

Антигістамінні препарати: огляд сучасних клінічних досліджень

До антигістамінних препаратів (АГП) відносяться лікарські засоби, що попереджують взаємодію з H_1 -гістаміновими рецепторами гістаміну – важливого медіатора різних фізіологічних і патологічних процесів, зокрема алергії, запальних реакцій, секреції шлункового соку, нейромедіаторної функції центральної нервової системи (ЦНС) та ін. [1].

Загальноприйнята класифікація АГП відсутня. Найчастіше АГП розподіляються на препарати першого (седативні) та другого (неседативні) покоління [1, 2]. Антигістамінні препарати першого покоління (дифенгідрамін, клемастин, хлоропірамін, прометазин, хіфенадин) є неселективними, тому взаємодіють як із H_1 -гістаміновими рецепторами, так і з іншими рецепторами організму людини, у тому числі з мускариновими, серотоніновими та α -адренорецепторами. Внаслідок цього при використанні даної групи препаратів виникає ціла низка негативних наслідків та побічних ефектів: порушення серцевого ритму, уповільнення моторики кишечника, підвищення внутрішньочергового тиску, порушення сечовипускання, розлади акомодатії, седативний або психомоторний ефект [3-5].

Дані експериментальних досліджень свідчать, що такий АГП першого покоління, як дифенгідрамін, у високих концентраціях накопичується в головному мозку. Крім того, димедрол має значний вплив на метаболічні процеси. АГП першого покоління діють негативно на психіку пацієнтів. Існують повідомлення про неефективність терапії у пацієнтів із фобічними розладами на тлі прийому феніраміну малеату. Відміна ж даного препарату призводила до позитивного ефекту на застосовану терапію [7].

АГП першого покоління викликають пригнічення ЦНС, що проявляється порушенням когнітивних функцій, зниженням концентрації та уваги, розвитком седативного ефекту. Особливо це небезпечно для водіїв транспорту, а також для дітей та осіб похилого віку [4]. Важливим недоліком АГП першого покоління є зниження їхньої активності при тривалому прийомі, що створює додаткові складнощі у випадку необхідності тривалого лікування [1].

АГП другого покоління (астемізол, диметинден, левокабастин, лоратадин, терфенадин та ін.) погано проникають у ЦНС, тому не мають седативної дії. Вони селективно зв'язуються з H_1 -рецепторами, що сприяє добрій переносимості цих препаратів. Проте деякі з них, особливо астемізол і терфенадин, мають кардіотоксичні властивості, які проявляються подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі та порушенням ритму серця в результаті блокади калієвих каналів серцевого м'яза [1]. Решта АГП другого покоління не мають кардіотоксичної дії, проте негативний досвід змушує приділяти особливу увагу дії АГП на серцевий м'яз.

Одним із найбільш ефективних АГП другого покоління є лоратадин (оригінальний препарат Кларитин, «Байер»). Його позитивні ефекти при алергічному риніті (АР) показані не тільки дорослим,

а й дітям [11-14]. Лоратадин зв'язується селективно з H_1 -рецепторами без розвитку кардіотоксичної та седативної дії. Це пов'язано з тим, що лоратадин у дозі 10 мг погано проникає у ЦНС і може зв'язати не більше 11,7% H_1 -рецепторів головного мозку (на відміну від хлорфеніраміну, який у дозі 2 мг зв'язує більше 50% H_1 -рецепторів тканин головного мозку) [16].

На сьогодні виділяють ще одну групу АГП, яка включає низку активних метаболітів та ізомерів препаратів другого покоління. Один із таких препаратів – оригінальний дезлоратадин (Еріус, «Байер») – активний метаболіт лоратадину. Дезлоратадин знайшов широке застосування в лікуванні АР та кропив'янки [17-21]. Доведеною є його ефективність щодо зменшення назальної обструкції у пацієнтів із сезонними проявами АР навіть при тривалій експозиції алергену [22]. Також наявні дослідження, які показують ефективність використання дезлоратадину у комплексній терапії пацієнтів із хронічним та синдромом обструктивного апное сну (СОАС) на тлі АР [23]. Відповідно до даних цих досліджень, дезлоратадин покращує функцію носового дихання, що призводить до зменшення хронічного проявів СОАС.

Дезлоратадин – це один із небезпечних АГП, ефективність якого доведена не тільки щодо назальних, а й стосовно очних симптомів АР [24].

Найбільшими й найавторитетнішими за результатами клінічного вивчення цього питання є рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження AERUS Control Clinical and Evaluative Profile: ACCEPT-1 і ACCEPT-2. У дослідженні було включено понад 1000 пацієнтів. Головним завданням цих робіт було вивчення ефективності та безпеки дезлоратадину в порівнянні з плацебо у 547 пацієнтів з інтермітуючим АР протягом 15 днів весняного та осіннього загострення (перше дослідження) та у 706 пацієнтів із персистуючою формою АР протягом 12 тижнів (друге дослідження). Результати оцінювалися на основі аналізу опитувальника якості життя QOL, шкали вираженості назальних та очних симптомів.

У дослідженні ACCEPT-1 дезлоратадин показав тривалий ефект при терапії сезонного АР. Закладеність носа та ринорея зменшувалися уже після першої дози препарату, а ефект зберігався протягом всіх 15 днів терапії [25].

У процесі другого дослідження ACCEPT-2 було показано, що дезлоратадин зберігає ефективність навіть при тяжкому цілорічному персистуючому АР. Дезлоратадин починав діяти швидко, а хороший ефект зберігався протягом тривалого періоду – до 3 місяців лікування [26, 27]. Цей факт є

яскравим підтвердженням відсутності розвитку звикання до даного препарату.

