

Левоцетиризин в клинической практике врача-аллерголога

Левоцетиризин является эффективным блокатором H_1 -рецепторов гистамина в комплексном лечении больных различными аллергическими заболеваниями. В статье приведены литературные данные о клинической эффективности и безопасности применения левоцетиризина в лечении таких аллергических заболеваний, как аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергодерматозы. Также приведены данные собственных наблюдений.

Введение

Аллергические заболевания (АЗ) являются одними из наиболее распространенных болезней человека и представляют собой глобальную медико-социальную проблему. Согласно различным эпидемиологическим исследованиям от 10 до 40% населения экономически развитых стран страдают различными АЗ. Клинические проявления аллергии многообразны и могут затрагивать различные органы-мишени, при этом тяжесть течения заболевания может варьировать от легких интермиттирующих симптомов до развития крайне тяжелых, угрожающих жизни состояний, включая анафилактический шок.

Лечение АЗ представляет собой нелегкую задачу, должно быть комплексным, подбираться строго индивидуально, в зависимости от органа-мишени, выраженности симптомов и сопутствующих заболеваний.

Современные терапевтические подходы к лечению АЗ основаны на нескольких принципах, включающих элиминацию аллергена из окружающей среды, проведение образовательных и обучающих программ для пациентов, применение эффективной и безопасной фармакотерапии, направленной на неспецифическое подавление клинических проявлений аллергии без учета свойств аллергенов, и проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) в тех случаях, когда это представляется возможным.

Для эффективной фармакотерапии АЗ в настоящее время применяют следующие группы препаратов: антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -рецепторов гистамина), топические и системные глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, антихолинергические средства, холинолитики и др.

Наиболее часто, практически для лечения любых АЗ, применяют блокаторы H_1 -рецепторов гистамина, однако место, которое они занимают в лечении, различно. Клинический опыт применения данной группы препаратов насчитывает уже более 70 лет. Патогенетическим обоснованием их использования является участие гистамина как основного медиатора практически во всех клинических проявлениях аллергии, включая анафилаксию, аллергический ринит, крапивницу, бронхиальную астму и атопический дерматит. Гистамин обладает широким спектром биологической активности, которая реализуется путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов: H_1 -, H_2 -, H_3 - и H_4 -рецепторы. Все они относятся к суперсемейству рецепторов, связанных G-белками, так называемых G-protein-coupled receptors — GPCRs. Хорошо известно, что стимуляция H_1 -рецепторов приводит к реализации симптомов аллергии, активация H_2 -рецепторов приводит к повышению секреции и кислотности желудочного сока. H_3 -рецепторы представлены преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), они выполняют функцию чувствительных к гистамину пресинаптических рецепторов в центральной и периферической нервной системе, и их стимуляция подавляет высвобождение нейромедиаторов. В последние годы активно изучаются H_4 -рецепторы, которые экспрессируются преимущественно на лейкоцитах, а также установлено их существенное значение в активации лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток. В организме гистамин представлен двумя фракциями — эндогенной, которая образуется из гистидина, поступившего в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с пищевыми продуктами, и экзогенной, которая поступает в организм с продуктами различного происхождения. Основными клетками, которые являются депо гистамина в организме человека, являются тучные клетки (в тканях) и базофилы (в крови), но также этот медиатор обнаружен в тромбоцитах, слизистой оболочке желудка, эндотелиальных клетках и нейронах

головного мозга. Гистамин оказывает прямое действие на сердце, нарушая как его сократимость, так и электрофизиологические параметры. Также он обладает выраженным гипотензивным действием и представляет собой важный биохимический медиатор воспаления при всех клинических проявлениях аллергии. Именно поэтому блокаторы H_1 -рецепторов гистамина являются важнейшими, эффективными и наиболее востребованными средствами фармакотерапии АЗ. В настоящее время известно более 150 препаратов этой группы.

