



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Кафедра детских болезней
НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова
Лаборатория молекулярной иммунологии

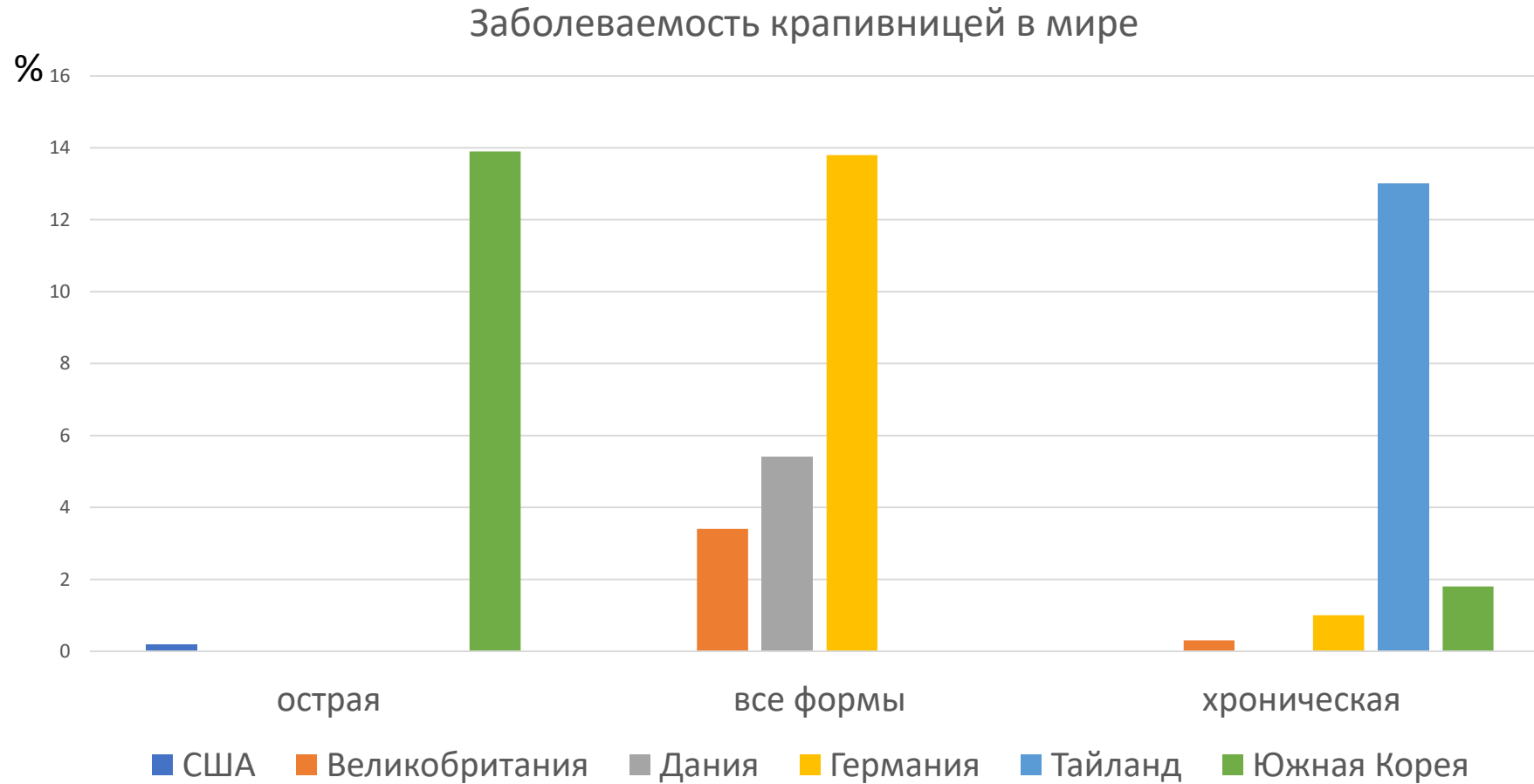
Роль антигистаминных препаратов в контроле симптомов острой и хронической крапивницы у детей. Потребность в биологической терапии и назначении циклоспорина.



Кудрявцева Ася Валерьевна
д.м.н, профессор кафедры детских болезней,
врач аллерголог-иммунолог высшей категории
9 декабря 2021 г.

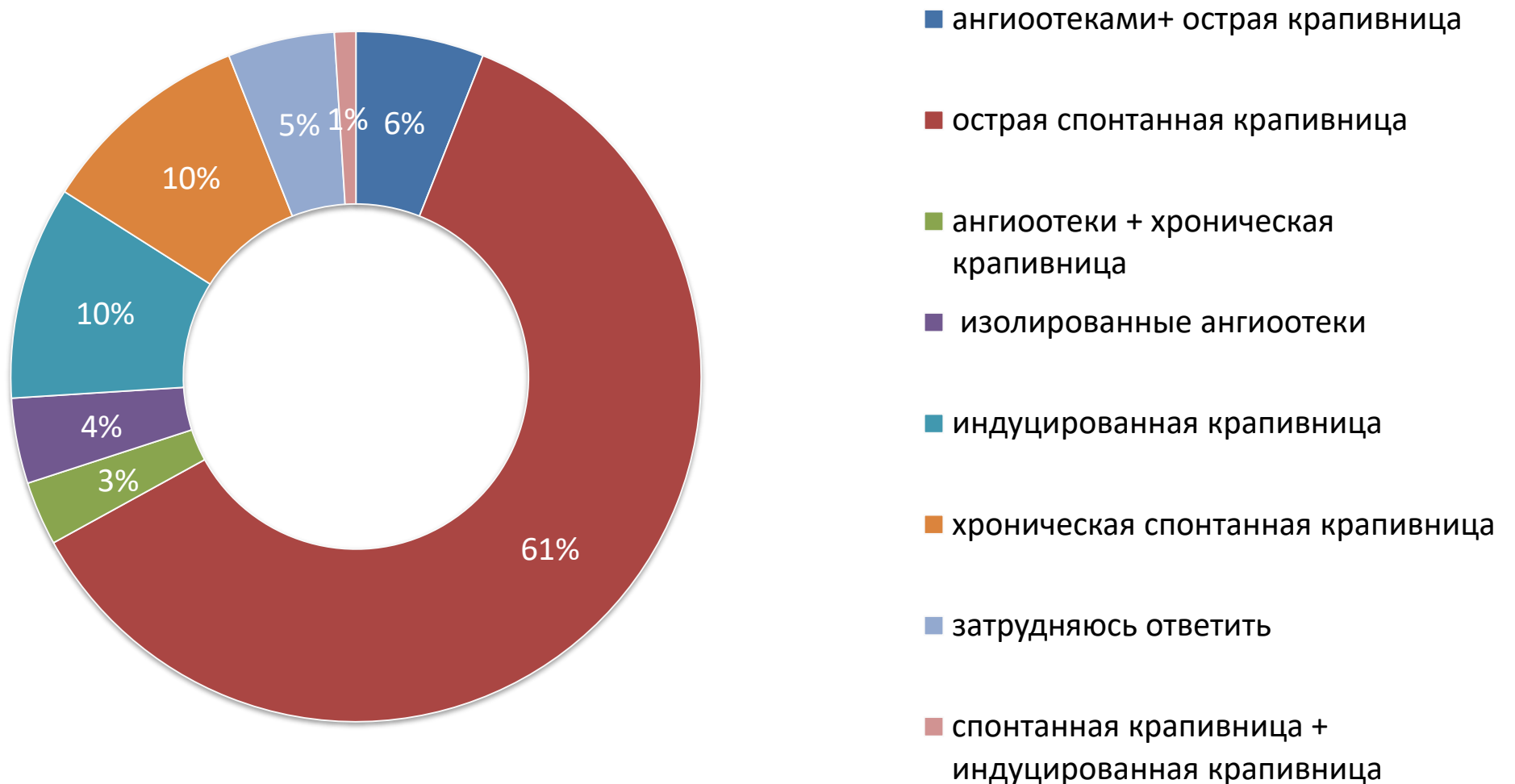


Заболеваемость крапивницей у детей

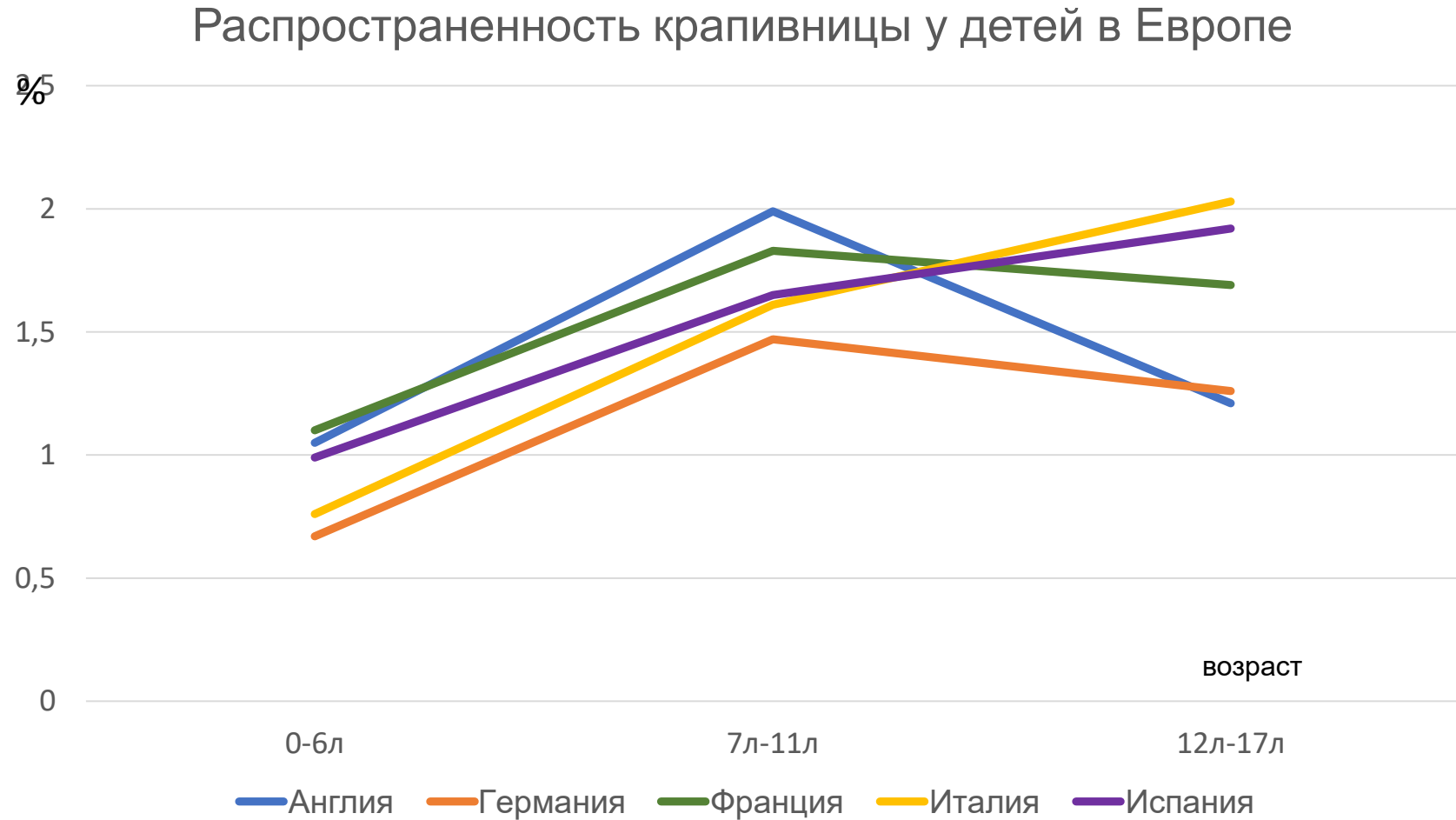


(Великобритания: Greaves, 2000 и Khakoo, 2008; Дания: Kjaer et al., 2008; Германия: Brüske et al., 2014; Тайланд: Tuchinda et al., 1986; S. Корея: Lee и др., 2017, Balp MM, 2018)

