УДК 616.514-002.2:615.363

Т.Т. НУРПЕИСОВ, Тем.Т. НУРПЕИСОВ, А.А. АВДУГАЛИЕВА
Республиканский аллергологический центр Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

КЕТОТИФЕН В ЛЕЧЕНИИ КРАПИВНИЦЫ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА, ПЕРСПЕКТИВЫ ИЛИ КОМПРОМИСС

Нурпеисов Т.Т.

Кетотифен широко применяется во многих странах для лечения аллергических заболеваний. Однако данные о его клинической эффективности весьма противоречивы. Целью данного обзора было оценить возможности применения препарата в Республике Казахстан для терапии различных форм хронической крапивницы. Оценивались клинические исследования, опубликованные случаи из практики. Большая часть источников говорит об эффективности кетотифена при хронической крапивнице (в том числе устойчивой к антигистаминным препаратам), однако малое их количество не позволяет сделать окончательный вывод о целесообразности его применения. Требуется проведение дополнительных клинических исследований, но, учитывая доступность и хороший профиль безопасности препарата, уже сейчас можно признать кетотифен разумным дополнением к традиционной терапии аллергических заболеваний.

Ключевые слова: *кетотифен, антагонисты гистамина, хроническая крапивница.*

Кетотифен - это противоаллергический препарат, разработанный в 60-х годах, хорошо изученный и ранее широко распространенный в мире. В настоящее время, на фоне внедрения целого ряда антигистаминных средств 2-3 поколения, антилейкотриеновых препаратов, использование кетотифена в практической аллергологии значительно сократилось. В связи с этим закономерен вопрос, насколько обосновано его дальнейшее использование в клинической практике при различных заболеваниях, особенно с учетом продолжающегося распространения аллергических заболеваний (включая и лекарственную аллергию) у взрослых и детей.

Кетотифен – производное бензоциклогептатиофена и изначально позиционировался как средство против анафилаксии [1, 2]. Препарат обладает большим количеством заявленных фармакодинамических эффектов вследствие угнетения высвобождения и/или активности различных медиаторов тучных клеток и базофилов, таких как гистамин, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, производных арахидоновой кислоты, простагландинов и лейкотриенов [3]. Тем самым он призван снижать реактивность бронхов в отношении гистамина, аллергенов и аспирина. Кроме того, прием кетотифена сенсибилизированными пациентами может ослаблять ответ на воздействие аллергена со стороны глаз, носа и кожи [4]. Так же в ряде исследований обнаружено, что он является слабым антагонистом кальция и угнетает ответ провоспалительных клеток, таких как эозинофилы, на фактор активации тромбоцитов [5, 6]. К потенциальным эффектам препарата можно отнести его способность обращать вызванное бета-2-агонистами снижение плотности бета-адренорецепторов, тем самым изменяя аффинность этих рецепторов и повышая внутриклеточную концентрацию цАМФ [7]. По своей химической структуре кетотифен сходен с некоторыми антигистаминными препаратами первого поколения, такими как ципрогептадин и азатиден [6], не применяющимися в настоящее время. Учитывая фармакокинетические свойства препарата, при пероральном приеме он легко всасывается из пищеварительного тракта, его концентрация в плазме достигает пика через 2-4 часа после введения. Клиренс кетотифена из плазмы двухфазный, у взрослых полупериод распространения составляет 3 часа, элиминации 22 часов [7]. Несмотря на это, ряд исследований показывает, что достижение стойкого терапевтического эффекта при определенных условиях может занять от 4 до 6 недель [8]!

Кетотифен был запатентован компанией Sandoz в 70-х годах, в так называемую «додоказательную» эру. Он стал широко использоваться в менеджменте бронхиальной астмы в Японии, в 80-х в США были запущены клинические испытания использования препарата в менеджменте астмы и других аллергопатологий [9,10]. FDA США не одобрило препарат для лечения астмы, однако рекомендовало более продолжительные исследования возможности его применения в терапии крапивницы. К сожалению, дальнейшие исследования не были проведены должным образом [11-14]. Несмотря на это, таблетированный кетотифен применялся для лечения пациентов с астмой, аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом, атопическим дерматитом, при различных формах крапивницы (хроническая аллергическая, холодовая, холинергическая, связанная с физической нагрузкой), мастоцитозом и пищевой аллергией в Канаде, Европе и Мексике [11,14-17]. В США препарат был одо-

Контакты: Нурпеисов Таир Темырланович, д-р мед. наук, PhD, ассоциированный профессор, руководитель Республиканского аллергологического центра НИИ К и ВБ, заведующий курсом аллергологии и клинической иммунологии, главный внештатный аллерголог МЗ РК (2012-17), г. Алматы Тел.: + 7 (727) 233 00 62, моб. + 7 701 704 0008, e-mail: dr.tt@mail.ru

Contacts: Tair Nurpeissov, MD, PhD, DM, Associate Professor, Head of Republican Allergology Center Chief of allergy and clinical immunology course Chief allergist of RK (2012-17), Almaty c. Ph.: + 7 (727) 233 00 62, + 7 701 704 0008, e-mail: dr.tt@mail.ru

брен в форме глазных капель для лечения аллергического конъюнктивита, после чего данная форма препарата стала доступна и в остальном мире [18,19].

