

# Alternatyvūs dilgėlinės gydymo metodai

Tomas Slomskis, prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** dilgėlinė, gydymas, alternatyvus metodas.

**Santrauka.** Straipsnyje apžvelgiami naujaisi mokslo literatūroje aprašomi atsparios tradiciniam gydymui dilgėlinės alternatyvūs sėkmingo gydymo metodai.

Dilgėlinė – liga, kuriai būdinga greitai susiformuojančios pūkslės ir kartu pasireiškianti (arba ne) angioedema. Dilgėlinė tebėra viena dažnesnių odos ligų, bent kartą pasireiškianti kas ketvirtam pasaulio gyventojui. Nuo 23,5 proc. iki 80 proc. gyventojų bent kartą per gyvenimą dilgėlinė yra užklupusi netikėtai. Vieniems ji ir būna tik vienkartinė, kitiems tęsiasi ilgai ir vis kartojasi. Dilgėlinė retai kelia pavojų gyvybei, tačiau kartodamasi dažnai, ypač jei kartu pasireiškia ir angioedema, ši liga smarkiai blogina ligonio gyvenimo kokybę.

Įvertinus pasaulyje atliktus tyrimus bei paskelbtus mokslinius straipsnius apie dilgėlinės patogenezės, diagnostikos, gydymo aspektus, dilgėlinė imta suvokti kaip nevienalytę grupę ligų, kurioms būdingas vienas požymis – išbėrimas pūkslėmis.

Dilgėlinės gydymas vis dar tebėra sudėtingas uždavinys, ypač kai liga atspari įprastiniam gydymui. Viena svarbiausių priemonių gydant dilgėlinę yra provokujamųjų veiksmų identifikavimas ir jų vengimas ar pašalinimas, tačiau ji sunkiai pritaikoma, nes priežastinis veiksnys dažnai būna nežinomas. Medikamentiniu gydymu siekiama koreguoti dilgėlinės mechanizmus ir panaikinti ligos simptomus. Nepaisant šiuolaikinių dilgėlinės gydymo būdų, vis dažniau tenka susidurti su įprastiniam gydymui atsparia šios ligos forma.

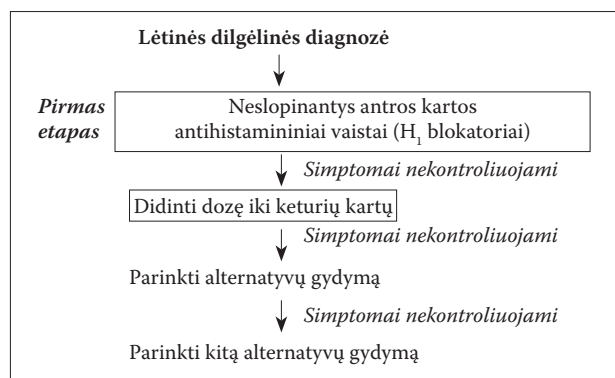
Šio straipsnio tikslas – apžvelgti mokslo literatūroje aprašytus naujausius dilgėlinės gydymo metodus, kai tradicinis dilgėlinės gydymas yra neveiksmingas.

## DILGĖLINĖS GYDYMAS DIDESNĖMIS NEI ĮPRASTA ANTIHISTAMININIŲ VAISTŲ DOZĖMIS

Lėtinės dilgėlinės gydymas  $H_1$  receptorių blokatoriais plačiai taikomas ir Lietuvoje. Tai pirmaeiliai vaistai dilgėlinei gydyti (pav.). Jų efektyvumas priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės. Lietuvoje dažnai vartojami

naujaisi antros kartos antihistamininiai vaistai desloratadinas ir levocetirizinas (neslopinantys), paprastai po 5 mg per parą.

Mokslo literatūroje aptinkama duomenų, jog lėtinę atsparią įprastiniam gydymui dilgėlinę rekomenduojama gydyti keturis kartus didesnėmis nei nurodoma gamintojų rekomendacijose antihistamininių vaistų dozėmis. M. K. Church su bendradarbiais aprašo tyrimą, kuriame liginiai, sergantys lėtinės formos dilgėline, buvo gydomi didesnėmis levocetirizino ir desloratidino dozėmis. Į šį tyrimą buvo įtraukta 80 pacientų, kuriems niežėjimas ir išbėrimas pūkslėmis laikėsi ne trumpiau kaip 6 savaites. Gydyti buvo skiriama po 5 mg levocetirizino arba desloratidino per parą, o nesant atsako į gydymą, vaistų paros dozė didinta iki 20 mg. Po 3 sav. gydymo 62 pacientai, vartoję levocetiriziną, ir 46 pacientai, vartoję desloratidiną, nurodė, jog jų gyvenimo kokybė pagerėjo 50 proc. Vertinant galimą nepageidaujamą vaistų poveikį, 63 proc. pacientų, gydytų levocetirizinu, nurodė, kad padidėjo mieguistumas, o iš gydytų desloratidinu tokių požymių nurodė tik 20 proc. Tyrėjai daro išvadą, kad gydymas