Найбільш авторитетними роботами, які присвячені використанню дезлоратадину в педіатричній практиці, можна вважати три рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі дослідження щодо безпеки застосування сиропу дезлоратадину при АР та хронічній кропив'янці. Під наглядом перебувало 486 дітей у віці від 6 місяців до 11 років [28-30]. Частота побічних ефектів у тій групі, яка приймала дезлоратадин, була набагато меншою (1,7%), ніж у групі плацебо (10%). Препарат рідко викликав сонливість – не більше 5,3% випадків проти 7,3% при використанні плацебо. Статистично значущі зміни на ЕКГ були відсутні. Алергічні реакції на прийом препарату не спостерігалися.

Важливим є той факт, що деякі АГП крім протиалергічної дії мають значні протизапальні властивості [31]. Найбільша протизапальна дія була зафіксована у дезлоратадину.

На клітинних культурах преінкубація клітин із дезлоратадином викликає більш виражене у порівнянні з цетиризином та зіставне з дексаметазоном зниження вивільнення прозапальних цитокінів із тучних клітин: інтерлейкінів-3 і -6 (ІЛ-3, ІЛ-6), фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) і гранулоцитарно-макрофагального фактора [32].

Висока протизапальна активність дезлоратадину продемонстрована і в клінічних умовах, що було показано у рандомізованому порівняльному дослідженні, проведеному С.І. Vocsan зі співавторами [33]. У 85 пацієнтів із персистуючою формою АР автори визначили рівень імуноглобуліну Е (IgE) та деяких прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) у плазмі крові протягом 4-тижневого прийому дезлоратадину (41 пацієнт) та левоцетиризину (44 пацієнти). Аналіз отриманих даних показав, що препарати знижують вираженість симптомів АР, у тому числі зменшують закладеність носа. Дезлоратадин значно впливає на рівень цитокінів, причому динаміка зменшення рівня прозапальних цитокінів не залежала від віку пацієнта, його статі, тривалості та тяжкості АР, типу сенсibiliзації та наявності бронхіальної астми.

Дещо раніше, у 2001 році, А. Daly зі співавторами надали системний огляд декількох клінічних досліджень, присвячених вивченню впливу АГП на назальну обструкцію [34]. Проведений авторами аналіз показав, що дезлоратадин (Еріус) показав достовірний вплив на закладеність носа при АР та був більш ефективним, ніж цетиризин та фексофенадин.

У розвитку алергічного запалення, у тому числі АР, значну роль відіграє оксидативний стрес, який виражається у розладі вільнорадикальних процесів. Це погіршує перебіг захворювання та сприяє розвитку інших станів, наприклад бронхіальної астми. Важливою є антиоксидантна дія дезлоратадину. В одному з досліджень, де дезлоратадин застосовувався у дітей із персистуючим АР протягом 2 місяців у дозі 5 мг на добу, зазначалися зниження рівня перекисних сполук у плазмі крові, нормалізація супероксиддисмутази, каталази та зменшення рівня малонового діальдегіду як маркера перекисного окислення ліпідів в еритроцитах [35].

У практиці оториноларинголога АГП найчастіше використовуються в лікуванні АР. Вибір будь-якого лікарського засобу, у тому числі й АГП, для лікування АР має ґрунтуватися на його ефективності та безпеці. Відносно АГП важливим фактором є ступінь впливу на ЦНС, у тому числі на розвиток когнітивних та психомоторних ефектів.

Ідеальний АГП не повинен впливати на ЦНС, що має велике значення для здатності до навчання, денної активності та керування автомобілем. АГП другого покоління, які позначені як «неседативні», мають беззаперечну перевагу. Слід підкреслити, що деякі з цих препаратів все-таки здатні викликати седативний ефект у частини пацієнтів, що може бути зумовлено генетичним поліморфізмом Р-глікопротеїну, який регулює проникнення речовин через гематоенцефалічний бар'єр [39]. За таким механізмом показана можливість розвитку седативного ефекту для фексофенадину, цетиризину та левоцетиризину. Водночас використання дезлоратадину навіть із 4-кратним підвищенням дози не збільшує частоту виникнення сонливості [42].

Важливим аспектом безпеки та ефективності АГП є можливість розвитку небажаних взаємодій з іншими лікарськими засобами чи компонентами їжі [39]. Наприклад, одночасне застосування фексофенадину та фруктових соків призводить до зменшення біодоступності цього препарату на 30-40%. Проте стосовно дезлоратадину (Еріус) слід зазначити, що їжа (жирний висококалорійний сніданок) або грейпфрутовий сік не впливають на розподіл цього препарату.

Отже, АГП залишаються одними з найважливіших лікарських засобів, призначених для лікування алергічного риніту та кропив'янки. При цьому перевагу слід віддавати препаратам другого покоління та їхнім метаболітам, наприклад Еріусу та Кларитину, що відображено в сучасних міжнародних та вітчизняних рекомендаціях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Валерій Палько**

Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



**НОВА
УПАКОВКА**



ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА^{1,2}
усуває різні симптоми алергії



ПОТРІЙНА ДІЯ
протиалергійна, протизапальна, антигістамінна



ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ
ефективно контролює симптоми алергії упродовж 24 годин

1. Innovative drugs will bypass NICE approval process to build cost effective data BMJ 2009; 339 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2887> (Published 15 July 2009)

2. Devendra K Agrawal Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and antiinflammatory drug. - Exp. Opin. Invest. Drugs (2001) 10(3):547-560

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я.

Еріус® Р.П.: таблетки наказ МОЗ України від 15.02.2017 №UA/5827/01/01, сироп – наказ МОЗ України від 29.11.2017 №UA/5827/02/01.
www.aerius.com.ua

L.UA.MKT.CH.10.2018.0362