

## ОПЫТ РАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ ХОЛОДОВОЙ КРАПИВНИЦЫ

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

Центр аллергии Шарите (Allergie-Centrum-Charité),  
Берлинский медицинский университет Шарите  
(Charité Universitätsmedizin Berlin), Берлин, Германия  
E-mail: Anatolij.Ponomarev@takeda.com

**Обоснование.** Приобретенная холодовая крапивница – патологическое состояние кожи, при котором под действием холода образуются волдыри, появляется зуд, иногда развиваются системные осложнения. Холодовая крапивница значительно ухудшает качество жизни пациента. В качестве терапии 1-й линии рекомендованы антигистаминные препараты II поколения, но до сих пор только некоторые из них изучены при этом заболевании.

**Цель.** Оценить безопасность и эффективность эбастина для профилактики симптомов приобретенной холодовой крапивницы.

**Методы.** В двойном слепом перекрестном клиническом исследовании по применению эбастина в дозе 20 мг участвовали 22 пациента с приобретенной холодовой крапивницей. С помощью набора психометрических тестов когнитивной деятельности и настроения проводилась тщательная оценка безопасности эбастина. После провокации холодом врач оценивал волдыри и зуд, а обследуемый определял интенсивность кожного зуда и жжения.

**Результаты.** Отсутствовало отрицательное влияние эбастина на какие-либо параметры когнитивной деятельности или настроения, значительно уменьшалось количество пациентов, у которых наблюдались волдыри, кожный зуд и жжение после провокации.

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

**Ключевые слова:** приобретенная холодовая крапивница, эбастин, гистамин, тучные клетки.

Крапивница – распространенное патологическое состояние кожи с большим количеством подтипов. Оно характеризуется быстрым возникновением волдырей, иногда – ангионевротического отека [1–3]. Волдыри сопровождаются ощущением зуда и жжения, тогда как ангионевротический отек во многих случаях связан скорее с болезненностью, чем с зудом. Большинство подтипов крапивницы существенно ухудшают качество жизни пациента и требуют эффективного лечения [2, 4, 5]. Физическая крапивница является хроническим патологическим состоянием, возникающим под действием соответствующих одноименных физических факторов [1, 2]. Ее патогенез во многом неясен, но известно, что при дегрануляции тучных клеток выделяются гистамин и другие медиаторы, вызывающие реакцию wheal-and-flare (образование волдырей и гиперемия) [2, 6, 7].

Приобретенная холодовая крапивница определяется как реакция по типу крапивницы после воздействия холода. Проявления, как правило, возникают только на участках кожи, которые подверглись холодовому воздействию, но могут быть и генерализованными. У пациентов с приобретенной холодовой крапивницей существует риск развития системных симптомов и даже угрожающих жизни осложнений [6–8]. Диагноз устанавливают на основе анамнеза и по результатам холодовых провокационных проб [6, 7, 9, 10]. У большинства пациентов приобретенная холодовая аллергия является идиопатической, но в редких случаях может быть результатом инфекций, новообразований или аутоиммунных заболеваний, которые требуют непосредственного лечения [2]. Приобретенная холодовая аллергия в основном возникает у молодых людей, причем в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин [6, 7, 11]. При отсутствии лечения она длится в среднем 4–5 лет [11]. Как и для всех видов физической крапивницы, основное условие в лечении патологического состояния – избегать контакта с провоцирующим фактором [5].

В современных руководствах антигистаминные препараты II поколения рекомендованы как терапия 1-й линии для лечения крапивницы [5]. Эти препараты широко применялись при хронической крапивнице, при которой доказаны их безопасность и эффективность [5]. В дальнейшем было проведено только 4 исследования антигистаминных препаратов II поколения при приобретенной холодовой крапивнице [5].

Не отвечающие на лечение пациенты являются редким исключением; кроме того, согласно устойчивому мнению многих экспертов, пациенты по-разному отвечают на те или иные антигистаминные препараты [5]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования с целью выяснения эффективности различных антигистаминных препаратов.

В настоящем клиническом исследовании изучено воздействие препарата Эбастин при приобретенной холодовой аллергии. Эбастин является селективным антигистаминным препаратом II поколения длительного действия, без седативного эффекта. Сообщалось о его безопасности и эффективности при лечении аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы [12]. Ниже представлены полученные нами данные о безопасности и эффективности эбастина при приобретенной холодовой крапивнице.

### ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

Двойное слепое перекрестное плацебоконтролируемое клиническое исследование было одобрено Этическим комитетом Шарите и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, соответствующими законами и другими руководствами. Согласно протоколу, обследуемые были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала эбастин в дозе 20 мг за 10±2 ч до 1-го визита и плацебо – за 10±2 ч до 2-го визита; 2-я группа получала препарат и плацебо в обратном порядке. Между визитами был «отмывочный» период, который составлял как минимум 7 дней. Выполнение пациентами рекомендаций по лечению строго контролировали. При каждом визите проводили искусственную провокацию симптомов приобретенной холодовой крапивницы с помощью холодного компресса (4°C), который прикладывали на 5 мин на 2 участка предплечья площадью 10×20 см. При необходимости после каждого визита применяли заведомо эффективные антигистаминные препараты.

эбастин  
**КЕСТИН®**  
БЫСТРОЕ РАСТВОРЕНИЕ



## РАСТВОРИ АЛЛЕРГИЮ.

Эффективнее, чем привычные средства (лоратадин/цетиризин) от всех видов аллергии!<sup>1-3</sup>

Самый длительный эффект – до 48 часов!<sup>4</sup>

Экономичное применение:

- Всего одна упаковка Кестин® 20 мг – две недели защиты от аллергии!<sup>5</sup>
- После 5 дней применения антигистаминная активность сохраняется на 2 дня!<sup>5,6</sup>

Кестин. Быстрое растворение. Самая высокая скорость начала действия! Препарат начинает оказывать антигистаминный эффект в 18 раз быстрее, чем обычные таблетки!<sup>7</sup>



**Ссылки:** 1) Gaperi J, Antonijau R, Barbano M, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine challenge challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 259-64. 2) Rubin RH, Lim JC, Georges SC. Comparison of once daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 1101-7. 3) Gehanno P, Bertrand-Oury C, Zolotor P, et al. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 76: 507-12. 4) Данные Государственного реестра лекарственных средств. 5) Инструкция по применению препарата. 6) Чепуха И. I, Preston RA, Swan SK. Pharmacokinetics and safety of ebastine in healthy subjects and patients with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 525-34. 7) COMCON RTD November 2011. 8) Matilla MJ, Kulonen T, Peltan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 43: 179-84.

**Сводная инструкция по применению препарата Кестин.**  
Препарат зарегистрирован МЗ РФ. П/№ ПС-001046-2005. Лекарство выдает: эбастин. Показания к применению: аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный быльем, пыльцой, злаковыми, злаковыми, злаковыми и др. аллергенами); крапивница (вызванная быльем, пыльцой, злаковыми, злаковыми, злаковыми, злаковыми, злаковыми, злаковыми аллергиями, воздействием солнца, холода и др.). Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации, возраст до 12 лет. С осторожностью: при почечной и/или печеночной недостаточности. У пациентов с увеличенным QT-интервалом, гипотонией. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки. Побочные действия: головная боль, сухость во рту. В редких случаях – диспепсия, тошнота, бессонница, сонливость, абдоминальная боль, астено-вегетативный синдром, сыпь, диарея. Больше информации по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению ООО «Нисмед Дистрибушн Сентра», 118048, г. Москва, ул. Козьмодемьянская, 2, стр. 1; т.: (495) 933.8511; ф.: (495) 502.1025. Дата выхода рекламы: февраль 2013.

### СУБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования были привлечены пациенты амбулаторной клиники. Критериями включения были: 1) возраст 18–70 лет; 2) приобретенная холодовая аллергия в течение не менее чем 6 нед; 3) образование пузырей и зуда или их симптомов; 4) положительный эффект при лечении антигистаминными препаратами в анамнезе; 5) способность оценить симптомы по шкале и выполнить психометрические тесты. Пациентов исключали из исследования по любым критериям из перечня медицинских состояний, в том числе при приеме препаратов, которые могли повлиять на результаты исследования или были связаны с дополнительным риском. Предварительно пациенты были ознакомлены с предстоящим исследованием и его рисками; получено информированное согласие от каждого в письменной форме. Из участвовавших в исследовании пациентов большинство – 20 (91%) – были женщины. Медиана возраста составила 43,5 года с интерквартильным размахом 35–55.

### КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ

При каждом визите пациента расспрашивали о нежелательных явлениях; всю информацию документировали и кодировали.

Когнитивную деятельность и настроение оценивали во время каждого визита до проведения провокационной пробы с помощью психометрического набора, включавшего 3 стандартизированных теста: 1) дифференциальный тест на внимание (Differential Attention Test – DAKT); 2) тест на решительность из Венской тестовой системы (Vienna Test Systems Determination Test – DT), форма S1 – легко адаптируемый и 3) профиль настроения (Profile of Mood States – POMS), немецкая краткая версия [13]. DAKT определяет скорость и точность восприятия. DT определяет способность реагировать, замешательство/нарушение внимания и покорность. Тест POMS измеряет 4 фактора настроения: депрессию, злость, энергичность и усталость.

### КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКОГО РЕЗУЛЬТАТА

Выраженность симптомов оценивали при каждом визите через 10 мин после провокации во время каждого визита. Врач отмечал развитие волдырей и эритемы в области кожной провокации, обследуемые – кожный зуд и жжение по 4-балльной шкале (отсутствуют, слабые, умеренные, сильные).

### СТАТИСТИКА

Весь статистический анализ был выполнен с помощью пакета программ обработки статистических данных (SPSS) 14.0.1 или Deltagraph 4.05. Первичные параметры оценивали с помощью парных критериев между 2 фазами в каждой группе. Данные психометрического анализа обрабатывали с помощью независимого критерия Стьюдента. Клинический результат оценивали с применением двустороннего критерия  $\chi^2$  (точный критерий Фишера).

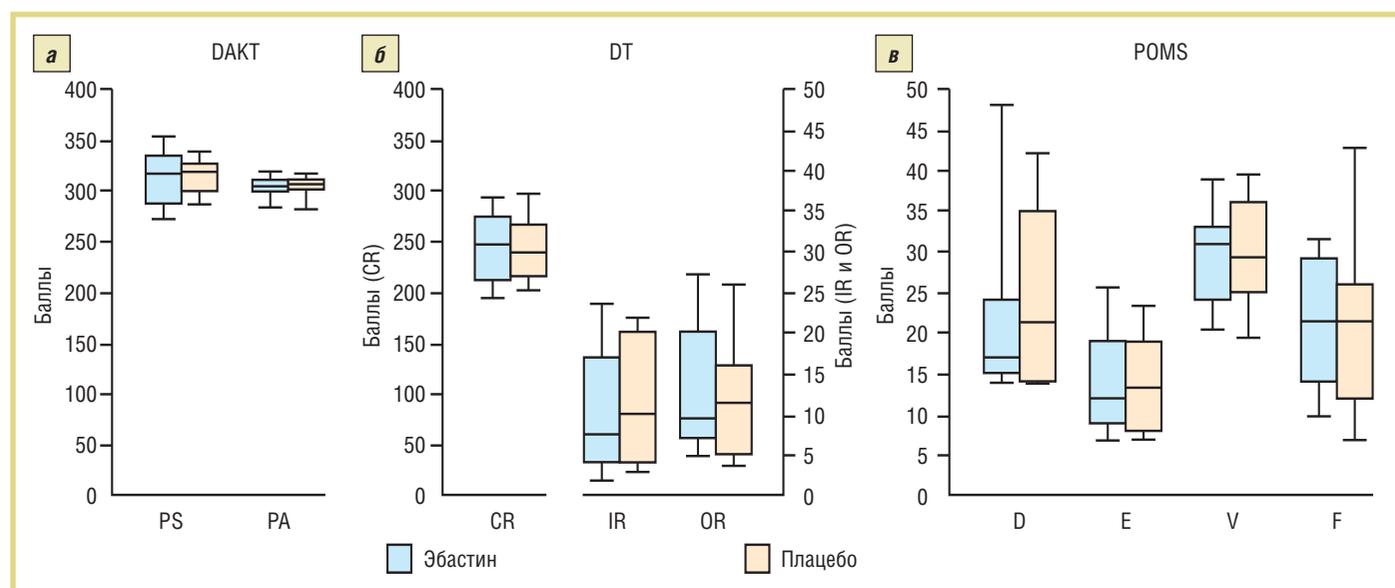
### БЕЗОПАСНОСТЬ

Ни у кого из обследованных нежелательных явлений не наблюдалось. При разных условиях исследования когнитивная деятельность пациентов практически не различалась. Скорость восприятия, его точность (рис. 1, а) и способность реагировать (см. рис. 1, б) не снижались на фоне эбастина по сравнению с плацебо, не повышался также изначально низкий уровень замешательства/нарушения внимания и усталости (см. рис. 1, в).