1 pav. LĒTINĖS DILGĖLINĖS GYDYMO SCHEMA

H<sub>1</sub> blokatorių keturiskart didesnėmis dozėmis nei rekomenduojama gamintojų yra veiksmingas ir tikslingas sergant atsparia dilgėline, nes ženkliai pagerina pacientų gyvenimo kokybę, bet, didinant antihistamininio vaisto dozę, derėtų atsižvelgti ir į galimą nepageidaujamą vaisto poveikio didėjimo riziką.

### DILGĖLINĖS GYDYMAS MONOKLONINIAIS ANTIKŪNAIS

Omalizumabas yra monokloninis antikūnas. Monokloniniais vadinami antikūnai (baltymų rūšis), kurie atpažįsta tam tikras organizmo struktūras, vadinamas antigenais, ir su jomis susijungia. Omalizumabas jungiasi su žmogaus IgE, kurio dideliais kiekiais išsiskiria alergiškų asmenų organizme ir kuris, esant alergenui, sukelia alergines reakcijas. Susijungęs su IgE, omalizumabas „nukenksmina“ kraujyje esantį laisvąjį IgE. Tai reiškia, kad, organizmui aptikus alergeną, bus mažiau laisvojo IgE, galinčio sukelti alerginę reakciją. Taip palengvėja alergijos simptomai, pvz., astmos priepuoliai.

Literatūroje yra duomenų apie sėkmingą šilumos dilgėlinės gydymą omalizumabu. U. Shmidt su bendradarbiais aprašo klinikinį atvejį, kai keturiasdešimt dvejų metų vyras, sergantis sunkios formos šilumos dilgėline, pasireiškiančia kelis kartus per dieną su angioedema bei oro stygiaus simptomais, buvo gydytas omalizumabu. Pacientui atliekant provokacinį mėginį karštu oru (iki 38°C) būdavo išprovokuojama dilgėlinė. Jam atliktas ir autologinio serumo mėginys leidžiant į poodį iki 40°C sušildytą serumą, bet jis buvo neigiamas. Prieš skiriant gydymą omalizumabu, išmėginti kiti metodai, tačiau įprastinė terapija antihistamininiais vaistais buvo neveiksminga, gliukokortikoidai, cefalosporinas taip pat buvo neefektyvūs. Skirto omalizumabo (3–4 mg kas dvi sav.) poveikis buvo palankus. Tyrimo autoriai aprašo, kad šis vaistas iškart sumažino dilgėlinės simptomus, pacientas gydymą toleravo gerai ir nepageidaujamų reakcijų į vaistą nepasireiškė.

D. Wiczorek su bendradarbiais aprašo 4 pacientų, kurie sirgo lėtine dilgėline, atsparia gydymui įprastiniais metodais, gydymo omalizumabu atvejus. Omalizumabas šiems pacientams buvo skiriamas pagal astmos gydymo schemą (apskaičiuojant pagal paciento svorį ir IgE kiekį serume). Jau po pirmos gydymo savaitės trims iš keturių pacientų dilgėlinės simptomai visiškai išnyko (jų IgE prieš gydymą buvo nuo 80 iki 400 TV/ml). Pacientai gydymą toleravo gerai. Tačiau kol kas neaišku, kiek laiko reikėtų tęsti dilgėlinės gydymą omalizumabu, kaip dažnai šį gydymo metodą galima taikyti; reikia atlikti placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų.

### DILGĖLINĖS GYDYMAS ANTIBIOTIKAIS

Literatūroje aprašomi sėkmingi dilgėlinės gydymo antibiotikais atvejai, net ir tada, kai nėra akivaizdžių infekcijos požymių. F. Siebenhaar su kolegomis aprašo nustatę palankų poveikį gydant atsparią dilgėlinę dide-

lėmis geriamojo fenoksimetilpenicilino paros dozėmis (1 MU) 2–4 savaites arba į raumenis leidžiamu benzilpenicilinu (1 MU) 20 dienų ir baigiant gydymą tetraciklinu 2–4 sav. (pavyzdžiui, doksiciklinu 20 mg per parą 3 savaites). Autoriai neatsako į svarbų klausimą, ar taikant tokį gydymą pacientų, sergančių dilgėline, būklės pagerėjimas susijęs su vaistų poveikiu infekcijos sukeliams patogeneziniams mechanizms ar dilgėlinę provokuojantiems veiksniams. Daugėja duomenų, kurie rodo, kad esant įprastiniam gydymui atsparios dilgėlinės atvejams tikslinga ligonį tirti dėl *H. pylori* infekcijos, o jos sėkminga eradikacija duoda gerų rezultatų.