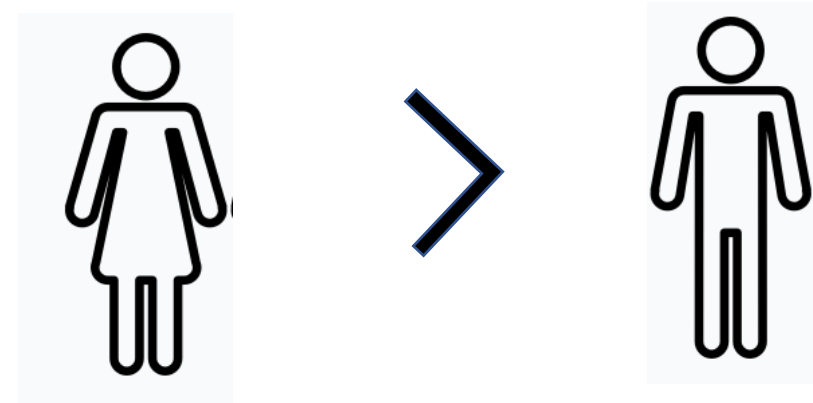
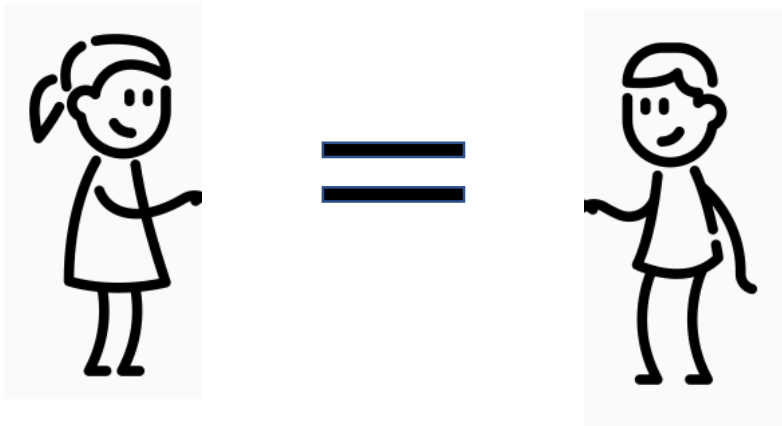
Частота выявления острой и хронической крапивницы у детей в России



Распространенность хронической крапивницы у детей и подростков



Распространенность крапивницы среди разных групп пациентов



Частота выявления острой и хронической крапивницы у детей



Острая Крапивница
до 6 недель



Хроническая крапивница
> 6 недель

Brüske I, Standl M, Weidinger S et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Feb;25(1):36-42. doi: 10.1111/pai.12146. Epub 2013 Nov 17.

Fricke et al. *Allergy* 2020;75:423-432

Кудрявцева А.В., Нуртазина А.Ю., Великорецкая М.Д., Геппе Н.А. Тактика лечения крапивницы у детей в России. *Вопросы практической педиатрии.* 2020; 15(3): 36–44. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-36-44

Прогноз длительности течения крапивницы у взрослых

Симптомы крапивницы продолжаются:

Больше 6 недель – у 100% больных

Больше 6 месяцев – у 50% больных

Больше 10 лет – у 20% больных



Спонтанная и физическая (индуцированная) крапивница



Спонтанная крапивница
от известной и
неизвестной причины

Дермографическая и
холинергическая

Индукцированная крапивница

Ангиоотек с гистаминолиберацией
Без волдырей и с волдырями

Kudryavtseva A., Neskородova K. Urticaria in children: clinical and epidemiological features, PAAM, 2015

Marrouche and Grattan, 2012; Pite et al., 2013

Кудрявцева А.В., Нескородова К.А. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;2: 73-82.

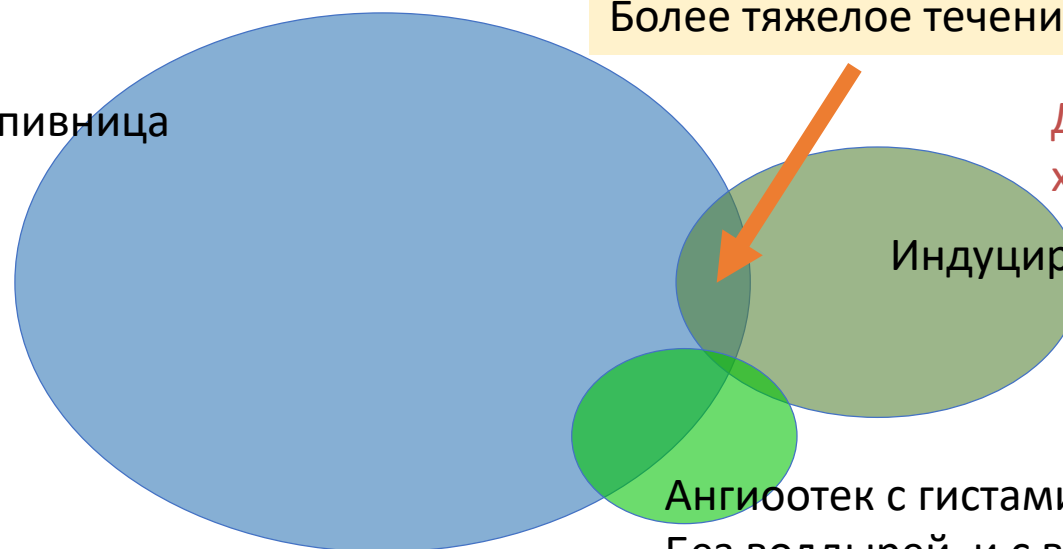
Синельникова Н. , 2019

Спонтанная и физическая (индуцированная) крапивница



Более тяжелое течение

Спонтанная крапивница
от известной и
неизвестной причины



Дермографическая и
холинергическая

Индукцированная крапивница



Ангиоотек с гистаминолиберацией
Без волдырей и с волдырями



Kudryavtseva A., Neskородova K. Urticaria in children: clinical and epidemiological features, PAAM, 2015

Marrouche and Grattan, 2012; Pite et al., 2013

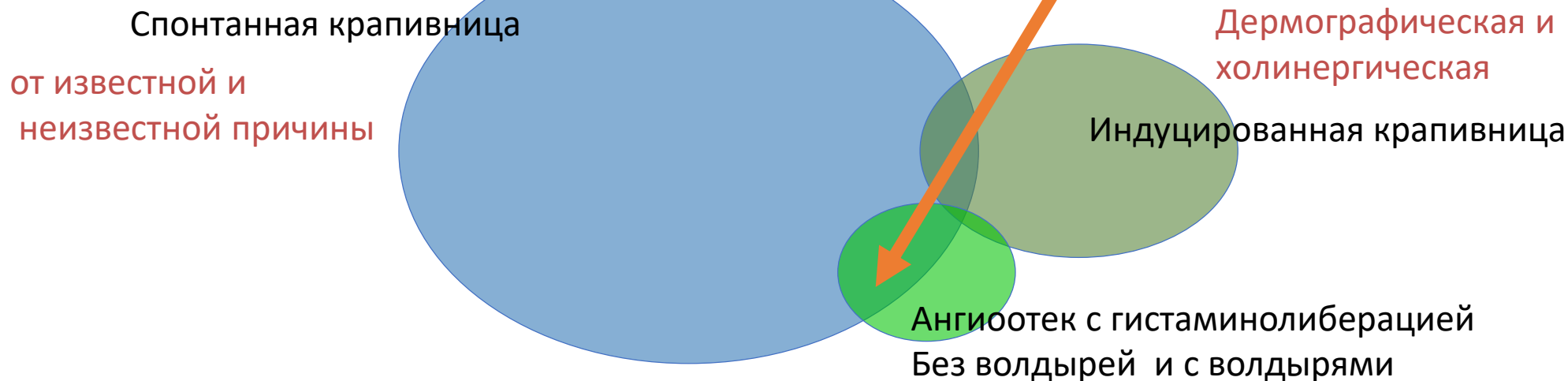
Кудрявцева А.В., Нескородова К.А. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;2: 73-82.

Синельникова Н. , 2019

Спонтанная и физическая (индуцированная) крапивница



Более тяжелое течение



Kudryavtseva A., Neskородova K. Urticaria in children: clinical and epidemiological features, ПААМ, 2015

Marrouche and Grattan, 2012; Pite et al., 2013

Кудрявцева А.В., Нескородова К.А. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;2: 73-82.