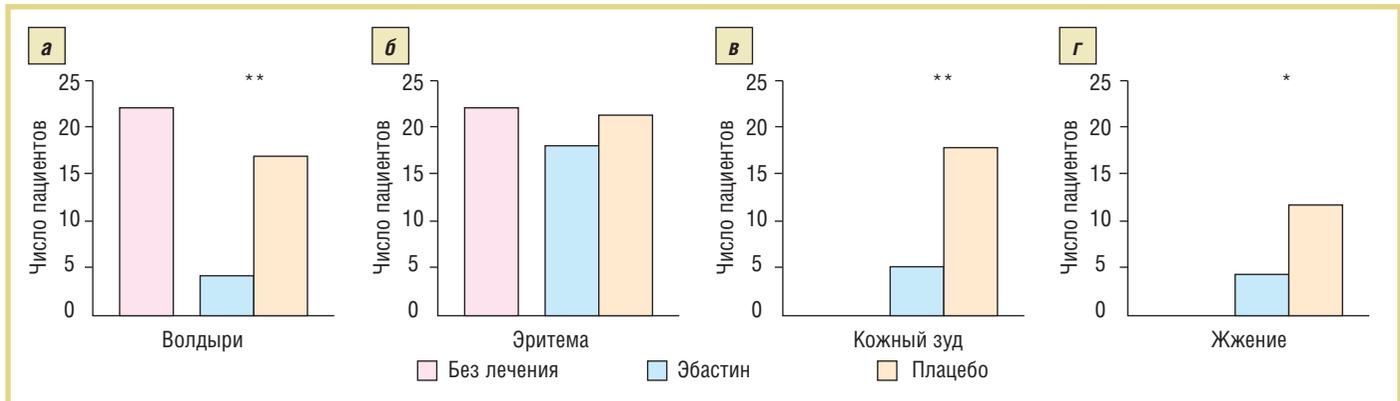
Настроение оставалось практически одинаковым при одних и других условиях исследования (см. рис. 1, в). Не наблюдалось статистически значимого изменения баллов по шкалам депрессии, злости, энергичности и усталости.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эбастин был достоверно эффективен в предотвращении признаков и симптомов крапивницы при провокации холодом (рис. 2). Из 22 пациентов с холодовой крапивницей только у 4 появились волдыри после лечения эбастином (после



**Рис. 1.** Психометрическая оценка безопасности эбастина для профилактики холодовой крапивницы, баллы: линия в прямоугольниках – медиана балльной оценки, верхняя и нижняя границы – интерквартильный размах, окончания «усов» – 10-й перцентиль; а – тест DAKT; отображает скорость восприятия (PS) и точность восприятия (PA); б – тест DT – правильные (CR), неправильные реакции (IR) и пропущенные (OR) реакции (соответственно, способность реагировать, замешательство/нарушение внимания, усталость); в – тест POMS – отображает 4 фактора настроения: депрессию (D), злость (E), энергичность (V) и усталость (F).



**Рис. 2.** Клиническая оценка эффективности эбастина для профилактики холодовой крапивницы у обследованных 2 групп; а – волдыри, б – эритема; в – кожный зуд; г – жжение. Достоверность различий: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

лечения плацебо – у 17 пациентов). Количество пациентов, испытывающих умеренный или сильный кожный зуд, уменьшилось после лечения эбастинном до 5 (в то время как после лечения плацебо их оставалось 18), а с умеренным или сильным жжением – до 4 (при применении плацебо эти проявления сохранялись у 12 пациентов).

Как и предполагалось, лечение эбастинном не влияло на развитие эритемы, поскольку эритема является физиологической реакцией кожи на провокацию холодом или в связи с тем, что антигистаминные препараты в норме не влияют на эритему, потому что она возникает под действием нейропептидов (см. рис. 2, б).