Обзоры литературы на www.clintrials.gov суммируют исследования, оценивающие эффективность применения таблетированного кетотифена при фибромиалгии, атопическом дерматите, аллергическом рините, бронхиальной астме, посттравматической контрактуре суставов, а также для подавления возможных реакций при проведении десенсибилизации к арахису. Исследователи применяли препарат в своих клиниках больным с тяжелой крапивницей с 2011 года. Для взрослых и детей старше 3 лет, больных астмой и/или аллергическим ринитом, рекомендуемая доза кетотифена составляла 1 мг, дважды в сутки. Для детей от 6 месяцев до 3 лет рекомендуемая доза препарата 0,5 мг, дважды в день [7].

Необходимо отметить, что вопросы безопасности рецептурно приготовленных препаратов, рассматриваемые политикой комплаенса FDA, касаются инъекционных препаратов и не затрагивают таблетированных форм. Эта Политика включает список веществ, отозванных с рынка либо запрещенных по соображениям безопасности, в который не входит кетотифен. Все это позволяет врачам назначать его в США в пероральной форме, даже при отсутствии одобрения FDA [20, 21].

Пероральный кетотифен хорошо переносим и относительно безопасен, самый частый нежелательный эффект его применения – седация. Он отмечается в 10-20% случаев, особенно в больших дозах, но чаще всего исчезает через 1-2 недели применения препарата [7]. К более редким побочным эффектам можно отнести тошноту, сухость во рту, рвоту и головную боль, каждый из которых отмечался в 1-2% случаев. Однако, данные проявления отмечаются лишь в начале курса терапии, не персистируя при длительном приеме препарата. Незначительная доля пациентов отмечала набор веса и стимуляцию центральной нервной системы (менее 1% случаев) [7, 22]. Кетотифен может потенцировать действие препаратов, угнетающих ЦНС, антигистаминных средств и алкоголя. Параллельный прием кетотифена и гипогликемических средств, таких как глибурид и метформин, может приводить к обратимой тромбоцитопении [23].

Большая часть исследований использования кетотифена была посвящена его эффективности в отношении астмы у взрослых и детей. Однако, ингибируя высвобождение провоспалительных медиаторов, описанное выше, кетотифен способен предотвращать изменение проницаемости сосудистой стенки, приводящее к таким ответам, как покраснение и образование волдырей. Таким образом, данный препарат может использоваться в менеджменте крапивницы. Несколько исследований оценивают эффективность кетотифена в отношении различных форм крапивницы, таких как холодовая, гипертермическая, нагрузочная, изобарическая, холинергическая и хроническая идиопатическая. Однако, в силу того, что кетотифен не одобрен FDA для использования в США, публикаций на эту тему очень мало (табл. 1).

Опубликованные исследования

С учетом «возраста» препарата, рождения его еще до эры доказательной медицины, а также крайней дешевизны, все основные исследования были проведены в 80-90 годах прошлого века.

Два ранних исследования применения кетотифена при крапивнице были опубликованы в начале 1970-х годов в Дании. Кетотифен сравнивался с диметинденом и ципрогептадином у пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Результаты показали, что кетотифен превосходит диметинден и ципрогептадин по эффективности – пациенты отметили значительное улучшение в отношении выраженности зуда, эритемы и количества высыпаний. Исследователи признали кетотифен безопасным и эффективным препаратом для лечения крапивницы [24, 25].

Другое раннее исследование, опубликованное в 1981 году, было направлено на изучение пациентов с крапивницей, устойчивой к антигистаминным препаратам. Пациенты получали кетотифен и тербуталин, потому как оба этих лекарства стимулируют внутриклеточную цАМФ и ингибируют дегрануляцию тучных клеток. Комбинация этих препаратов показала хороший эффект [26].

Два испанских клинических исследования, датированные началом 1980-х годов, оценивали возможность лечения хронической крапивницы с помощью кетотифена. Они подтвердили безопасность применения и эффективность кетотифена [26, 27]. Данные исследования также показали, что препарат является отличной альтернативой терапии первого ряда при крапивнице и ангионевротическом отеке в случае ее неэффективности [28].

Две статьи, опубликованные в ФРГ в 1985 году, также рассматривали эффективность кетотифена в менеджменте крапивницы. Авторы этих статей доказали, что кетотифен хорошо купирует высыпания и зуд при хронической идиопатической, холинергической крапивнице и патологическом дермографизме. Кроме того, было установлено, что кетотифен отличается хорошей переносимостью и безопасностью [29, 30].

В 1985 году в Канаде было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование, призванное оценить эффективность кетотифена в отношении холодовой крапивницы. Исследователи пришли к выводу, что кетотифен заслуживает включения в терапию первичной холодовой крапивницы даже у пациентов, резистентных к стандартным антигистаминным препаратам, что можно объяснить дополнительными эффектами кетотифена – он является слабым антагонистом кальция и ингибирует фактор активации тромбоцитов [6].

Исследование, опубликованное во Франции в 1986 году, оценило эффективность кетотифена в отношении различных форм крапивницы. Результаты были противоречивыми, однако, лучшие результаты были отмечены в случаях холодовой крапивницы и крапивницы, связанной с пищевой аллергией [31].

