



# Цетиризин в лечении аллергического ринита у взрослых: вопросы и ответы

**Аллергический ринит (АР) является наиболее часто встречающимся аллергическим заболеванием: согласно последним литературным данным, его распространенность в общей популяции превышает 20% (G. Ciprandi, G.A. Rossi, 2014). Иными словами, АР страдает как минимум каждый 5-й человек на планете, а в ряде стран клинические проявления АР отмечаются более чем у 50% населения (J. Bousquet et al., 2008). АР представляет собой хроническое респираторное заболевание, характеризующееся назальными симптомами (чиханием, ринореей, заложенностью носа и интраназальным зудом), которые у 60-70% пациентов сочетаются с офтальмологическими проявлениями – зудом/покраснением глаз или слезотечением (M. Schatz, 2007; G.W. Canonica et al., 2007). Хотя симптомы АР напрямую не угрожают жизни пациента, они причиняют ему значительный дискомфорт, оказывая выраженное отрицательное влияние на работоспособность и качество жизни. Кроме того, наличие у пациента АР достоверно повышает риск развития у него других респираторных заболеваний, в первую очередь бронхиальной астмы и назальных полипов.**

Традиционно различают сезонный АР (САР) и круглогодичный АР (КАР). В 2001 г. эта классификация была пересмотрена в программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму), и было предложено подразделять АР по продолжительности симптомов на персистирующий (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 нед в году) и интермиттирующий (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году). Течение АР может характеризоваться как легкой степенью тяжести (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон), так и средней и тяжелой степенью тяжести, для которых свойственно наличие по крайней мере одного из следующих признаков: расстройство сна, нарушение повседневной активности, профессиональной деятельности или учебы, невозможность занятий спортом и нормального отдыха. Знать классификацию АР очень важно для последующего выбора оптимальной фармакотерапии.

## Каковы главные направления в лечении АР?

На сегодняшний день основными направлениями в лечении АР являются элиминационные мероприятия, направленные на устранение контакта с причинными аллергенами,

медикаментозная терапия и специфическая иммунная терапия (СИТ). Ключевые принципы фармакотерапии АР были сформулированы в рекомендациях ARIA (2010). Согласно этому документу, при АР рекомендуются антигистаминные препараты (АГП) II поколения, топические АГП, интраназальные глюкокортикоиды (ИНГК), топические кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ипратропия бромид и деконгестанты. При этом следует придерживаться принципов ступенчатой терапии и индивидуального подхода к пациенту.

## Какое место в лечении АР отводится АГП согласно современным рекомендациям? Всем ли пациентам с АР показано их назначение?

АГП могут использоваться у пациентов с АР любой степени тяжести: их назначение рекомендуется при легких интермиттирующих симптомах (возможно применение в режиме монотерапии), при легких и умеренных персистирующих симптомах, а также при тяжелом персистирующем АР в составе комплексной терапии (рис.).

При АР не рекомендуются АГП I поколения в связи с их седативным эффектом, негативным влиянием на когнитивные функции, астму и другие сопутствующие заболевания. Предпочтение отдается АГП II поколения, которые в отличие от АГП I поколения характеризуются незначительным проникновением через гематоэнцефалический барьер и в терапевтических дозах не оказывают седативного

действия и отрицательного влияния на когнитивные функции. В последних зарубежных рекомендациях по ведению пациентов с АР, опубликованных в этом году группой экспертов Американской академии отоларингологии и Фонда хирургии головы и шеи (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Foundation, Seidman et al., 2015), прямо указывается, что «клиницисты должны рекомендовать пероральные АГП II поколения пациентам с АР и преимущественными жалобами на чихание и зуд». При пероральном приеме АГП II поколения эффективно купируют все основные проявления АР: интраназальный зуд, ринорею, чихание и симптомы со стороны глаз. Особое место среди АГП II поколения занимает цетиризин гидрохлорид, синтезированный в 1987 г. Он является метаболитом гидроксизина – представителя I поколения пиперазиновых АГП.

## Сегодня в распоряжении врача имеется очень большой выбор АГП. Почему рекомендуется именно цетиризин?

Для цетиризина гидрохлорида характерны высокая специфичность к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, низкий уровень метаболизма и существование независимого от блокады H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов действия на клетки, вовлеченные в процесс иммунного ответа.

Цетиризин гидрохлорид обладает способностью тормозить высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, ингибировать активацию эозинофилов и эпителиальных клеток дыхательных путей, подавляя экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), замедлять агрегацию тромбоцитов и высвобождение лейкотриенов различными типами клеток под действием аллергенных и неаллергенных стимулов. Эффект снижения уровня лейкотриенов при применении цетиризина обусловлен уменьшением перемещения лейкоцитриенпродуцирующих клеток (эозинофилов, базофилов и макрофагов) к месту аллергического ответа (Н.А. Иванова, 2014).

