

Б.А. ЧЕРНЯК, д.м.н., профессор, И.И. ВОРЖЕВА, к.м.н., доцент, ГМАПО, Иркутск

# РОЛЬ И МЕСТО АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ

## В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

**Статья посвящена роли антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. Согласно современным представлениям, антигистаминные препараты применяются при всех формах аллергического ринита как у взрослых, так и у детей в виде монотерапии или в комплексе с другими лекарственными средствами в зависимости от степени тяжести заболевания. С учетом клинической эффективности, высокого профиля безопасности, отсутствия эффекта тахифилаксии и удобства применения предпочтительными являются антигистаминные препараты 2-го поколения.**

*Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты*

**А**ллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных заболеваний, которым страдает от 10 до 24% населения РФ [1, 9]. Существенной характеристикой АР, помимо его высокой распространенности, является значительное снижение качества жизни больных. Кроме симптомов собственно ринита, пациенты часто жалуются на головную боль, ухудшение сна, снижение работоспособности и концентрации внимания, что ограничивает их социальную активность, ухудшает эмоциональное благополучие. Дети пропускают занятия в школе, падает успеваемость. Кроме того, АР является высокозначимым фактором риска хронического риносинусита и бронхиальной астмы (БА). Так, примерно у 80% больных атопической БА диагностируется АР и, наоборот, у пациентов с АР более чем в 50% случаев формируется БА. Нарушая носовое дыхание, роль которого чрезвычайно важна для нормального функционирования всей респираторной системы, АР способствует более тяжелому течению заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Поэтому эффективная терапия АР рассматривается не только в рамках данного заболевания, но и в качестве вторичной профилактики БА [2, 13].

В основе АР лежит IgE-зависимое аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное сложным взаимодействием эффекторных клеток и широкого спектра медиаторов (цитокинов, хемокинов, нейропептидов, молекул адгезии), обуславливающих развитие симптомов и прогрессирование болезни, формирование неспецифической назальной гиперреактивности. Одним из важных медиаторов аллергии, высвобождающимся из гранул тучных клеток и базофилов, является гистамин. Его действие на организм опосредуется через четыре типа гистаминовых рецепторов (H1, H2, H3, H4), однако в развитии симптомов болезней, ассоциированных с реакциями гиперчувствительности, наиболее изучена активация H1-рецепторов. Стимуляция H1-рецепторов приводит к расширению сосудов и повыше-

нию сосудистой проницаемости, усилению секреторной активности желез слизистой носа, вызывает раздражение ирритантных рецепторов, зуд кожи и слизистых, а также сокращение гладкой мускулатуры бронхов и желудочно-кишечного тракта. Через H1-рецепторы гистамин участвует в хемотаксисе эозинофилов и нейтрофилов, образовании простаноидов (простагландинов F2 $\alpha$ , D2, тромбоксана, проста-циклина), активирует NF-kB (ядерный фактор kB), участвующий в транскрипции молекул адгезии и провоспалительных цитокинов [1, 4]. Таким образом, гистамин не только активно влияет на развитие симптомов ринита в раннюю фазу аллергической реакции (зуд в носу, чиханье, ринорею, носовую блокаду, глазные симптомы), но и играет важную роль в формировании персистирующего аллергического воспаления.

**■ В основе АР лежит IgE-зависимое аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное сложным взаимодействием эффекторных клеток и широкого спектра медиаторов (цитокинов, хемокинов, нейропептидов, молекул адгезии), обуславливающих развитие симптомов и прогрессирование болезни, формирование неспецифической назальной гиперреактивности.**

### ■ ЛЕЧЕНИЕ АР

Лечение АР обычно подразделяют на специфическое и неспецифическое. К первому относятся элиминационные мероприятия, направленные на устранение (или уменьшение влияния) причинно-значимых аллергенов, и аллергенспецифическая иммунотерапия. Основным элементом неспецифического лечения является фармакотерапия, объем и характер которой зависит от варианта течения и степени тяжести АР. В настоящее время лечение АР проводится по принципу ступенчатой терапии в соответствии с согласительным докумен-

том ВОЗ «Аллергический ринит и его взаимосвязь с астмой» [11, 13].