В соответствии с классификацией выделяют две группы этих препаратов: первого и второго поколения. Блокаторы H_1 -рецепторов гистамина первого поколения, к которым относятся такие препараты, как гидроксизин, дифенгидрамин, хифенадин, клемастин, мебгидролин, прометазин, ципрогептадин, характеризуются низкой селективностью в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов и невысокой продолжительностью действия (в течение 4–12 ч). Эти свойства препаратов первого поколения обусловлены конкурентным и быстро обратимым связыванием с рецепторами, поэтому для получения клинического эффекта необходимо использовать эти препараты в высоких дозах 3–4 раза в сутки. При таком режиме дозирования чаще проявляются и нежелательные эффекты классических блокаторов H_1 -рецепторов: эти препараты легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают развитие седативного эффекта. Кроме блокады H_1 -рецепторов, эти препараты блокируют мускариновые холинорецепторы, серотониновые и α -адренорецепторы, что может вызвать ряд нежелательных проявлений со стороны ЦНС (головокружение, нарушение координации и др.), сухость слизистых оболочек, нарушение зрения, дисфункцию пищеварительного тракта, нарушение мочеиспускания. Также для этой группы препаратов характерен эффект тахифилаксии при длительном их применении (более 10 сут).

Одним из наиболее эффективных антигистаминных препаратов первого поколения является хлоропирамин (Супрастин). Супрастин по-прежнему востребован в клинической практике благодаря выраженному противозудному действию. При тяжелых системных реакциях целесообразно применять парентеральную форму хлоропирамина (Супрастина) — раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат можно применять с месячного возраста. Супрастин в форме таблеток быстро и полностью всасывается из ЖКТ, его терапевтический эффект развивается в течение 15–30 мин после приема.

Преимуществами блокаторов H_1 -рецепторов гистамина второго поколения, к которым относятся акривастин, лоратадин, мизоластин, цетиризин, эбастин, рупатадин, являются высокая селективность и продолжительность действия в течение 18–24 ч. К препаратам второго поколения также относят активные метаболиты существующих молекул, дезлоратадин — метаболит лоратадина и рупатадина, левоцетиризин — активный изомер цетиризина и фексофенадин — метаболит терфенадина. Активные метаболиты обладают не только высокой степенью селективности в отношении H_1 -рецепторов, но и отсутствием седативного эффекта и характерного для некоторых препаратов второго поколения кардиотоксического действия. Некоторые исследователи в конце 1990-х годов предлагали относить активные метаболиты к препаратам третьего поколения, однако в 2003 г. группа независимых экспертов создала международный согласительный документ по современным антигистаминным препаратам, где термин «препараты третьего поколения» признан неприменимым. В настоящее время в широкой клинической практике по-прежнему наиболее применимой и удобной остается классификация, в соответствии

с которой антигистаминные препараты подразделяют на препараты первого и второго поколения. Преимущества препаратов второго поколения обусловлены неконкурентным связыванием с H_1 -рецепторами, при этом образующийся комплекс лиганд-рецептор диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняются более продолжительное действие таких препаратов (24 ч) и возможность однократного приема в сутки.

Для этой группы препаратов не характерно проникновение через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, отсутствие седативного эффекта; отсутствие тахифилаксии. Для некоторых лекарственных средств второго поколения помимо антигистаминного действия описан и противовоспалительный эффект, заключающийся в ингибировании медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии).

Одним из наиболее современных эффективных и безопасных блокаторов H_1 -рецепторов гистамина второго поколения является левоцетиризин.

Характеристика и механизм действия левоцетиризина

Левоцетиризин — энантиомер активного метаболита гидроксизина — цетиризина, который относится к высокоселективным и сильнодействующим блокаторам H_1 -рецепторов гистамина последнего поколения (рис.).