Синельникова Н. , 2019

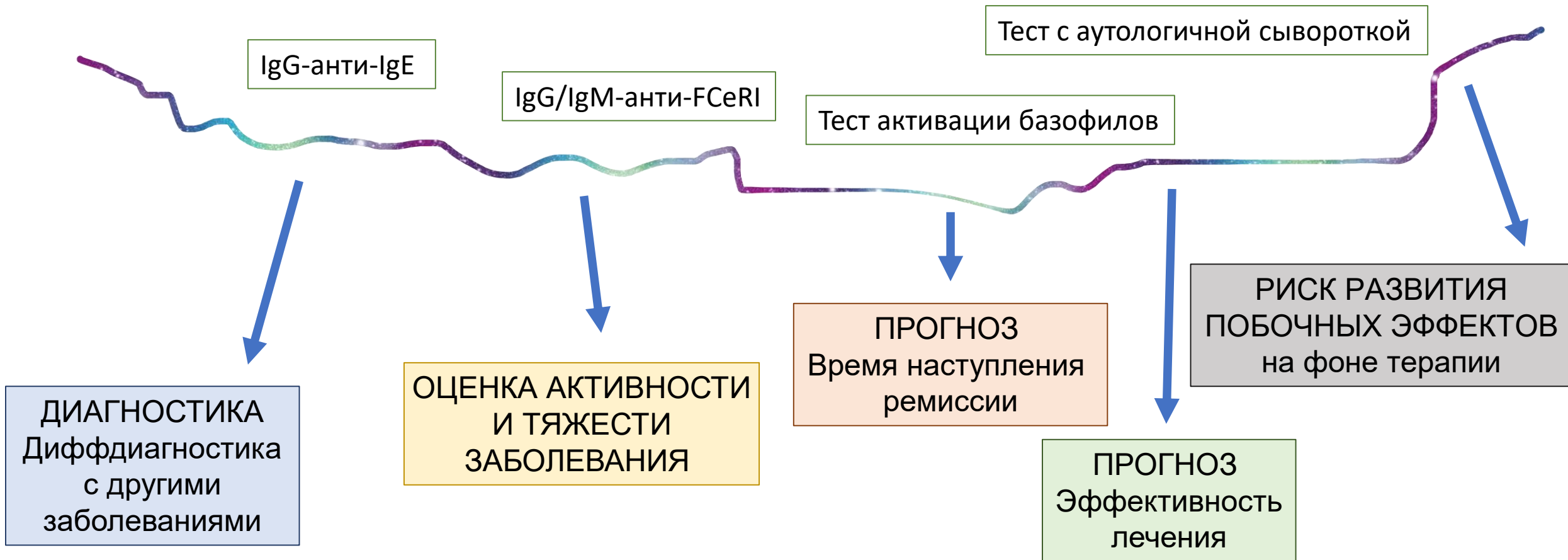
Особенности течения хронической крапивницы у детей

- меньше продолжительность заболевания,
- реже встречается сочетание ХК с ангиоотеком (21,8% против 59,8%; $p < 0,001$)
- реже диагностируется аутоиммунный тиреоидит (8,9% против 25,4%, $p < 0,001$)
- дети и подростки с CSU лучше реагируют на антигистаминные препараты, чем взрослые пациенты.

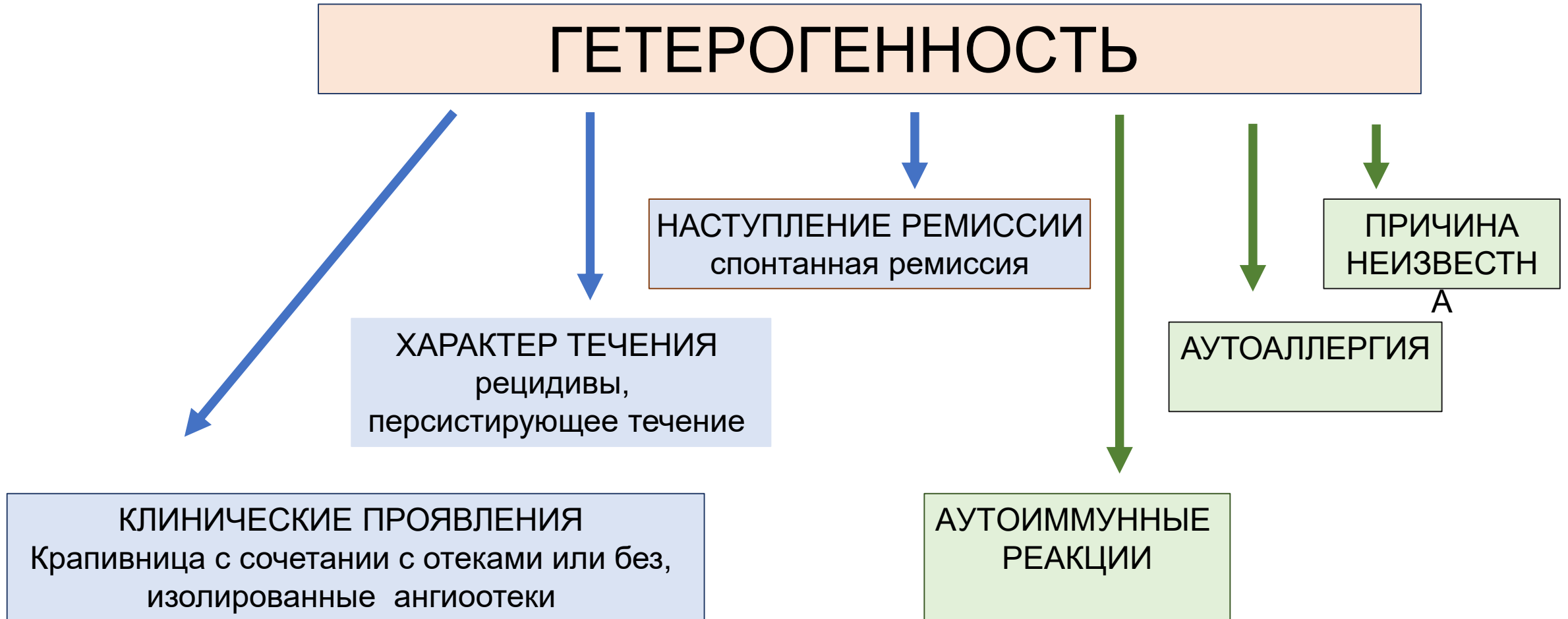
Участие различных факторов в появлении хронической крапивницы у детей

Коморбидные заболевания/ позитивные тесты	Число публикаций	Число пациентов
Роль IgE сенсibilизации	6	522
Тест с аутологичной сывороткой	5	304
Маркеры аутореактивности	6	391
Тест на <i>Helicobacter pylori</i>	3	90
Дефицит витамина D	2	149
Психические расстройства	1	27

Выделения эндотипов хронической крапивницы. Биомаркеры.



Выделения эндотипов хронической крапивницы. Биомаркеры.



Биомаркеры и прогнозирование эффективности лечения хронической крапивницы

Potential biomarkers

Urticaria

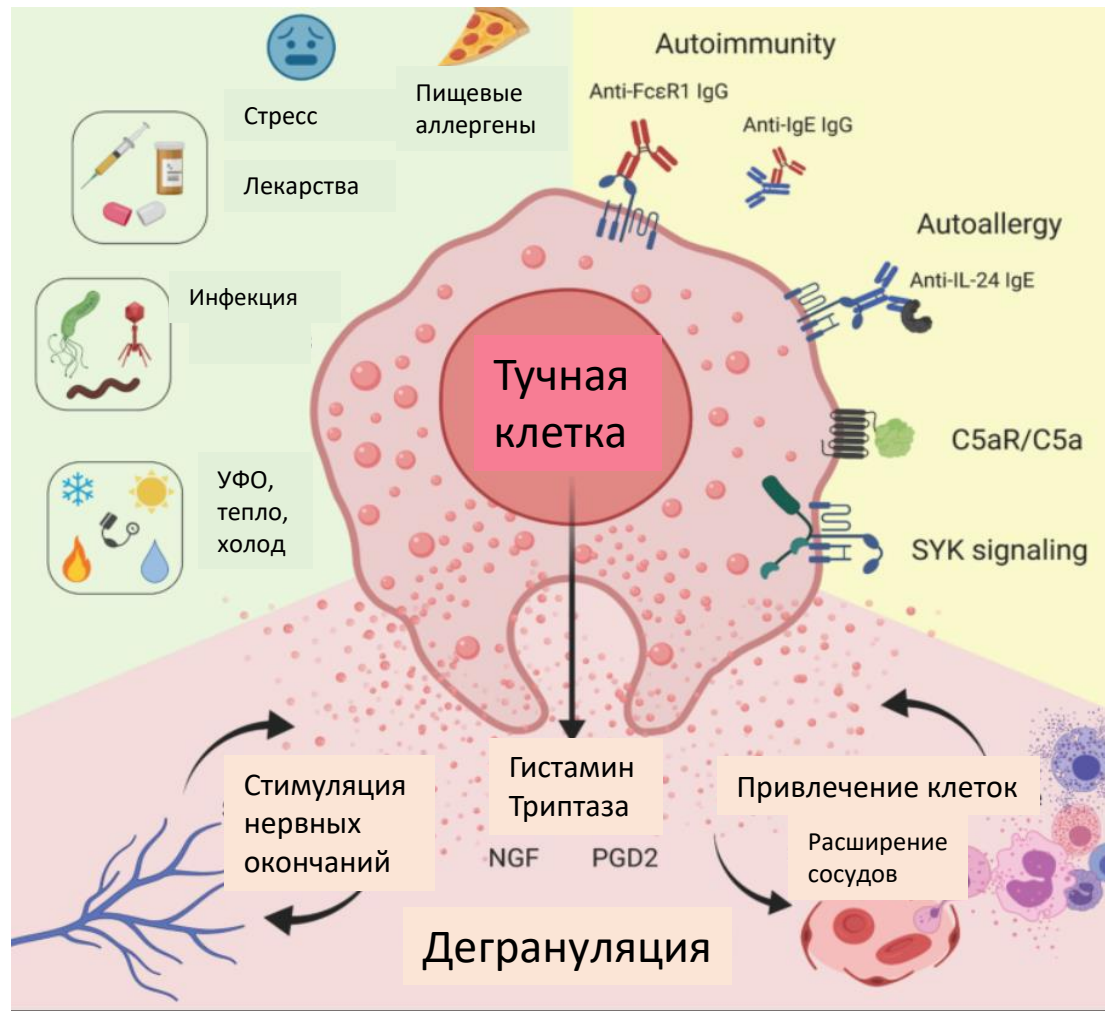
Total IgE	Higher basal levels = better response to omalizumab and shorter time to relapse
CRP	Higher levels = increased clinical disease activity and shorter duration
ASST	+ ASST = increased disease severity
Anti - TPO	+ Anti-TPO = more prolonged disease
IL-17, IL-31, IL-33	Higher levels = increased disease activity and pruritus severity

Predictors of response

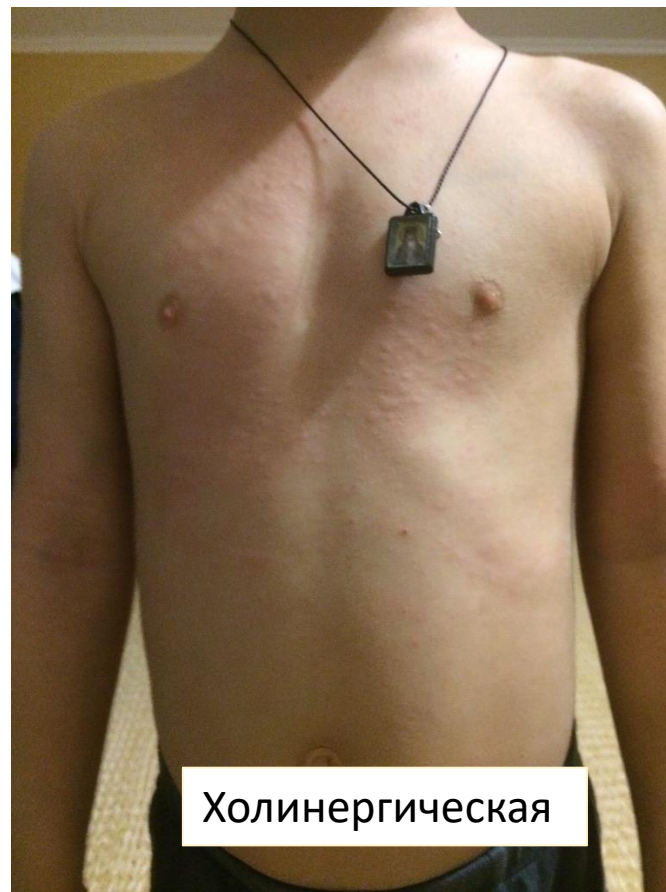
Urticaria

Antihistamines	Non responders: + ASST High CRP
Omalizumab	Non responders: Low basal IgE
Cyclosporine	Good responders: Low basal IgE + ASST