Документом рекомендуется применение антигистаминных лекарственных средств при всех формах АР, что обусловлено важной ролью гистамина в патогенезе заболевания и доказанной эффективностью АГП в многочисленных клинических исследованиях (табл. 1). АГП блокируют взаимодействие гистамина с Н1-рецепторами по принципу обратных агонистов [3]. Они применяются как средства первого ряда при легком интермиттирующем и персистирующем АР, а также часто эффективны в качестве монотерапии и при среднетяжелом интермиттирующем течении. У больных АР с персистирующим среднетяжелым/тяжелым течением АГП могут добавляться к интраназальным глюкокортикостероидам (ГКС) при их недостаточной эффективности.

Многочисленную группу АГП, которые начали использоваться в клинической практике с 1942 г., в настоящее время подразделяют на лекарственные средства 1-го поколения (седативные) и 2-го поколения (неседативные) [8]. Отличительной особенностью АГП 1-го поколения является широкий спектр побочных эффектов, что во многом обусловлено их низкой специфичностью в отношении Н1 и способностью взаимодействовать с другими рецепторами (холинергическими,  $\alpha$ -адренергическими, допаминовыми, серотонинными) [5, 8]. Так, седативное действие, сонливость, снижение концентрации внимания и когнитивные нарушения связаны с проникновением через гематоэнцефалический барьер и блокадой АГП 1-го поколения Н1-рецепторы и М-холинорецепторов ЦНС. Периферические антихолинергические эффекты могут сопровождаться гипосекрецией и повышением вязкости секретов бронхов, тахикардией, снижением тонуса кишечника и мочевыводящих путей с задержкой мочи, нарушением зрения. Для блокады  $\alpha$ -адренергических рецепторов характерно снижение артериального давления, а в сочетании с хинидиноподобным эффектом возможно развитие кардиотоксичности, проявляющейся удлинением рефрактерной фазы с развитием желудочковой тахикардии. Кроме того, прием АГП 1-го поколения может стимулировать аппетит и вызывать прибавку веса. Еще одним существенным недостатком АГП 1-го поколения является их кратковременное (6–8 часов) действие, а соответственно, и частый прием (до 3 раз в сутки), поскольку связь с Н1-рецепторами является быстро обратимой. Наконец, следует отметить эффект тахифилаксии, т. е. снижение терапевтической эффективности, что требует частой смены лекарственных средств. Указанные особенности АГП 1-го поколения послужили основанием для широкого круга противопоказаний к их использованию. В частности, они

противопоказаны при работе, связанной с психической и двигательной активностью, а также требующей концентрации внимания, при сердечно-сосудистых заболеваниях, бронхиальной астме, глаукоме, язвенной болезни, аденоме предстательной железы, в сочетании с седативными и снотворными препаратами, ингибиторами МАО, алкоголем [5].

В связи с перечисленными характеристиками, АГП 1-го поколения не рекомендуются в настоящее время для лечения АР, что особенно подчеркивается в обновленных клинических рекомендациях «ARIA 2010» [11]. Предпочтительными в терапии АР являются АГП 2-го поколения, которые появились на фармацевтическом рынке в последние 2–3 десятилетия и обладают высокими сродством и селективностью по отношению к Н1-рецепторам, чем объясняется отсутствие или значительное ослабление у них побочных эффектов, столь характерных для «старых» АГП. Для большинства АГП 2-го поколения характерны следующие свойства:

- высокие специфичность и сродство к Н1-рецепторам;
- быстрое начало действия;
- большая продолжительность антигистаминного эффекта (до 24 часов);
- отсутствие или значительно меньшая выраженность по сравнению с АГП 1-го поколения седации и других нарушений со стороны ЦНС;
- отсутствие кардиотоксичности;
- отсутствие связи абсорбции с приемом пищи (кроме фексофенадина);
- отсутствие тахифилаксии.

