



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КРАПИВНИЦЫ

**Кафедра дерматовенерологии и косметологии
КГМА – ФИЛИАЛ ФГБОУ ДПО РМАНПО
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**Зав. кафедрой,
д.м.н., профессор
Луиза Афгатовна Юсупова**



Крапивница. Состояние проблемы

- Крапивница – группа заболеваний, характеризующаяся развитием волдырей и/или ангиоотеков
- Для всех видов крапивницы характерен общий патогенетический механизм – повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека в области, окружающей эти сосуды
- При распространении поражения на подкожный и подслизистый слои дермы развивается ангионевротический отек (отек Квинке)
- По течению выделяют острую, подострую и хроническую (более 6 недель) формы заболевания
- Заболевание **сопровождается зудом разной интенсивности**
- Кожный процесс полностью разрешается



КРАПИВНИЦА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время распространенность острой крапивницы составляет около 20%. Большинство из них являются острыми кратковременными случаями, примерно 30% людей наблюдаются длительные симптомы

*Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Profi I et al. In the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and treatment of urticaria: the 2013 revision and update. Allergies. 2014;69:868-887.
4. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's Allergy: principles and practice, volume 2. 6-e Izd. Philadelphia, PA: Mosby; 2003:1537-1558*

По оценкам ряда авторов распространенность хронической крапивницы в Испании составляет 0,6 %

Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. J. Intelligence Allergol Immunol Wedge. 2004;14:214-220

Острая крапивница встречается чаще у детей и подростков, чем у взрослых, в то время как хроническая крапивница чаще поражает взрослых. Хронической крапивницей страдают чаще женщины, чем мужчины (60% против 40% случаев, соответственно). Ингибитор, связанный с ангиоотеком наблюдается чаще у чернокожих по сравнению с белокожими пациентами

Mahoney EJ, Devaiah AK. Angioedema and angiotensin-converting enzyme inhibitors: are demographics a risk? Otolaryngol Head Surg. Neck 2008;139:105-108

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА

- Многие случаи острой крапивницы и/или ангио-отека **не аллергического характера и вызваны IgE-опосредованной реакцией**
- Наиболее часто, как агенты выступают **лекарства** (например, пенициллины, сульфаниламиды, миорелаксанты, диуретики, НПВС) и **продукты** (например, молоко, яйца, арахис, орехи, рыба, моллюски)
- **Укусы насекомых** или контакты с **другими аллергенами** также могут привести к острой крапивнице и/или ангио-отеку
- Не IgE-опосредованные механизмы могут также быть ответственным и эти случаи, как правило, **связаны некоторыми препаратами** (например, НПВС, опиоиды, ванкомицин), **рентгеноконтрастными средствами** или острыми **вирусными инфекциями** (особенно у детей)



ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

➤ Этиологию хронической крапивницы и/или ангио-отека гораздо сложнее выяснить. Примерно в 40% случаев считаются **аутоиммунного характера**, в то время как многие случаи являются **идиопатическими**

➤ Аутоиммунная крапивница характеризуется присутствием **IgG-аутоантител к высокоаффинным рецепторам для IgE или антител щитовидной железы**.

Хотя симптоматика и ведение пациентов аутоиммунной крапивницей похожи с идиопатической крапивницей и имеют более затяжное течение

➤ В отличие от острой крапивницы, **менее чем у 10% больных** с хронической крапивницей имеют **идентифицируемые экзогенные причины** своей болезни

➤ Пациенты физической крапивницей не испытывают поражения при отсутствии триггеров, в то время как пациенты острой или хронической крапивницей наблюдают спонтанные и непредсказуемые поражения

➤ Следует отметить, **сильные эмоциональные ситуации являются значительным триггером обострения**



Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. J. Allergy Immunol Wedge. 2004;114:465-474.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ КРАПИВНИЦЫ

Увеличение содержания гистамина и других БАВ



```
graph TD; A[Увеличение содержания гистамина и других БАВ] --> B[Повышение проницаемости сосудов]; B --> C[Развитие отеков вокруг сосудов]; C --> D[Появление волдырей];
```

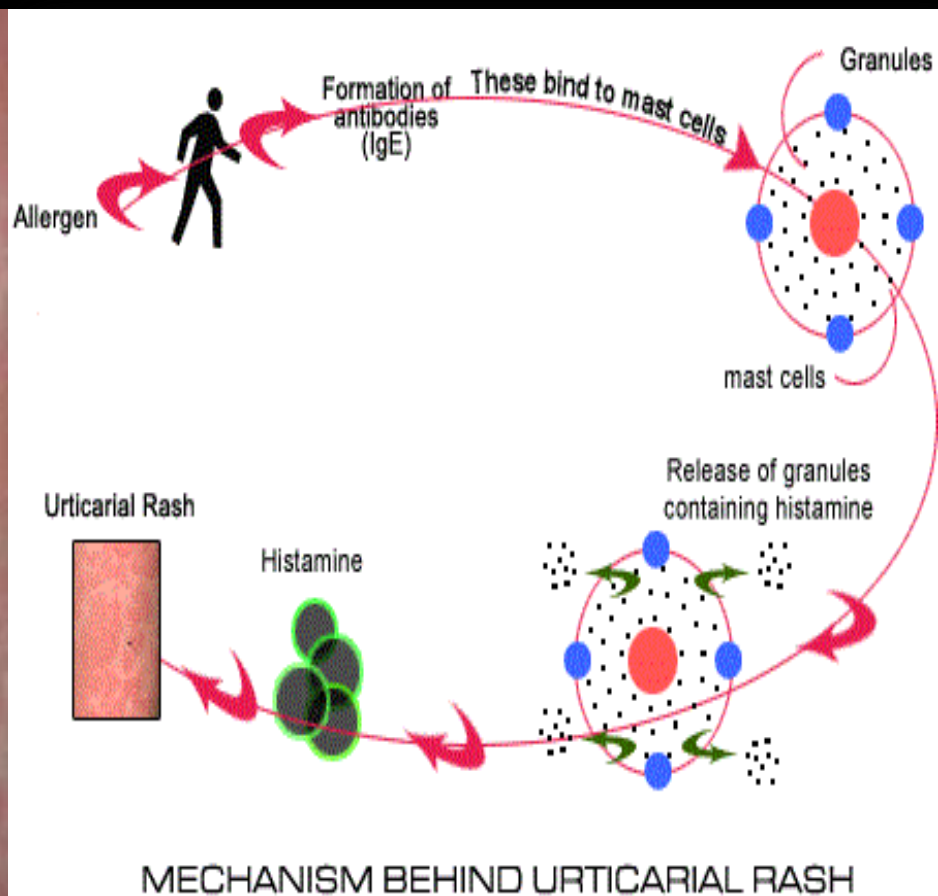
Повышение проницаемости сосудов

Развитие отеков вокруг сосудов

Появление волдырей

КРАПИВНИЦА

ВОЛДЫРНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ ПРИ КРАПИВНИЦЕ



Гистамин, брадикинин, лейкотриен C4, простагландин D2 и другие vasoактивные вещества из тучных клеток и базофилов дермы вызывают увеличение проницаемости капиллярных стенок и локализованные отеки кожи. Зуд вызывается повышенным количеством гистамина

КРАПИВНИЦА

ВОЛДЫРНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ ПРИ КРАПИВНИЦЕ



КРАПИВНИЦА

ВОЛДЫРНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ ПРИ КРАПИВНИЦЕ



КРАПИВНИЦА

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Основными клетками считаются **первичные эффекторные клетки** при крапивнице. **Тучные клетки** распространяются по всему организму, в том числе в дерме, субдерме и слизистых поверхностях. При активации тучные клетки, дегрануляции приводят к быстрому **высвобождению преформированных вазоактивных медиаторов**, таких как гистамин, лейкотриена C₄ и простагландина D₂

Jacques P. chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. J. Allergy Immunol Wedge. 1992;89:1139-1143

Выброс этих медиаторов **приводит к вазодилатации и увеличению проницаемости сосудов**. Это клинически проявляется **в виде отека и зуда**. А во-вторых, замедленное высвобождение воспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-4, ИЛ-5) за счет воспалительного инфильтрата и длительных очагов. При биопсии пораженных участков кожи можно обнаружить плотный **перисосудистый воспалительный инфильтрат, состоящий из CD4+ лимфоцитов, эозинофилов, базофилов и нейтрофилов**

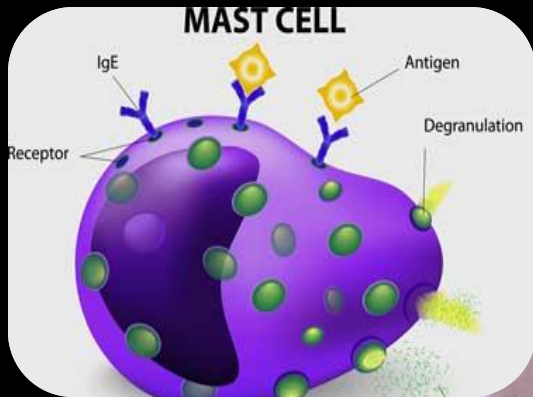
Natbony SF. Histological examination of chronic idiopathic urticaria. J. Allergy Immunol Wedge. 1983;86:759-765

В меньшинстве случаев свидетельствуют о сосудистых поражениях, некрозе или осаждения иммунных комплексов. Если есть разрушение сосудов, это будет считаться уртикарным васкулитом, а не крапивницей

Brodell La. Pathophysiology of chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:291-298

КРАПИВНИЦА

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ



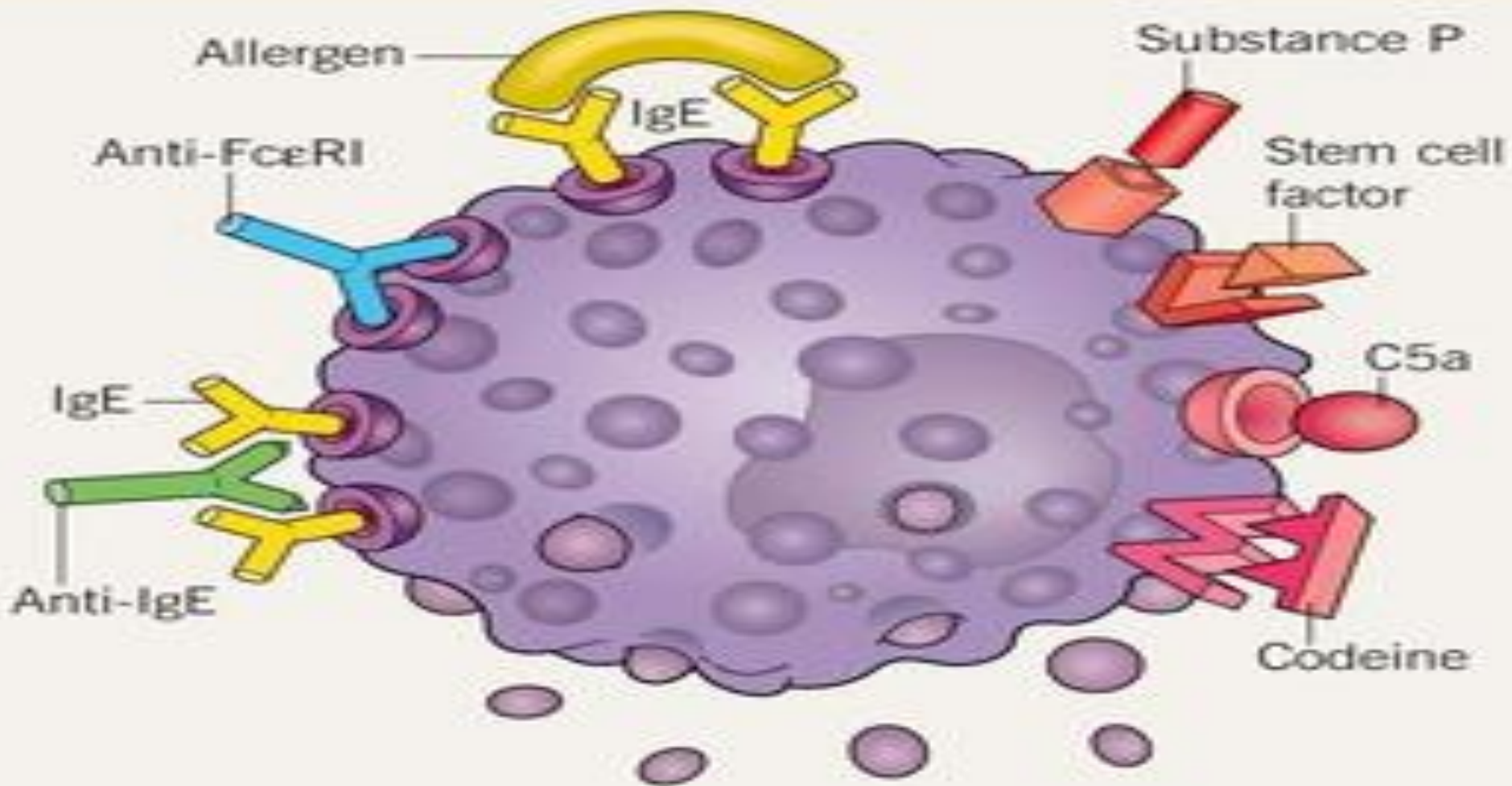
Крапивница ограничивается дермальным слоем, в то время как ангио-отек затрагивает более глубокие подкожные слои и слизистой оболочки. Ангио-отек часто обусловлен теми же клеточными процессами, ответственными за крапивницу, хотя она

также может быть вызвана aberrантной активацией кининовой системы, спровоцированной лекарствами или дефектами в системе комплемента



Brodell La. Pathophysiology of chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:291-298