Варианты стимуляции тучной клетки при крапивнице

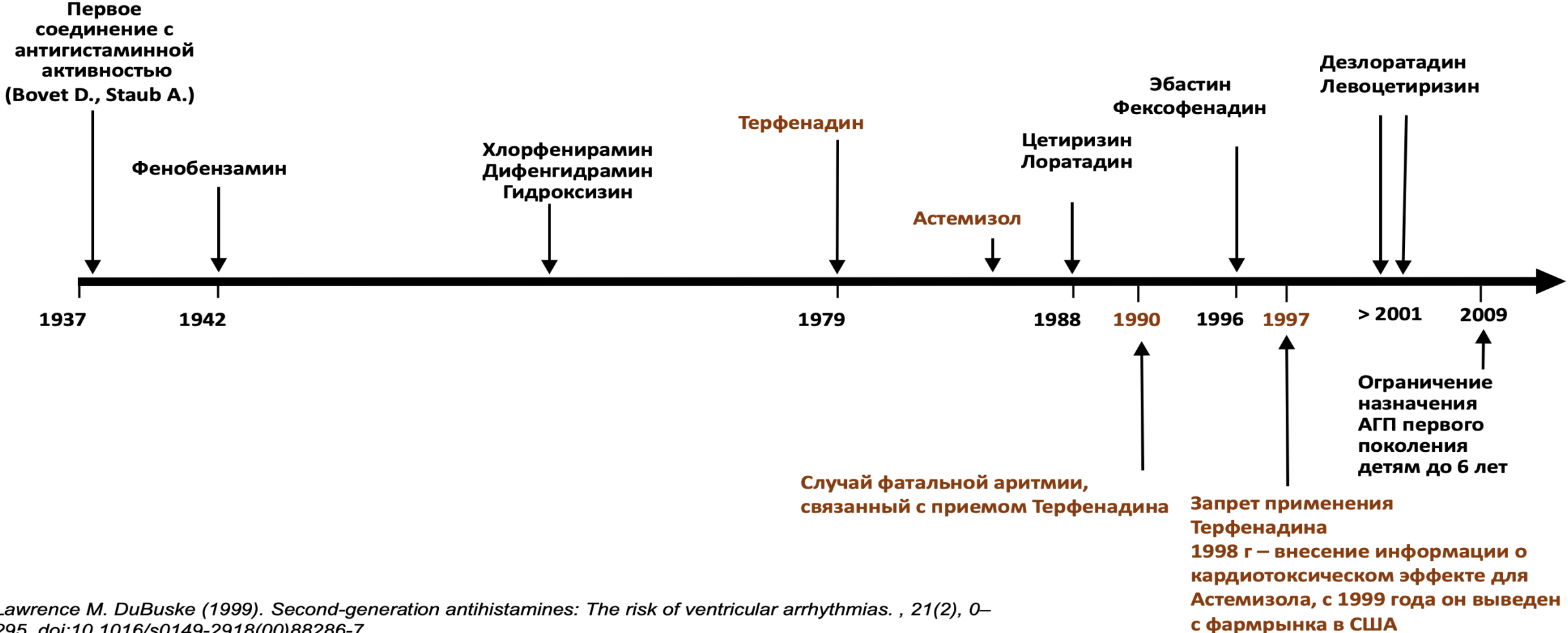


Клинические проявления



От неизвестной
причины

История создания антигистаминных препаратов



Lawrence M. DuBuske (1999). Second-generation antihistamines: The risk of ventricular arrhythmias. , 21(2), 0–295. doi:10.1016/s0149-2918(00)88286-7

Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

Алгоритм лечения хронической крапивницы

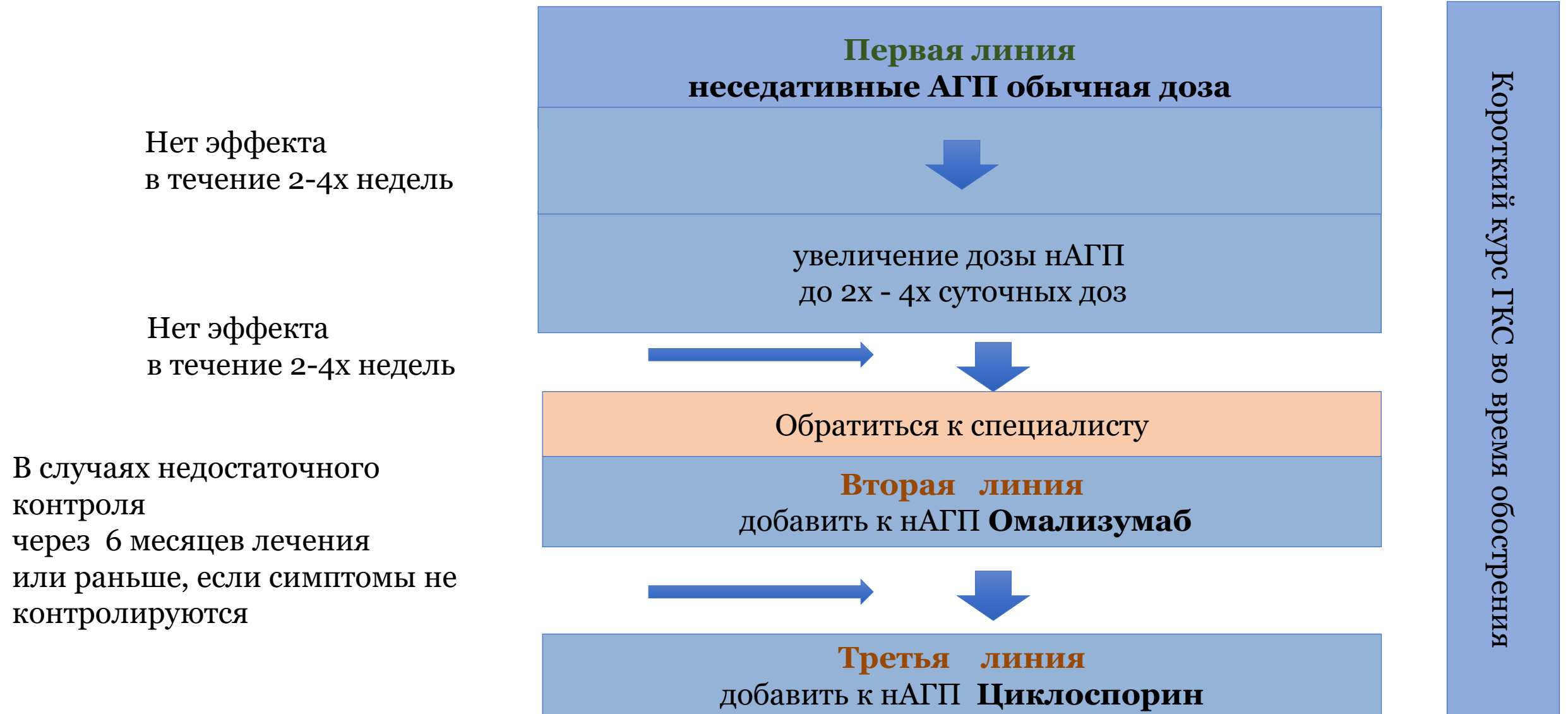


Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. РААКИ, Москва, 2018

Федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы у детей. РААКИ, СПР, РОДВК Москва, 2019

Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Allergy. 2018 Jan 15; doi: 10.1111/. Vol. all.13397

Алгоритм лечения хронической крапивницы



Антигистаминные препараты при крапивнице

Хорошо изучены в детской популяции следующие препараты:

Второго поколения

Лоратадин (Кларитин, Ломилан)

Цетиризин (Зиртек, Цетрин)

Эбастин (Кестин)

Рупатадин (Рупафин)

Биластин (Никсар)

Метаболиты препаратов второго поколения

Левоцетиризин (Супрастинекс)

Дезлоратадин (Эриус, Дезал)

Фексофенадин (Телфаст, Аллегра)

Назначение АГП при крапивнице



- Большинство, но не все НАГП были протестированы специально при крапивнице.
- Не рекомендовано применять седативные АГП как для взрослых, так и для детей.
- Исключить из лечения терфенадин и астемизол.
- Не назначать вместе разные поколения НАГП.

Рекомендации по лечению крапивницы антигистаминными препаратами:

- **Не менять** один неседативный антигистаминный препарат (НАГП) на другой.
- **Не отменять** назначенный НАГП при переходе на другие линии лечения (назначение омализумаба или циклоспорина).
- **Не использовать** длительные курсы лечения старыми (седативными) антигистаминными препаратами.

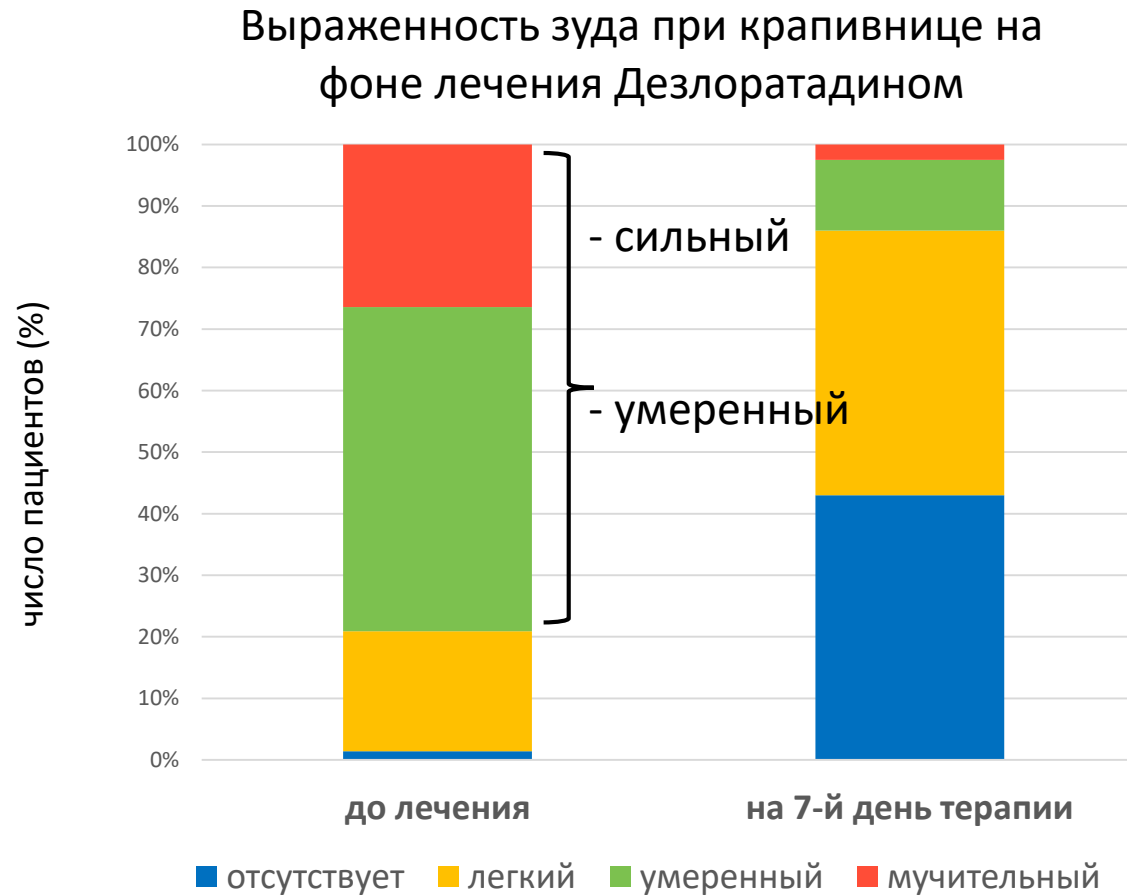
Выбор антигистаминного препарата при крапивнице