Вместе с тем препараты этой группы имеют и существенные различия, касающиеся, в частности, лекарственного

**Таблица 1. Влияние различных препаратов на симптомы АР [13]**

| Препараты       | Чиханье | Ринорея | Заложенность носа | Зуд | Глазные симптомы |
|-----------------|---------|---------|-------------------|-----|------------------|
| Назальные ГКС   | +++     | +++     | ++                | ++  | +                |
| Антигистаминные | ++      | ++      | +/-               | +++ | ++               |
| Деконгестанты   | 0       | 0       | +++               | 0   | 0                |
| Кромоны         | +       | +       | +                 | +   | 0                |
| Антихолинергики | 0       | +++     | 0                 | 0   | 0                |
| Антилейкотриены | +       | ++      | ++                | +/- | ++               |

**Таблица 2. Сравнительная характеристика АГП 2-го поколения**

| Препарат      | Метаболизируемый (М) / Неметаболизируемый (НМ) | Повышение частоты седации в сравнении с плацебо | Возможные взаимодействия с лекарствами |
|---------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Лоратадин     | М                                              | Нет                                             | Да                                     |
| Эбастин       | М                                              | Возможно*                                       | Да                                     |
| Рупатадин     | М                                              | Нет                                             | Да                                     |
| Фексофенадин  | НМ                                             | Нет                                             | Возможно                               |
| Дезлоратадин  | НМ                                             | Нет                                             | Нет                                    |
| Цетиризин     | НМ                                             | Возможно*                                       | Нет                                    |
| Левоцетиризин | НМ                                             | Возможно*                                       | Нет                                    |

\* Легкое седативное действие отмечалось в некоторых клинических исследованиях.

метаболизма в печени (табл. 2). У метаболизируемых АГП, являющихся по существу пролекарствами, фармакологической активностью обладают метаболиты, образующиеся под влиянием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Поэтому клиническая эффективность у данных препаратов может существенно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма в печени, обусловленного генетически или изменяющегося под влиянием ряда экзогенных факторов. Некоторые лекарственные средства, включая антибиотики (эритромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин), имидазольные фунгициды (кетоназол, итраконазол), антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин) и ряд других препаратов (циметидин, дилтиазем, амиодарон, бромкриптин), способны снижать оксигеназную активность системы цитохрома P450. Одновременное назначение этих лекарственных средств с метаболизируемыми АГП способствуют накоплению исходной (неметаболизированной) формы препарата, что, с одной стороны, снижает его фармакологическую активность, а с другой, может приводить к нарастанию побочных эффектов. Поэтому совершенствование вновь создаваемых препаратов шло в направлении получения конечных метаболитов. Так, широко и длительно применяющиеся высокоэффективные и безопасные препараты 2-го поколения цетиризин, фексофенадин и дезлоратадин являются активными метаболитами гидроксизина (АГП 1-го поколения), терфенадина и лоратадина, а соответственно, не зависят от активности системы цитохрома P450 в печени.

Новое направление в повышении эффективности и безопасности АГП – это получение наиболее действенных изомеров активных метаболитов. Первым и на сегодняшний день единственным представителем этого класса препаратов является фармакологически активный R-энантиомер цетиризина левоцетиризин. В исследованиях *in vivo* левоцетиризин показал аффинность к H1-рецептору в 2 раза выше, чем цетиризин [19]. Кроме того, левоцетиризин значительно медленнее отделяется от H1-рецептора, чем цетиризин. И наконец, левоцетиризин обладает в 500 раз более высокой селектив-

ностью к H1-рецептору, чем к H2-, H3-, допаминовым D2, мускариновым,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторам.

