

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОСПОРИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕ У ВЗРОСЛЫХ

**В.И. Петров** – ректор ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, академик РАМН, директор ГУ Волгоградский научный центр РАМН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, профессор, доктор медицинских наук; **А.В. Разваляева** – ГУ Волгоградский научный центр РАМН, заведующая лабораторией клинической фармакологии, ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук; **С.А. Гребнев** – ГУ Волгоградский научный центр РАМН, младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии, ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, соискатель кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии; **Н.В. Малюжинская** – ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук.

### CLINICAL EFFICIENCY OF CYCLOSPORINE IN CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA IN ADULTS

**V.I. Petrov** – Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Scientific Center of National Academy of Medical Science, Laboratory of Clinical Pharmacology; **A.V. Razvaljaeva** – Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Scientific Center of National Academy of Medical Science, Laboratory of Clinical Pharmacology; **S.A. Grebnev** – Volgograd Scientific Center of National Academy of Medical Science, Laboratory of Clinical Pharmacology; **N.V. Maljuzhinskaya** – Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy.

Дата поступления – 20.02.10 г.

Дата принятия к печати –

**В.И. Петров, А.В. Разваляева, С.А. Гребнев, Н.В. Малюжинская.** Клиническая эффективность циклоsporина при хронической идиопатической крапивнице у взрослых. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том, №, с. 248-252.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность циклоsporина и других противоаллергических препаратов у пациентов с хроническими формами крапивницы, резистентных к базисной терапии первой линии. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах. Были обследованы 53 пациента с хронической идиопатической крапивницей в возрасте 18-50 лет. В случае неэффективности предшествующей терапии пациенты рандомизировались в две группы: 1 группа: получали циклоsporин (Sandimmune Neoral®) 2,5 мг/кг/сутки, 2 группа: получали цетиризин (Zyrtec®) 10 мг/сутки и ранитидин (Zantac®) 300 мг/сутки перорально. Было выявлено, что назначение циклоsporина пациентам с тяжелым течением хронической идиопатической крапивницей обеспечивает более быстрое достижение клинического эффекта, чем назначение терапии H1/H2 гистаминоблокаторами. Это подтверждается достоверным снижением суммарного индекса тяжести заболевания и основных симптомов кожного поражения. Данная тенденция к нормализации качества жизни пациента, принимающего циклоsporин, сохраняется и после отмены препарата еще в течение 8 недель. Таким образом, назначение циклоsporина может рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов с хронической идиопатической крапивницей тяжелого течения и отсутствием эффекта от долговременной терапии антигистаминными средствами / системными кортикостероидами.

**Ключевые слова:** хроническая идиопатическая крапивница, циклоsporин, цетиризин, H2- гистаминоблокаторы.

**V.I. Petrov, A.V. Razvaljaeva, S.A. Grebnev, N.V. Maljuzhinskaya.** Clinical efficiency of cyclosporine in chronic idiopathic urticaria in adults. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. , №, p. 248-252.

The purpose of the research is to evaluate the clinical effectiveness of cyclosporine and other antihistamines in patients with chronic forms of urticaria resistant to basic first-line therapy. Open randomized controlled study has been performed in parallel groups. 53 patients with chronic idiopathic urticaria ages 18-50 years have been examined. In case of ineffectiveness of previous therapy, patients have been randomized into 2 groups: group I receiving cyclosporine (Sandimmune Neoral®) 2,5 mg/kg/day, group II receiving cetirizine (Zyrtec®) 10 mg/day and ranitidine (Zantac®) 300 mg/day orally. It has been found that the administration of cyclosporine in patients with severe chronic idiopathic urticaria provides a more rapid achievement of clinical effect than the therapy with H1/H2 histamine antagonists. It is confirmed by a significant decrease of total index of severity of illness and major symptoms of skin lesions. This tendency towards normalization of quality of life of patients taking cyclosporine remains during 8 weeks after the medication. Thus administration of cyclosporine can be considered as therapy of choice in patients with chronic idiopathic urticaria with a severe course and ineffective long-term therapy with antihistamines / systemic corticosteroids.