На сегодняшний день одной из наиболее полных работ, в которой систематизируются и обобщаются результаты клинических исследований цетиризина у пациентов с АР, является метаанализ L. Zhang и соавт., опубликованный в 2013 г. в авторитетном журнале *Pharmacology*. Результаты включенных в него исследований убедительно доказывают эффективность и безопасность цетиризина при АР. Так, в свете все более широкого применения СИТ в лечении АР представляют значительный интерес результаты исследования M. Lauriello и соавт. (2005), в котором цетиризин в дозе 10 мг/сут в течение 2 лет применяли в сочетании с подкожной СИТ у пациентов с тяжелым КАР, индуцированным аллергенами клещей домашней пыли. Было показано, что, хотя СИТ, и цетиризин значительно уменьшали эозинофильную инфильтрацию и эпителиальную экспрессию ICAM-1, терапия цетиризином более эффективно контролировала воспаление. Возможным механизмом, посредством которого цетиризин уменьшает выраженность назального нейrogenного воспаления при АР, является модулирование высвобождения субстанции Р: в исследовании Н. Shirasaki и соавт. (2004) было продемонстрировано, что снижение уровня антигениндуцированной субстанции Р при КАР отмечалось уже через 1 нед приема цетиризина.

## Какова эффективность цетиризина в купировании симптомов АР, в том числе по сравнению с другими АГП?

В исследованиях с участием взрослых пациентов было продемонстрировано, что по сравнению с плацебо цетиризин в дозе 10 мг значительно снижал выраженность симптомов АР (S.M. Panayotopoulos, E.S. Panayotopoulou, 1990; C.J. Falliers et al., 1991; J.J. Murray et al., 2002; M.J. Noonan et al., 2003). Так, в одном крупном многоцентровом исследовании с участием 415 пациентов с симптомами САР (чихание, ринорея, зуд глаз, носа и неба; слезотечение и покраснение глаз) с общей оценкой их выраженности  $\geq 6$  баллов было показано, что прием

цетиризина в дозе 5, 10 или 20 мг 1 р/сут на протяжении 1 нед в конце лета и в начале осени достоверно более эффективно купировал симптомы заболевания; при этом цетиризин в дозе 20 мг демонстрировал достоверно более выраженное влияние на симптомы САР в сравнении с цетиризином в дозе 5 мг ( $p < 0,05$ ) (C.J. Falliers et al., 1991). Лечение любой дозой цетиризина в сравнении с приемом плацебо было эффективно у достоверно большего количества пациентов (72,7% при приеме цетиризина 5 мг, 79,3% при приеме цетиризина 10 мг и 76,5% при приеме цетиризина 20 мг в сравнении с 52,9% на фоне плацебо;  $p < 0,05$  для всех доз в сравнении с плацебо).

В 2 исследованиях изучали эффекты, которые цетиризин в дозе 10 мг оказывает на связанное со здоровьем качество жизни пациентов с САР. Для этого использовался Опросник качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ). J.J. Murray и соавт. (2002) изучали коргору пациентов ( $n=862$ ) с симптомами аллергии во время осеннего сезона и продемонстрировали, что лечение цетиризином в дозе 10 мг на протяжении 2 нед приводило к достоверно более выраженному улучшению средней общей балльной оценки RQLQ и по отдельным его доменам в сравнении с плацебо (изменение общей балльной оценки: -1,3 для цетиризина 10 мг в сравнении с -0,9 для плацебо;  $p < 0,001$ ). Улучшение показателей балльной оценки различных видов деятельности, сна и проблем с глазами было клинически значимым. Аналогичным образом в сравнении с плацебо прием цетиризина в дозе 10 мг приводил к достоверно более выраженному улучшению балльной оценки всех доменов специфичного для аллергии опросника WPAI-AS; в частности, показатели балльной оценки общего нарушения работоспособности и способности к обучению на уроках снизились от исходного значения на 13,5 и 19,4% соответственно у лиц, получавших лечение цетиризином 10 мг, в сравнении с 5,9 и 4,9% соответственно у лиц, принимавших плацебо ( $p < 0,001$  для обоих доменов) (J.J. Murray et al., 2002). В последующем исследовании с участием 400 пациентов с симптомами САР (Noonan et al., 2003) подтвердило эти результаты, продемонстрировав, что лечение цетиризином в дозе 10 мг на протяжении 2 нед приводило к достоверно более выраженному улучшению средней балльной оценки общего комплекса симптомов (-3,85), а также оценки по RQLQ в целом (-1,42) в сравнении с плацебо (-2,56;  $p < 0,01$  и -0,88;  $p < 0,001$  соответственно) и по отдельным доменам.