КРАПИВНИЦА

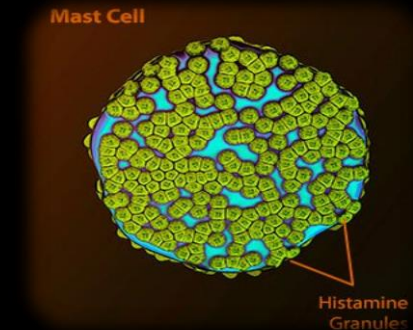


Стимулы для дегрануляции тучных клеток. Как иммунологические, так и не иммунологические раздражители могут привести к высвобождению медиаторов. Аутоантитела к высокоаффинным рецепторам для IgE (FcεRI) и FC фрагментам IgE вовлечены при хронической аутоиммунной крапивнице

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

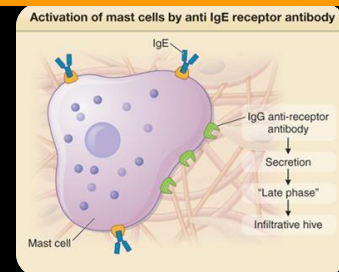


Иммунологическая крапивница: антиген связывается с IgE на поверхности тучных клеток вызывает дегрануляцию, что приводит к высвобождению гистамина

- Гистамин связывается с H1 и H2 рецепторами, вызывает дилатацию артериол, венозное сужение и увеличение проницаемости капилляров

КРАПИВНИЦА

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ



Не-иммунологическая крапивница: не зависит от связывания с IgE рецепторами

- Аспирин может провоцировать высвобождение гистамина посредством фармакологического механизма, где его влияние на метаболизм арахидоновой кислоты вызывает высвобождение гистамина из тучных клеток
- Физические стимулы могут вызвать высвобождение гистамина через прямую дегрануляцию клеток

КРАПИВНИЦА

Факторы риска

Сильный фактор риска

Положительный семейный анамнез

Это применимо ко многим случаям наследственного ангиоотека, но не для крапивницы или приобретенного ангиоотека

В 25% случаев при наследственном ангиоотеке нет предыдущего семейного анамнеза, как считается, из-за новых мутаций

Nzeako UC, Frigas E, Tremaine secondary school. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians.
Arch Intern Med. 2001;161:2417-2429

КРАПИВНИЦА

Факторы риска

Воздействия, вызванные лекарствами

Многие случаи острой крапивницы аллергического характера и обусловлены IgE-опосредованной реакцией, хотя не IgE механизм также может быть задействован. Лекарства, наряду с продуктами питания, являются наиболее частой причиной

- **антибиотики** (пенициллины и цефалоспорины)
- **сердечно-сосудистые препараты** (амиодарон, прокаинамид)
- **вакцины**
- **иммунотерапевтические и цитостатические средства** (блеомицин, цисплатин, фторурацил)
- **ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов**
- **другие препараты** (НПВС, наркотические средства, сукцинилхолин, амфетамин, гидралазин и радиографические контрастные вещества)

КРАПИВНИЦА

Факторы риска

Триггерный фактор питания

Многие случаи острой крапивницы аллергического характера обусловлены IgE-опосредованной реакцией. Хотя любая еда способна вызвать крапивницу, однако особенно часто встречаются триггеры яйца, орехи, моллюски

Недавняя вирусная инфекция

Может быть частой причиной крапивницы у детей. Действует через не-IgE-опосредованные механизмы

Укус насекомого

Крапивница является самой распространенной реакцией на многие укусы насекомых. Чаше встречается у детей, чем у взрослых

КРАПИВНИЦА

Факторы риска

Слабый фактор риска

Женский пол

При острой и хронической крапивнице женщины страдают чаще, чем мужчины (в соотношении 2:1)

*Greaves MW. Chronic urticaria. N Engl J Med.
1995;332:1767-1772*



КРАПИВНИЦА

Клинические проявления

- ✓ Повреждения обычно появляются в течение нескольких минут, увеличиваются, а затем исчезают в течение нескольких часов
- ✓ Индивидуальные вспышки редко длятся >12 часов
- ✓ Окружающая эритема будет осветляться при давлении
- ✓ Крапивница может быть острой или хронической
 - Острое = новое начало крапивницы < 6 недель
 - Хроническая = рецидивирующая крапивница (большинство дней) > 6 недель
- ✓ Большая часть элементов крапивницы возникает остро и разрешается

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА



● Крапивница определяется как острая, если она длится менее 6 нед. Отдельные элементы сыпи всегда **проходят в течение 24 ч** («сегодня есть, а завтра нет»). Расположенные в центре зудящие белые папулы или бляшки, возникающие вследствие **дермального отёка (волдырь)**, **окружены гиперемизированным венчиком**. Элементы сыпи имеют различные размеры и форму и могут сопровождаться отёком мягких тканей век, губ и языка

Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565

Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА



- Чтобы определить, как долго сохраняются волдыри, следует обвести один из них и попросить пациента прийти на прием на следующий день. Высыпания, не проходящие более 24 ч, следует классифицировать как уртикарный дерматоз, что требует выполнения биопсии для диагностики

- Волдырь является результатом дегрануляции тучных клеток, высвобождающих гистамин и другие медиаторы воспаления; дегрануляция может быть вызвана аллергическими (IgE) и неаллергическими стимулами



Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. *Klin Exp Allergy*. 2015;45:547-565
Р. Эштон, Б. Ленпард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

КРАПИВНИЦА

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА



Типичные волдыри

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

Из коллекции Адама Рейха, доктор медицинских наук

КРАПИВНИЦА

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА



Из коллекции Адама Рейха, доктор медицинских наук

Типичные волдыри

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА МОЖЕТ БЫТЬ ВЫЗВАНА:

- Аллергической реакцией 1-го типа, которая возникает в течение нескольких минут после контакта с аллергеном при воздействии на кожу (например, сыпь при контакте с крапивой, аллергия на латекс) или при употреблении внутрь (например, аллергия на клубнику или пенициллин). Сыпь исчезает самопроизвольно в течение 1 ч. Контакт с тем же аллергеном снова приведёт к развитию острой крапивницы



Аллергия на пенициллин

Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565

Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА МОЖЕТ БЫТЬ ВЫЗВАНА:



- Непосредственным высвобождением гистамина из тучных клеток вследствие приёма ацетилсалициловой кислоты (аспирина), кодеина или опиатов. IgE в данной реакции не участвует. Это наиболее распространённая причина редких острых эпизодов крапивницы, возникающих у пациента после приёма аспирина при простуде или головной боли

Крапивница на фоне аспирина

Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565
Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА МОЖЕТ БЫТЬ ВЫЗВАНА:

● **Лекарственными препаратами**, которые вызывают сывороточную болезнь (иммунокомплексная реакция). Её характерные проявления – крапивница, артралгия, лихорадка и лимфаденопатия. Развитие такой иммунокомплексной реакции может быть спровоцировано употреблением следующих препаратов:

- Пенициллин
- Нитрофурантоин
- Фенотиазины
- Тиазидные диуретики
- Тиоурацилы



Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565

Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА

ЛЕЧЕНИЕ

- ✓ Используются **неседативные антигистаминные препараты длительного действия** в высоких дозах (10-20 мг), или, в крайнем случае, внутривенно вводится 10 мг хлорфенирамина
- ✓ Если возникает угрожающий жизни отёк гортани или языка, внутримышечно вводится 0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина) с помощью шприц-тюбика EpiPen. Не следует назначать системные глюкокортикоиды, за исключением случаев сывороточной болезни

Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565
Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Хронической называется крапивница, симптомы которой сохраняются более 6 недель. Отдельные очаги всегда проходят в течение 24 ч, но ежедневно или каждые несколько дней появляются новые высыпания. Это может происходить в любое время суток. **Заболевание не связано с аллергической реакцией 1-го типа**



Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Возможные причины хронической формы крапивницы выявляются при сборе подробного анамнеза, поэтому дополнительное обследование показано только в том случае, если данные анамнеза не подтверждают диагноз

Большинство случаев идиопатические. Не может быть обнаружено никаких причин, однако **необходимо исключить:**

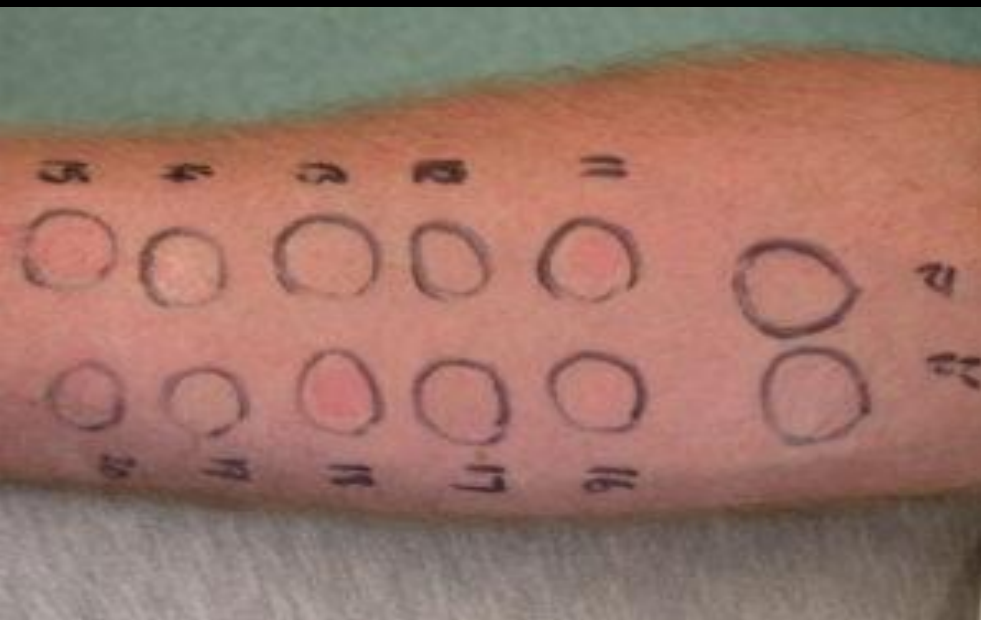
- **Психологические факторы** – продолжающийся стресс, очень беспокойный образ жизни
- **Регулярный приём лекарственных препаратов**, таких как ацетилсалициловая кислота (аспирин), кодеин и опиаты
- **Пищевые добавки**, такие как тартразин, бензоаты и др., которые своей химической **структурой напоминают аспирин**
- **Хронические инфекции и инвазии** – бактериальные (околоносовые пазухи, зубы, грудная клетка, жёлчный пузырь), грибковые (кандидоз), гельминтные
- **Общие соматические состояния**, например гипертиреоз, хронический гепатит в активной стадии, системная красная волчанка



Grattan CE, Humphreys J, British Association of dermatologists therapy Management and the audit Committee. Guidelines for the evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol. 2007;157:1116-1123
Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Приблизительно у 40% пациентов кожный тест с аутологичной сывороткой крови оказывается положительным (используется в исследованиях)



Сыворотка пациента вводится пациенту **внутрикожно** в предплечье, что вызывает **появление волдыря**. Это указывает на то, что **в сыворотке присутствует IgE**, и это будет провоцировать дегрануляцию тучных клеток в коже

Grattan CE, Humphreys J. British Association of dermatologists therapy Management and the audit Committee. Guidelines for the evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol. 2007;157:1116-1123 P. Эммон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

ЛЕЧЕНИЕ

Следует рекомендовать пациенту **избегать приёма аспирина** (и аспиринсодержащих патентованных лекарственных средств от гриппа и простуды), **кодеина, пищи, содержащей азокрасители** (тартразин – жёлто–оранжевый) и **бензойную кислоту** (используется в качестве консерванта в приготовлении гороха и бананов)

Для профилактики крапивницы необходимо назначить **неседативные антигистаминные препараты длительного действия** для постоянного применения и в достаточной дозировке



Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565 P. Эштон, Б. Леннард, Х. Кутер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Следует рекомендовать одну из схем антигистаминных препаратов последнего поколения

- ✓ Если стандартные (противоаллергические) дозы недостаточны для контроля заболевания, следует **увеличить дозу до 4 раз**
- ✓ Не следует смешивать антигистаминные препараты. Как только 4 недели подряд у пациента не будет сыпи, антигистаминные препараты можно отменить
- ✓ При возникновении рецидива необходимо проводить дальнейшую длительную терапию, в некоторых случаях она может продолжаться не один месяц

*Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565
Р. Эштон, Б. Леннард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.*

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Если неседативные антигистаминные средства не помогают, можно попытаться использовать:

- Седативные антигистаминные препараты, такие как гидроксизин 10-50 мг за 2 ч до сна (доза зависит от эффекта и степени вызываемой седации)
- H₂-блокаторы, такие как ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки
- Затем следует обсудить решение вопроса о назначении:
 - Орального циклоспорина (эффективен у пациентов с положительным результатом кожного теста с аутологичной сывороткой крови, не отвечающих на антигистаминные препараты)
 - Омализумаба (моноклональные антитела против IgE); как было показано, данный препарат эффективен в сложных, не поддающихся терапии случаях

Не следует использовать длительно системные глюкокортикоиды при крапивнице. Они работают, но, как правило, после прекращения введения препарата происходит рецидив; кроме того, существует риск развития длительной зависимости

*Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565
Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.*

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА



Маленькие красные папулы (1-3 мм в диаметре), окружённые областью суженных сосудов, появляются в основном у молодых людей после физических упражнений или приёма горячей ванны. Диагноз может быть подтверждён при появлении на коже пациента характерных высыпаний после энергичного выполнения им физических упражнений в течение нескольких минут

Grattan CE, Humphreys J, British Association of dermatologists therapy Management and the audit Committee. Guidelines for the evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol. 2007;157:1116-1123

Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

КРАПИВНИЦА

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА



Холинергическая крапивница — заболевание, при котором под воздействием физической нагрузки возникают на коже мелкие множественные, одинаковые по размеру уртикарные элементы. Высыпания сопровождаются выраженным зудом. **Процесс полностью обратим**

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

ДЕРМОГРАФИЗМ



Полосы появляются только после расчёсывания или трения кожи. Очевидно, что чем больше пациент расчёсывает кожу при зуде, тем выраженнее могут стать поражения. Дермографизм обычно не связан с крапивницей

Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565
Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.