- ✓ Время наступления и длительность эффекта
- ✓ Клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами
- ✓ Выраженность эффекта при приеме препарата с пищей
- ✓ Рекомендованная производителем высокая доза препарата
- ✓ Влияние на ЦНС
- ✓ Риск возникновения аллергических реакций

Выбор антигистаминного препарата при крапивнице

- ✓ Время наступления и длительность эффекта
- ✓ Клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами
- ✓ Выраженность эффекта при приеме препарата с пищей
- ✓ Рекомендованная производителем высокая доза препарата
- ✓ Влияние на ЦНС
- ✓ Риск возникновения аллергических реакций

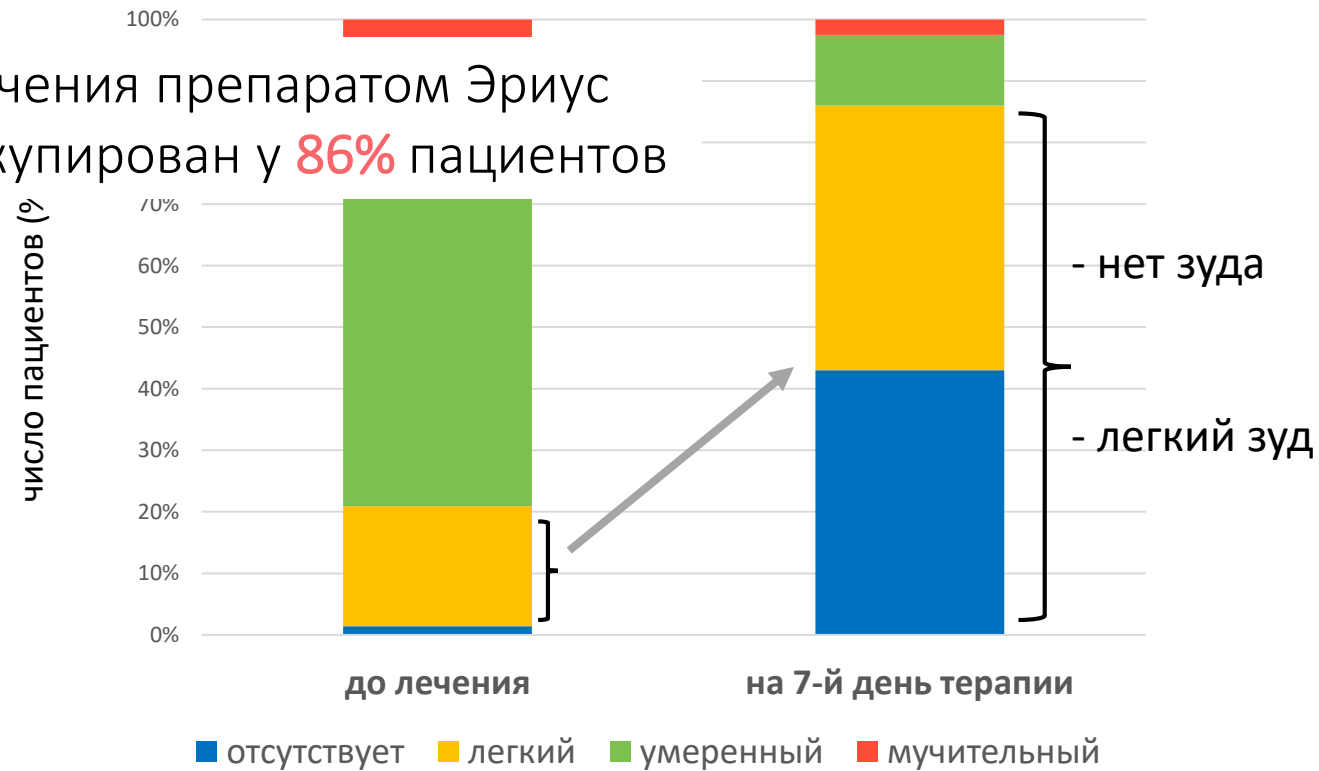
Назначение антигистаминных препаратов при крапивнице



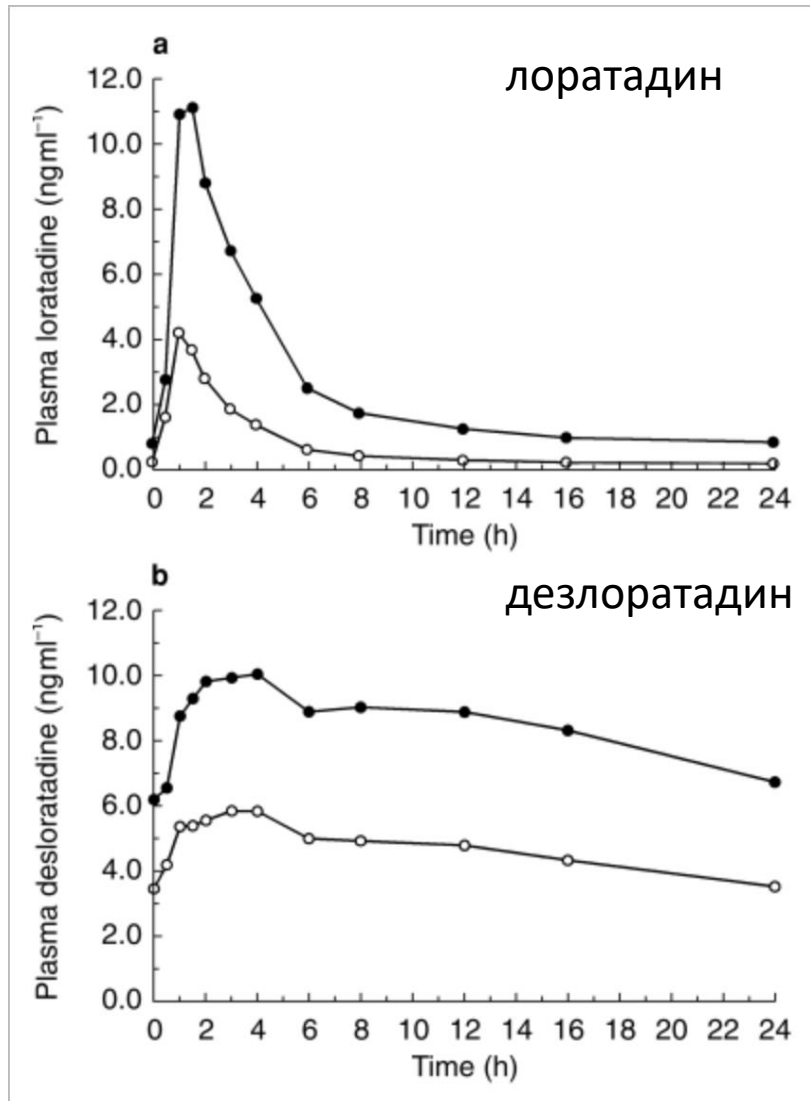
Назначение антигистаминных препаратов при крапивнице

Выраженность зуда при крапивнице на фоне лечения Дезлоратадином

После лечения препаратом Эриус зуд был купирован у **86%** пациентов



Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность антигистаминных препаратов



Совместное с нАГП введение циметидина или кетоконазола не повлияло на их плазменные концентрации, не изменяло ЭКГ и какие-либо другие параметры проводимого контрольного обследования.

Средние концентрации лоратадина или дезлоратадина в плазме в зависимости от времени у добровольцев, принимающих лоратадин отдельно (○) или в комбинации (●) с кетоконазолом. И концентрации дезлоратадина в зависимости от времени (ч) после дозирования.

Время начала действия антигистаминного препарата на фоне приема пищи



Выпил **Эриус**

30 мин

Пришел на ужин к друзьям,
что-то съел, появилась
крапивница

Никак не проходит! Надо
усиливать терапию. Не могу
больше ждать! Замучили
симптомы! Надо обратиться
к врачу!



30 мин

Пришел на ужин к друзьям,
что-то съел, появилась
крапивница

Все отлично! Симптомы
прошли! Могу еще
побыть у друзей



Никсар надо было выпить за час
до или через 2 часа после еды.
Цетиризин эффект наступит
только через час



19-25 после ужина
употребил в пищу
причинно
значимый аллерген
19-28
первые симптомы
ангиотека и
крапивницы



19-47 максимально
выражены
симптомы
крапивницы



19-30 получает
стандартную дозу
сиропа эриуса



19-55 отек
начинает
уменьшаться
20-52 полное
восстановление

От начала
приема сиропа
эриуса
1 час 22
минуты
Мама перестает
нервничать.

Выбор антигистаминного препарата при крапивнице

- ✓ Время наступления и длительность эффекта
- ✓ Клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами
- ✓ Выраженность эффекта при приеме препарата с пищей
- ✓ Рекомендованная производителем высокая доза препарата
- ✓ Влияние на ЦНС
- ✓ Риск возникновения аллергических реакций

Выбор антигистаминного препарата при крапивнице

- ✓ Время наступления и длительность эффекта
- ✓ Клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами
- ✓ Выраженность эффекта при приеме препарата с пищей
- ✓ Рекомендованная производителем высокая доза препарата
- ✓ Влияние на ЦНС
- ✓ Риск возникновения аллергических реакций

Выбор антигистаминного препарата при крапивнице

Высокие дозы НАГП применяются
по незарегистрированным показаниям (off-label)



требуется обосновать назначения,
получить информированное согласие пациента
и утвердить их на заседании лечебного совета учреждения.