В одном исследовании с участием взрослых был изучен эффект приема цетиризина в дозе 10 мг и 20 мг 1 р/сут на протяжении 4 нед. Было продемонстрировано, что оцениваемая врачом степень тяжести симптомов достоверно уменьшилась (примерно в 2 раза) в обеих группах пациентов, получавших лечение цетиризином (на 43 и 42% при применении цетиризина в дозе 10 мг и 20 мг соответственно) в сравнении с плацебо (на 23%;  $p < 0,001$  в сравнении с обеими активными группами) (H.C. Mansmann Jr et al., 1992). У достоверно большего количества (62%) пациентов, получавших лечение цетиризином в дозе 10 мг, было достигнуто уменьшение степени тяжести симптомов более чем на 50% в сравнении с соответствующим показателем при применении плацебо (34% пациентов) (H.C. Mansmann Jr et al., 1992). Bousquet и соавт. (1996) также продемонстрировали, что у взрослых с КАР лечение цетиризином в дозе 10 мг 1 р/сут на протяжении 6 нед по сравнению с приемом плацебо достоверно увеличивает число дней без каких-либо симптомов или с наличием только легких симптомов (42 и 2,6% соответственно;  $p=0,0001$ ) и приводит к достоверно более выраженному улучшению качества жизни начиная с 1-й недели терапии.

Ранние исследования сравнивали эффективность астемизола (R.B. Berkowitz et al., 1996), терфенадина (R.F. Lockey et al., 1996) или эбастина (P. Gehanno et al., 1996) с таковой цетиризина при симптомном САР у подростков и взрослых амбулаторных больных во время сезона пыления. Так, сравнение эффективности приема астемизола 10 мг, цетиризина 5 мг или 10 мг в режиме 1 р/сут на протяжении 2 нед

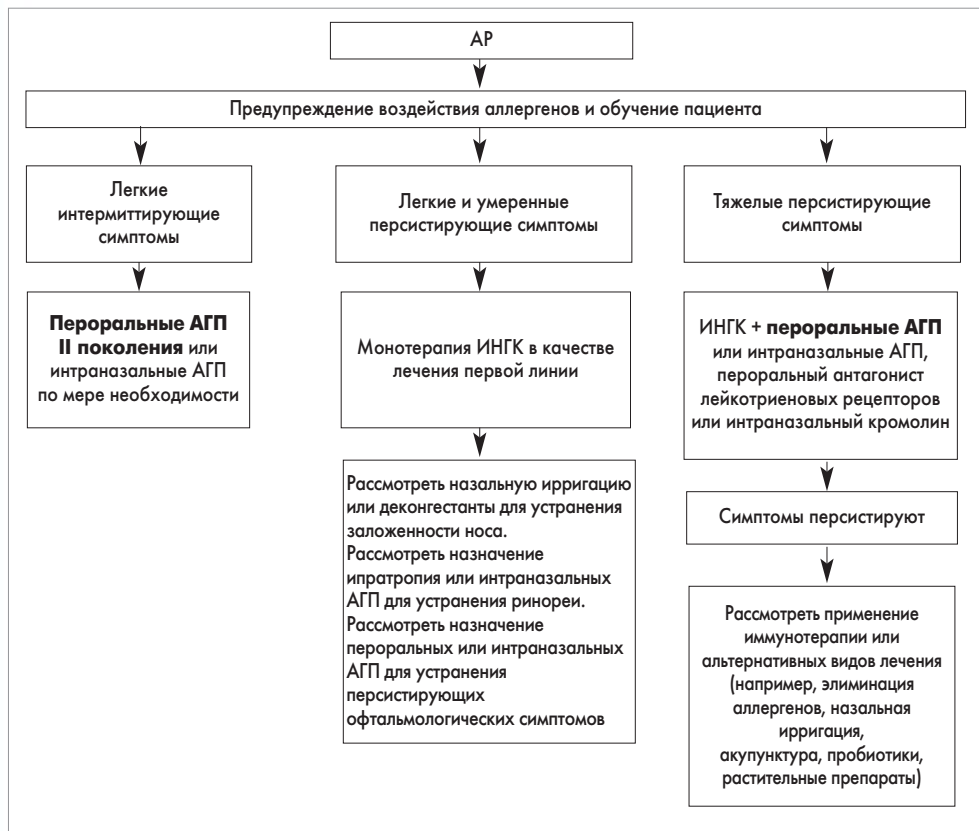


Рис. Алгоритм лечения АР (D.K. Sur, S. Scandale, 2010)