В ходе 42-го ежегодного съезда Американской Академии Аллергии, Астмы и Иммунологии, прошедшего в 1986 году, был представлен тезис, описывающий двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Оно было направлено на оценку эффективности кетотифена в лечении хронической крапивницы. Результаты показали значительное улучшение в отношении симптомов крапивницы, а также значительное снижение потребности в хлорфенамине у пациентов опытной группы [32].

Первая подобная статья, опубликованная в США, вышла

в 1989 году. Целью этого исследования было определить in vivo, может ли кетотифен предотвратить дегрануляцию тучных клеток кожи, обеспечивая клинически значимый эффект у пациентов с крапивницей. У троих участников исследования было отмечено полное отсутствие ответа даже на максимальные дозы антигистаминных и антисеротониновых средств. Эффект терапии оценивался по уровню угнетения симптомов и высвобождения гистамина. Кроме того, необходимо отметить, что никаких серьезных побочных эффектов в ходе исследования выявлено не было. Несмотря на то, что механизм угнетения кетотифеном клинических симптомов и уровня высвобождения гистамина остается неясным, препарат обладает терапевтическим эффектом в отношении заболеваний, связанных с тучными клетками [33].

Проведенное в Японии масштабное двойное-слепое исследование сравнило эффект кетотифена с таковым у клемастина, широко применяемого антигистаминного препарата, у пациентов с крапивницей. Было установлено, что кетотифен эффективнее клемастина в силу того, что он показал значимое снижение выраженности зуда и количества высыпаний, а также повышение общего индекса улучшения. Побочные эффекты у пациентов группы кетотифена включали головокружение, повышенную утомляемость, диарею и тошноту. Было доказано, что кетотифен может эффективно купировать зуд и высыпания у пациентов с хронической крапивницей [34].

Другая статья, опубликованная в Соединенных Штатах, описывала случаи рефракторной холинергической крапивницы, успешно леченной с помощью кетотифена. Все 4 пациента ранее принимали максимальные терапевтические дозы стандартных антигистаминных препаратов и/или ГКС без значимого эффекта. Все пациенты подвергались провокации физической нагрузкой, холодом, теплом, в зависимости от индивидуального триггер-фактора, до и во время терапии кетотифеном. Все пациенты отметили симптоматическое улучшение на фоне провокаций и терапии и значимое клиническое улучшение впоследствии. Исследователи также отметили воздействие кетотифена на уровень высвобождения гистамина, это выражалось в сниженном содержании гистамина в плазме во время провокаций у пациентов, принимающих препарат. Таким образом, в терапии холинергической крапивницы кетотифен обладает большим потенциалом, нежели прочие антагонисты гистаминовых рецепторов. Как и прочие, эта группа исследователей не смогла прояснить механизм действия кетотифена, однако обоснованно предположила, что он заключается в стабилизирующем действии на мембраны тучных клеток [35].

Двойное слепое перекрестное исследование кетотифена и ципрогептадина (первый Н1 антигистаминный препарат с установленной эффективностью в отношении холодовой крапивницы) проводилось в Тайланде в 1995 году, с участием детей с холодовой крапивницей. Исследователи пришли к выводу, что кетотифен не менее эффективен, нежели ципрогептадин, обладая меньшим количеством побочных эффектов [36].

Клинический случай, опубликованный в США в 1997 году, описывает терапию крапивницы кетотифеном. 43-летняя женщина с рефракторной хронической крапивницей прибрела кетотифен в Мексике, начала лечение, прекратив прием всех остальных препаратов. В течение считанных дней высыпания и зуд были купированы. Статья также упоминала трех других пациентов с рефракторной хронической крапивницей, кто также приобрел кетотифен в Мексике, и отметили улучшение состояния, а также снижение потребности в дополнительных препаратах на фоне его приема. Основываясь на этих наблюдениях, авторы статьи пришли к выводу о необходимости проведения серии двойных слепых исследований эффективности применения кетотифена в лечении хронической идиопатической крапивницы [20].

Интерес представляет тот факт, что через некоторое время после публикации статьи в редакцию поступило письмо от двух турецких врачей. Они утверждали, что кетотифен широко применяется в Турции для лечения крапивницы, атопического дерматита, аллергического риноконъюнктивита и детской астмы, а также, что данный препарат должен считаться препаратом первого ряда в терапии хронической крапивницы [37].

Отдел аллергологии и иммунологии университета Техаса поставил себе целью, используя ретроспективный анализ, оценить, принесет ли применение кетотифена симптоматическое улучшение больным рефракторной идиопатической крапивницей и ангионевротическом отеком [38]. Было получено одобрение руководства и подписанное информированное согласие у каждого пациента. 24 из 51 пациента, получавшего кетотифен последние 2 года, согласились принять участие в исследовании. Для оценки симптомов до и после начала приема кетотифена и документирования потребности в дополнительных препаратах пациенты заполняли модифицированную анкету Urticaria Activity Score. Используемые препараты оценивались в баллах, более сильным препаратам присваивалось большее количество баллов. Результаты анкетирования показали улучшение состояния после начала приема кетотифена у большей части (18 из 24) пациентов. Ни один из пациентов не отметил ухудшения состояния после начала приема кетотифена, тогда как 22 из 24 пациентов зафиксировали субъективное улучшение. Кроме того, в 14 случаях было отмечено снижение потребности в дополнительных препаратах. Но главное, 4 из 6 пациентов смогли прекратить прием системных ГКС на фоне кетотифена. Средневзвешенное улучшение в результатах Urticaria Activity Score после начала приема кетотифена составило 2,25 (95% ДИ 1.444-3,007, парный t тест) (табл. 1).