Выбор антигистаминного препарата при крапивнице

Увеличение дозы неседативных антигистаминных препаратов второго поколения зарегистрировано для:

Фексофенадина – в 1,5 раза (с 12 лет)

Эбастина – в 2 раза (с 15 лет)

Выбор антигистаминного препарата при крапивнице

- ✓ Время наступления и длительность эффекта
- ✓ Клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами
- ✓ Выраженность эффекта при приеме препарата с пищей
- ✓ Рекомендованная производителем высокая доза препарата
- ✓ Влияние на ЦНС
- ✓ Риск возникновения аллергических реакций

Влияние антигистаминных препаратов на частоту сонливости

	АГП II поколения			АГП I поколения
	Эриус Дезлоратадин	Зиртек Цетиризин	Супрастинекс Левосетиризин	Фенистил Диметинден
ЧАСТОТА СОНЛИВОСТИ	Не увеличивает < 0,01%	Увеличивает 1,8 %	Увеличивает 1-10%	Увеличивает 1-10%

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриус, сироп. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зиртек, капли. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрастинекс. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрастин. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Фенистил. 6. Church MK, Maurer M et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper // Allergy. 2010 Apr; 65 (4): 459-466.

Вероятность развития аллергических реакций на препараты в форме сиропов и капель сопоставима

	Эриус (Дезлоратадин)	Зиртек (Цетиризин)	Фенистил (Диметинден)
Возможные аллергические реакции на фоне приема препарата¹⁻⁵	<1 на 10 000 пациентов Анафилаксия, ангионевротический отек, одышка, зуд, сыпь, в том числе крапивница	<1 на 10 000 пациентов Анафилактический шок, ангионевротический отек, стойкая лекарственная эритема	<1 на 10 000 пациентов Анафилактоидные реакции, включающие отек лица, отек глотки, сыпь, мышечные спазмы и одышку.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриус, сироп. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зиртек, капли.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Фенистил.

Эффективность проводимой терапии (до 12 лет)

Дезлоратадин, Левоцетиризин, Рупадатин, Фексафенадин
стандартная доза



Эффективно

50-60%



Неэффективно

Увеличение суточной дозы в два раза



Неэффективно

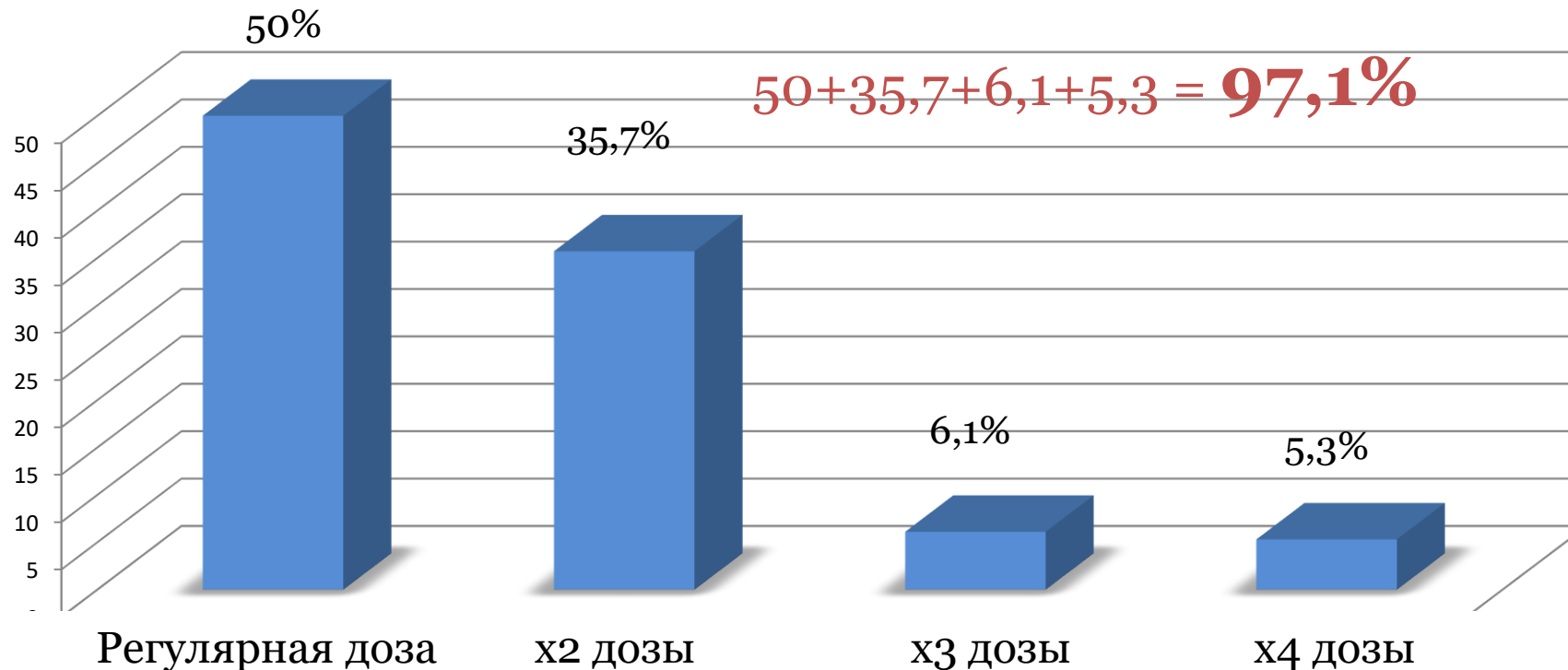
Назначение циклоспорина - 18 случаев,
омализумаба - 5 случаев



Эффективно

до 97,5%

Положительный ответ на лечение НАГП у детей с хронической крапивницей



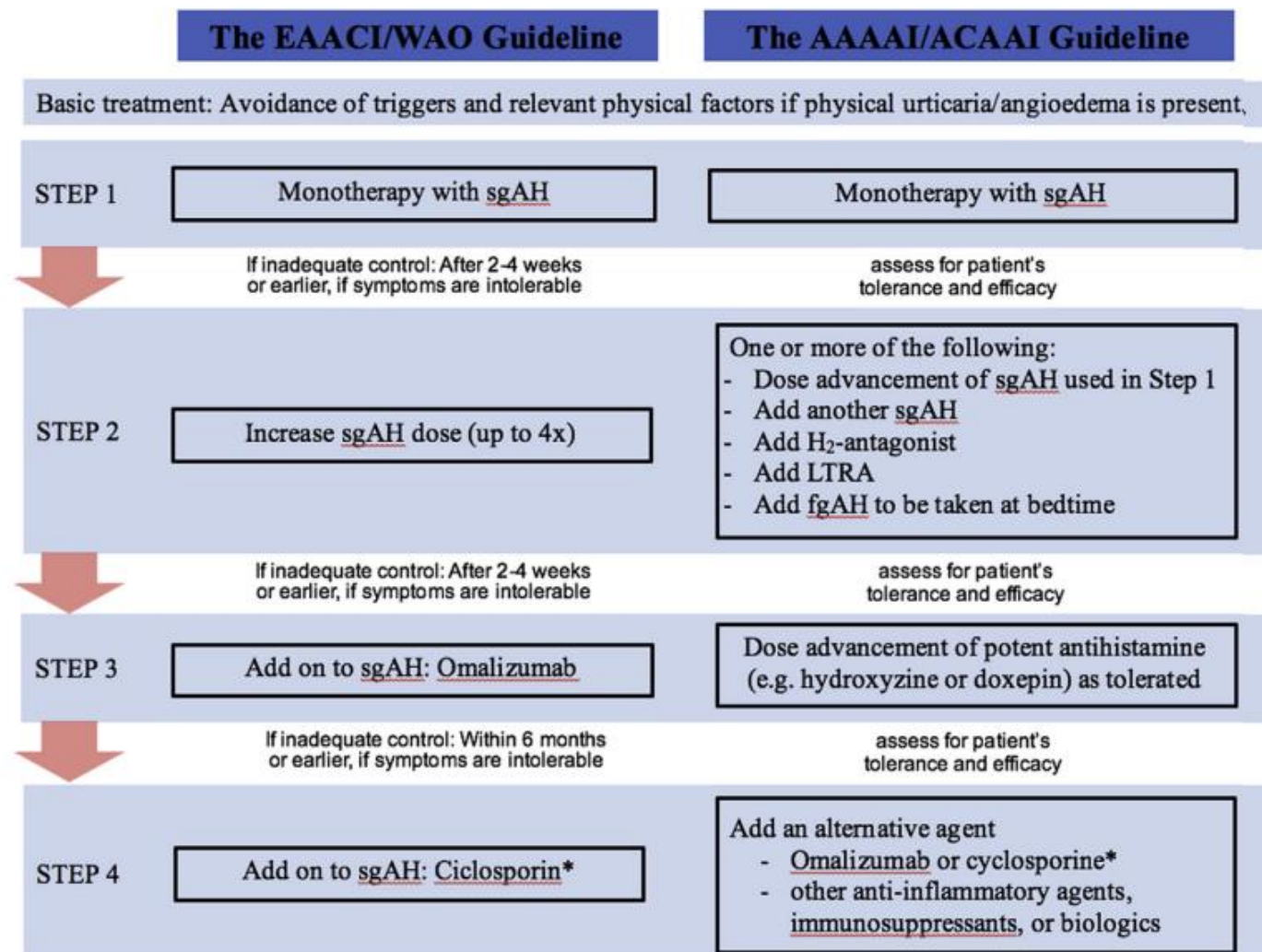
Разные страны – разная тактика лечения?