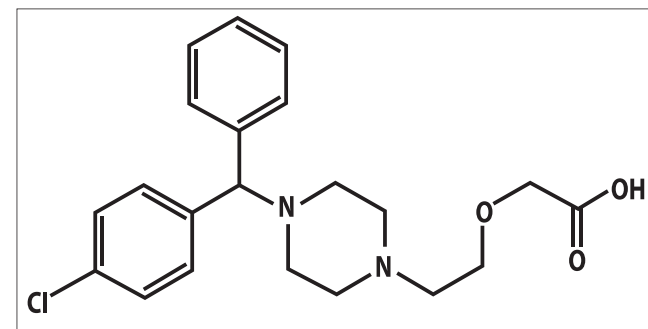


Рис. Формула левоцетиризина

В результате ряда исследований, проведенных в конце XX века, показано, что использование только активных изомеров окажется более безопасным и фармакологически эффективным. Молекулярная структура левоцетиризина обуславливает высокий уровень сродства к H_1 -рецепторам, в последние годы механизмы взаимодействия гистамина и антигистаминных препаратов с H_1 -рецепторами довольно хорошо изучены. Известно, что эти рецепторы существуют на клеточных мембранах в двух конформациях — активной и неактивной, которые в отсутствие агониста находятся в состоянии покоя, то есть между ними поддерживается равновесие, при этом рецептор проявляет «конститутивную рецепторную активность». При взаимодействии гистамина с рецептором происходит сдвиг равновесия в сторону преобладания активной конформации, а антигистаминные препараты переводят рецептор в состояние преобладания неактивной конформации над активной. В результате базальной и стимулированной гистамином активности H_1 -рецептора повышается активность внутриклеточного фактора транскрипции ряда провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (ядерного фактора NF- κ B). Так, гистамин при взаимодействии с гистаминовым рецептором I типа повышает активность фактора NF- κ B в 8 раз, а антигистаминные препараты снижают базальную активность фактора NF- κ B и блокируют реакцию на контакт с гистамином. Степень смещения равновесия в сторону неактивной конформации зависит от природы обратного агониста. Чем выше сродство H_1 -антигистаминных препаратов к H_1 -рецептору, тем сильнее выражено их подавляющее действие на зависимость от активации NF- κ B образование провоспалительных медиаторов и на клинические проявления, связанные с ними. Именно этот механизм обеспечивает противовоспалительные свойства некоторых H_1 -блокаторов.

Продолжение на стр. 24.

Алерзин

левоцетиризин

ДІТЯМ

ВІД 6 МІСЯЦІВ!*

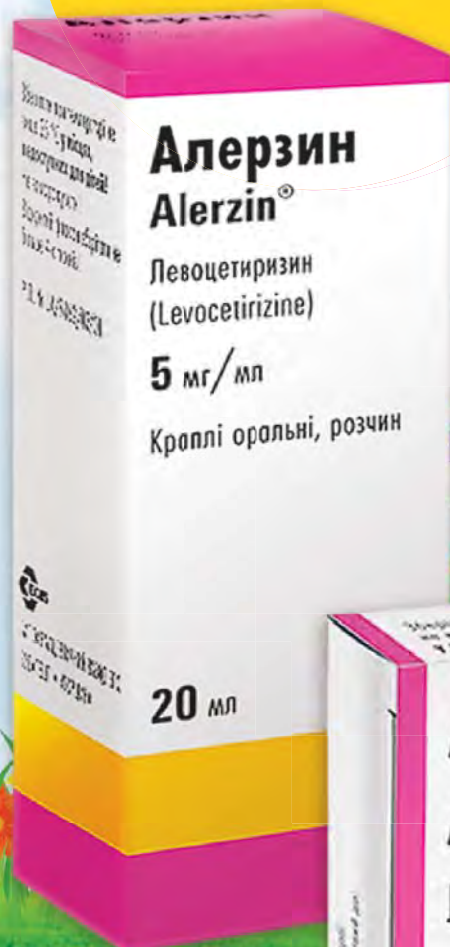
**попереджає розвиток
та полегшує перебіг
алергічних реакцій***

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс: 1,25 мг або 5 крапель
1 раз на добу

Діти 1–6 років: 1,25 мг або 5 крапель
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:** 5 мг або 20 крапель
або 1 таблетка
1 раз на добу



Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин.

Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01.
Умови відпуску: без рецепта.

Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група.
Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09.

Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину.

Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв).

Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші.

Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно.

Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Левосетиризин в клинической практике врача-аллерголога

Продолжение. Начало на стр. 22.

Способность связываться и продолжительность связи с H_1 -рецептором у левосетиризина в 2 раза превышают аффинность цетиризина и приблизительно в 30 раз превышают аффинность дексэтиризина. Левосетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к H_1 -гистаминовым рецепторам, чем к другим сходным по структуре рецепторам, таким как H_2 -, H_3 -, α - и β -адренорецепторам, рецепторам 5-HT_{1A} и 5-HT₂, дофаминовым (D₂), аденозиновым (A₁), мускариновым рецепторам. Именно поэтому препарат практически не обладает антихолинергической и антисеротониновой активностью.

Фармакокинетика, абсорбция и биодоступность левосетиризина достаточно хорошо изучены. Левосетиризин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, степень всасывания не зависит от дозировки, максимальная концентрация препарата в плазме достигается в течение 1 ч после приема и, как правило, составляет около 300 нг/мл при разовом приеме перорально в дозировке 5 мг. Прием пищи может уменьшить максимальную концентрацию препарата в плазме, но не влияет на абсолютную дозу абсорбированного лекарственного средства. В связи с тем, что все антигистаминные препараты принимаются перорально, высокая пероральная биологическая доступность считается важной характеристикой H_1 -блокаторов. В отличие от большинства антигистаминных препаратов первого и второго поколения системная биодоступность при пероральном приеме левосетиризина составляет более 11%, что свидетельствует о том, что препарат почти полностью попадает в системный кровоток. Далее препарат транспортируется в печень, а оттуда поступает в кровоток. Важнейшее преимущество левосетиризина заключается в том, что он является конечным метаболитом и не взаимодействует с цитохромом печени P450 даже при концентрациях препарата, сильно превышающих рекомендованную дозировку. Поэтому вероятность его взаимодействия с другими лекарственными препаратами крайне низка. Эта особенность левосетиризина дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами и применять у пациентов с патологией печени. Кроме того, левосетиризин не обладает кардиотоксическим действием. Перечисленные параметры свидетельствуют об оптимальном фармакокинетическом профиле левосетиризина и обуславливают его высокую клиническую эффективность и высокий уровень безопасности.

Согласно инструкции по применению левосетиризин предназначен для лечения аллергического ринита и всех типов крапивницы, что подтверждено рядом клинических исследований, проведенных на основании принципов доказательной медицины.

Применение левосетиризина в лечении аллергического ринита (АР)

АР — это заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее 1 ч двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosмией.

Антигистаминные препараты — препараты выбора в лечении АР, их применение рекомендовано как при интермиттирующей, так и персистирующей формах АР и показано даже при проявлении основных симптомов легкой степени тяжести. В 2003 г. EAACI (Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии) в согласительном документе ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact Asthma) были сформулированы требования, предъявляемые к современным антигистаминным препаратам для лечения АР.

В соответствии с этим документом препарат должен обладать высокой эффективностью на основании следующих критериев:

- сильная и селективная блокада H_1 -рецепторов;
- быстро наступающий, выраженный противоаллергический эффект;

- продолжительность действия 24 ч (однократный прием);
- высокая эффективность при продолжительном применении (нет необходимости менять препарат);
- доказанная эффективность при всех формах АР, в том числе персистирующем;
- доказанная эффективность в отношении всех симптомов АР, в том числе заложенности носа;
- доказанная эффективность у детей раннего возраста и пожилых людей;
- положительное влияние на астму.