Использование кетотифена в РК

Исторически сложилось, что на территории РК и других стран СНГ, кетотифен обширно использовался в качестве противоаллергического и противоастматического средства, при отсутствии каких-то крупномасштабных исследований по его эффективности и безопасности. Рассчитывать на их проведение в нынешнее время тем более не приходится, так как данный препарат выпускается рядом фармацевтических фирм, дешев и не является приоритетным продуктом (табл. 2).

Как видно из таблицы, 3 из 5 препаратов выпускаются под одним и тем же торговым названием «кетотифен».

Группа АТХ, к которой приписан кетотифен, R06AX17 – «прочие антигистаминные препараты для системного применения», что, как видно из вышеприведенной информации, не совсем адекватно. Кетотифен не может считаться

Таблица 1 – **Метаанализ исследований по эффективности и безопасности кетотифена**

Год	Страна публикации	Ссылка	n	Тип исследования	Длит.	Результат
1975	Дания	Kuokkanen[25]	28	слепое сравнительное исследование: кетотифен и диметинден при хронической крапивнице	4 нед.	> диментиден
1977	Дания	Kuokkanen[25]	50	рандомизированное двойное слепое исследование: кетотифен и ципрогептадин при хронической крапивнице	4 нед.	> ципрогептадин
1981	Англия	Saihan[26]	12	кетотифен+тербуталин и кетотифен отдельно при ХИК	8 нед.	в комбинации тербуталином > монопрепарата
1982	Испания	Camarasa and Moragas[27]	36	кетотифен при различных формах крапивницы		эффективен и безопасен
1984	Испания	Piñol and Carapeto[28]	26	кетотифен при ХИК и а/н отеке		эффективен и безопасен
1985	Германия	Cap et al[30]	40	кетотифен при холинергической крапивнице и патологическом дермографизме		эффективен и безопасен
1985	Германия	Taube et al[29]	21	кетотифен при хронической крапивнице	4 нед.	эффективен
1985	Канада	St-Pierre et a[l6]	11	двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование: кетотифен и плацебо при холодовой крапивнице	3 нед.	кетотифен > плацебо
1986	Франция	Guillot and Meynadier[32]	36	кетотифен при хронической крапивнице		неоднозначный – лучший результат при холодовой и пищевой крапивнице
1986	Таиланд	Phanuphak and Locharernkul[33]	30	двойное слепое плацебо-контролируемое исследование		кетотифен > плацебо
1989	США	Phanuphak and Locharernkul[33]	3	кетотифен при холодовой, нагрузочной крапивнице и дермографизме	4 нед.	эффективен
1989	Япония	Kamide et al[5]	305	двойное слепое сравнительное исследование: кетотифен и клемастин при ХИК	2 нед.	кетотифен > клемастин
1989	США	McClean et al[35]	4	клинический случай: кетотифен при хронической крапивнице	9 мес. – 2,5 г.	эффективен
1995	Таиланд	Visitsunthorn et al[36]	6	Двойное слепое перекрестное исследование: кетотифен и ципрогептадин при холодовой крапивнице	10 нед.	= ципрогептадин, но меньше побочных эффектов
1998	Турция	Taskapan and Harmanyeri[37]	18	заслепленное контролируемое исследование: кетотифен и цетиризин	4 нед.	эффективен и безопасен
1997	США	Egan and Rallis[22]	4	клинический случай: кетотифен при ХИК		кетотифен эффективен и безопасен
1998	Швеция	Vena[39]	40	рандомизированное двойное слепое исследование: кетотифен+нимесулид и преднизолон	7 нед.	кетотифен+ нимесулид = преднизолон
2002	Турция	Karaayvaz et al[8]	60	кетотифен и левотироксин при хронической крапивнице	6 нед.	левотироксин > кетотифен

Таблица 2 – **Зарегистрированные препараты кетотифена [23]**

Рег. номер	Торговое название АТХ код	Рег. срок	Производитель	Страна	Форма выпуска
РК-ЛС-5№015825	Кетотифен R06AX17	До 2019	Абди Ибрахим Глобал Фарм	РК	Таблетки 1 мг
РК-ЛС-5№020721	Кетотифен R06AX17	До 2019	БелМедПрепараты РУП	Беларусь	Таблетки 1 мг
РК-ЛС-5№012558	Кетотифен Софарма R06AX17	До 2018	Софарма	Болгария	Таблетки 1 мг
РК-ЛС-5№006314	Кетотифен R06AX17	До 12.2017	Варшавский фармацевтический завод Польфа	Польша	Таблетки 1 мг
РК-ЛС-5№013677	Аллергокет® S01GX08	До 10.2017	ЛеКос	РК	Капли глазные 0,05%

полноценным антигистаминным средством, так как его действие, с одной стороны, далеко выходит за пределы блокировки действия гистамина, а с другой, кетотифен на гистаминовые рецепторы никак не влияет. Гораздо более точно по типу действия ему подходит класс препаратов «мембраностабилизаторы».