Характеризуя роль АГП 2-го поколения в лечении АР, следует подчеркнуть, что, кроме собственно антигистаминного эффекта, они могут оказывать и дополнительное противоаллергическое действие, обусловленное той или иной степенью уменьшения выраженности IgE-опосредованного воспаления. В исследованиях *in vivo* было показано, что цетиризин и лоратадин в терапевтических дозах уменьшают выраженность вызванного аллергеном воспаления и аккумуляцию эозинофилов. Цетиризин угнетает дегрануляцию тучных клеток и накопление базофилов в очаге воспаления, тормозит экспрессию молекул адгезии ICAM-1 при лечении аллергического конъюнктивита и персистирующего АР, в т. ч. тяжелого течения, оказывает тормозящее действие на рекрутирование эозинофилов и развитие поздней фазы астматической реакции после бронхопровокационного теста с аллергеном [4]. Дезлоратадин, один из самых высокоселективных и клинически эффективных H1-блокаторов 2-го поколения, снижает высвобождение гистамина, триптазы, лейкотриена C4 и простагландина D2 из тучных клеток и базофилов, тормозит секрецию цитокинов, включая IL-3, -4, -6, -8, -13, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , уменьшает активность молекул адгезии, подавляет хемотаксис и активацию эозинофилов, снижает неспецифическую назальную гиперреактивность [10, 17, 22, 25]. Появившийся последним из АГП левоцетиризин, наряду с улучшенными фармакокинетическими свойствами, характеризуется также широким спектром противовоспалительной активности: ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, уменьшает сосудистую проницаемость, миграцию эозинофилов и нейтрофилов в очаг воспаления, снижает уровень IL-4, -8 в назальном секрете как при сезонном, так и при круглогодичном АР [15, 16]. Показано, что уменьшение симптомов АР в процессе лечения левоцетиризином ассоциируются со снижением количества эозинофилов и некоторых субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+ CD29+, CD4+ CD212+, CD4+ CD54+) с одновременным возрастанием числа таких клеток, как CD4+CD25+, обладающих иммунорегуляторными свойствами [21]. Противовоспалительный эффект дезлоратадина и левоцетиризина обусловлен, по-видимому, не только блокадой H1-рецепторов, но и подавлением активации ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [24].

Клинические исследования последних лет показали, что АГП 2-го поколения высокоэффективны как при интермиттирующем (сезонном), так и персистирующем (круглогодичном) АР. Они значительно уменьшают выраженность большинства симптомов, за исключением носовой блокады, на которую в наибольшей степени влияют дезлоратадин и левоцетиризин [12, 13]. Достоинством последних генераций антигистаминных лекарственных средств является также то, что они существенно улучшают качество

Рисунок 1. Ступенчатая схема лечения АР [13]

|                                        |                                                 |                          |                                               |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|
|                                        |                                                 |                          |                                               |
|                                        |                                                 |                          | Средней тяжести/<br>тяжелый<br>персистирующий |
|                                        | Средней тяжести/<br>тяжелый<br>интермиттирующий | Легкий<br>персистирующий |                                               |
| Легкий<br>интермиттирующий             | Интраназальные ГКС                              |                          |                                               |
|                                        | Кромоны                                         |                          |                                               |
| Антигистаминные препараты              |                                                 |                          |                                               |
| Антилейкотриеновые препараты           |                                                 |                          |                                               |
| Деконгестанты (< 10 дней)              |                                                 |                          |                                               |
|                                        | Аллергенспецифическая иммунотерапия             |                          |                                               |
| Элиминационная терапия (если возможна) |                                                 |                          |                                               |
| Образование пациентов                  |                                                 |                          |                                               |

жизни больных АР [12, 23]. Как клинические исследования, так и длительные постмаркетинговые наблюдения свидетельствуют о высокой безопасности современных АГП, терапия которыми нередко проводится годами. Однако следует отметить, что, несмотря на высокую безопасность, АГП 2-го поколения различаются между собой не только фармакокинетическими свойствами, но и частотой седативного (хотя и достаточно слабого) эффекта в сравнении с плацебо (табл. 2).