Антигистаминные препараты II поколения рекомендованы в качестве терапии 1-й линии для лечения физической крапивницы, но пока только для 4 из них доказана эффективность при приобретенной холодовой аллергии [5]. Кроме того, неоднократно подтверждена эффективность в отношении холодовой крапивницы для антигистаминного препарата с седативным эффектом ципрогептадина [14–16]. Поскольку индивидуальный ответ на антигистаминные препараты может различаться и для части пациентов назначенный антигистаминный препарат может оказаться неэффективным, врачам необходимо иметь выбор антигистаминных препаратов с доказанной эффективностью, чтобы индивидуализировать лечение каждого пациента. В проведенном нами двойным слепым перекрестным клиническим исследованием получены данные о том, что эбастин подходит для профилактики, а также для лечения симптомов приобретенной холодовой аллергии.

Еще до начала исследования нам было известно (по результатам ранее проведенных исследований), что эбастин хорошо переносится, не обладает седативным эффектом, безопасен [12]. Поэтому мы запланировали применить чувствительные аналитические психометрические тесты, которые могут выявить более неуловимые и специфические изменения в когнитивной деятельности или настроении пациентов. Нежелательных явлений, как и ожидалось, не было. При сравнении медианы и интерквартильного диапазона любого из изученных показателей (см. рис. 1) достоверной разницы между эбастинном и плацебо не наблюдалось. Это согласуется с тем, что антигистаминные препараты II поколения с трудом проходят через гематоэнцефалический барьер. Такой результат указывает, что эбастин не будет значительно влиять на способности пациентов при учебе и работе, препарат не действует на настроение и социальное взаимодействие.

Эбастин эффективно предотвращал симптомы приобретенной холодовой аллергии после провокации. У абсолютного большинства пациентов (у 17 из 22) не наблюдалось реакции с образованием пузырей. Также значительно уменьшилось количество пациентов, сообщавших об умеренном или сильном кожном зуде или жжении. Однако на эритему значительного влияния эбастин не оказывал; это дает основание полагать, что он не влияет на физиологическую реакцию кожи на холод.

Пациентам с крапивницей рекомендуются более высокие дозы антигистаминных препаратов, превышающие стандартные до 4 раз [5]. Мы применяли дозировку 20 мг, более высокую из 2 стандартных, предлагаемых производителем для лечения аллергического ринита.

Таким образом, проведенное двойное слепое перекрестное исследование показывает, что эбастин является безопасным и эффективным препаратом для пациентов с приобретенной холодовой аллергией в дозировках, не превосходящих рекомендованные производителем, что выгодно выделяет его среди всех антигистаминных препаратов, используемых для лечения крапивницы.

## Литература

- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy*. – 2006; 61: 316–20.
- Zuberbier T. Urticaria // *Allergy*. – 2003; 58: 1224–34.
- Grattan C. Urticaria, angio-oedema and anaphylaxis // *Clin. Med.* – 2002; 2: 20–3.
- Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity // *Br. J. Dermatol.* – 2006; 154: 294–8.
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy*. – 2006; 61: 321–31.
- Claudy A. Cold urticaria // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2001; 6: 141–2.
- Siebenhaar F., Weller K., Mlynek A. et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2007; 32: 241–5.
- Wanderer A., Hoffman H. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2004; 24 (7): 259–86.
- Wanderer A. Cold temperature challenges for acquired cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005; 115: 1096–7.
- Siebenhaar F., Staubach P., Metz M. et al. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004; 114: 1224–5.

11. Moller A., Henning M., Zuberbier T. et al. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria // *Hautarzt.* – 1996; 47: 510–4.
12. Hurst M., Spencer C. Ebastine: an update of its use in allergic disorders // *Drugs.* – 2000; 59: 981–1006.
13. Grulke N., Bailer H., Schmutzer G. et al. Standardization of the German short version of «profile of mood states» (POMS) in a representative sample – short communication // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* – 2006; 56: 403–5.
14. Sigler R., Evans R. 3rd, Horakova Z. et al. The role of cyproheptadine in the treatment of cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1980; 65: 309–12.
15. Neittaanmaki H., Fraki J., Gibson J. Comparison of the new antihistamine acrivastine (BW 825C) versus cyproheptadine in the treatment of idiopathic cold urticaria // *Dermatologica.* – 1988; 177: 98–103.
16. Visitsunthorn N., Tuchinda M., Vichyanond P. Cold urticaria in Thai children: comparison between cyproheptadine and ketotifen in the treatment // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 1995; 13: 29–35.