Алгоритм лечения крапивницы в Великобритании (2015)

Выявление триггеров	Обнаружение и элиминация триггерных факторов	<u>Первая линия терапии</u> Стандартные дозы НАГП
		<u>Вторая линия терапии</u> - увеличение до 4-х стандартных доз НАГП из первой линии терапии - добавить второй антигистаминный препарат
		<u>Третья линия терапии</u> - продолжать лечение препаратами из второй линии - добавить монтелукаст - или транексамовую кислоту, если есть ангиоотек
		<u>Четвертая линия терапии</u> Использовать иммуномодуляторы (ЦсА или омализумаб)

Сравнение клинических рекомендаций по лечению хронической крапивницей США и Европа, 2018 г



Алгоритм лечения крапивницы в США (2018)

Выявление триггеров	Обнаружение и элиминация триггерных факторов	<u>Первая линия терапии</u> Монотерапия современными H1-АГП
		<u>Вторая линия терапии</u> Добавить один или несколько шагов - увеличение дозы H1-АГП из первой линии терапии - заменить на другой препарат из группы H1-АГП - добавить H2-антигистаминные препараты - добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов - перед сном добавить седативные АГП
		<u>Третья линия терапии</u> Добавить препарат с антигистаминным эффектом (доксепин, гидроксизин)
		<u>Четвертая линия терапии</u> Использовать альтернативное лечение - омализумаб или ЦсА - другие противовоспалительные препараты, препараты с иммуносупрессивным эффектом)

Алгоритм лечения хронической крапивницы у детей в Канаде (2019)

Нет эффекта
в течение 2-4х недель

В случаях недостаточного
контроля
через 6 месяцев лечения
или раньше, если симптомы не
контролируются

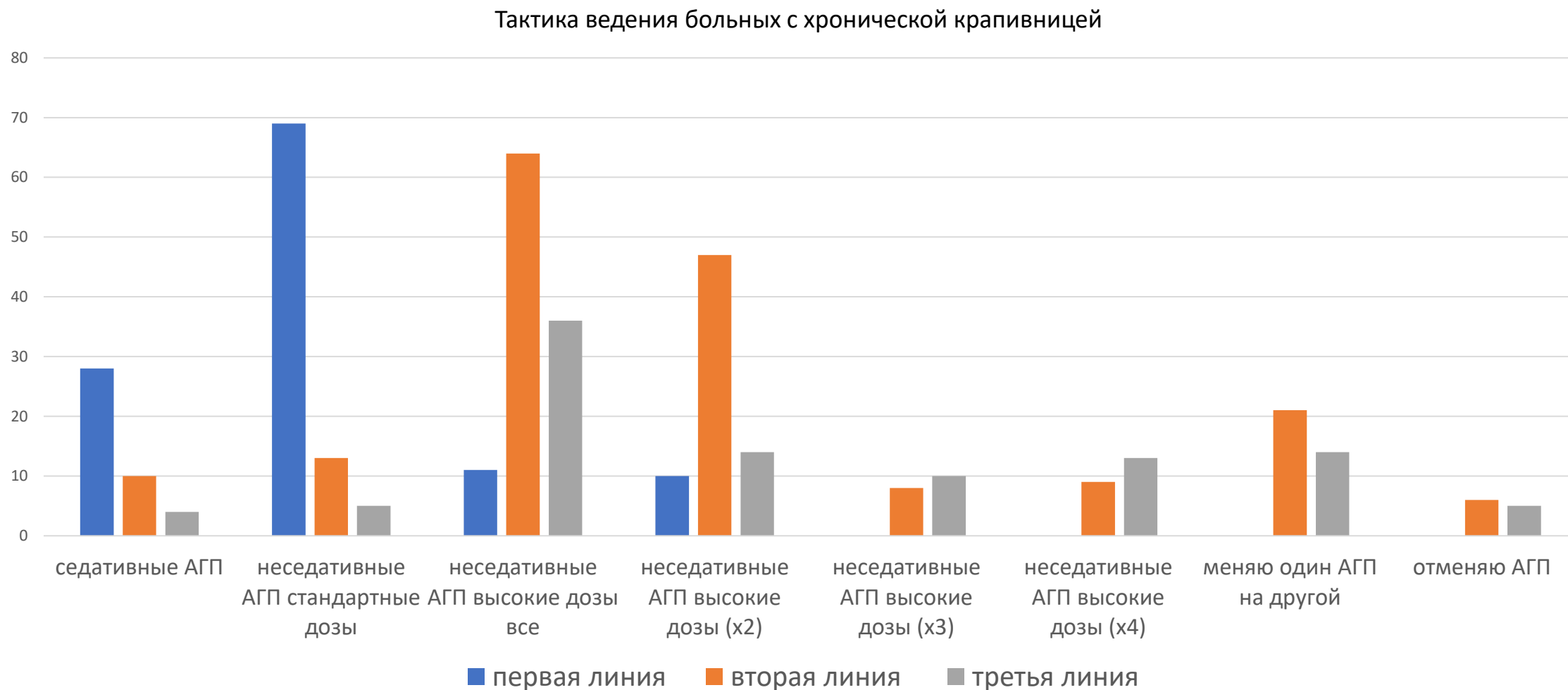


Короткий курс ГКС во время обострения

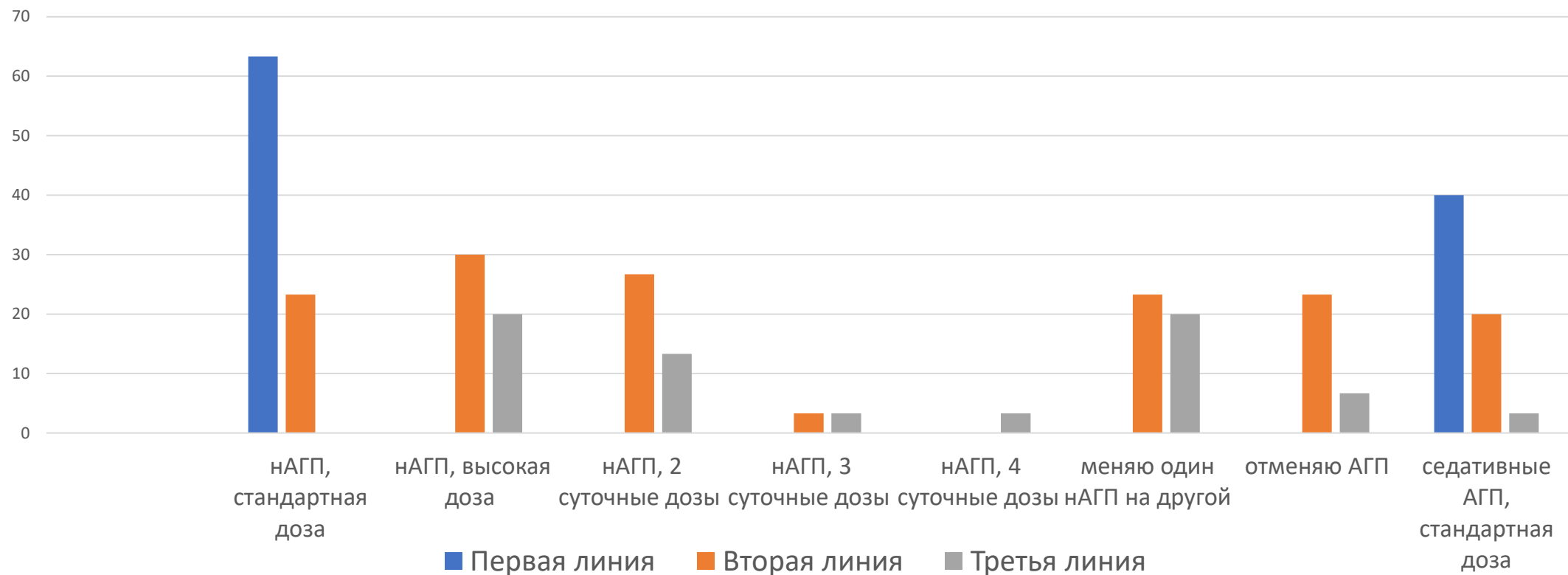
Сравнительная характеристика клинических рекомендаций по ведению больных с крапивницей

Линия терапии	Япония 2018	Европа 2021	Италия 2019	Америка 2018
Первая линия	Неседативные антигистаминные препараты (НАГП) увеличить дозу до 2-х суточных доз, комбинировать	Неседативные антигистаминные препараты (НАГП) Увеличение максимально в 4 раза суточной дозы НАГП	Неседативные антигистаминные препараты (НАГП)	Неседативные антигистаминные препараты (НАГП)
Вторая линия	Добавить H2 АГП, монтелукаст, инъекции Глициризина, Анксиолитики, Транексановая кислота, Китайская медицина	омализумаб	До 12 лет - Увеличение максимально в 4 раза суточной дозы НАГП После 12 лет - омализумаб	<ul style="list-style-type: none"> - Увеличение дозы НАГП - заменить на другой препарат - добавить H2-АГП - добавить монтелукаст - седативные АГП
Третья линия	Кортикостероиды 5-15 мг/день преднизолона омализумаб , циклоспорин	При неэффективности - циклоспорин	До 12 лет – монтелукаст или омализумаб , или циклоспорин, после	добавить препарат с антигистаминным эффектом (доксепин, гидроксизин)

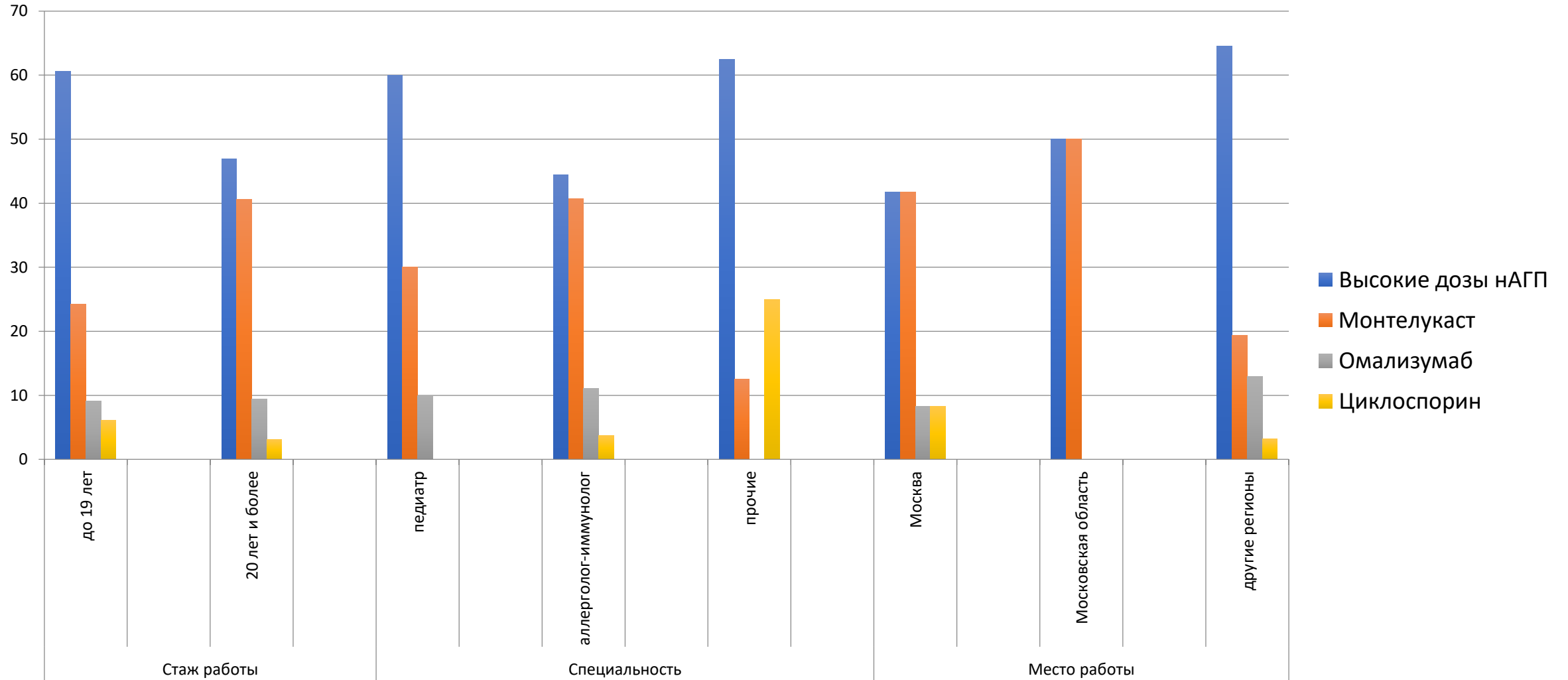
Анализ назначения АГП больным с крапивницей в России