ДЕРМОГРАФИЗМ



- ✓ Наиболее распространенная форма физической крапивницы
- ✓ Встречается у 2–5% населения

- ✓ Резко локализованные отечные очаги, волдыри через несколько секунд или минут после проведения по коже ребром шпателя



КРАПИВНИЦА

ДЕРМОГРАФИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА



Дермографическая крапивница – заболевание, при котором в результате механического раздражения возникают уртикарные элементы линейного характера и гиперемия кожи. **Локализуется процесс обычно в местах трения одеждой и в кожных складках**

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

ДЕРМОГРАФИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА



Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

ФИЗИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Холод, давление, вода, солнечный свет — всё это может вызывать внезапное появление уртикарной сыпи.

Отсроченная крапивница от давления возникает через **30 мин (до 12 ч)** на местах, подвергшихся длительному давлению. Появляются болезненные зудящие волдыри или более глубокий отёк, симптомы сохраняются в течение нескольких дней



Отсроченная крапивница от давления может возникнуть на стопах в результате ношения тесной обуви, на подошве после подъёма по лестнице, вокруг талии, на ладонях от захвата и т.д. Для постановки диагноза требуется задать пациенту наводящие вопросы

КРАПИВНИЦА



**Крапивница
в результате давления**



КРАПИВНИЦА



Крапивница в результате давления

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

Крапивница на холод



Распространенность
физической крапивницы
от 15% до 20% случаев всех
видов крапивницы

КРАПИВНИЦА

УРТИКАРНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ КОНТАКТЕ СО ЛЬДОМ



Температурная крапивница – разновидность крапивницы, когда на коже появляются уртикарные элементы под воздействием холодового или тепловового фактора, а также фактора излучения. Может носить как локализованный, так и генерализованный характер. Беспокоит выраженный зуд. Этот вид крапивницы часто сочетается с ангионевротическим отеком

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

МЕХАНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА



Контактная крапивница – развивается при контакте с биологическими, фармакологическими и иными аллергенами

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ФОРМЫ КРАПИВНИЦЫ

ЛЕЧЕНИЕ

Существует два возможных варианта терапии. Либо для постоянного приёма назначаются **антигистаминные препараты длительного действия** для предотвращения атаки, либо используются **антигистаминные препараты короткого действия** (такие как хлорфенамин 4-8 мг) перед тренировкой или воздействием других провоцирующих факторов. Безусловно, рекомендуется **избегать выполнения упражнений или других физических причин**, которые провоцируют данное заболевание

Р. Эштон, Б. Леннард, Х. Купер. Дифференциальная диагностика в дерматологии. Изд. Гэотар-Медиа, 2018. -487 с.
Powell RJ, PM till et al. BSACI is a guide to the treatment of chronic urticaria and Quincke edema. Klin Exp Allergy. 2015;45:547-565

КРАПИВНИЦА

Основные диагностические факторы

Эритематозные отечные очаги



Крапивница, как правило, представлена эритематозными отечными высыпаниями, которые могут распространяться в любой части тела

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

Основные диагностические факторы

Зуд

Очаги крапивницы обычно зудящие, хотя иногда пациенты могут пожаловаться на боль или жжение

Разрешение в течение 24 часов

Хотя эпизоды крапивницы могут длиться в течение длительных периодов времени, отдельные очаги обычно рассасываются в течение 24 часов, не оставляя никаких остаточных очагов

КРАПИВНИЦА

Основные диагностические факторы

Отек лица, языка или губы (общий)



До 40% случаев крапивницы связаны с ангио-отеком глубоких слоев подермы. Может возникнуть на любой части тела, но чаще на лице, языке или губах и требует безотлагательного вмешательства, так как отек дыхательных путей может развиваться очень быстро

Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, Busse Bochner B B, et al, EDS. Allergy principles and practice Middleton, volume 2. 7-e Izd. Philadelphia, PA: Mosby, 2009;1063-1081

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

Основные диагностические факторы

Ангио-отек также может возникнуть и при отсутствии крапивницы, в этом случае потенциальные диагнозы включают

- Медикаментозный ангио-отек
- Наследственный ангио-отек
- Приобретенный ангио-отек

Другие диагностические факторы:

- Побледнения очагов
- Уртикарные поражения следует пальпировать: не-побледнение очагов должно вызвать подозрение васкулита
- Хриплый голос, издание стона (редко) может произойти, если пациент имеет серьезный ангио-отек гортани, а это признак надвигающейся обструкции дыхательных путей

КРАПИВНИЦА

ДИАГНОСТИКА

- ✓ Диагностика различных разновидностей крапивницы основывается на характерной клинической картине и данных анамнеза
- ✓ Если при сборе анамнеза и при проведении физикального обследования причина возникновения крапивницы не установлена, то необходимо провести лабораторные исследования

Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.

КРАПИВНИЦА

ДИАГНОСТИКА

ОСТРАЯ КРАПИВНИЦА

При острой крапивнице нет необходимости проведения лабораторных анализов, за исключением случаев указания в анамнезе на наличие провоцирующего фактора

В подавляющем большинстве случаев острая крапивница разрешается в течение 2 недель

Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.

КРАПИВНИЦА

ДИАГНОСТИКА

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Обследование при хронической крапивнице показано для выявления причины заболевания:

- Обязательное диагностическое обследование: клинический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови
- Расширенное диагностическое обследование: тесты для исключения инфекционных заболеваний (*Helicobacter pylori*, гепатиты и др.), глистной инвазии, исследование показателей функции щитовидной железы (Т4, ТТГ, антитиреоидные антитела)

Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.

КРАПИВНИЦА

ДИАГНОСТИКА

- При подозрении на индуцируемую крапивницу проводится ряд диагностических тестов, а в ряде случаев – расширенное диагностическое обследование. Показана консультация аллерголога с последующим проведением специальных аллергологических исследований
- При подозрении на мастоцитоз проводят исследование для определения триптазы
- Для исключения диффузных болезней соединительной ткани исследуют антинуклеарные антитела и другие показатели
- Биопсия кожи проводится с целью дифференциальной диагностики с уртикарным васкулитом, мастоцитозом и другими заболеваниями

Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.

КРАПИВНИЦА

Возможные тесты для диагностики индуцируемой крапивницы

ТИП	ПОДТИП	ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	РАСШИРЕННОЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ
Физическая крапивница	Холодовая	Холодовой провокационный тест и определение порога чувствительности* (кубик льда, холод, холодный ветер)	Клинический анализ крови и СОЭ/СРБ, криопротеины для исключения других заболеваний, особенно инфекционных
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением и определение порога чувствительности	Нет
Тепловая	Тепловой провокационный тест и определение порога чувствительности* (теплая вода)	Нет	
	Солнечная крапивница	УФ и видимый свет разной длины волны и определение порога чувствительности	Исключить другие фотодерматозы

Примечание: необходимо отменить антигистаминные препараты за 48 часов до проведения тестов

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

Возможные тесты для диагностики индуцируемой крапивницы

ТИП	ПОДТИП	ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	РАСШИРЕННОЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ
Симптоматический дермографизм	Вызвать дермографизм и определение порога чувствительности	Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ	
	Вибрационная крапивница	Провокационный тест, например, с лабораторным вибратором	Нет
Другие типы	Аквагенная крапивница	Влажная одежда или водный компресс (температура 35°C) на 20 мин	Нет
	Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка и горячая ванна	Нет
Контактная крапивница	Скарификационные и аппликационные тесты	Нет	

Примечание: необходимо отменить антигистаминные препараты за 48 часов до проведения тестов

КРАПИВНИЦА

Prick-тест с латексом



Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

Провокационный тест с использованием латексного жгута



КРАПИВНИЦА



а) Гидравлические испытания для замедленной крапивницы от давления

б) Отеки после применения давления 14,6 кПа 5 кг-м тяжелым металлическим стержнем в течение 15 минут

КРАПИВНИЦА

Оценка активности крапивницы

- Шкала тяжести активности крапивницы UAS 7 (Urticarial Activity Score) позволяет пациенту произвести суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда)
- Оценка активности заболевания проводится каждые 24 часа в течение 7 последовательных дней
- Шкала UAS 7 позволяет объективизировать оценку тяжести заболевания и динамики его течения, а также — мониторинг лечения
- Показатели UAS 7 могут быть значимым критерием для обоснования смены терапии

Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.

КРАПИВНИЦА

Оценка активности крапивницы

ШКАЛА	ВОЛДЫРИ	ЗУД
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей/24 ч)	Легкая (есть, но не раздражает и не беспокоит)
2	Умеренная (20–50 волдырей/24 ч)	Умеренная (беспокоит, но не мешает обычной повседневной деятельности или сну)
3	Сильная (>50 волдырей/24 ч и большая область распространения)	Сильная (тяжелый зуд, со значительным беспокойством и влиянием на нормальную ежедневную активность или сон)

Оценка показателей:

0 – отсутствие зуда и высыпаний

0–6 баллов – хорошо контролируемая крапивница

7–15 баллов – легкая степень тяжести крапивницы

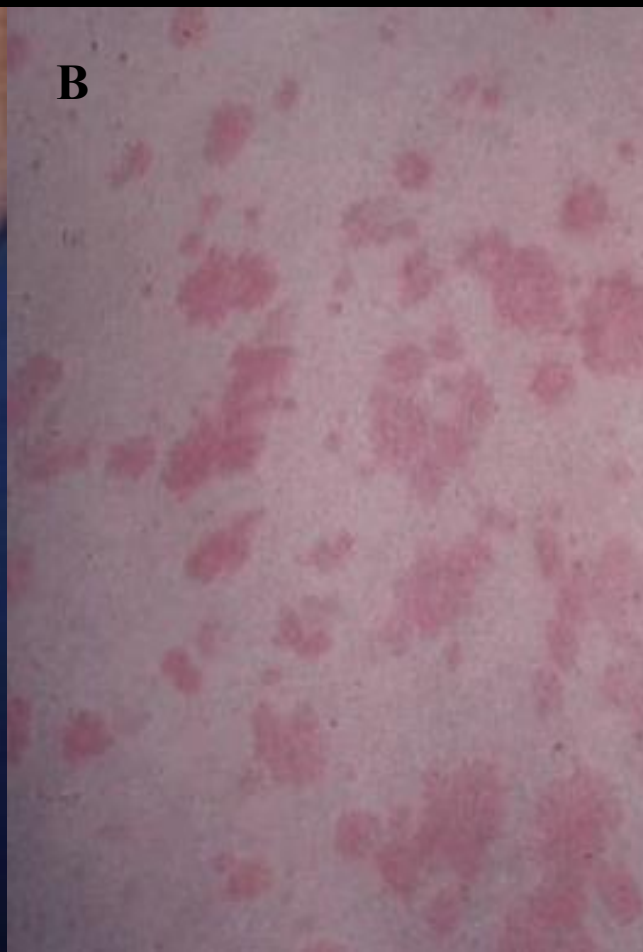
16–27 баллов – средней степени тяжести крапивницы

28–42 балла – тяжелое течение крапивницы

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. – М., 2013
Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015; Болезни кожи.
Инфекции, передаваемые половым. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.

КРАПИВНИЦА

Не у всех пациентов с уртикарными высыпаниями выявляется крапивница. У кого из следующих пациентов обычная крапивница?

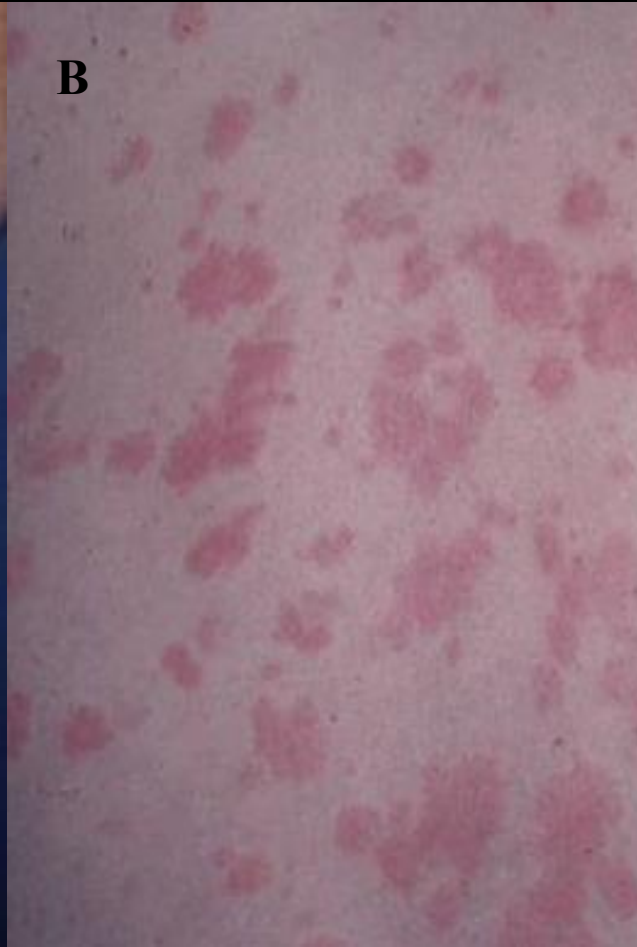


КРАПИВНИЦА

**Уртикарный
васкулит**



**Обыкновенная
крапивница**



**Буллезный
пемфигоид**



КРАПИВНИЦА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Волдыри, наряду с другими высыпаниями, могут возникать при разных дерматозах (токсикодермии, васкулите, герпетиформном дерматите, строфулюсе, различных паразитарных дерматозах, мастоцитозе и др.), как одно из проявлений истинного полиморфизма

*Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015:
Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и
доп. - М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.*

КРАПИВНИЦА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наличие полостных элементов, наряду с уртикарными, может быть характерным клиническим признаком для герпетического дерматита



Герпетический дерматит Дюринга

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Красновато-коричневые пятна и папулы, превращающиеся в волдыри после механического раздражения, указывают на пигментную крапивницу



Пигментная крапивница (мастоцитоз)

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Отечные папулы при синдроме Wells могут напоминать уртикарные элементы (мутация в гене CIAS1 с развитием холодового аутовоспалительного синдрома после переохлаждения и переутомления через 1,5 - 2 часа: уртикарная сыпь, жар (лихорадка), затем м.б. отёк суставов, конъюнктивит, лейкоцитоз, потеря слуха, амилоидоз почек)



Синдром Макла-Уэллса

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пальпируемая пурпура на нижних конечностях и вторичная гиперпигментация часто сопровождают васкулит



Пурпура Шенлейна-Геноха

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

КРАПИВНИЦА

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Регресс высыпаний
- Отсутствие рецидивов

*Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015:
Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и
доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.*

Антигистаминные препараты в клинических рекомендациях РФ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ КРАПИВНИЦЕЙ

Москва - 2015

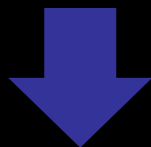
- Неседативные H1-гистаминоблокаторы 2 поколения рекомендованы в качестве базовой терапии первой линии при острой и при хронической крапивнице
- При необходимости длительного применения антигистаминных препаратов следует отдать предпочтение блокаторам H1-гистаминовых рецепторов второго поколения, которые не приводят к индукции печеночного метаболизма и их эффективность со временем не снижается

Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.