Анализ инструкции по применению от разных производителей показывает нам общие особенности – отсутствие информации о рекомендуемой длительности лечения, разрешенных категориях пациентов, конкретных аллергических нозологиях [40]. Налицо общая размытость формулировок, оставляющая основную нагрузку на плечах лечащего врача.

Стоимость препарата ниже «неседативных» антигистаминных средств и примерно схожа у разных производителей, поэтому этот анализ не приводится.

Вопреки недостаткам и благодаря низкой стоимости и «проверенности годами», кетотифен в Казахстане продолжает активно использоваться для лечения различных аллергических заболеваний и состояний, в том числе у детей.

Перспективы дальнейшего применения кетотифена

Таким образом, пероральный кетотифен широко применялся в Европе, Канаде и Мексике, до сих пор применяется в ряде стран СНГ и восточной Европы, однако имеется очень мало результатов его исследований. Более того, пероральный кетотифен не одобрен FDA для использования в Соединенных штатах. Как упоминалось ранее, существует несколько опубликованных клинических случаев и контролируемых исследований, оценивающих эффективность кетотифена в отношении хронической крапивницы. Рекомендованный ступенчатый подход к менеджменту крапивницы предполагает использование иммуносупрессоров и/или иммуномодуляторов в случае рефракторности симптомов к традиционным препаратам, таким как антигистаминные средства и блокаторы лейкотриеновых рецепторов. Кетотифен показал себя выгодным и безопасным дополнительным препаратом для лечения рефракторной хронической крапивницы различной этиологии [41].

Особое значение кетотифен приобретает в свете растущей актуальности лечения и профилактики лекарственной и пищевой аллергии, особенно с поливалентной сенсибилизацией [42]. Свойства блокировать самые различные механизмы развития аллергической реакции, не ограничиваясь антигистаминным действием, а также достаточная безопасность и привлекательная цена делают его препаратом выбора при длительном применении при данных патологиях.

Основываясь на вышесказанном, кетотифен может расцениваться как желательное дополнение к традиционной терапии, а также способен снизить потребность в потенциально более опасных в применении препаратах.

Данный аналитический обзор охватывает несколько опубликованных клинических случаев и контролируемых исследований, оценивающих эффективность кетотифена в отношении менеджмента хронической крапивницы. Авторы признают ограниченную силу данного исследования, что делает необходимым дальнейший сбор информации об эффективности и безопасности кетотифена.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Martin U., Roemer E. Ketotifen: a histamine release inhibitor // Monogr. Allergy. – 1977. – No. 12. – P. 145

2 MacDonald G.F. An overview of ketotifen // Chest. – 1982. – Vol. 82. – P. 30–32g. doi: 10.1378/chest.82.1.30S

3 Radermecker M. Inhibition of allergen mediated histamine release from human cells by ketotifen and oxtomide // Respiration. - 1981. - No 41. – P. 45-55

4 Podleski W.K., Panaszek B.A., Schmidt J.L., Burns R.B. Inhibition of eosinophil degranulation by ketotifen // Agents Actions. – 1984. – No 15. – P. 177–181

5 Kamide R., Niimura M., Ueda H. et al. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind

comparative study with clemastine // Ann Allergy. – 1989. – No 62. – P. 322–325. [PubMed: 2650586]

6 St-Pierre J.P., Kobric M., Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticarial // Ann Allergy. – 1985. – No 55. – P. 840–843 [PubMed: 3907425]

7 Grant S.M., Goa K.L., Fitton A., Sorkin E.M. Ketotifen. A review of its pharmaco-dynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders // Drugs. – 1990. - No 40. – P. 412–448 [PubMed: 2226222]

8 Karaayvaz M., Calişkaner Z., Turan M., Akar A., Oztürk S. Ozangüç N. Levothyroxine versus ketotifen in the treatment of patients with chronic urticaria and thyroid autoimmunity // J Dermatol Treat. – 2002. - No 13. – P. 165–172

9 Wuethrich B., Radielovic P., Debelic M. The protective effect of a new oral anti-asthma agent (Ketotifen, HC 20–511) against experimentally induced bronchospasm (5 different models) // Int. J. Clin. Pharmac. – 1978. – No 16. – P. 424

10 Wells A., Taylor B. A placebo-controlled trial of ketotifen (HC 20–511, Sandoz) in allergen induced asthma and comparison with disodium cromoglycate // Clin. Allergy. – 1979. – No 9. – P. 237

11 Kabra S.K., Pandey R.M., Singh R., Seth V. Ketotifen for asthma in children aged 5 to 15 years: a randomized placebo-controlled trial // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2000. – Vol. 85 (1). – P. 46–52

12 Schwarzer G., Bassler D., Mitra A., Ducharme F.M., Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. Cochrane Database Syst Rev. 2004;1:CD001384

13 Weheba A.S. Clinical assessment of the efficiency and tolerance of ketotifen in bronchial asthma // Pharmatherapeutica. – 1978. – No 2. – P. 85

14 Kettelhut B.V., Berkebile C., Bradley D., Metcalfe D.D. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of ketotifen versus hydroxyzine in the treatment of pediatric mastocytosis // J Allergy Clin Immunol. – 1989. – Vol. 83 (5). – P. 866–870