Также препарат должен соответствовать высокому профилю терапевтической безопасности:

- отсутствие седации и влияния на познавательные и психомоторные функции;
- отсутствие атропиноподобного действия;
- отсутствие кардиотоксических эффектов;
- отсутствие негативного влияния на другие заболевания;

- доказанная безопасность у детей раннего возраста и пожилых людей;

- препарат не должен вызывать увеличения массы тела;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарствами, транспортными белками, системой изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4).

В связи с вышеизложенными свойствами левосетиризина очевидно, что препарат отвечает всем требованиям, предъявляемым как к эффективности, так и к безопасности препарата. С начала 2000-х годов проведено много клинических исследований. Так, например, клиническая эффективность левосетиризина продемонстрирована у больных с круглогодичными и сезонными ринитами.

Крайне интересны слепые плацебо-контролируемые исследования, проводившиеся в условиях провокационной камеры в г. Вене. Так, в исследовании, проведенном в Центре моделирования воздействия окружающей среды в Венской провокационной камере, исследовали клиническую эффективность двух современных препаратов: левосетиризина и дезлоратадина в группе больных, страдающих сезонным АР (САР). В исследовании участвовали 373 человека в возрасте от 16 лет с установленным диагнозом САР, с сенсibilизацией к пыльце амброзии. Всем пациентам в стандартных условиях провокационной камеры, исключая какие-либо случайные факторы, которые могли бы влиять на результаты исследования, была проведена провокационная проба, при которой участники исследования подвергались воздействию пыльцы амброзии в с 8:00 до 15:00 в первый день (1-й период), а также с 8:30 до 10:00 (2-й период) и с 10:00 до 14:30 (3-й период) во второй день исследования. Группы пациентов, принимавших левосетиризин в дозе 5 мг (141 пациент), дезлоратадин в дозе 5 мг (140 пациентов) и плацебо (92 пациента), формировались методом случайной выборки, пациенты принимали препараты примерно в 10:00 в течение двух дней подряд. Клинические проявления АР оценивали по стандартным шкалам оценки симптомов АР до и после принятия лекарственных препаратов с 30-минутными интервалами. Результаты исследования показали, что левосетиризин начинал действовать быстрее, чем дезлоратадин. Первое существенное снижение проявления комплекса основных симптомов по отношению к исходному уровню по сравнению с плацебо было достигнуто уже через 1 ч после приема левосетиризина и через 3 ч после приема дезлоратадина. Кроме того, продолжительность действия левосетиризина была выше (от 22 до 24 ч после приема препарата) по сравнению с дезлоратадином. Оба препарата также достоверно уменьшали заложенность носа, причем в первые сутки приема данный эффект у левосетиризина был более выражен, чем у дезлоратадина.

Также был проведен ряд исследований по изучению эффективности левосетиризина в лечении АР в реальных условиях. Так, одним из первых клинических многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами при САР было исследование Grant, опубликованное в 2002 г. В исследовании участвовали 2 группы

пациентов, страдающих САР, при этом пациенты одной группы принимали левосетиризин в дозе 5 мг 1 раз в день (n=116), а пациенты другой группы — плацебо (n=119) 1 раз в день в течение 1 нед. Клиническую эффективность оценивали на основании общепринятой шкалы T4SS. При применении левосетиризина уменьшение симптомов было отмечено уже в первый день лечения и сохранялось в течение всего периода исследования. По сравнению с группой больных, принимавших плацебо, в группе пациентов, принимавших левосетиризин, улучшение показателей T4SS по сравнению с базовыми показателями было существенно выше, при этом частота побочных эффектов при приеме левосетиризина была сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

Другое исследование было проведено в Бельгии как открытое многоцентровое, с участием 397 врачей общей практики и 1290 пациентов с САР, которые обратились к врачу в связи с недостаточно эффективной ранее проводимой антигистаминной терапией и отсутствием контроля над симптомами САР, с жалобами на неэффективность или развитие нежелательных явлений при ранее проводимой антигистаминной терапии. Применение левосетиризина в дозе 5 мг однократно в течение 4 нед продемонстрировало преимущества назначенного лечения по сравнению с ранее проводимой терапией.