**Key words:** chronic idiopathic urticaria, cyclosporine, cetirizine, H2-histamine antagonists.

**Введение.** Хроническая идиопатическая крапивница (ХИК) – это распространенное заболевание кожи, поражающее около 0,1–3% популяции [1, 2]. ХИК страдают преимущественно лица трудоспособного возраста, поскольку дебют заболевания чаще приходится на

второе и четвертое десятилетия жизни. Хроническая крапивница сочетается у 50% больных с отеком Квинке [3]. Последние исследования по изучению качества жизни больных хронической крапивницей показали значительное его ухудшение у этих пациентов, включая нарушение сна, социальную изоляцию, изменение эмоциональных реакций, возникновение трудностей в повседневной жизни [4, 5].

Диагноз идиопатической крапивницы выставляется в том случае, когда не удается выявить причину

**Ответственный автор** – Сергей Аркадьевич Гребнев младший научный сотрудник ГУ Волгоградский научный центр РАМН, лаборатории клинической фармакологии. Соискатель кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ 400066. г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1. E-mail: minitor@mail.ru

ее возникновения. Ранее считалось, что крапивница в большинстве своем является идиопатической и составляет 80-95% от всех случаев крапивницы [6]. За последние десятилетия произошел значительный сдвиг в понимании этиологии, патогенеза и механизмов развития этого заболевания. В зарубежной литературе последних лет все реже встречается название «идиопатическая крапивница», более распространенным стал термин «хроническая крапивница». И это не случайно, так как в процессе многолетнего наблюдения за больными с ранее установленным диагнозом «идиопатическая крапивница» многими исследователями в 35-55% случаев был выявлен аутоиммунный генез [7, 8]. Симптомы аутоиммунной крапивницы не отличаются от таковых при идиопатической крапивнице. Однако у лиц с положительной внутрикожной пробой с аутоывороткой заболевание отличается более тяжелым и постоянным течением, торпидностью к традиционной терапии.

Если у больного подозревается или доказана аутоиммунная крапивница, тактика лечения в этом случае ничем не отличается от таковой у пациентов с ХИК [9]. Однако в настоящее время сохраняются трудности по контролю за хроническими формами крапивницы противоаллергическими препаратами первой линии (неседативными H1-гистаминоблокаторами), которые оказываются недостаточно эффективны и не способны предотвратить прогрессирование заболевания и инвалидизацию пациента. В последние годы в качестве одной из терапевтических альтернатив для этой группы больных рассматривается назначение противоаллергических препаратов второй линии [1, 9]. Рядом авторов в качестве препарата выбора для системной терапии тяжелых, терапевтически резистентных хронических форм крапивницы рекомендован иммуносупрессант циклоспорин, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в контролируемых клинических исследованиях [11, 12]. Продолжаются дискуссии относительно способности препарата приводить к устранению цитокинового дисбаланса при хронической крапивнице и достижению стойкой ремиссии заболевания [11]. Также существуют рекомендации о комбинировании неседативных H1-гистаминоблокаторов и H2-гистаминоблокаторов в качестве препаратов второй линии у данной группы пациентов [13].

Несмотря на имеющиеся международные рекомендации о применении циклоспорина при хронической крапивнице, опыт использования этого препарата у взрослых пациентов с данной патологией в России ограничен, недостаточно обоснован выбор оптимального режима дозирования [9]. Нет достаточных данных о сравнительной эффективности циклоспорина и комбинации H1/H2 гистаминоблокаторов, используемых в терапии ХИК у взрослых.

В связи с этим, целью нашего исследования была оценка клинической эффективности и безопасности циклоспорина и других противоаллергических препаратов у пациентов с хроническими формами крапивницы, резистентными к базисной терапии первой линии.

**Методы.** Для решения задач, поставленных в работе были обследованы 53 пациента с ХИК, резистентной к противоаллергической терапии первой линии, рекомендованной Российским национальным согласительным документом «Крапивница и ангиоотёк», 2007.