#### EXPERIENCE IN RATIONALLY PREVENTING AND TREATING THE SYMPTOMS OF COLD URTICARIA

**M. Magerl, J. Schmolke, F. Siebenhaar, T. Zuberbier, M. Metz, M. Maurer**  
Allergie-Centrum-Charité, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

**Background.** Acquired cold urticaria (ACU) is an abnormal skin condition, in which exposure to cold results in wheals and itching and sometimes general systemic complications. Cold urticaria considerably worsens the patient's quality of life. Second-generation antihistamines are recommended as the first-line treatment, but to date only a few have been scientifically tested in this disease.

**Objective:** To evaluate the safety and efficacy of ebastine in preventing the symptoms of ACU.

**Methods.** Twenty-two adult patients with ACU participated in a double-blind crossover trial of ebastine 20 mg. The safety of ebastine was thoroughly evaluated using a battery of psychometric tests of cognitive performance and mood. After cold challenge, wheal and erythema were assessed by the investigator and the intensities of pruritus and burning were rated by the examinees.

**Results.** Ebastine had no negative effect on any of the parameters of cognitive performance or mood; it dramatically reduced the number of patients who had wheals, pruritus, and burning after the challenge.

**Conclusion.** Ebastine is a safe and effective drug to prevent the symptoms of ACU.

**Key words:** acquired cold urticaria, ebastine, histamine, mast cells.

## ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КИСТ НОСОГЛОТКИ

**С. Карпищенко**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**И. Скиданова**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,

**О. Верещагина**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup>КДЦ с поликлиникой УДП РФ, Санкт-Петербург

**E-mail:** iguryeva@yandex.ru

*Врожденные аномалии носоглотки встречаются редко и обычно связаны с нарушениями процессов эмбриогенеза. Наиболее информативными методами диагностики являются эндоскопический осмотр носоглотки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография области носоглотки и головного мозга и биопсия с гистологическим исследованием. Контактная лазерная хирургия – оптимальный метод лечения кист носоглотки, поскольку позволяет быстро, бескровно и надежно производить их удаление.*

**Ключевые слова:** киста носоглотки, киста Торнвальда, контактная лазерная хирургия.

Врожденные аномалии носоглотки встречаются редко и обычно связаны с нарушениями процессов эмбриогенеза нотохорды и глоточной энтодермы. При неудачном слиянии в процессе развития нервных и костных структур возможно развитие энцефалоцеле или менингоцеле, распространяющихся через клиновидную кость в носоглотку или полость носа. Хордальные остатки, заканчиваясь у места прикрепления щечно-глоточной мембраны, могут остаться в виде плотных масс или кисты, известной как киста Торнвальда, или киста носоглоточной сумки. В отечественной литературе этот вопрос освещен недостаточно. Исследования иностранных ученых гораздо шире и затрагивают не только анатомию и эмбриологию, но и особенности дифференциальной диагностики носоглоточных кист, важность которой обусловлена выбором тактики лечения таких пациентов. Наиболее часто встречаются кисты Торнвальда.

А. Мауег впервые в 1840 г. описал кистоподобное образование на задней стенке носоглотки. В 1885 г. G. Thornwaldt представил 26 случаев носоглоточных кист, описал их клинические признаки и методы лечения. В 1934 г. С. Huber, исследуя эмбриогенез сумки Торнвальда, доказал, что она формируется в месте, где нотохорда сохраняет связь с глоточной энтодермой. Его предположение стало основой для поиска путей врастания внутрь дыхательного эпителия и формирования потенциального места носоглоточной сумки [17].

Сумка Торнвальда (носоглоточная сумка) – парный, разделенный на отдельные сегменты карман, расположенный с обеих сторон от переднего конца хорды эмбриона на ранней стадии его развития. Из него впоследствии образуются барабанная полость, парашитовидные железы, тимус и, возможно, щитовидная железа. В стенках первичной глотки эмбриона закладываются жаберные дуги, из которых развиваются многие анатомические образования. Этим определяются анатомическая связь и тесные топографические отношения глотки с органами головы и шеи. Формирование сумки связано с отщуриванием в эмбриональном периоде глоточ-