Уфа - 2016

Рекомендации по лечению крапивницы

Неседативный антигистаминный пр-т II поколения



Если симптомы сохраняются
через 2 недели

Увеличить дозу (до 4-х кратной)★



Если симптомы сохраняются
через 1-4 недели

Добавить омализумаб, циклоспорин А★
или антагонист лейкотриеновых рецепторов★

Изменения:

- ✓ Не включены H₂-АГ и дапсон
- ✓ Омализумаб и циклоспорин А отнесены к 3 и 4 линии
- ✓ Переименование анти-IgE в омализумаб и перемещение омализумаба на первое место в 3 линии терапии

При обострении – системные кортикостероиды (на 3-7 дней)

NEW!

НИКСАР® (биластин)

ОБРАТИМЫЙ БЛОКАТОР H₁-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Международное непатентованное название (МНН): **биластин**

Действующее вещество: биластин - **20,00 мг**

Фармакотерапевтическая группа: **противоаллергическое средство - H₁-гистаминовых рецепторов блокатор**

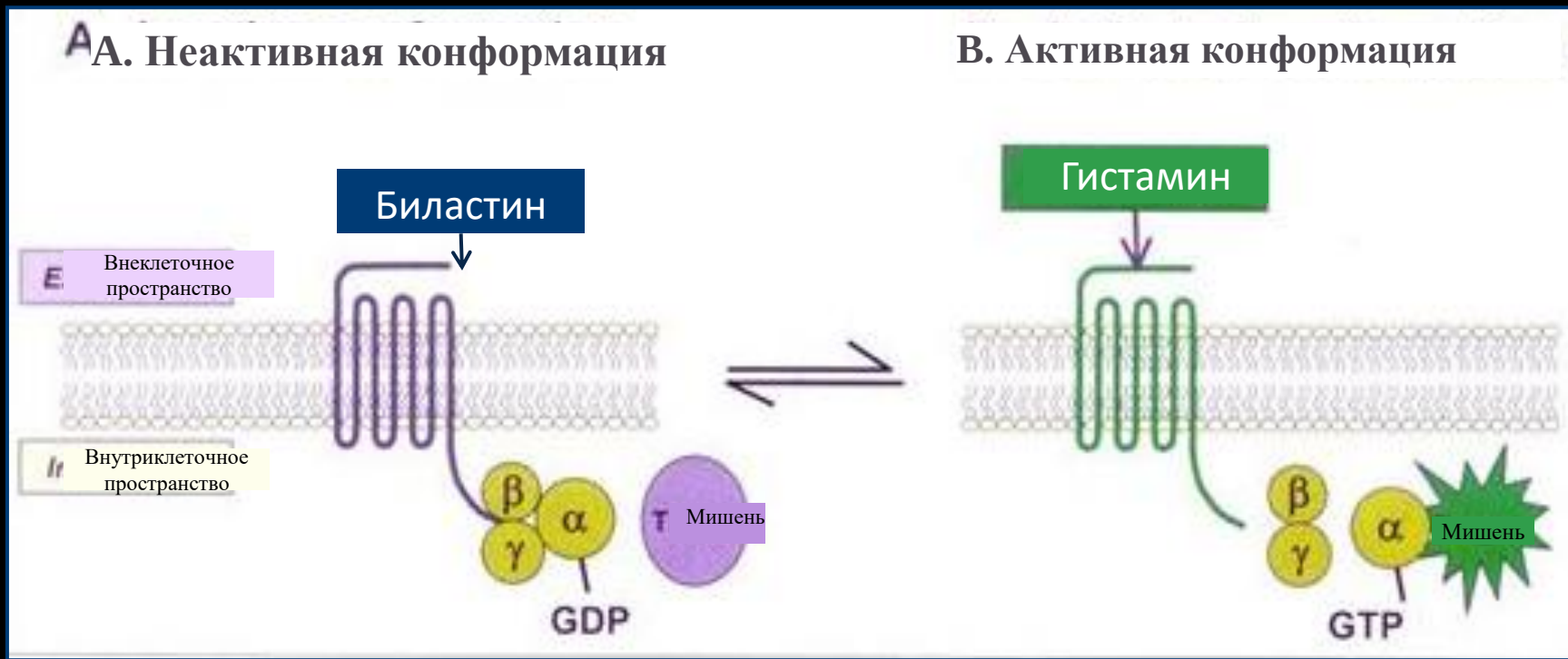


*Биластин. Краткая характеристика лекарственного средства
Краткая характеристика соединения биластин. Доступно онлайн по ссылке: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>*

Показано, что биластин проявляет антигистаминную активность с высокой специфичностью в отношении **H₁-рецепторов при низком сродстве (или его полном отсутствии)** к другим рецепторам. Кроме того, в доклинических моделях были отмечены **противовоспалительные свойства лекарственного средства**

НИКСАР® (биластин)

Механизм действия



ГТФ: гуанозин-5'-трифосфат; ГДФ: гуанозиндифосфат

Для H_1 -гистаминовых рецепторов характерно наличие равновесия между активными и неактивными конформациями. Молекула гистамина связывается с H_1 -рецептором и стабилизирует последний в его активном состоянии. **При связывании биластина происходит стабилизация H_1 -гистаминовых рецепторов в их неактивной форме (обратный агонизм)**

НИКСАР® (биластин)

Доклинические фармакологические исследования биластина

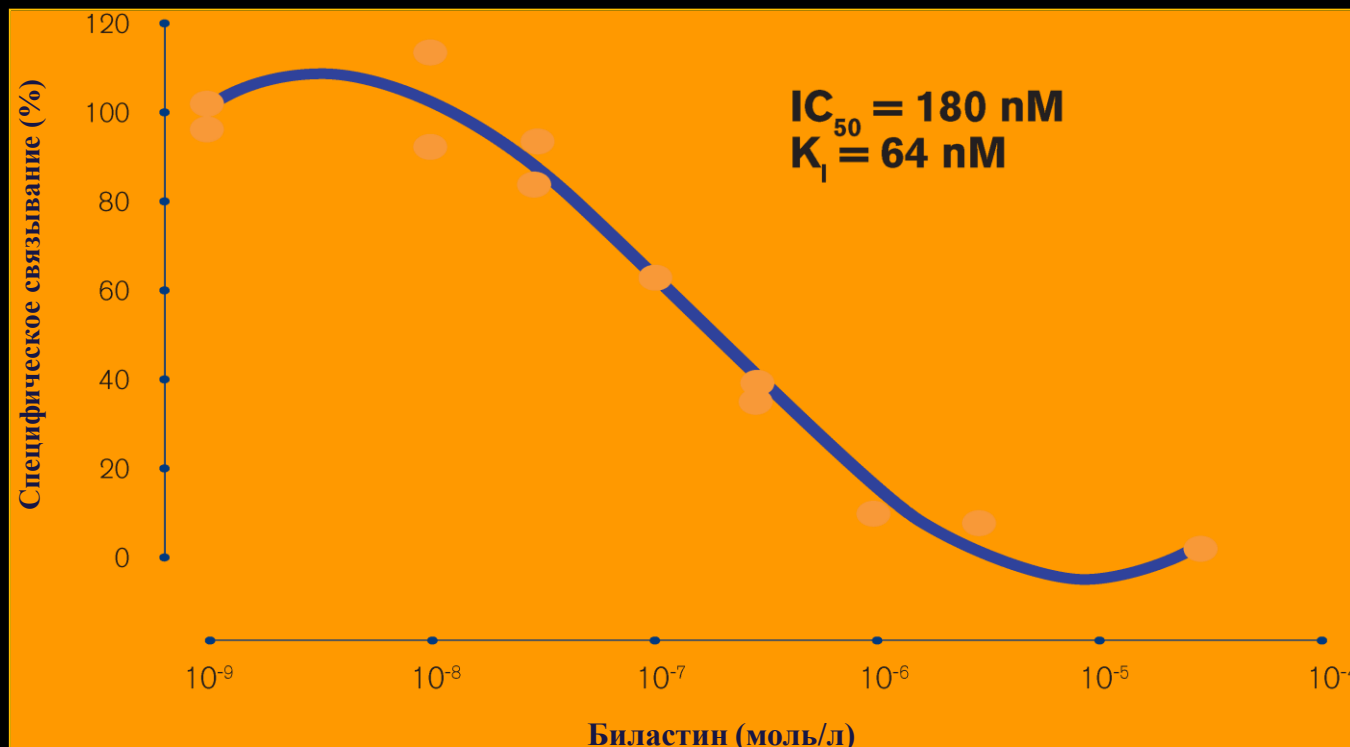
Доклинические исследования <i>in vitro</i> ⁽¹⁾	Доклинические исследования <i>in vivo</i> ⁽²⁾
Представление данных о лекарственном соединении биластин • Высокая селективность в отношении H₁-гистаминовых рецепторов • Антигистаминная активность • Отсутствие сродства к другим гистаминовым рецепторам или другим подтипам рецепторов • Наличие противовоспалительных свойств	Дополнение результатов, полученных в ходе исследований <i>in vitro</i>, и подтверждение того, что для биластина характерно: • Подавление высвобождения гистамина • Активность в отношении H₁-гистаминовых рецепторов • Антиаллергический эффект, позволяющий снизить выраженность аллергических реакций на различные раздражители/аллергены

Corcóstegui R. et al.; Drugs R D 2005; 6 (6): 371-384
Corcóstegui R. et al.; Drugs R D 2006; 7 (4): 219-231

НИКСАР® (биластин)

Доклинические исследования *in vitro*

Связывание с H₁-гистаминовыми рецепторами



Для биластина характерно дозозависимое и специфическое ингибирование связывания [³H]-пириламина (селективного лиганда H₁-гистаминовых рецепторов) с рекомбинантными H₁-рецепторами человека

IC₅₀: концентрация полумаксимального ингибирования; K_i: константа ингибирования
Corcóstegui R. et al.; *Drugs R D* 2005; 6 (6): 371-384

НИКСАР® (биластин)

Доклинические исследования *in vitro*

Связывание с H₁-гистаминовыми рецепторами в мозжечке морских свинок по сравнению со связыванием цетиризина и фексофенадина

Блокатор H ₁ -гистаминовых рецепторов	K _i (нМ)
Биластин	44
Цетиризин	143
Фексофенадин	246

K_i: константа ингибирования, характеризующая сродство лиганда к рецепторам.

Сродство биластина к H₁-гистаминовым рецепторам было соответственно в 5 и 3 раз выше, чем для фексофенадина и цетиризина (два антигистаминных средства второго поколения)

K_i: константа ингибирования
Corcóstegui R. et al.; Drugs R D 2005; 6 (6): 371-384

НИКСАР® (биластин)

Доклинические исследования *in vitro*

Антагонизм в отношении H₁-гистаминовых рецепторов

Для биластина характерно смешанное ингибирование H₁-гистаминовых рецепторов в подвздошной кишке морских свинок при различных концентрациях гистамина:

КОНКУРЕНТОЕ при концентрациях до 33 нМ

НЕКОНКУРЕНТНОЕ при концентрациях от 100 нМ



Активность биластина была приблизительно в
5,5 раза выше, чем у цетиризина как конкурентного ингибитора,
и в 10 раз выше, чем у цетиризина как неконкурентного ингибитора

НИКСАР® (биластин)

Доклинические исследования *in vitro*

Селективность в отношении H₁-гистаминовых рецепторов

относительно других гистаминовых рецепторов

- В модели *in vitro* было показано, что биластин не связывается с другими гистаминовыми рецепторами (H₂, H₃ и H₄)

относительно других типов рецепторов

- У биластина отсутствует сродство к 30 другим типам рецепторов, включая рецепторы к
 - ✓серотонину
 - ✓брадикинину
 - ✓лейкотриенам
 - ✓кальцию
 - ✓ацетилхолину
 - ✓норадреналину

НИКСАР® (биластин)

Доклинические исследования *in vitro*

Противовоспалительная активность

Биластин оказывает ингибирующее действие на высвобождение мастоцитами медиаторов воспаления и регуляторных молекул Th2-лимфоцитов



В мастоцитах и гранулоцитах человека
биластин подавляет высвобождение

гистамина

интерлейкина-4 (ИЛ-4)

фактора некроза опухоли α

Alvarez-Mon M., San Antonio E., Lucero M., Sanz E., Ledo F., De la Hera A. et al.; Allergy 2009; 64 (Suppl. 90): 555. XXVIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Warsaw (Poland) June 6-10, 2009. Abstract 1454

НИКСАР® (биластин)

Доклинические исследования *in vitro*

Антигистаминная активность

Антигистаминная активность биластина *in vivo*:

- сопоставима с таковой для цетиризина
- более выражена, чем у фексофенадина

- ✓ Биластин подавляет индуцированное гистамином увеличение проницаемости капилляров у крыс
- ✓ Биластин уменьшает выраженность синдрома капиллярной утечки в трахее морской свинки и коже спины у крыс
- ✓ Биластин уменьшает выраженность индуцированного гистамином бронхоспазма, а также снижает летальность, обусловленную гистамином и соединением 48/80 (полимером, активирующим высвобождение гистамина и повышающим проницаемость капилляров), у морских свинок

Corcóstegui R. et al.; Drugs R D 2006; 7 (4): 219-231

НИКСАР® (биластин)

Доклинические исследования *in vitro*

Антиаллергическая активность (1)

Биластин уменьшает

- ✓ проницаемость, опосредованную пассивной кожной анафилактической (ПКА) реакцией у крыс
- ✓ реакцию Шульца-Дейла в подвздошной кишке морских свинок
- ✓ IgG-зависимую активную кожную анафилактическую реакцию (АКА)
- ✓ IgE-зависимую АКА у мышей
- ✓ пассивную реакцию Артюса у мышей, индуцированную эритроцитами барана

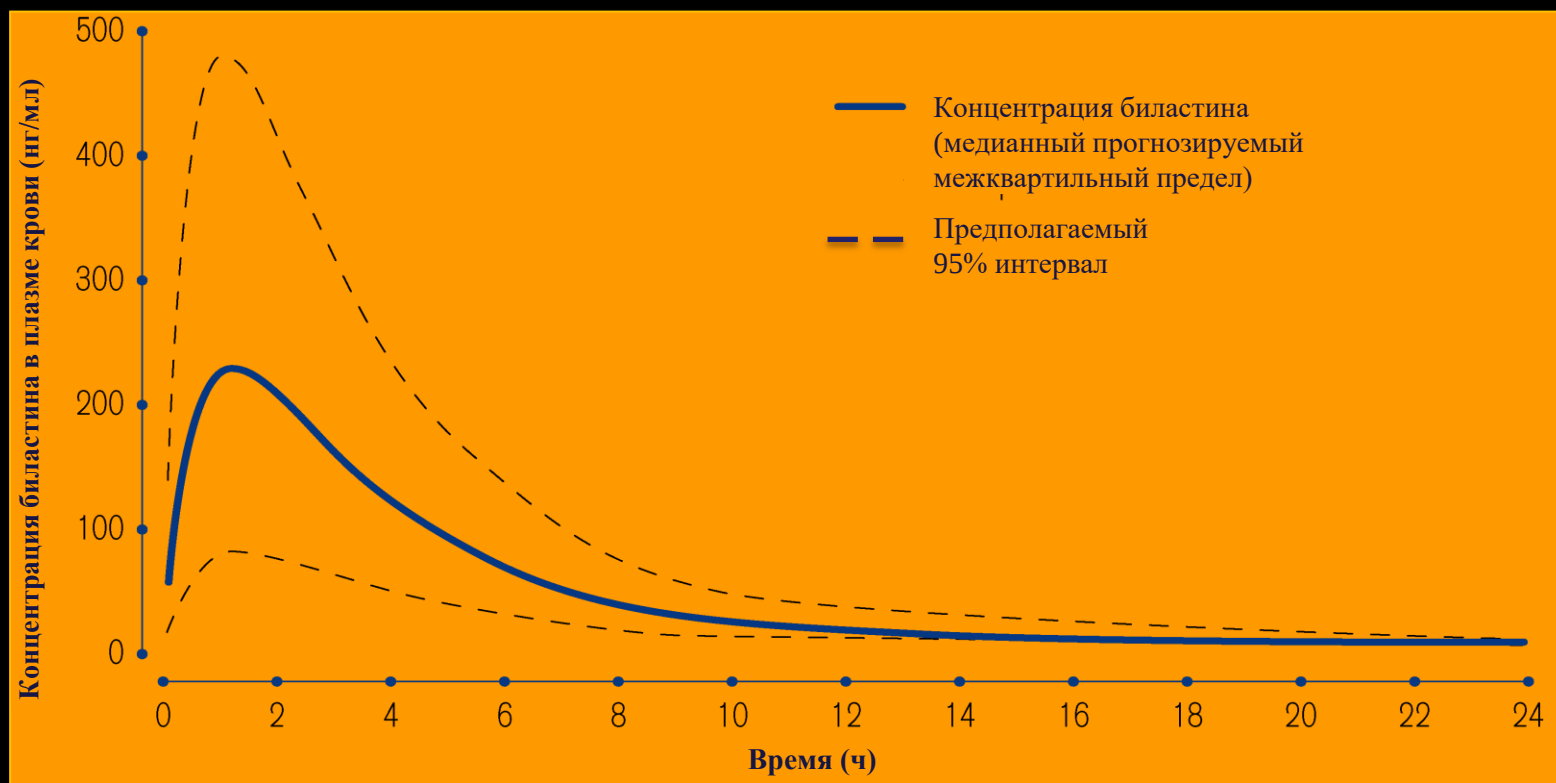
В целом, антиаллергическая активность биластина была сходной с таковой для цетиризина и более выраженной, чем у фексофенадина

*IgG и IgE: иммуноглобулины G и E
Corcóstegui R. et al.; Drugs R D 2006; 7 (4): 219-231*

НИКСАР® (биластин)

Фармакокинетика: всасывание

Предполагаемая и зарегистрированная зависимость концентрации в плазме крови от времени после **однократного перорального применения биластина в дозе 20 мг**



Jauregizar N. et al.; Clin Pharmacokinet 2009; 48 (8): 543-554

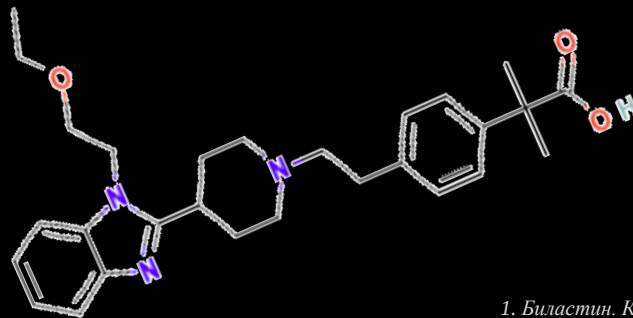
НИКСАР® (биластин)

Фармакокинетика: метаболизм

Биластин не метаболизируется у человека ⁽¹⁾



Не осуществляется метаболизм в **ПЕЧЕНИ** с участием
изоферментов системы CYP450
(без индукции или ингибирования данных изоферментов)



1. Биластин. Краткая характеристика лекарственного средства
2. Faes Farma, Обзор клинических данных, август 2010 г. Неопубликованные данные

НИКСАР® (биластин)

Основные фармакокинетические свойства^(1,2)

- ✓ **Быстрая абсорбция** после приема внутрь: $T_{\max}$ 1,3 ч
- ✓ Линейность фармакокинетических показателей в исследованиях определения диапазона доз (5-220 мг) **без признаков накопления**
- ✓ **Высокая степень связывания** с белками плазмы крови (84-90%)
- ✓ Практически **не подвергается метаболизму** у человека (ни в печени, ни в кишечнике)
- ✓ Практически не влияет на активность **изоферментов системы CYP450**
- ✓ **Выводится преимущественно с мочой**, средний $T_{1/2}$ – 14,5 ч
- ✓ Взаимодействует с белками-переносчиками, однако, не имеющее клинической значимости

$T_{\max}$: Время достижения максимальной концентрации

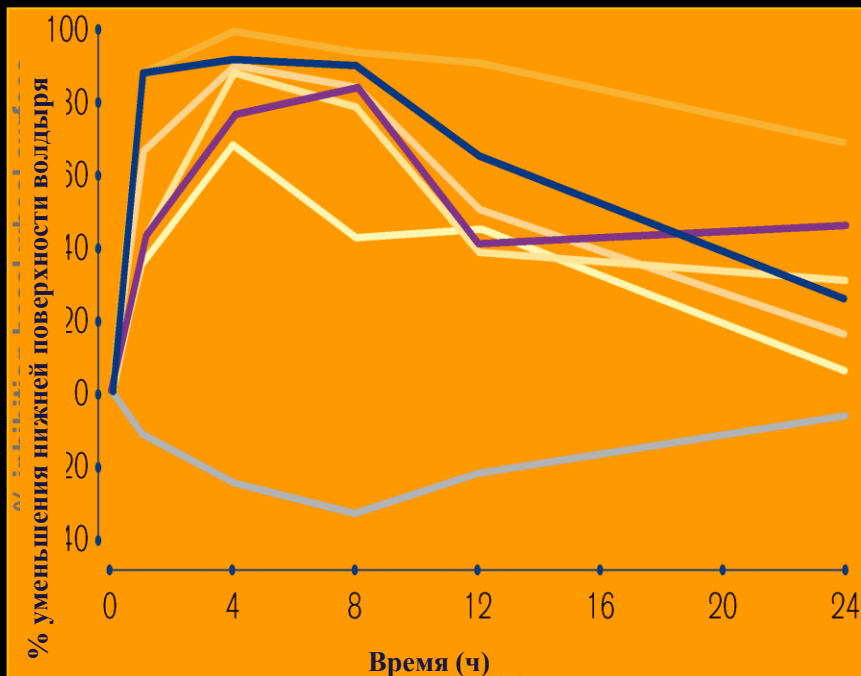
1. Биластин. Краткая характеристика лекарственного средства

2. Faes Farma, Обзор клинических данных, август 2010 г. Неопубликованные данные

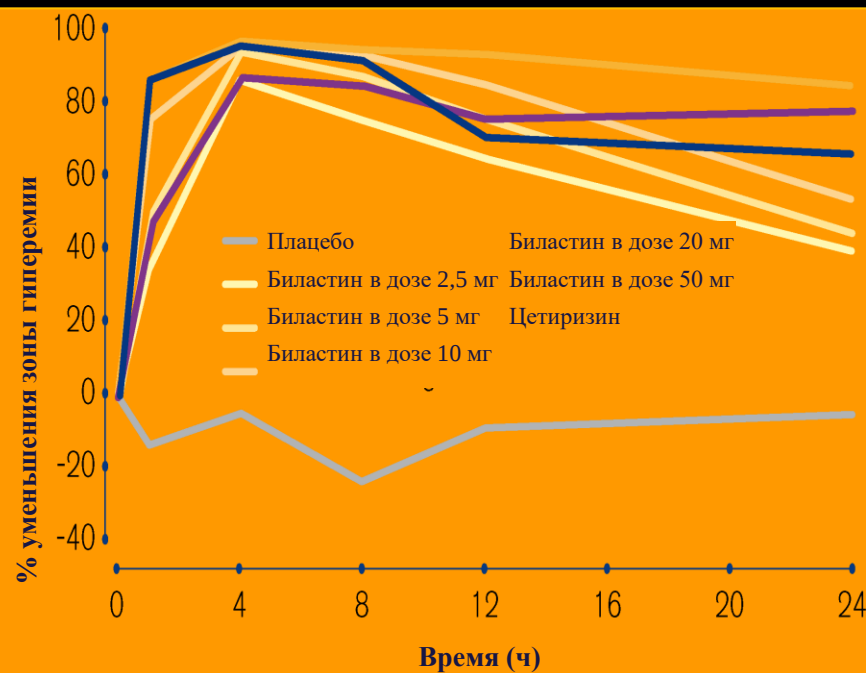
Фармакодинамика у здоровых добровольцев

Проба с гистамином: волдыри (А) и покраснение кожи (В)

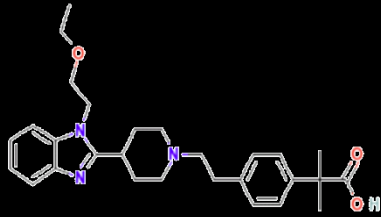
А



В



Биластин, применяемый в дозе 20 мг, характеризуется быстрым (в пределах 1 часа) началом действия со стойким последующим эффектом (24 часа) с исчезновением 90% волдырей и гиперемии, возникших под действием гистамина



НИКСАР® (биластин)

Фармакокинетика

- ✓ После приема внутрь никсар быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта
- ✓ Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (ТС_{max}) составляет 1,3 ч
- ✓ Биодоступность никсара при приеме внутрь составляет 61 %
- ✓ Одновременный прием пищи снижает биодоступность никсара на 30 %
- ✓ Кумуляции препарата не наблюдается
- ✓ Связь с белками плазмы крови – 84-90 %

Клиническая эффективность при крапивнице

НИКСАР® (биластин)

в сравнении с левоцетиризином у пациентов с ХИК

Цели

- Оценить эффективность и безопасность применения биластина в дозе 20 мг у пациентов с симптомами хронической идиопатической крапивницы, а также сравнить их с таковыми у левоцетиризина в дозе 5 мг

Методы

- ✓ Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо- и активно-контролируемое исследование в параллельных группах
- ✓ рандомизировано 525 пациентов ХИК в возрасте 18-70 лет
- ✓ 522 из них получали терапию:
 - Биластин 20 мг (n = 173)
 - Левоцетиризин 5 мг (n = 165)
 - Плацебо (n = 184)
- Продолжительность исследования: 28 дней

*ХИК: хроническая идиопатическая крапивница
Zuberbier T. et al.; Allergy 2010; 65 (4): 516-528*

Клиническая эффективность при крапивнице

НИКСАР® (биластин)

Первичная конечная точка

- Изменение ретроспективной ежедневной ООС пациентом в течение 28 дней по сравнению с исходными данными
- ООС: тяжесть зуда + количество волдырей + максимальный размер волдырей