### DILGĖLINĖS GYDYMAS IMUNOGLOBULINU

Imunoglobulinas yra antikūno sinonimas. Intraveniniai imunoglobulinai (IVIG) paruošiami iš donorų didelio kiekio plazmos. Paprastai IVIG gydomi pacientai, kurie stokoja antikūnų esant imuninės sistemos defektui. IVIG veikimo mechanizmas kol kas dar nėra iki galo išsiaiškintas. Literatūroje aprašoma, kad IVIG gali būti naudingi kai kurių autoimuninių ligų atvejais.

H. Mitzel-Kaoukhov su bendradarbiais aprašo autoimuninės kilmės lėtinės dilgėlinės sėkmingo gydymo didelėmis IVIG dozėmis atvejį.

Kito tyrimo metu IVIG buvo gydyti penki pacientai, sergantys lėtine idiopatine dilgėline, kurios gydymas iki keturis kartus didesnėmis nei įprasta H<sub>1</sub> blokatorių dozėmis, gliukokortikoidais, ciklosporinu, leukotrienų antagonistais, buvo neveiksmingas. Siekta įvertinti gydymo IVIG saugumą ir efektyvumą skiriant dideles šio vaisto dozes.

Pacientams buvo skiriama 2 g/kg IVIG kas 4–6 sav. Vertinant gydymo IVIG efektyvumą, nustatyta, kad ženkliai sumažėjo dilgėlinės simptomų ir simptomus slopinančių vaistų poreikis jau po pirmo arba antro gydymo kurso. Keturiems iš penkių IVIG gydytų pacientų liga visiškai regresavo (po dviejų–keturių gydymo kursų). Vienam pacientui po septinto gydymo kurso dilgėlinė atsinaujino. Pacientai buvo stebimi iki 6 mėn. po gydymo, siekiant įvertinti galimas nepageidaujamas reakcijas. Tokie simptomai kaip galvos skausmas, arterinio kraujo spaudimo padidėjimas buvo pastebėti tik gydymo pradžioje ir vėliau išnyko. Apibendrinami autoriai nurodo, kad gydymas IVIG yra svarbi alternatyva gydant atsparią įprastiniams gydymo metodams dilgėlinę.

### DILGĖLINĖS GYDYMAS VITAMINO K ANTAGONISTAIS

Užsienio literatūroje aprašomas nicoumalonas, Lietuvoje žinomas kaip acenokumarolis, yra geriamasis vitamino K antagonistų grupės antikoaguliantas, kumarino junginys. Vitaminas K yra būtinas krešėjimo faktorių, t. y. II (protrombino), VII, IX ir X, sintezei. Acenokumarolis sutrikdo vitamino K organinės apykaitos ciklą, todėl atsiranda vitamino K stygiaus sukeltų pokyčių: plazmoje sumažėja aktyvių kraujo krešėjimo

faktorių kiekis. Nuolat vartojant šio preparato, pageidaujamas gydomasis poveikis pasireiškia tik po 3–5 dienų. Gydomo acenokumaroliu tikslas – sumažinti kraujo krešėjimą tiek, kad sustotų trombo augimas ir neatsirastų naujų trombo bei embolų, tačiau būtina nustatyti tokią palaikomąją vaisto dozę, kuri kraujo gebėjimo krešėti nenuslopintų per stipriai, antraip gali prasidėti savaiminis kraujavimas. Ligoniams, segantiems tromboze, iš pradžių acenokumarolio siūloma vartoti kartu su heparinu.