Критерии включения пациентов с ХИК в исследование:

1. Возраст пациента от 18 до 50 лет;
  2. Наличие верифицированного диагноза хроническая идиопатическая крапивница;
  3. Тяжелое течение заболевания (сумма баллов по шкале активности крапивницы – от 5 до 6);
  4. Неэффективность предшествующей терапии - применение терапии первой линии (H1-гистаминоблокаторы в терапевтической дозе) в течение последних 30 дней не привело к достижению ремиссии заболевания;
  5. Отсутствие противопоказаний к приему препарата внутрь в соответствии с инструкцией по применению препарата;
  6. Наличие согласия пациента участвовать в данном исследовании.
- Критерии исключения из исследования:
1. Наличие острой крапивницы / отека Квинке в течение шести недель, предшествующих включению в исследование;
  2. Наличие у пациента на момент включения в исследование:
    - злокачественных новообразований;
    - любых декомпенсированных заболеваний, которые могли влиять на участие в исследовании;
  3. Наличие у пациента повышенной чувствительности к любому из изучаемых препаратов;
  4. Участие в каких-либо клинических исследованиях в течение последнего месяца.

Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах. Длительность исследования составила 12 недель. В течение первых 4 дней проводилось обследование с целью установить соответствие пациента критериям отбора, оценить исходную тяжесть заболевания, неэффективность предыдущей терапии (run-in период). Затем, при соответствии критериям включения / исключения, пациент рандомизировался в одну из 2 групп. Пациентам, отнесенным к 1-й группе (27 больных, из них 17 женщин и 10 мужчин) назначался циклоспорин (Sandimmune Neoral, Novartis Pharma) в суточной дозе 2,5 мг/кг/сутки перорально ежедневно в течение 4 недель. Пациенты, вошедшие во 2-ю группу (26 больных, из них 15 женщин и 11 мужчин) в течение 4 недель получали терапию блокатором H1-гистаминовых рецепторов (Zyrtec®, UCB S.A. Pharma Sector, Бельгия) в дозе 10 мг/сутки перорально и блокатором H2-гистаминовых рецепторов (Zantac®, Glaxo Operations UK Limited, Великобритания) в дозе 300 мг/сутки перорально. Помимо этого, всем пациентам было допустимо назначение системных кортикостероидов в низких дозах для уменьшения выраженности симптомов заболевания, объем потребления которых учитывался.

Для оценки стабильности достигнутого эффекта наблюдение за пациентами было продолжено в течение 8 недель после завершения терапии. В этот период времени пациенты могли получать симптоматическую терапию (системные антигистаминные средства) в режиме «по необходимости». Объем дополнительной симптоматической терапии учитывался.

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании оценки степени тяжести крапивницы до и после терапии, формализованной оценки выраженности основных клинических симптомов крапивницы: зуда, числа волдырей и размера самого крупного волдыря, степени нарушения дневной ак-

тивности и сна. В качестве дополнительного критерия эффективности терапии рассматривалось число бессимптомных дней, которое определялось как число суток (за предшествующие 4 недели), в течение которых выраженность трех основных проявлений крапивницы (сыпь, зуд, нарушение сна), по мнению пациента, была равна нулю.

В качестве скринингового теста для выявления аутоиммунной крапивницы использовалась внутрикожная проба с аутоывороткой.

Для оценки возможной гепато- и нефротоксичности циклоспорина у всех пациентов контролировался уровень билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, уровни калия и магния в сыворотке крови, а также проводилось мониторингирование уровня АД.

Все полученные результаты были обработаны с использованием пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2007» и STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Результаты исследований обрабатывали методами математической статистики путем расчета среднего арифметического (M), среднеквадратического отклонения (s). С целью проверки гипотезы о различии средних для двух изучаемых групп использовался парный критерий Стьюдента.

**Результаты.** Среди 53 больных, включенных в исследование, были 32 женщины и 21 мужчина. Средний возраст больных – 29,08±9 лет. Длительность заболевания варьировала от 4 лет до 8 недель. Средняя степень тяжести ХИК исходно была равна 5,26±0,45 балла, выраженность зуда 2,34±0,48 балла, количество высыпаний (степень кожного поражения) 2,92±0,27 балла, степень нарушения дневной активности 1,85±0,93 балла, степень нарушения сна 1,89±0,91 балла (по четырехбалльной шкале от 0 до 3).

При проведении общеклинического обследования у всех больных были выявлены сопутствующие заболевания (табл. 1), терапия которых не приводила к видимому улучшению состояния.