Вторичные цели

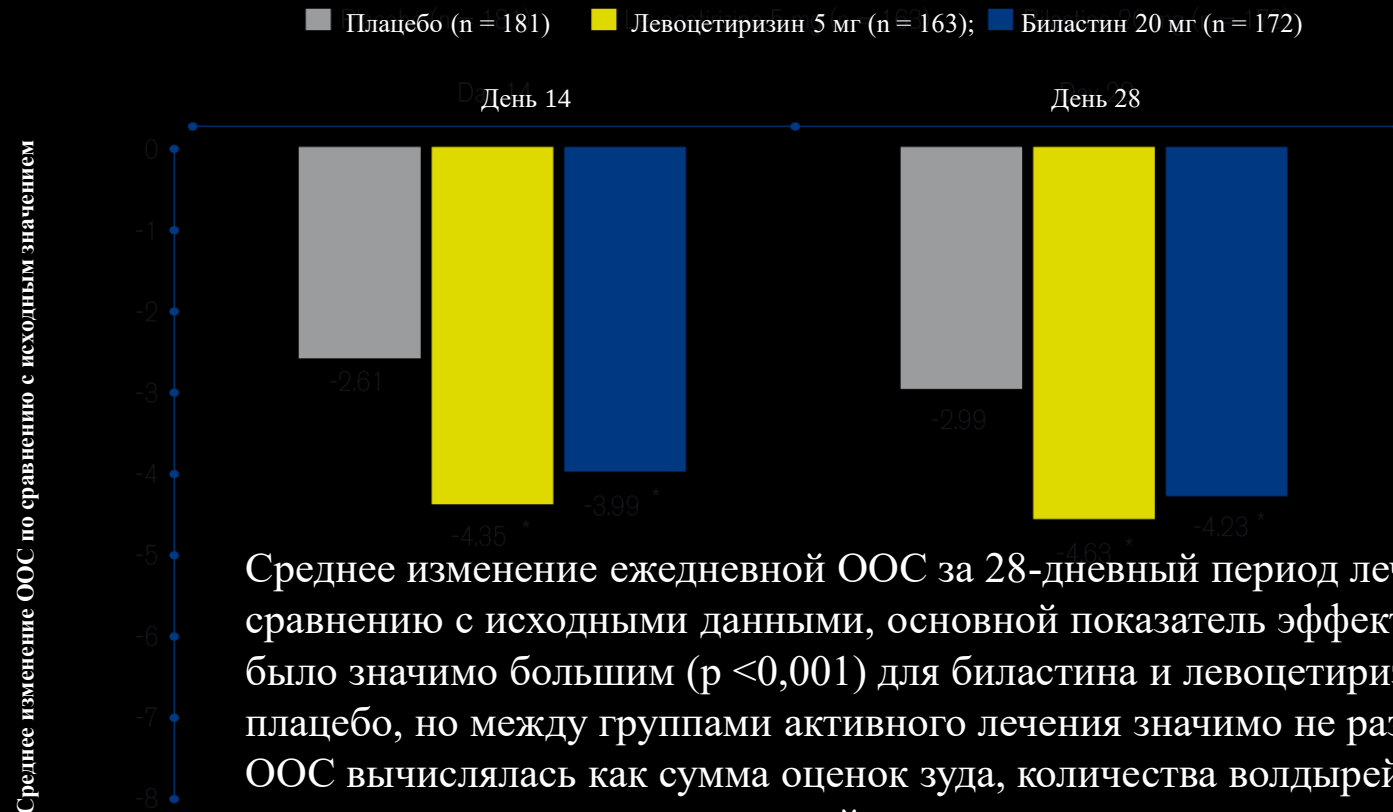
- ✓ Среднее изменение по сравнению с днем 0 показателей площади под кривой зависимости концентрации от времени для ООС ($AUC_{ООС}$) с точки зрения пациента и исследователя
- ✓ Изменение по сравнению с днем 0 средних сиюминутных показателей тяжести отдельных симптомов и общего состояния с точки зрения пациента и исследователя
- ✓ Изменение по сравнению с днем 0 показателей DLQI с точки зрения пациента
- ✓ Показатели ВАШ по оценке пациента
- ✓ Показатели влияния крапивницы на сон с точки зрения пациента
- ✓ CGI исследователя о лечении

Клиническая эффективность при крапивнице

Результаты по первичным конечным точкам

НИКСАР® (биластин)

Снижение ООС в течение 28 дней периода лечения



Среднее изменение ежедневной ООС за 28-дневный период лечения по сравнению с исходными данными, основной показатель эффективности, было значимо большим ($p < 0,001$) для биластина и левоцетиризина, чем для плацебо, но между группами активного лечения значимо не различалось. ООС вычислялась как сумма оценок зуда, количества волдырей и максимального размера волдырей, отмеченных в дневнике пациента каждый день

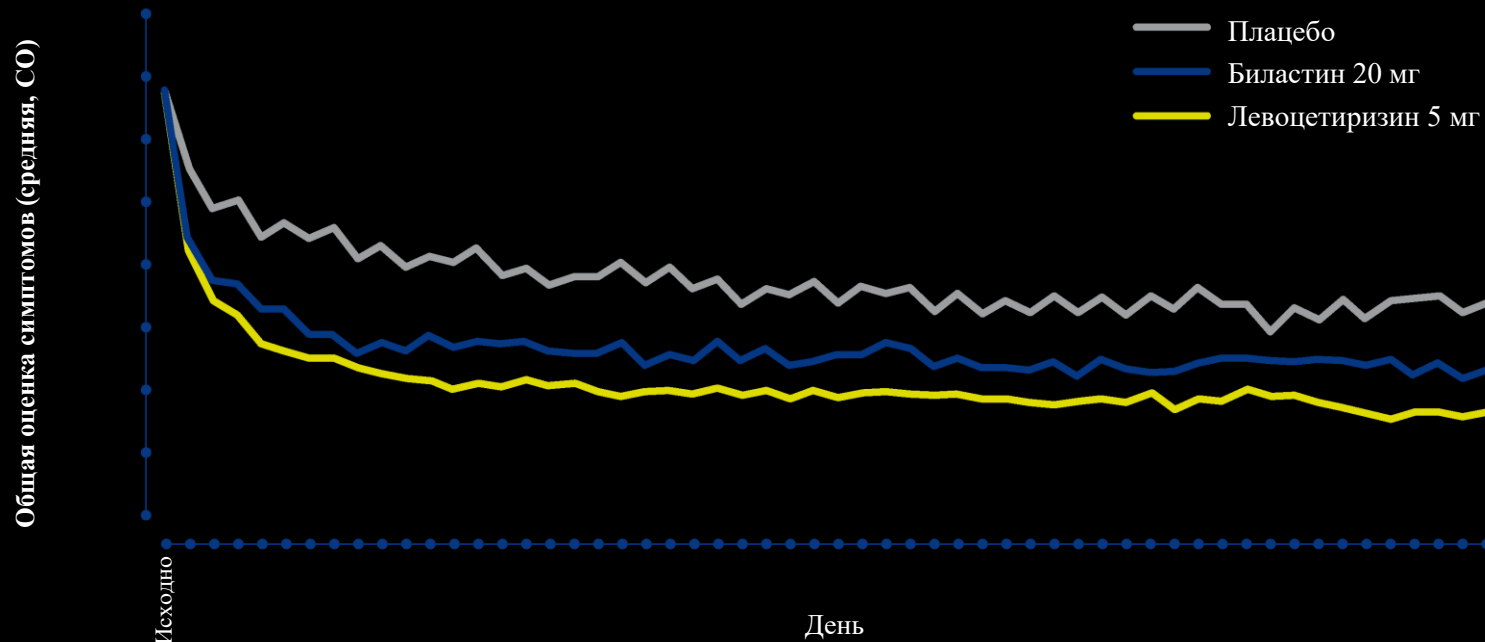
•* $p < 0,001$ vs. плацебо

ООС: общая оценка симптомов
Адаптировано из таблицы 2 публикации Zuberbier T. et al.; Allergy 2010; 65 (4): 516-528

Клиническая эффективность при крапивнице

НИКСАР® (биластин)

Влияние терапии на среднюю общую оценку симптомов, регистрируемую как ретроспективные 12-часовые оценки вечером (в) и утром (у)



Биластин в дозе 20 мг один раз в сутки в течение 4 недель эффективно уменьшал симптомы ХИК в значительно большей степени, чем плацебо

$p < 0,001$ биластин и левоцетиризин в сравнении с плацебо*

ХИК: хроническая идиопатическая крапивница
Zuberbier T. et al.; Allergy 2010; 65 (4): 516-528

* р из финального отчета по исследованию BILA2006/UCI

Клиническая эффективность при крапивнице вторичные конечные точки

НИКСАР® (биластин)

Влияние лечения на оценку отдельных симптомов на 28 день



Анализ ретроспективных ежедневных оценок пациентами тяжести зуда, количества волдырей и максимального размера волдырей в конце лечения показал, что среднее изменение каждого из этих параметров по сравнению с исходными данными также было значительно больше ($p < 0,001$) в группах, получавших биластин и левоцетиризин, чем в группе плацебо.

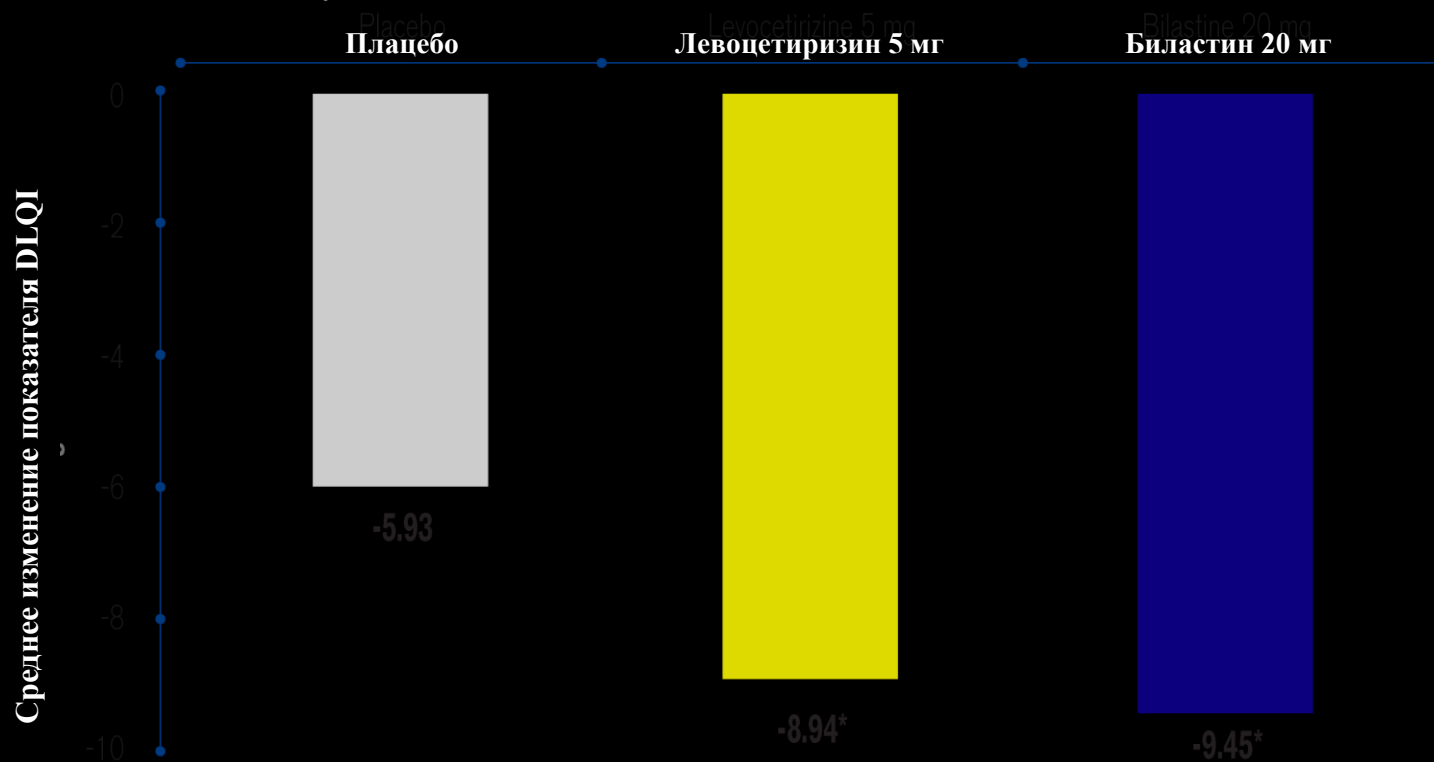
Выраженность зуда, количество волдырей и максимальный размер волдырей оценивались ежедневно утром и вечером за последний 12-ч период (ретроспективно) и во время визита в клинику (сиюминутно) по 4-балльной шкале от 0 до 3

Клиническая эффективность при крапивнице

вторичные конечные точки

НИКСАР® (биластин)

Улучшение качества жизни по данным DLQI



Прием биластина был связан со значительным улучшением качества жизни (КЖ), что подтверждалось значимым уменьшением среднего значения DLQI (индекса качества жизни при дерматологических заболеваниях). Этот эффект был также очевиден для всех пунктов шкалы DLQI, включая симптомы и ощущения, ежедневную активность, досуг, личные взаимоотношения и лечение. Пациенты заполняли DLQI при рандомизации (визит 0) и по окончании лечения (день 28). DLQI оценивался по сумме оценок, поставленных для каждого из вопросов, максимальное количество баллов было равно 30. При этом более высокая оценка свидетельствует о более выраженном нарушении КЖ пациента