A. M. Marsland su bendradarbiais aprašo atvejį, kai 22 metų mergina, penkis metus serganti spontanine lėtine dilgėline, pasireiškiančia kartu su angioedema, buvo sėkmingai gydyta nicoumalonu. Dilgėlinė smarkiai blogino šios pacientės gyvenimo kokybę, mergina buvo nedarbinga, dažnai tekdavo lankytis pas gydytojus. Atlikus kraujo, šlapimo tyrimus pokyčių nerasta. Autologinis odos serumo mėginys buvo neigiamas. Išmėginti įvairūs dilgėlinės gydymo metodai. Histamino blokatorių efektas buvo minimalus ir nepakankamas. Tuo tarpu ciklosporinas (4,5 mg/kg per parą) panaikindavo simptomus 1 mėnesiui, o po to terapinis efektas išnykdavo. Be to, gydymą ciklosporinu teko nutraukti ir dėl šalutinių vaisto sukeltų reiškinių. Dilgėlinei gydyti buvo skirta takrolimo tepalo ir traneksamo rūgšties (žinoma kaip antifibrinolitikas, *ac. tranexamicum*), bet norimo efekto nesulaukta. Tada mėginta gydyti varfarinu, kadangi mokslo šaltiniuose buvo rasta duomenų apie šio vaisto veiksmingumą gydant dilgėlinę. Kai gydant šiuo vaistu pasiekta, kad krešėjimo rodiklis INR laikytųsi apie 2,0, spontaninės dilgėlinės požymiai nepasireiškėdavo, dilgėlinė nesikartojo. Deja, gydymą teko nutraukti dėl netoleruojamo šalutinio poveikio.

Kaip alternatyvus gydymo metodas buvo išmėgintas gydymas nicoumalonu – jis buvo toks pat efektyvus kaip ir varfarinas, palaikant INR apie 2,0, ir nesukėlė šalutinių reakcijų. Tai pirmasis toks dilgėlinės gydymo atvejis, kuris parodė kumarinų klasės vaistų veiksmingumą gydant šią ligą. Aprašyto dilgėlinės gydymo atvejo autoriai pabrėžia, kad būtini tolesni tyrimai siekiant išsiaiškinti patogenezinį šio vaisto veikimo mechanizmą.

## APIBENDRINIMAS

Apibendrinant literatūroje aprašytus dilgėlinės gydymo metodus, galima daryti išvadą, kad antrosios kartos antihistamininiai vaistai yra pirmiausia pasirinktini vaistai gydant dilgėlinę. Jie pasižymi simptomus ma-

žinančiu ir kontroliuojančiu poveikiu, kuris priklauso nuo vaisto dozės ir gydymo trukmės. Atsižvelgiant į dilgėlinės sunkumą, klinikinę ligos eigą, šių vaistų gali būti skiriama ilgą laiką, o jų tikėtinas nepageidaujamas poveikis minimalus. Gydymo taktiką tikslinga peržiūrėti kas 3–6 mėn. Jei įprastinis gydymas neveiksmingas, galimos alternatyvos – gydymas didesnėmis (iki keturių kartų) nei įprasta antihistamininių vaistų dozėmis, monokloniniais antikūnais, antibiotikais, intraveniniu imunoglobulinu, vitamino K antagonistais ir kt., tačiau prieš pasirenkant gydymo būdą būtina specialisto (alergologo ir klinikinio imunologo) konsultacija.

Literatūroje daugiausia aprašomi pavieniai atsparios dilgėlinės gydymo atvejai. Šiuo metu kol kas dar trūksta didelių imčių dilgėlinės klinikinį tyrimų, kurie neabejotinai įrodytų alternatyvių gydymo metodų privalumus, jų patogenezinį poveikį.

### ALTERNATIVE TREATMENT OF URTICARIA

TOMAS SLOMSKIS, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** urticaria, treatment, alternative method.

**Summary.** This review gives an overview of novel therapeutic options for patients with chronic resistant urticaria based on the current literature.

### LITERATŪRA

1. Šitkauskienė B, Dubakienė R, Staikūnienė J, Ėmužytė R, Marčiukaitienė I, Valiukevičienė S. Dilgėlinės diagnostika ir gydymas. Metodinės rekomendacijos. Kaunas 2006.
2. Siebenhar 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.
3. Marsland AM, Grittiiths CEM. Case report: severe urticaria responding to oral nicoumalone. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P26.
4. Staevska M, Popov TA, Kralinarkova T, et al. Higher-than-conventional doses of levocetirizine and desloratadine in chronic urticaria. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P27.
5. Mitzel-Kaoukhov H, Müller-Brenne T, Staubach P. Effects of high-dose intravenous immunoglobulin in chronic autoreactive urticaria. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P25.
6. Schmidt U, Kaap A, Wedi B. Effective of severe treatment - refractory heat urticaria with omalizumab. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P20.
7. Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Omalizumab in severe treatment - resistant urticaria subtypes. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P21.
8. Kuzminskienė R. Dilgėlinė. Gydymo menas 2007; nr.5.