В то же время было проведено исследование XPERT, в котором было продолжено изучение оптимальных доз левосетиризина, его влияние на конъюнктивальные симптомы, оценку качества жизни на фоне фармакотерапии в этих группах пациентов. Исследование проводили в 5 странах Европы (Бельгии, Франции, Германии, Италии, Испании), всего в нем принял участие 551 пациент с установленным диагнозом персистирующего АР (ПАР) с доказанной сенсibilизацией к пыльце трав и домашней пыли. Все пациенты были рандомизированы на две группы методом случайной выборки: 273 пациента получали плацебо, 278 — левосетиризин в дозе 5 мг 1 раз в день в течение 6 мес. Результаты исследования подтвердили, что левосетиризин является быстродействующим, эффективным и безопасным препаратом, применение которого возможно в течение длительного времени. Значительная положительная динамика в отношении как назальных, так и конъюнктивальных симптомов аллергии, а также достоверное улучшение качества жизни пациентов были отмечены уже через 1 нед после начала лечения и сохранялись в течение 6 мес. Достижение контроля над симптомом заложенности носа свидетельствует о противовоспалительной активности левосетиризина при регулярном ежедневном использовании. Эффективная долгосрочная терапия с применением левосетиризина также показала значительное снижение экономических затрат, связанных с АР.

Также проведено несколько исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность применения левосетиризина у детей в возрасте от 2 лет, в том числе и при длительном его применении — более 6 нед.

Несмотря на множество других проведенных исследований, которые подтвердили преимущества применения и высокий профиль безопасности левосетиризина для лечения как САР, так и ПАР у взрослых и у детей, работы по изучению влияния левосетиризина были продолжены и в последние годы. Так, в одном из недавно опубликованных исследований была подробно изучена противовоспалительная активность левосетиризина у 85 пациентов с ПАР, 41 из которых получал дезлоратадин в дозе 5 мг раз в день, и 44 пациента получали левосетиризин в дозе 5 мг 1 раз в день в течение 4 нед. Наряду с клинической оценкой тяжести симптомов, выявлением спектра сенсibilизации всем больным было проведено исследование изменения уровня общего IgE, а также цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α . Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность по отношению ко всем симптомам ПАР в течение 4 нед лечения, а также на фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение уровня всех исследуемых цитокинов, однако клиническая эффективность левосетиризина и снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α были более выраженными по сравнению с дезлоратадином.

Таким образом, можно отметить, что уровень рекомендаций по использованию левосетиризина в терапии пациентов с АР можно отнести к категории А, поскольку они базируются на большом числе рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с включением большого числа пациентов (более 500), выполненных на высоком

уровне. Высокая эффективность применения препарата в стандартных терапевтических дозах (5 мг однократно в сутки) установлена в разных возрастных группах, в том числе у детей и пожилых людей. Также на основании продолжительных наблюдений (в течение 6 мес и более) показано, что длительная терапия левоцетиризином безопасна.

Применение левоцетиризина при бронхиальной астме (БА), в том числе при сочетании с АР

Блокаторы H_1 -рецепторов гистамина не являются средствами выбора для лечения БА, однако, учитывая частоту сочетания БА и АР, данные препараты нередко назначают таким пациентам. Выбирая препарат для лечения таких больных, крайне важно обращать внимание на отсутствие негативного влияния на течение БА в отличие от препаратов первого поколения, которые противопоказаны при БА.