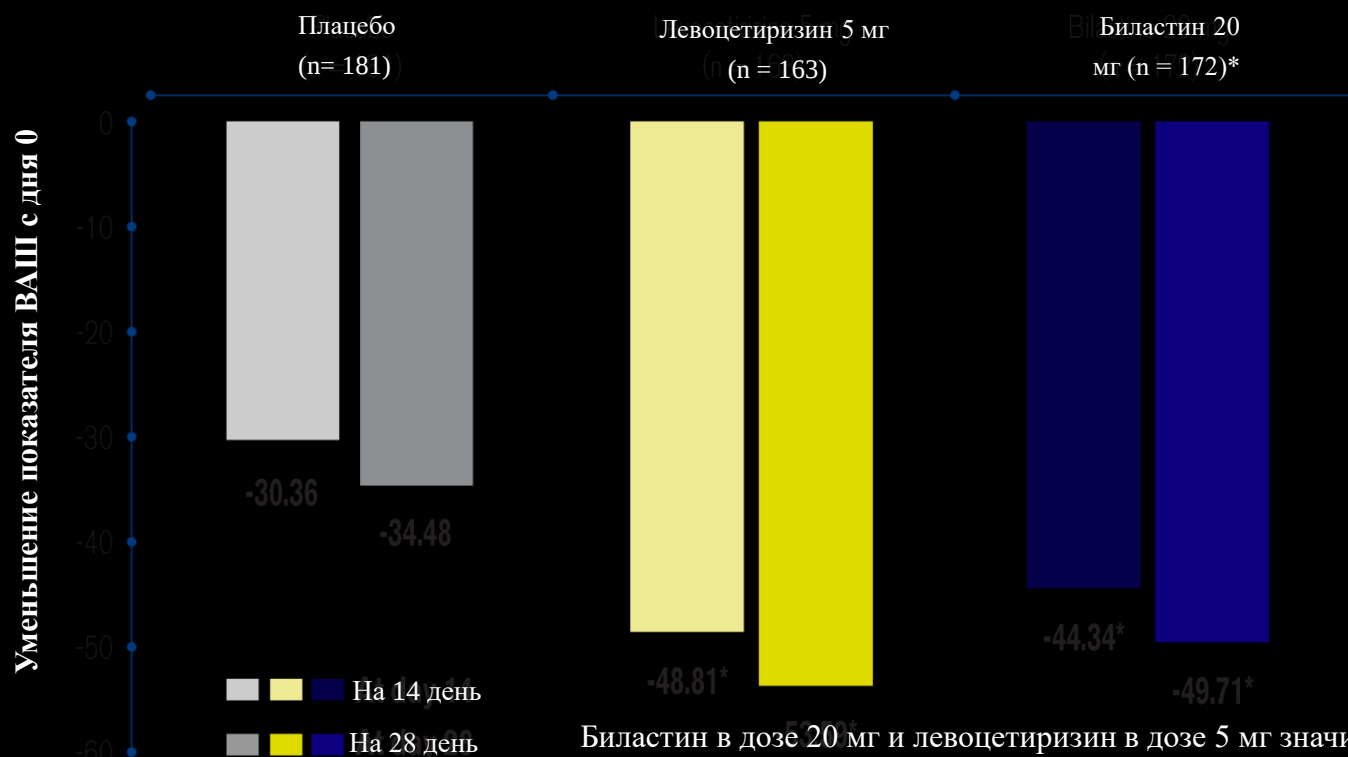
* $p < 0,001$ vs. плацебо

DLQI: Индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях
Адаптировано из Zuberbier T. et al.; Allergy 2010; 65 (4): 516-528

Клиническая эффективность при крапивнице вторичные конечные точки

НИКСАР® (биластин)

Уменьшение дискомфорта, связанного с ХИК



* $p < 0,001$ vs. плацебо

Биластин в дозе 20 мг и левосетиризин в дозе 5 мг значимо ($p < 0,001$) уменьшали дискомфорт, связанный с хронической крапивницей, по сравнению с плацебо, как в день 14, так и в день 28. Дискомфорт, связанный с крапивницей, оценивался по 0-100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм означало «дискомфорта нет», а 100 мм значило «чрезвычайный дискомфорт». Значимой разницы между группами активного лечения не было

Клиническая эффективность при крапивнице

НИКСАР® (биластин)

- ✓ Биластин в дозе 20 мг более эффективен, чем плацебо, в уменьшении симптомов хронической идиопатической крапивницы, что подтверждается значимо большим уменьшением по сравнению с исходными данными оценок по специфическим для заболевания шкалам (ООС)
- ✓ Биластин также был значимо более эффективен, чем плацебо, в улучшении качества жизни и уменьшении общего дискомфорта, связанного с хронической крапивницей
- ✓ Сравнение с левоцетиризином в дозе 5 мг показало равную эффективность обоих препаратов

*ООС: общая оценка симптомов
Zuberbier T. et al.; Allergy 2010; 65 (4): 516-528*

Безопасность

НИКСАР® (биластин)

• Биластин vs. цетиризин



[†] $p \leq 0,01$ цетиризин vs. плацебо; $^*p \leq 0,01$ биластин vs. цетиризин; $^{**}p < 0,05$ биластин vs. плацебо

НЯ: нежелательные явления
Адаптировано из таблицы 5 публикации Kuna P. et al.; Clin Exp Allergy 2009; 39 (9): 1338-1347

Безопасность

НИКСАР® (биластин)

Биластин vs. цетиризин

- Биластин в дозе 20 мг был также безопасен и хорошо переносим, как и плацебо, и **значимо лучше переносился**, чем цетиризин в дозе 10 мг, при лечении пациентов с САР, о чем свидетельствовала **значимо меньшая частота развития всех НЯ**, сонливости, утомляемости и НЯ, связанных с препаратом
- Это свидетельствует о том, что **биластин, возможно, имеет лучший профиль безопасности**, а потому, возможно, лучший терапевтический индекс, чем цетиризин

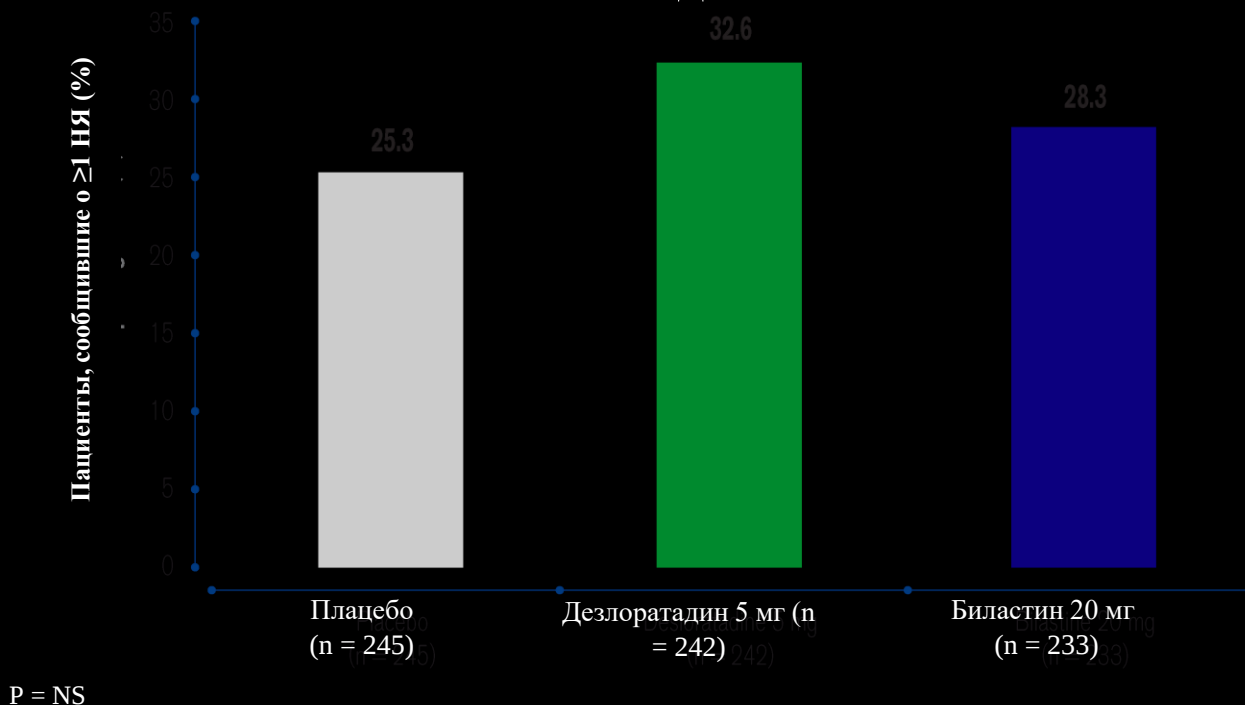
*САР: сезонный аллергический ринит; НЯ: нежелательные явления
Kuna P. et al.; Clin Exp Allergy 2009; 39 (9): 1338-1347*

Безопасность

НИКСАР® (биластин)

Биластин vs. дезлоратадин

Процент пациентов, сообщивших о ≥ 1 нежелательном явлении
в течение 2 недель лечения



**Обнаружено, что биластин в дозе 20 мг также хорошо переносился,
как и дезлоратадин в дозе 5 мг и плацебо**

НЯ: нежелательное явление

Адаптировано из таблицы 4 публикации Bachert C. et al.; Allergy 2009; 64 (1): 158-165

Безопасность

НИКСАР® (биластин)

Биластин vs. дезлоратадин

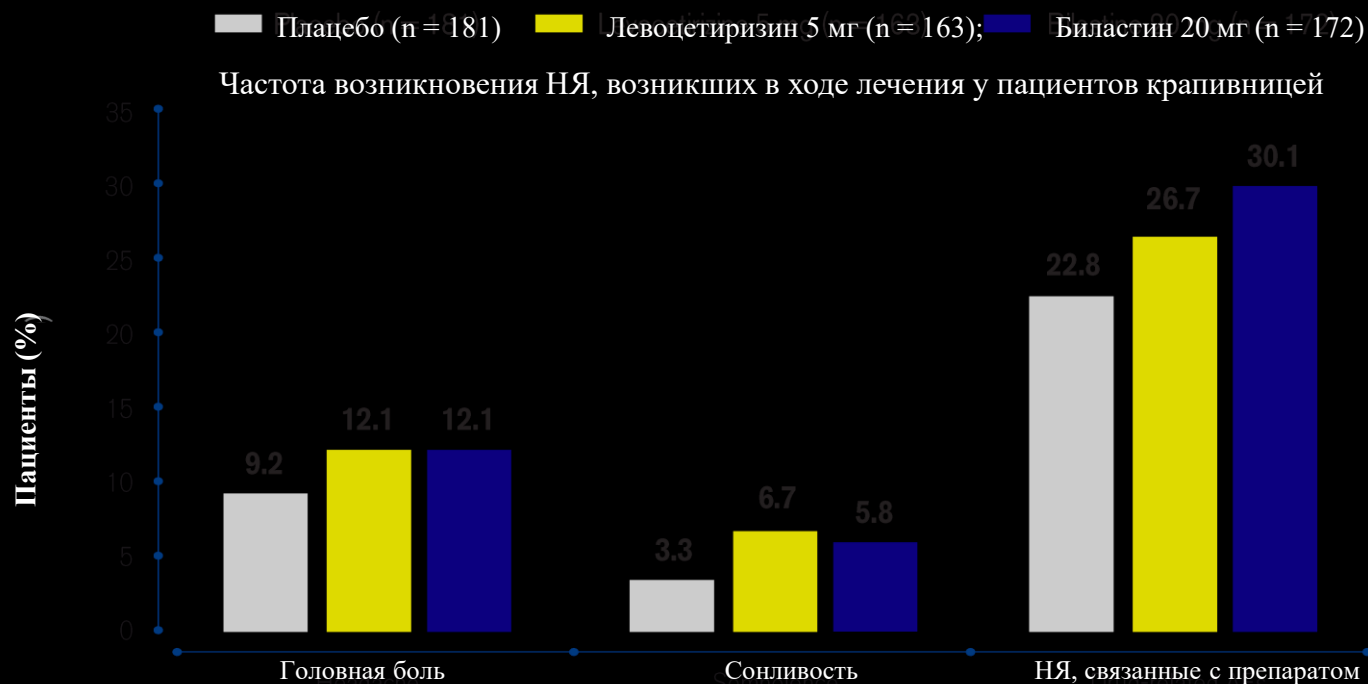
- ✓ Обнаружено, что биластин также хорошо переносился, как и плацебо
- ✓ Профиль безопасности биластина 20 мг был сравним с таковым у дезлоратадина 5 мг

Bachert C. et al.; Allergy 2009; 64 (1): 158-165

Безопасность

НИКСАР® (биластин) Биластин vs. левоцетиризин

Частота возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, была сравнима при приеме биластина, левоцетиризина и плацебо, при этом головная боль (12,1%, 12,1% и 9,2%, соответственно) и сонливость (5,8%, 6,7% и 3,3%, соответственно) возникали чаще всего. **В ходе исследования не было получено сообщений о развитии серьезных нежелательных явлений**



НЯ: нежелательные явления

Адаптировано из Zuberbier T. et al.; Allergy 2010; 65 (4): 516-528

Безопасность

НИКСАР® (биластин)

Биластин vs. левоцетиризин

- Терапия биластином в дозе 20 мг - **безопасный метод лечения** пациентов с симптомами крапивницы, при этом профиль безопасности в целом сравним с плацебо
- Сравнение с левоцетиризином показало, что оба препарата **в равной степени безопасны и хорошо переносятся**

Zuberbier T. et al.; Allergy 2010; 65 (4): 516-528

Безопасность: влияние на центральную нервную систему

НИКСАР® (биластин)

Биластин и психомоторная работоспособность (1-3)

ПУНКТЫ	ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	РЕЗУЛЬТАТЫ
1. Биластин vs. антигистаминные средства первого поколения (1)	Сравнивались • Биластин (20, 40 и 80 мг) • Гидроксизин 25 мг • Плацебо	Отсутствие разницы во влиянии на психомоторную работоспособность биластина (20 и 40 мг) и плацебо. Гидроксизин и биластин в дозе 80 мг показали самое выраженное нарушение психомоторной работоспособности
2. Одновременное назначение биластина и средств, угнетающих ЦНС(2)	Сравнивались • Биластин 20 мг • Лоразепам 3 мг	Психомоторная работоспособность после повторных доз лоразепама и биластина была схожа с таковой после приема только лоразепама
3. Биластин и алкоголь vs. цетиризин и гидроксизин(3)	Сравнивались • Биластин (20 и 80 мг) плюс алкоголь • Цетиризин 10 мг плюс алкоголь • Гидроксизин плюс алкоголь	Биластин в дозе 20 мг не влиял на психомоторную работоспособность при приеме с алкоголем. Цетиризин в дозе 10 мг и гидроксизин в дозе 25 мг значительно увеличивали влияние алкоголя на психомоторную работоспособность