Таблица 1

## Сопутствующая патология у больных ХИК

Сопутствующие заболевания	Больные ХИК, получающие терапию циклоспорином (n=27)	Больные ХИК, получающие терапию H1/H2-гистаминоблокаторами (n=26)
Хронический гастродуоденит, ассоциированный с <i>H. Pylori</i>	12	8
Дисбактериоз кишечника	9	12
Паразитарная инвазия	4	7
Очаги хронической инфекции ЛОР-органов	6	6
Аутоиммунный тиреоидит	7	5

Все пациенты с верифицированным аутоиммунным тиреоидитом имели нормальную функцию щитовидной железы и не нуждались в специфическом лечении.

Внутрикожная проба с аутоывороткой проводилась в случае возможности отмены антигистаминных препаратов на 3 суток. Это было возможно у 7 пациентов (13,2% больных), и у всех этих пациентов проба была положительная.

Анализ показателей, характеризующих тяжесть ХИК, показал, что назначение циклоспорина приводило к выраженному и статистически достоверному снижению суммарного индекса тяжести заболевания уже к 4-й неделе терапии на 63,79% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем, при этом полученный клинический эффект сохранялся в течение 8 недель после отмены препарата (табл.2).

Таблица 2

## Динамика показателей тяжести ХИК в группах сравнения (M±s)

Показатели	Группа циклоспорина (n=27)				Группа H1/H2 гистаминоблокаторов (n=26)			
	Исход	Активная терапия	После отмены лечения		Исход	Активная терапия	После отмены лечения	
		4 нед	4 нед	8 нед		4 нед	4 нед	8 нед
Степень тяжести ХИК	5,22 ± 0,42	1,89 ± 1,15*	1,11 ± 0,75*	1,19 ± 0,74*	5,31 ± 0,47	2,85 ± 1,22*	3,04 ± 1,11*	3,50 ± 0,99*
Зуд	2,33 ± 0,48	0,78 ± 0,70*	0,41 ± 0,50*	0,41 ± 0,50*	2,35 ± 0,49	1,27 ± 0,72*	1,27 ± 0,53*	1,46 ± 0,51*
Степень поражения кожи	2,89 ± 0,32	1,11 ± 0,64*	0,70 ± 0,54*	0,75 ± 0,53*	2,96 ± 0,20	1,62 ± 0,85*	1,77 ± 0,71*	2,04 ± 0,66*
Нарушение сна	1,96 ± 1,06	0,63 ± 0,74*	0,37 ± 0,49*	0,37 ± 0,49*	1,81 ± 0,75	0,88 ± 0,59*	0,85 ± 0,54*	1,08 ± 0,63*
Нарушение дневной активности	1,78 ± 0,97	0,59 ± 0,75*	0,33 ± 0,48*	0,26 ± 0,45*	1,92 ± 0,89	0,88 ± 0,71*	0,85 ± 0,61*	1,12 ± 0,71*
Среднесут. доза сГКС <sup>1</sup>	71,67 ± 27,09	00,00 ± 00,00*	00,00 ± 00,00*	7,63 ± 22,50*	71,19 ± 25,75	25,00 ± 20,35*	13,46 ± 16,23*	17,50 ± 20,75*
Среднесут. доза АГС <sup>2</sup>	10,74 ± 2,67	-	00,00 ± 00,00*	1,11 ± 3,20*	11,15 ± 3,26	-	3,85 ± 4,96*	4,23 ± 5,04*
Число бессимптомн. дней	3,78 ± 2,03	25,89 ± 2,61*	27,11 ± 0,80*	26,74 ± 1,10*	3,58 ± 1,86*	11,96 ± 4,82*	17,04 ± 4,49*	16,88 ± 4,48*

Примечания: <sup>1</sup> Среднесуточная доза системных кортикостероидов – среднесуточная доза преднизолона, в среднем за предшествующую неделю (мг/сут); <sup>2</sup> Среднесуточная доза антигистаминных средств – среднесуточная доза цетиризина, использованного в режиме «по требованию» за предшествующую неделю (мг/сут). Достоверность различий: \* –  $p < 0,001$ .