В вышеописанном исследовании XPERT было показано положительное влияние левоцетиризина на симптомы БА: число приступов БА при сочетанной патологии было достоверно ниже в группе больных, получавших левоцетиризин (7,4%), по сравнению с группой плацебо (13,1%). В одном из исследований ЕРААС (The Early Prevention of Asthma in Atopic Children), результаты которого были опубликованы в 2007 г., приняли участие 510 детей в возрасте от 12 до 24 мес с атопическими заболеваниями, которые были разделены на 2 группы: пациенты одной группы ($n=255$) получали левоцетиризин в дозе 0,125 мг/кг 2 раза в день, пациенты другой группы ($n=255$) получали плацебо 2 раза в день ежедневно в течение 18 мес. Оценивали клиническую эффективность лечения и безопасность на основании частоты развития побочных эффектов, влияния препарата на психомоторные функции, показатели физического и психического развития. Результаты исследований показали, что препарат даже при длительном применении (в течение 18 мес) не оказывает нежелательных побочных явлений и потенциально может быть использован для предупреждения развития БА у детей с атопическим дерматитом, сенсибилизированных к пыльце растений и клещам домашней пыли.

Применение левоцетиризина в лечении аллергодерматозов

В клинической практике аллергические болезни кожи (аллергодерматозы), к которым принято относить атопический дерматит (АтД), аллергический контактный дерматит (АКД) и крапивницу, занимают особое место. Эти заболевания принято объединять в общую группу, поскольку в основе их патогенеза лежат общие закономерности аллергического воспаления, органом-мишенью которого является кожа. Терапевтические подходы при различных аллергодерматозах имеют свои особенности и включают применение средств как системной, так и наружной фармакотерапии. H_1 -блокаторы используют практически при всех аллергодерматозах, однако место, которое они занимают в лечении, различно.

При крапивнице препараты данной группы являются единственной патогенетически обоснованной терапией. Гистамин является основным медиатором крапивницы, накапливается в цитоплазматических гранулах тучных клеток соединительной ткани и базофилов периферической крови, из которых высвобождается в больших количествах. Воздействуя на H_1 -рецепторы кожи, гистамин вызывает зуд через стимуляцию тонких демиелинизированных афферентных С-волокон, которые имеют низкую скорость проведения возбуждения. Воздействуя на H_1 -рецепторы посткапиллярных венул, гистамин индуцирует высвобождение оксида азота, который стимулирует гуанилатциклазу и увеличивает продукцию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатации, повышению сосудистой проницаемости и возникновению отека. Через H_1 -рецепторы осуществляется участие гистамина в высвобождении других медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, в воспалительной активации клеток, экспрессии молекул адгезии, миграции клеток воспаления. Таким образом, H_1 -блокаторы являются препаратами выбора для лечения больных крапивницей и официально рекомендованы для лечения крапивницы международными и российскими согласительными документами.

По данным многочисленных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, левоцетиризин показал высокую эффективность при лечении крапивницы.

Так, в одном из первых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований с параллельными группами было оценено влияние левоцетиризина на такие симптомы, как зуд, кожные высыпания, а также качество жизни пациентов, страдающих хронической идиопатической крапивницей. В исследовании принимали участие 166 пациентов, страдающих хронической идиопатической крапивницей в течение как минимум 6 нед за последние 3 мес. Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы, принимавшие либо левоцетиризин в дозе 5 мг ($n=81$), либо плацебо ($n=85$) в течение 1 нед. Результаты исследования показали, что только 3,8% пациентов, принимавших левоцетиризин, ощущали сильный кожный зуд через 7 дней после начала приема препарата, в то время как среди принимавших плацебо таких пациентов было 21,4%. После 28 дней лечения 85,3% пациентов, принимавших левоцетиризин, либо не ощущали кожный зуд, либо ощущали легкий зуд, в то время как в группе лиц, принимавших плацебо, число таких пациентов составляло 66,7%. В другом двойном слепом исследовании «Оценка лечения хронической крапивницы» проводили прямое сравнение эффективности левоцетиризина (5 мг) и дезлоратадина (5 мг) у 886 взрослых пациентов из 9 стран (Бельгия, Франция, Германия, Италия, Малайзия, Румыния, ЮАР, Испания и Великобритания). Через 7 и 28 дней лечения было показано, что клиническая эффективность левоцетиризина в отношении симптомов крапивницы оказалась выше, чем у дезлоратадина, а разница между обеими группами пациентов была статистически значима уже с 1-го дня терапии.