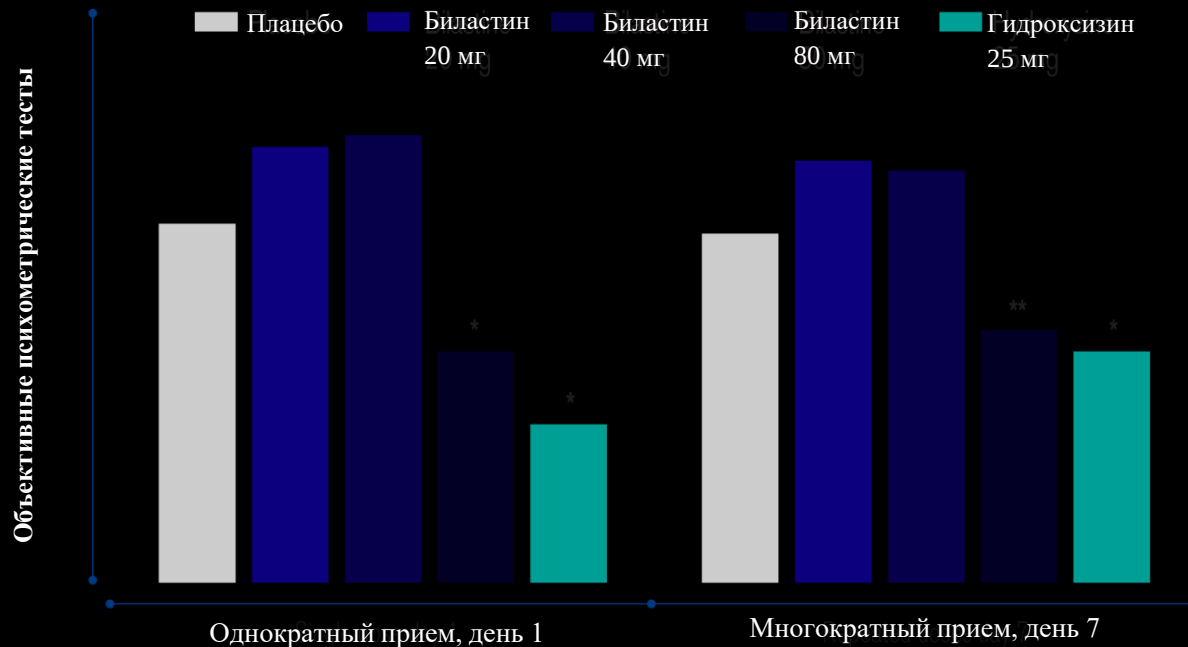
ЦНС: центральная нервная система

Garci'a-Gea C. et al.; J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 675-685;
Faes Farma, неопубликованные данные. Доступно по адресу: <http://www.faes.es>
Garci'a-Gea C. et al.; Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 99 (Suppl. 1): 30. 20й Конгресс Испанского общества по клинической фармакологии. Тенерифе (Испания),
29 октября - 2 ноября 2006г. Реферат EC13

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

Безопасность: влияние на центральную нервную систему

НИКСАР® (биластин) Биластин vs. гидроксизин (1)



**Биластин в дозе 20 мг и 40 мг был сравним с плацебо
с точки зрения нарушения психомоторной работоспособности**

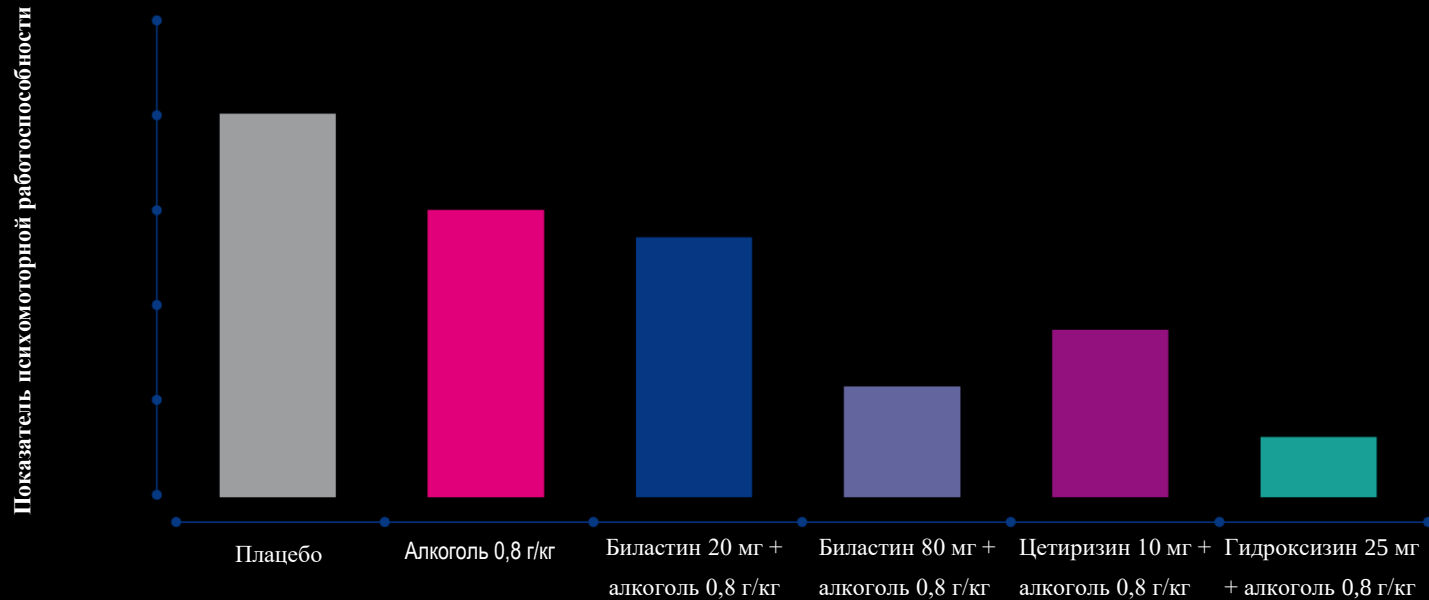
* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Чем меньше оценка психометрических показателей, тем выраженнее нарушение

1. Garcí'a-Gea C. et al.; J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 675-685
2. Faes Farma, неопубликованные данные. Исследование CIM/02/100/01

Безопасность: влияние на центральную нервную систему **НИКСАР® (биластин)**

**Одновременный прием биластина и алкоголя
vs. цетиризин и гидроксизин⁽¹⁾**



**Не было взаимодействия алкоголя с целевой дозой биластина
(нарушение психоomotorной работоспособности эквивалентно таковому
при приеме алкоголя с плацебо)**

*Garci'a-Gea C. et al.; Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 99 (Suppl. 1): 30. 20й Конгресс Испанского общества по клинической фармакологии. Тенерифе (Испания), 29 октября - 2 ноября 2006г. Реферат EC13
Faes Farma, неопубликованные данные. Исследование CIM/04/100/07*

Современные возможности повышения эффективности терапии крапивницы

Безопасность: влияние на центральную нервную систему

НИКСАР® (биластин)

Биластин и способность к управлению транспортным средством

Цель

➤ Оценить влияние однократного и повторного приема биластина в дозах 20 мг и 40 мг на способность к управлению транспортным средством в сравнении с гидроксизин в дозе 50 мг и плацебо

Дизайн и методы исследования

✓ Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование I фазы в четырех группах, с плацебо-контролем, позитивным контролем (гидроксизин в дозе 50 мг) и биластином в дозе 20 мг и 40 мг

✓ 22 здоровых добровольца получали

➤ Биластин 20 и 40 мг

➤ Гидроксизин 50 мг

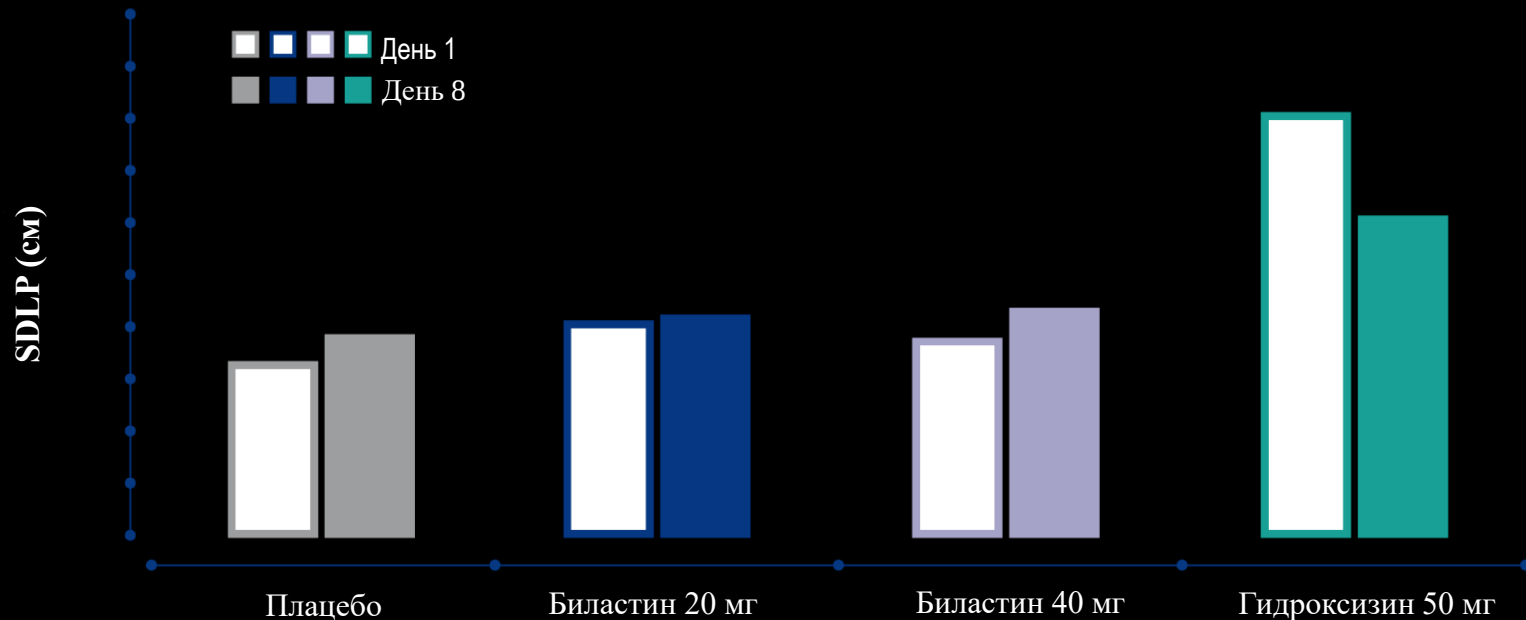
➤ Плацебо

Продолжительность терапии

➤ Прием один раз в день в течение 8 последовательных дней

Безопасность: влияние на центральную нервную систему **НИКСАР® (биластин)**

Биластин и способность к управлению транспортным средством



Однократный и повторный (8 дней) прием биластина в дозах 20 и 40 мг не влиял на основной показатель управления транспортным средством (SDLP), в то время как гидрохизин значительно повышал SDLP

* $p < 0,01$ vs. плацебо; ** $p < 0,001$ vs. плацебо

SDLP: стандартное отклонение латерального положения
Conen S. et al.; Journal of Psychopharmacology 2010; Epub ahead of print

НИКСАР® (биластин)

- ✓ Показан для симптоматической терапии сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита, **крапивницы**
- ✓ Рекомендуемая доза никсара – **20 мг один раз в сутки**
- ✓ Для достижения оптимальной эффективности никсар **следует принимать натощак**
- ✓ Быстрое наступление **эффекта (около 1 часа)**
- ✓ Большая продолжительность **действия (не менее 24 часов)**
- ✓ **Высокая специфичность** по отношению к H₁-рецепторам и слабое влияние, или его отсутствие, на другие типы рецепторов
- ✓ Высокая эффективность в купировании симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы

1. Биластин. Краткая характеристика препарата

2. Faes Farma, Clinical Overview, August 2010. Неопубликованные данные

НИКСАР® (биластин)

- ✓ **Схожее с плацебо влияние на сонливость**
- ✓ **Не требуется коррекции дозы** при любой степени нарушения функции почек и печени у пожилых пациентов
- ✓ **Отсутствие клинически значимого лекарственного взаимодействия** (почти 95% дозы не метаболизируется)
- ✓ **Не нарушает психомоторную работоспособность** при одновременном приеме с алкоголем и другими средствами, угнетающими ЦНС, напр., лоразепамом
- ✓ **Не влияет на способность к управлению транспортным средством**
- ✓ **Противовоспалительные свойства в условиях *in vitro***

ЦНС: центральная нервная система

1. Биластин. Краткая характеристика препарата

2. Faes Farma, Clinical Overview, August 2010. Неопубликованные данные

КРАПИВНИЦА

Таким образом, применение современных высокоэффективных средств позволяет успешно проводить патогенетически обоснованную терапию больных крапивницей. Правильный выбор методов терапии, зависящий от индивидуальных особенностей пациента повышает эффективность лечения, позволяет добиться наилучших результатов и приводит к стойкой клинической ремиссии

A dense, close-up background of dark red roses. The petals are tightly packed and layered, creating a rich, textured appearance. The lighting is soft, highlighting the edges of the petals and giving them a slight sheen. The overall color is a deep, velvety red with some darker shadows and lighter highlights on the petals.

**Благодарю за
внимание!**