Назначение терапии H1/H2 гистаминоблокаторов также способствовало уменьшению показателей тяжести заболевания. Так, значение индекса тяжести заболевания снизилось к 4-й неделе лечения на 46,33% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. Однако после прекращения регулярной терапии H1/H2 гистаминоблокаторами отмечалось постепенное возрастание величины этого показателя (табл. 2).

Терапия циклоспорином приводила к быстрому изменению индекса кожных высыпаний у больных ХИК. К 4-й неделе терапии величина этого показателя уменьшилась на 61,59% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. Значительное сокращение объема кожного поражения сохранялось в течение 8 недель после отмены препарата.

При назначении терапии H1/H2 гистаминоблокаторами также отмечалось достоверное уменьшение индекса кожных высыпаний, которое, однако, было менее выраженным – на 45,27% к 4-й неделе лечения ( $p < 0,001$ ). Отмена регулярной терапии H1/H2 гистаминоблокаторами приводила к постепенному увеличению индекса кожных высыпаний (на 25,93% по сравнению с окончанием 4 недельной терапии,  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Одним из убедительных доказательств высокой клинической эффективности циклоспоринона при тяжелом течении ХИК является почти двукратное (на 66,52%) снижение выраженности кожного зуда уже через 4 недели после начала терапии (с  $2,33 \pm 0,48$  балла до  $0,78 \pm 0,70$  балла,  $p < 0,001$ ). Наиболее существенное снижение выраженности данного показателя отмечалось к окончанию 8 недельного курса наблюдения (до  $0,41 \pm 0,50$  балла,  $p < 0,001$ ). После прекращения приема иммуносупрессанта данный показатель оставался на уровне от 0 до 1 балла у подавляющего большинства больных.

Несмотря на то что терапия H1/H2 гистаминоблокаторами приводила к достоверному снижению формализованных оценок, характеризующих интенсивность кожного зуда (на 45,96% по отношению к исходному уровню,  $p < 0,001$ ), эти изменения не имели существенного клинического значения, поскольку выраженность зуда, сохраняющаяся на уровне 2 баллов, свидетельствует о слабоконтролируемом течении кожного процесса (табл. 2). Более того, отмечалось усиление кожного зуда после отмены регулярной терапии H1/H2 гистаминоблокаторами (на 14,96% по сравнению с окончанием 4 недельной терапии,  $p < 0,001$ ), что также говорит о неполном контроле над заболеванием.

Кожный зуд является одним из факторов, обуславливающих нарушение ночного сна у пациентов с ХИК. Анализ субъективной оценки сна пациентов позволил сделать вывод об улучшении качества сна в обеих группах. Однако назначение циклоспоринона приводило к более значительному снижению субъективного индекса сна через 4 недели от начала терапии (на 67,86%,  $p < 0,001$ ), чем терапии H1/H2 гистаминоблокаторами (на 51,38%,  $p > 0,001$ ). Наибольшие различия между группами выявлены в период после завершения активной терапии. При этом в группе пациентов, ранее получавших циклоспорин, отмечалось дальнейшее снижение субъективных оценок, свидетельствующих о нарушении сна (с  $1,96 \pm 1,06$  исходно до  $0,37 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$ ). В группе, получающей

терапию H1/H2 гистаминоблокаторами, значение индекса «нарушение сна» уже через 8 недель после отмены терапии превосходило данные значения на 22,73% ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Важным признаком, отражающим качество жизни пациентов с ХИК, является нарушение дневной активности вследствие кожного зуда различной интенсивности. Назначение иммуносупрессанта приводило к быстрому уменьшению индекса субъективной оценки дневной активности пациентов уже на 4-й (на 66,85%,  $p < 0,001$ ) неделе лечения. После прекращения приема циклоспоринона было отмечено продолжение снижения индекса нарушения дневной активности (с  $1,78 \pm 0,97$  исходно до  $0,26 \pm 0,45$ ,  $p < 0,001$ ).