**■ Беременность является противопоказанием для назначения АГП 2-го поколения в связи с недостаточным количеством наблюдений. Исключение составляют лоратадин и цетиризин, которые по критериям FDA относятся к категории В (изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось) и при необходимости могут назначаться во II и III триместрах беременности.**

На важность **взаимосвязи АР и БА** указывалось выше, в связи с этим большое значение приобретают результаты оценки влияния АГП 2-го поколения не только на симптомы ринита, но и течение БА. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях цетиризин, лоратадин и дезлоратадин у больных поллинозом не только уменьшали проявления сезонного АР, но и снижали частоту симптомов пылевой БА и потребность в β<sub>2</sub>-агонистах [2, 14, 20]. Итогом этих исследований является вывод, что АГП 2-го поколения (в отличие от лекарств 1-го поколения) не только безопасны при сопутствующей БА, но и способствуют улучшению её контроля, снижая выраженность аллергического воспаления верхних дыхательных путей и рино-бронхиального рефлекса.

Другим важным аспектом эффективности и безопасности АГП 2-го поколения является их использование **в детской практике**. При аллергических заболеваниях у детей, включая ринит, в наибольшей степени изучены цетиризин, лоратадин, дезлоратадин и левоцетиризин. Установлены эффективность и безопасность АГП 2-го поколения у детей, назначение которых возможно с младшего возраста [2, 7, 13]. При лечении интермиттирующего и персистирующего АР, независимо от степени его тяжести, эти препараты являются у маленьких детей первой линией терапии. Хорошо известно, что АР является одним из проявлений семейства атопических болезней, которые нередко сочетаются у одного ребенка. Для клинической практики лечения детей младшего возраста ценно то, что у цетиризина, левоцетиризина и лоратадина, кроме АР, обозначен широкий спектр показаний, включая зуд при атопическом дерматите. Наконец, следует отметить масштабное многоцентровое исследование ЕТАС («early treatment of atopic child» – раннее лечение ребенка-атопика), в котором у детей 1–2 лет с атопическим дерматитом, длитель-

но получавших цетиризин, снизилась частота развития крапивницы, в подгруппе пациентов со среднетяжелым течением дерматита уменьшилось потребление топических ГКС, у половины детей, сенсibilизированных к пыльце растений или клещам домашней пыли, задерживалось развитие БА. При этом эффект тахифилаксии отсутствовал, а частота нежелательных явлений на фоне многомесячного приема цетиризина была не выше, чем в группе плацебо [18].

## ■ ПРИМЕНЕНИЕ АГП 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность является противопоказанием для назначения АГП 2-го поколения в связи с недостаточным количеством наблюдений. Исключение составляют лоратадин и цетиризин, которые, по критериям FDA, относятся к категории В (изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось) и при необходимости могут назначаться во II и III триместрах беременности. В первом триместре по строгим показаниям возможно кратковременное применение АГП 1-го поколения дифенгидрамина и клемастина (отнесенных к категории В на основании метаанализа 200 000 наблюдений) [6]. АГП проникают в грудное молоко и поэтому противопоказаны при лактации. При строгих показаниях к их назначению кормление грудью необходимо временно прекратить.

АГП 2-го поколения цетиризин, лоратадин, дезлоратадин и левоцетиризин представлены в портфеле компании Teva препаратами Дезлоратадин-Тева, Левоцетиризин-Тева, Лоратадин-Тева, и Цетиризин-Тева. Данные препараты являются дженериками, произведенными в соответствии с международными стандартами GMP и отличаются привлекательным соотношением цена – качество.

В заключение следует отметить, что АГП 2-го поколения занимают важное место в лечении АР независимо от возраста пациентов. Клиническая эффективность и высокий профиль безопасности рассматриваемых лекарственных средств обеспечивают достижение следующих целей лечения АР:

- контроль симптомов болезни;
- отсутствие ограничений пациента в повседневной активности;
- устранение влияния симптомов АР на обучение и развитие ребенка;
- положительное влияние на течение сопутствующих аллергических заболеваний (крапивница, БА, атопический дерматит);
- отсутствие побочных эффектов даже при длительной терапии;
- высокая приверженность к лечению в связи с удобным режимом приема препаратов (1 раз в день вне зависимости от приема пищи);
- высокое качество жизни пациента.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.