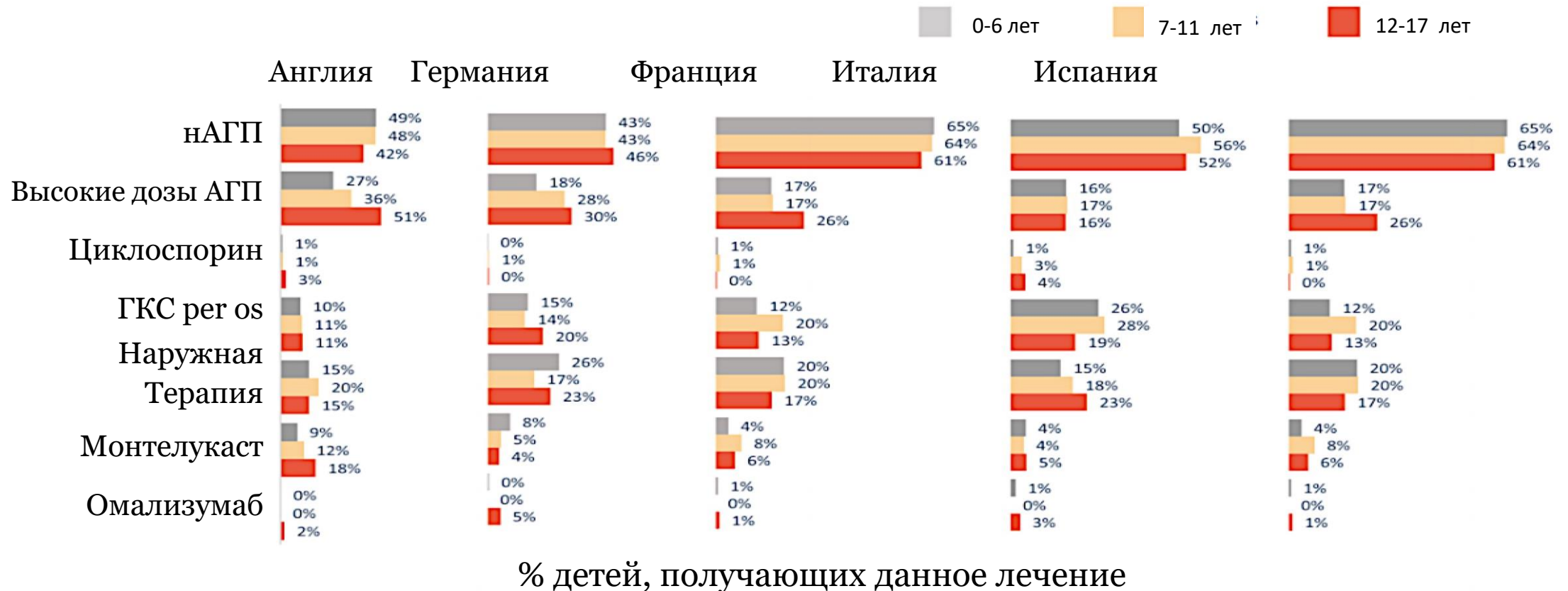
Анализ тактики ведения больных с ХСК в России врачами, не следующих клиническим рекомендациям:



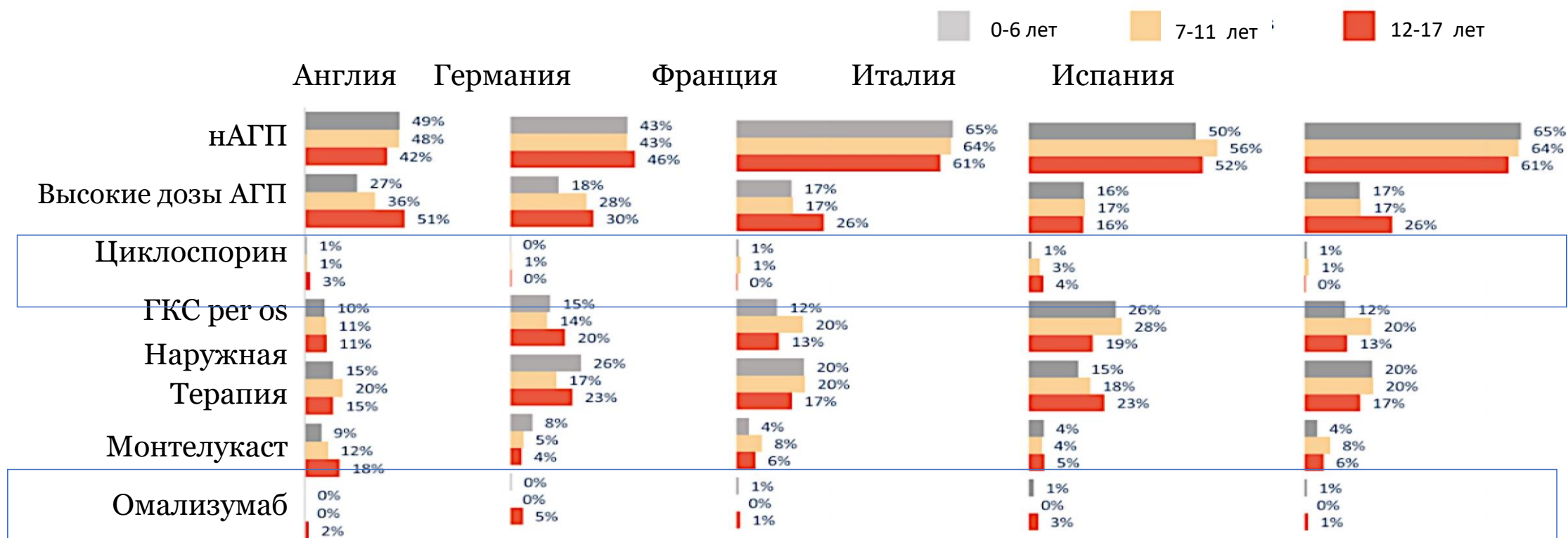
Собственный опыт лечения крапивницы



Анализ тактики ведения больных с ХСК в разных странах



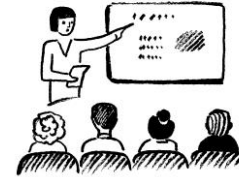
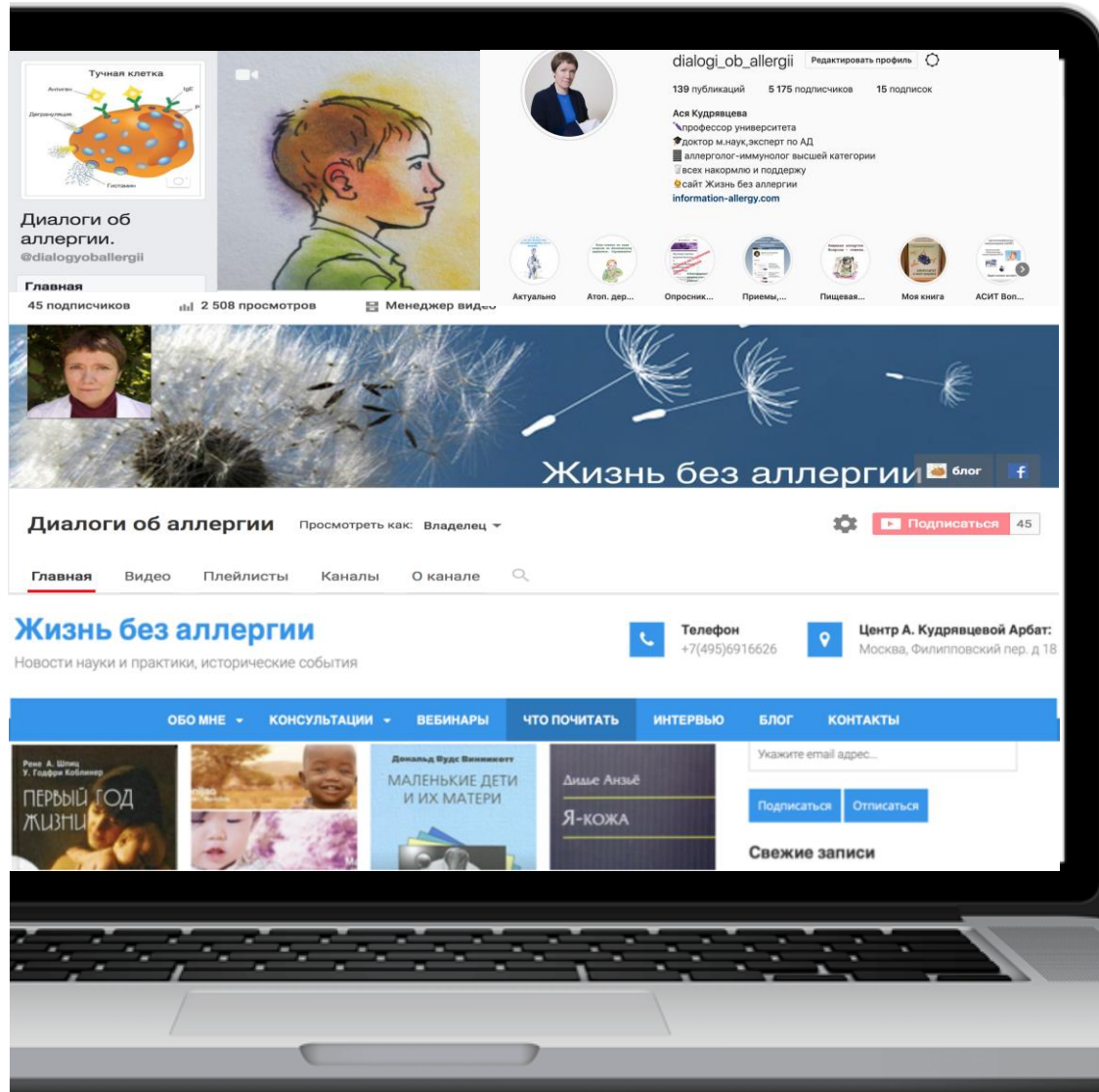
Анализ тактики ведения больных с ХСК в разных странах



% детей, получающих данное лечение

Спасибо за внимание!

Мои ресурсы в социальных сетях - «Диалоги об аллергии» и «Жизнь без аллергии»



КОНГРЕССЫ, ВЕБИНАРЫ С
ПРИГЛАШЕННЫМИ
ЭКСПЕРТАМИ



КРУГЛЫЕ СТОЛЫ. БЕСЕДЫ
В БЕСЕДКЕ, ПРЯМЫЕ
ЭФИРЫ



РАБОТА С МОЛОДЫМИ
СПЕЦИАЛИСТАМИ