В группе пациентов, получающих терапию H1/H2 гистаминоблокаторами, зарегистрировано менее выраженное уменьшение этого признака заболевания (на 54,17%,  $p < 0,001$ ) к окончанию 4-й недели лечения. Отмена регулярной противоаллергической терапии приводила к повторному увеличению индекса нарушения дневной активности (на 27,27% по сравнению с окончанием 4 недельной терапии,  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Проведение 4 недельного курса лечения циклоспориноном привело к практически полному отказу от применения системных антигистаминных препаратов в качестве симптоматических средств (среднесуточная доза цетиризина – 10 мг/сут). Напротив, после завершения 4 недельного периода активной терапии H1/H2 гистаминоблокаторами некоторая часть больных продолжала принимать антигистаминные средства в режиме «по требованию» (табл. 2).

Назначение циклоспоринона пациентам с тяжелым течением ХИК позволило полностью отказаться от применения системных кортикостероидов в течение всего 4 недельного курса лечения препаратом и на протяжении 4 недель после его отмены. Возрастание потребности в системных кортикостероидах через 8 недель после прекращения приема циклоспоринона было незначительным и обусловлено развитием обострения заболевания у 3 пациентов (табл. 2). В группе пациентов, получавших терапию H1/H2 гистаминоблокаторами, потребность в использовании системных кортикостероидов снизилась, но сохранялась на среднем уровне  $17,50 \pm 20,75$  мг/сут, что свидетельствует об умеренном, но регулярном потреблении этих лекарственных средств.

Общее число бессимптомных дней у пациентов с тяжелым течением ХИК до включения в исследование составляло в среднем  $3,68 \pm 1,93$ . Через 4 недели после начала регулярной терапии этот показатель возрос в обеих группах больных: в группе получавших терапию H1/H2 гистаминоблокаторами – до  $16,96 \pm 4,82$  ( $p < 0,001$ ), в группе получавших циклоспорин – до  $25,89 \pm 2,61$  ( $p < 0,001$ ).

Отмена терапии не привела к существенному изменению числа бессимптомных дней в обеих группах. У пациентов, получавших противоаллергическую терапию H1/H2 гистаминоблокаторами, этот показатель составил  $17,04 \pm 4,49$  и  $16,88 \pm 4,48$  дня, у пациентов, принимавших циклоспорин –  $27,11 \pm 0,80$  и  $26,74 \pm 1,10$  (через 4 и 8 недель после прекращения терапии, соответственно).

**Обсуждение.** Таким образом, применение циклоспоринона обеспечивает больший контроль над



симптомами и клиническими проявлениями хронической идиопатической крапивницы, чем противоаллергическая терапия H1/H2 гистаминоблокаторами. Применение иммуносупрессанта обеспечивало достижение ремиссии заболевания у всех больных, включенных в исследование. Несомненно важным представляется то, что эффект циклоспорина сохраняется у 89% больных как минимум в течение 8 недель после прекращения регулярной терапии. В то же время у 60% пациентов, получавших лечение H1/H2 гистаминоблокаторами, в течение 8 недель после его прекращения отмечалось развитие обострения заболевания различной степени выраженности.

Безопасность циклоспорина. Наиболее частой нежелательной реакцией, возникающей при длительной терапии циклоспорином и ограничивающей длительное применение препарата при ХИК, являются нарушение функции почек и печени. Хотя 4 недельный курс терапии циклоспорином в данном исследовании не может рассматриваться как долговременное лечение, проводился регулярный мониторинг таких показателей, как уровни креатинина, мочевины, билирубина, трансаминаз, калия, магния. Ни у одного больного терапия циклоспорином не была прекращена из-за развития нежелательных реакций, упоминаемых в сопроводительном списке к препарату. Существенного изменения артериального давления у больных на фоне лечения циклоспорином не наблюдалось. У 2 больных (7,4%) отмечалось учащенное мочеиспускание в первые дни приема препарата, у 1 больного (5%) на фоне лечения отмечались головные боли; связь с приемом циклоспорина не была очевидной, и отмены препарата в обоих случаях не потребовалось. Во время курсовой терапии циклоспорином в исследуемой группе не отмечалось таких нежелательных реакций препарата, как астения, диспептические расстройства, чувство жжения в кистях и ступнях, отеки, тремор, гипертрофия десен, гипертрихоз, парестезии, миалгии. Назначение циклоспорина пациентам с тяжелым течением ХИК не приводило к развитию у них обострений сопутствующих атопических и других заболеваний.