15 Shear N.M. Mcleod S.M. Diffuse cutaneous mastocytosis (DCM): treatment with ketotifen and cimetidine // Clin Invest Medi. – 1983. – No 6. – P. 36-40

16 Bolukbas F.F., Bolukbas C., Uzunkoy A. Baba F., Horoz M., Ozturk E. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency // Dig Dis Sci. – 2004. – Vol. 49 (11–12). – P. 1782–1785

17 Melamed I., Feanny S.J., Sherman P.M., Roifman C.M. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis // Am J Med. – 1991. – Vol. 90 (3). – P. 310–314

18 Berdy G.J., Spangler D.L., Bensch G., Berdy S.S., Brusatti R.C. A comparison of the relative efficacy and clinical performance of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the conjunctival antigen challenge model // Clin Ther. – 2000. – Vol. 22 (7). – P. 826–833

19 Abelson M.B., Chapin M.J., Kapik B.M., Shams N.B. Efficacy of ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution compared with placebo in the conjunctival allergen challenge model // Arch Ophthalmol. – 2003. – Vol.121 (5). – P. 626–630

20 US Food and Drug Administration. [September 30, 2013] Drugs. Guidance, compliance, and regulatory information. Pharmacy compounding. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/default.htm.

21 Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. Jr, Bock S.A., Branum A. Brown S.G., Camargo C.A. Jr, Cydulka R., Galli S.J., Gidudu J., Gruchalla R.S., Harlor A.D. Jr, Hepner D.L., Lewis L.M., Lieberman P.L., Metcalfe D.D., O'Connor R., Muraro A., Rudman A., Schmitt C., Scherrer D., Simons F.E., Thomas S., Wood J.P., Decker W.W. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium // J Allergy Clin Immunol. – 2006. – No 117. – P. 391–397. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303.

22 Egan C.A., Rallis T.M. Treatment of chronic urticaria with ketotifen // Arch Dermatol. – 1997. – No 133. – P. 147–149 [PubMed: 9041826]

23 National Library of Medicine HSDB Database–ToxNet (Toxicology Data Network). [September 30, 2013] Ketotifen. Available at: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgibin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7283

24 Kuokkanen K. A new antihistamine hc20-511 compared with dimetinden (fenistil retard) in the treatment of chronic urticaria and other pruritic dermatoses // Acta Allergol. – 1975. - No 30. – P. 73–79 [PubMed: 239517]

25 Kuokkanen K. Comparison of a new antihistamine HC 20-511 with cyproheptadine (Periactin) in chronic urticarial // Acta Allergol. – 1977. - No 32. – P. 316–330 [PubMed: 21504]

26 Saihan E.M. Ketotifen and terbutaline in urticarial // Br J Dermatol. – 1981. – No 104. – P. 205–206 [PubMed: 7213553]

27 Camarasa J.G., Moragas J.M. Chronic urticaria. Treatment with ketotifen // Med Cutan Ibero Lat Am. – 1982. - No 10. – P. 339–342 (in Spanish). [PubMed: 6764233]

28 Piñol J., Carapeto F.J. Ketotifen in the treatment of chronic urticaria and angioneurotic edema // Allergol Immunopathol (Madr). – 1984. - No 12. – P. 19–27 (in Spanish). [PubMed: 6731202]

29 Taube K.M., Wozniak K.D., Lässig W. Ketotifen treatment of chronic urticaria. An open study of therapeutically difficult courses // Z Hautkr. – 1985. – No 60. – P. 1878, 1881–1882, 1885 (in German) [PubMed: 4090577]

30 Cap J.P., Schwanitz H.J., Czarnetzki B.M. Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial // Hautarzt. – 1985. – No 36. – P. 509–511 (in German). [PubMed: 3905713]

31 Guillot B., Meynadier J. Treatment of chronic urticaria with ketotifen // Allerg Immunol (Paris). – 1986. – No 18. – P. 33–35 (in French). [PubMed: 2899435]

32 Phanuphak P., Locharernkul C. Double-blind placebo-controlled study of ketotifen in chronic urticarial // J Allergy Clin Immunol. – 1986. - No 77. – P. 187

33 McClean S.P., Arreaza E.E., Lett-Brown M.A., Grant J.A. Refractory cholinergic urticaria successfully treated with ketotifen // J Allergy Clin Immunol. – 1989. - No 83. – P. 738–741 [PubMed: 2651507]

34 Czarnetzki B.M. A double-blind, crossover study of the effect of ketotifen in urticaria pigmentosa // Dermatologica. – 1983. - No 166. – P. 44–47. doi: 10.1159/000249832.

35 Huston D.P., Bressler R.B., Kaliner M., Sowell L.K., Baylor M.W. Prevention of mast-cell degranulation by ketotifen in patients with physical urticarias // Ann Intern Med. – 1986. – No 104. – P. 507–510 [PubMed: 2420246]

36 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. – No 13. – P. 29–35 [PubMed: 7488341]

37 Taşkapan O., Harmanyeri Y. Ketotifen and chronic urticarial // Arch Dermatol. – 1998. – No 134. – P. 240–241 [PubMed: 9487221]

38 Sokol K.C., Amal N.K., Starkey J., Grant A. Ketotifen in the management of chronic urticaria: resurrection of an old drug // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2013. Dec. – Vol. 111 (6). – P. 433-436

39 Vena G.A., D'Argento V., Cassano N., Mastrolonardo M. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticarial // Acta Derm Venereol. – 1998. – No 78. – P. 304–305 [PubMed: 9689307]

40 Реестр зарегистрированных в РК лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Доступен с сайта www.dari.kz (состояние на 01 мая 2017 г.).

