. За профілем і частотою небажаних впливів на центральну нервову систему «Фенкарол» у дозі 75 мг на добу не поступається лоратадину в дозі 10 мг на добу.

4. «Фенкарол» ефективніше, порівняно з лоратадином, знижує рівень прозапального цитокіну TNF- $\alpha$  у хворих на IgE-залежну кропив'янку.

### Список літератури

1. Ключарова А.Р., Скороходкина О.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии хронической крапивницы антигистаминными препаратами II поколения // Практическая медицина.— 2012.— № 2— С. 22—27.
2. Le Fourn E., Giraudeau B., Chosidow O. Study design and quality of reporting of randomized controlled trials of chronic idiopathic or autoimmune urticaria: review // PLoS One.— 2013.— Aug 5.— P. 8—18.
3. Sánchez-Borges M., Caballero-Fonseca F., Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with nonsedating antihistamines: is there evidence for up dosing? // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.— 2013.— Vol. 23 (3)— P. 141—144.
4. Tanizaki H., Nakamizo S., Nakahigashi K.A. et al. Double Dose of

Levocetirizine Leads to Better Control of Histamine-Induced Flare, Wheal and Itch in Healthy Donors // Pharmacology.— 2013.— Vol. 92 (1—2)— P. 71—74.

5. Walsh G.M. A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease // Expert Opin. Pharmacother.— 2008.— Vol. 9 (5)— P. 859—867.
6. Weller K., Groffik A., Magerl M. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire // Allergy.— 2012.— Vol. 67 (10)— P. 1289—1298.
7. Weller K., Groffik A., Magerl M. et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score // Allergy.— 2013.— Aug 6.— Epub. 2013 doi: 10.1111.
8. Wolthers O.D. Bilastine: a new nonsedating oral h1 antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria // Biomed. Res. Int.— 2013.— Epub. 2013 Jul 14.

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

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

### Сравнительная эффективность применения антигистаминных средств у пациентов с IgE-зависимой крапивницей

**Цель работы** — сравнить клиническую эффективность  $H_1$ -блокатора «Фенкарол» с типичным представителем антигистаминных средств 2-го поколения лоратадином в лечении больных с IgE-зависимой крапивницей.

**Материалы и методы.** Обследовано 37 больных с крапивницей в возрасте от 18 до 50 лет с уровнем IgE более 100 МЕ/мл и длительностью заболевания от 1 до 3 лет. По принципу случайности обследуемых разделили на 2 группы: в 1-ю вошли 18 пациентов, которые в течение 7 дней получали лоратадин («Киевмедпрепарат», Украина) по 10 мг в сутки, во 2-ю — остальные 19 больных, которым назначили «Фенкарол» («Олайнфарм», Латвия) по 75 мг в сутки.

**Результаты и обсуждение.** Проведено сравнительное исследование клинической эффективности антигистаминных средств у больных с IgE-зависимой крапивницей. Доказана высокая эффективность и хорошая переносимость антигистаминного препарата «Фенкарол» в лечении таких пациентов.

**Выводы.** Применение «Фенкарола» обеспечивает высокий клинический эффект у больных с IgE-зависимой крапивницей, не уступающий лечебному эффекту лоратадина, а по эффективности воздействия на такие симптомы аллергической крапивницы, как зуд и раздражение, превзошел препарат сравнения. Кроме того, обнаружено более эффективное по сравнению с лоратадином влияние «Фенкарола» на снижение уровня провоспалительного цитокіна TNF- $\alpha$ .

**Ключевые слова:** IgE-зависимая крапивница, провоспалительные цитокіны, антигистаминные средства.

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

Ternopil State Medical University of I.Ya. Gorbachevskyy

## Comparative efficacy of the use of antihistamine agents in patients with IgE-dependent urticaria

**Objective.** To compare clinical efficacy of H<sub>1</sub>-blocker «Fenkarol» with the typical antihistamine agent of the 2nd generation Lorantadine in the treatment of patients with IgE-dependent urticaria.

**Materials and methods.** Observations involved 37 patients with urticaria aged 18 to 50 years with the IgE level of more than 100 MU/ml and disease duration of 1 to 3 years. The investigated subjects were randomized into 2 groups: the 1st included 18 patients, who were administered Lorantadine («Kievmedpreparat», Ukraine) in a dose of 10 mg a day during 7 days, and the 2nd consisted of the rest 19 patients, who were administered «Fenkarol» («Olinepharm», Latvia) in a dose of 75 mg a day.

**Results and discussion.** The comparative investigation of the clinical efficacy of antihistamine agents in patients with IgE-dependent urticaria has been performed. The high efficacy and good tolerability of the antihistamine preparation «Fenkarol» in the treatment of this group of patients has been confirmed.

**Conclusions.** The use of «Fenkarol» promoted the high clinical effect in patients with IgE-dependent urticaria, matching the curative effects of Lorantadine, and in terms of the effects on such symptoms of allergic urticaria as pruritus and irritation, it was superior the agent of comparison. Besides, «Fenkarol» was more effective than Lorantadine in the reduction of the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  levels.

**Key words:** IgE-dependent urticaria, pro-inflammatory cytokines, antihistamine agents. □