В течение всего 4 недельного курса терапии циклоспорином в суточной дозе 2,5 мг/кг отмечено недостоверное снижение уровня мочевины как в группе, получающей терапию H1/H2 гистаминоблокаторами (на 2,6%), так и в группе циклоспорина (на 7,8%). Содержание креатинина в сыворотке крови несколько увеличилось (с  $101,80 \pm 10,0$  Здо  $106,04 \pm 16,09$ ,  $p > 0,05$ ). Дальнейшее наблюдение не приводило к существенному изменению этих показателей. Динамика уровня билирубина в сыворотке крови в группе пациентов, получающих терапию H1/H2 гистаминоблокаторами и получавших циклоспорин, была сходной. Содержание аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, а также калия, магния на фоне проводимой терапии существенно не изменялось.

Результаты настоящего исследования показали, что назначение циклоспорина пациентам с тяжелым течением хронической идиопатической крапивницы обеспечивает достижение быстрого клинического эффекта, который подтверждается достоверным снижением суммарного индекса тяжести заболева-

ния и основных симптомов кожного поражения. При этом в первую очередь уменьшается выраженность зуда, в несколько меньшей степени – количество высыпаний, что значительно отражается на изменении качества сна и дневной активности, приводя к более позитивному влиянию на качество жизни пациентов с ХИК, чем терапия H1/H2 гистаминоблокаторами. Важно, что тенденция к нормализации качества жизни пациента сохраняется и после отмены препарата.

Сохранение клинического эффекта в течение 8 недель после прекращения приема циклоспорина позволяет опровергнуть распространенное мнение о быстром (в течении 1 месяца) рецидиве симптомов кожного воспаления после отмены этого препарата. Быстрое развитие клинического эффекта позволило отказаться от применения системных кортикостероидных средств в течение всего периода исследования, значительно уменьшить потребность в использовании антигистаминных препаратов. Применение циклоспорина в суточной дозе 2,5 мг/кг в течение 4 недель не приводило к развитию выраженных нежелательных лекарственных реакций.

**Заключение.** Таким образом, назначение циклоспорина (Sandimmune Neoral в дозе 2,5 мг/кг в сутки в течение 4 недель) может рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов с тяжелой хронической идиопатической крапивницей, характеризующейся непрерывно – рецидивирующим течением (более 6 недель, требующей массивной системной стероидной терапии) и отсутствием эффекта от долговременной терапии антигистаминными средствами / системными кортикостероидами.

#### Библиографический список

1. Greaves M.W. Chronic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. P. 664-672.
2. T. Zuberbier, C. Bindslev-Jensen, W. Canonica et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy.* 2006. Vol. 61. P. 321-331.
3. Koziel M., Sabroe R. Chronic Urticaria. Aetiology, management and current and future treatment options // *Drug.* 2004. Vol. 64. P. 2516-2536.
4. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 136. P. 197.
5. Baiardini I., Giardini A., Pasquali M. et al. // *Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy* *Allergy.* 2003. Vol. 58 (7). P. 621-623.
6. Частная аллергология: под ред. А.Д. Адо. М.: Медицина, 1976. 337 с.
7. Ozdemir O. Idiopathic (autoimmune) chronic urticaria // *Allergy Asthma Proc.* 2006. Vol. 27. P. 431-434.
8. Grattan C.E.H. Autoimmune urticaria // *Immunol. Allergy Clin. N.Am.* 2004. Vol. 24. P. 163-181.
9. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек». Рекомендации для практических врачей: под ред. И.С. Гушина. М.: Фармфрус Принт Медиа, 2007. 128 с.
10. Tedeschi A. Chronic Urticaria // *Am.J.Clin.Dermatol.* 2003. Vol. 4. P. 297-305.
11. Serhat Inaloz H., Ozturk S., Akcali C. et al. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation // *J. Dermatol.* 2008. Vol. 35(5). P. 276-282.
12. Di Gioacchino M., Stefano F., Di Cavallucci E. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation // *Allergy Asthma Proc.* 2003. Vol. 24(4). P. 285-290.
13. Black A.K., Greaves M.W. Antihistamines in urticaria and angioedema // *Clin. Allergy Immunol.* 2002. Vol. 17. P. 249-286.