41 Czarnetzki B.M. A double blind cross over study of the effect in urticaria pigmentosa // Dermatologica. – 1983. – No 166. – P. 44-7

42 Naffen H., Subira M.C. A study of the protective effect of ketotifen in food allergy // Allergol Immunopatho Madr. – 1980. – No 8. – P. 97-104

REFERENCES

1 Martin U, Roemer E. Ketotifen: a histamine release inhibitor. *Monogr. Allergy*. 1977;12:145.

2 MacDonald GF. An overview of ketotifen. *Chest*. 1982;82:30S–32S. doi: 10.1378/chest.82.1.30S.

3 Radermecker M. Inhibition of allergen mediated histamine release from human cells by ketotifen and oxtomide. *Respiration* 1981; 41:45-55.

4 Podleski, WK, Panaszek, BA, Schmidt, JL, Burns, RB. Inhibition of eosinophil degranulation by ketotifen. *Agents Actions*. 1984;15:177–81

5 Kamide R, Niimura M, Ueda H, et al. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy*. 1989; 62:322–25. [PubMed: 2650586]

6 St-Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy*. 1985; 55:840–43. [PubMed: 3907425]

7 Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM. Ketotifen. A review of its pharmaco-dynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs*. 1990; 40:412–48. [PubMed: 2226222]

8 Karaayvaz M, Calişkaner Z, Turan M, Akar A, Oztürk S, Ozangüç N. Levothyroxine versus ketotifen in the treatment of patients with chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *J Dermatol Treat*. 2002; 13:165–72

9 Wuethrich B, Radielovic P, Debelic M. The protective effect of a new oral anti-asthma agent (Ketotifen, HC 20–511) against experimentally induced bronchospasm (5 different models). *Int. J. clin. Pharmac*. 1978;16:424

10 Wells A, Taylor B. A placebo-controlled trial of ketotifen (HC 20–511, Sandoz) in allergen induced asthma and comparison with disodium cromoglycate. *Clin. Allergy.* 1979;9:237.

11 Kabra SK, Pandey RM, Singh R, Seth V. Ketotifen for asthma in children aged 5 to 15 years: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85;1:46–52

12 Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1:CD001384.

13 Weheba AS. Clinical assessment of the efficiency and tolerance of ketotifen in bronchial asthma. Pharmatherapeutica. 1978;2:85.

14 Kettelhut BV, Berkebile C, Bradley D, Metcalfe DD. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of ketotifen versus hydroxyzine in the treatment of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83;5:866–870.

15 Shear NM Mcleod SM. Diffuse cutaneous mastocytosis (DCM) : treatment with ketotifen and cimetidine. *Clin Invest Medi* 1983; 6:36–40

16 Bolukbas FF, Bolukbas C, Uzunkoy A, Baba F, Horoz M, Ozturk E. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency. *Dig Dis Sci*. 2004;49;11–12:1782–85

17 Melamed I, Feanny SJ, Sherman PM, Roifman CM. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med.* 1991;90;3:310–14

18 Berdy GJ, Spangler DL, Bensch G, Berdy SS, Brusatti RC. A comparison of the relative efficacy and clinical performance of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the conjunctival antigen challenge model. *Clin Ther*. 2000;22;7:826–33

19 Abelson MB, Chapin MJ, Kapik BM, Shams NB. Efficacy of ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution compared with placebo in the conjunctival allergen challenge model. *Arch Ophthalmol*. 2003;121;5:626–30

20 US Food and Drug Administration. [September 30, 2013] Drugs. Guidance, compliance, and regulatory information. Pharmacy compounding. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/default.htm.

21 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303.

22 Egan CA, Rallis TM. Treatment of chronic urticaria with ketotifen. *Arch Dermatol*. 1997;133:147–9. [PubMed: 9041826]

23 National Library of Medicine HSDB Database–ToxNet (Toxicology Data Network). [September 30, 2013] Ketotifen. Available at: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgibin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7283.

24 Kuokkanen K. A new antihistamine hc20-511 compared

with dimetinden (fenistil retard) in the treatment of chronic urticaria and other pruritic dermatoses. *Acta Allergol*. 1975; 30:73–9. [PubMed: 239517]

25 Kuokkanen K. Comparison of a new antihistamine HC 20-511 with cyproheptadine (Periactin) in chronic urticaria. *Acta Allergol*. 1977; 32:316–30 [PubMed: 21504]

26 Saihan EM. Ketotifen and terbutaline in urticaria. *Br J Dermatol.* 1981; 104:205–06. [PubMed: 7213553]

27 Camarasa JG, Moragas JM. Chronic urticaria. Treatment with ketotifen. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1982;10:339–42. (in Spanish). [PubMed: 6764233]

28 Piñol J, Carapeto FJ. Ketotifen in the treatment of chronic urticaria and angioneurotic edema. *Allergol Immunopathol* (Madr). 1984; 12:19–27. (in Spanish). [PubMed: 6731202]

29 Taube KM, Wozniak KD, Lässig W. Ketotifen treatment of chronic urticaria. An open study of therapeutically difficult courses. *Z Hautkr*. 1985;60:1878, 1881–1882, 1885. (in German). [PubMed: 4090577]

30 Cap JP, Schwanitz HJ, Czarnetzki BM. Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial. *Hautarzt*. 1985; 36:509–11. (in German). [PubMed: 3905713]

31 Guillot B, Meynadier J. Treatment of chronic urticaria with ketotifen. *Allerg Immunol* (Paris). 1986; 18:33–35. (in French). [PubMed: 2899435]

32 Phanuphak P, Locharernkul C. Double-blind placebo-controlled study of ketotifen in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77:187

33 McClean SP, Arreaza EE, Lett-Brown MA, Grant JA. Refractory cholinergic urticaria successfully treated with ketotifen. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 83:738–41 [PubMed: 2651507]

34 Czarnetzki BM. A double-blind, crossover study of the effect of ketotifen in urticaria pigmentosa. *Dermatologica*. 1983;166:44–47. doi: 10.1159/000249832.

35 Huston DP, Bressler RB, Kaliner M, Sowell LK, Baylor MW. Prevention of mast-cell degranulation by ketotifen in patients with physical urticarias. *Ann Intern Med*. 1986; 104:507–10. [PubMed: 2420246]

36 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. [PubMed: 7488341]

37 Taşkapan O, Harmanyeri Y. Ketotifen and chronic urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134:240–241. [PubMed: 9487221]

38 Sokol KC, Amal NK, Starkey J, Grant A. Ketotifen in the management of chronic urticaria: resurrection of an old drug // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(6):433-36

39 Vena GA, D'Argento V, Cassano N, Mastrolonardo M. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:304–5. [PubMed: 9689307]

40 Реестр зарегистрированных в РК лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Доступен с сайта www.dari.kz (состояние на 01 мая 2017 г.).

41 Czarnetzki BM. A double blind cross over study of the effect in urticaria pigmentosa. *Dermatologica* 1983;166:44-7

42 Naffen H, Subira MC. A study of the protective effect of ketotifen in food allergy. *Allergol Immunopatho Madr* 1980; 8:97-104

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Т.Т. НҮРПЕЙІСОВ, Тем.Т. НҮРПЕЙІСОВ, А.А. АВДУГАЛИЕВА
ҚР ДСМ Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ республикалық аллергология орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ТҮРЛІ ГЕНЕЗДІ ЕСЕКЖЕМДІ ЕМДЕУДЕГІ КЕТОТИФЕН, КЕЛЕШЕГІ НЕМЕСЕ КЕЛІСІМІ

Кетотифенді көптеген елдерде аллергиялық ауруларды емдеуде кеңінен қолданады. Алайда оның клиникалық тиімділігі қарама-қайшылықты болып келеді. Бұл шолудың мақсаты - Қазақстан Республикасындағы есекжем ауруының созылмалы түрлерін емдеуде препаратты қолдану мүмкіншілігіне баға беру болып табылады. Бағалауға клиникалық зерттеулер, тәжірибеде жарияланған жағдайлар алынды. Ақпарат көздерінің басым көпшілігі созылмалы есекжем ауруында кетотифеннің (оның ішінде антигистаминдік препараттардың) тиімді екендігін растаса да, біразы осы дәріні қолданудың тиімділігі туралы соңғы қорытынды шешімді қабылдауға мүмкіндік бермейді. Қосымша клиникалық зерттеулер жүргізуді талап етеді, бірақ, препараттың қол жетімділігін және жақсы бейінін ескере отырып, қазірдің өзінде-ақ дәстүрлі аллергиялық ауруларды емдеуде кетотифиннің ақылға қонарлық препарат екенін мойындауға болады.

Негізгі сөздер: *кетотифен, гистамин антагонистері, созылмалы есекжем.*

S U M M A R Y

T.T. NURPEISSOV, Tem.T. NURPEISSOV, A.A. AVDUGALIEVA
Republican Allergy Center of the Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty c., Republic of Kazakhstan

KETOTIFEN IN THE MANAGEMENT OF URTICARIA OF VARIOUS GENESIS, PERSPECTIVES OR COMPROMISES

Ketotifen is widely used in many countries for the treatment of allergic diseases. However, the data on its clinical effectiveness are highly contradictory. The purpose of this review was to evaluate the possibility of using the drug in the Republic of Kazakhstan for the treatment of various forms of chronic urticaria. Published clinical studies and case studies were examined. Most of the sources speak about the effectiveness of ketotifen in chronic urticaria (including antihistamines-resistant urticaria), but a small amount of said sources does not allow us to make a final conclusion about the advisability of its use. More clinical trials are required, but given the availability and good safety profile of the drug, it is now possible to recognize ketotifen as a reasonable addition to the traditional treatment of allergic diseases.

Key words: *ketotifen, histamine antagonists, chronic urticarial.*

Для ссылки: *Нурпеисов Т.Т., Нурпеисов Тем.Т., Авдугалиева А.А. Кетотифен в лечении крапивницы различного генеза, перспективы или компромисс // Medicine (Almaty). – 2017. – No 8 (182). – P. 47-54*

Статья поступила в редакцию 10.08.2017 г.

Статья принята в печать 21.08.2017 г.