В последние годы был проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния блокаторов H_1 -рецепторов гистамина в дозах, превышающих стандартные в 2 и 4 раза. В отличие от слизистых в коже гистамин плохо диффундирует от места его высвобождения, и поэтому его местные концентрации оказываются достаточно высокими, что было продемонстрировано при использовании метода микродиализа. В связи с этим для эффективного воздействия на гистамин-индуцированные элементы при крапивнице необходимы более высокие дозы антигистаминных препаратов, особенно по сравнению с АР, при котором концентрации гистамина в слизистой оболочке ниже, чем в коже. В 2015 г. опубликован систематический обзор Cochrane по применению антигистаминных препаратов при крапивнице. Было проанализировано 73 исследования, 9759 больных крапивницей. Контролируемые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования убедительно доказали, что четырехкратное увеличение дозы левоцетиризина и дезлоратадина значительно повышает клиническую эффективность и позволяет достичь контроля над хронической спонтанной крапивницей при сохранении высокого профиля безопасности. Применение цетиризина в дозе 10 мг в день (кратковременные курсы до 2 нед и курсы средней продолжительности — от 2 нед до 3 мес); или левоцетиризина в дозе 20 мг в день (кратковременные курсы лечения — до 2 нед) и 5 мг в день (курсы средней продолжительности — от 2 нед до 3 мес); или дезлоратадина 20 мг в день (курсы средней продолжительности — от 2 нед до 3 мес); или рупатадина 10 и 20 мг в день (курсы от 2 нед до 3 мес) эффективно и безопасно в большинстве случаев хронической спонтанной крапивницы.

Таким образом, левоцетиризин является эффективным препаратом для лечения как острой, так и хронической идиопатической спонтанной крапивницы, а доказательность рекомендаций по использованию левоцетиризина при крапивнице соответствует уровню А.

При АтД целесообразность применения блокаторов H_1 -рецепторов гистамина не так очевидна, как при крапивнице. В соответствии с современными международными рекомендациями основное место в лечении АтД и АКД занимают наружные лекарственные средства (топические глюкокортикостероиды (ТГКС), топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), современные увлажняющие средства), а антагонисты H_1 -рецепторов не включены в стандартную терапию данных заболеваний. В настоящее время доказано, что не существует универсального периферического медиатора зуда, в зависимости от природы заболевания в процесс вовлекается набор разнообразных посредников. Разные медиаторы клеток кожи способны активировать и сенсибилизировать нервные окончания, участвующие в формировании зуда, и даже модулировать их рост. Известно, что некоторые медиаторы, такие как нейропептиды, протеазы, цитокины,

участвуют в развитии зуда либо непосредственно связываясь с рецепторами зуда, либо опосредованно вызывая высвобождение гистамина. Таким образом, принято считать, что гистамин не является основным медиатором кожного зуда при АтД, поэтому данные о применении H_1 -блокаторов при АтД крайне противоречивы. Существует ряд исследований, в которых убедительно доказана эффективность данных препаратов при АтД. С другой стороны, некоторые исследователи считают применение антагонистов H_1 -рецепторов гистамина нецелесообразным. В систематическом обзоре Cochrane, опубликованном в 2014 г., проведен мета-анализ 757 источников, в результате которого было показано, что число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, очевидно доказывающих эффективность как седативных, так и неседативных антигистаминных препаратов при АтД, недостаточно. Уже в 2015 г. было опубликовано несколько работ, в которых было доказано, что H_1 -блокаторы второго поколения могут эффективно контролировать кожный зуд при АтД.

Кроме того, в настоящее время отсутствуют эффективные альтернативные противозудные препараты. Несмотря на то что существуют исследования, в которых показана способность препаратов разных групп контролировать данный симптом при АтД, в настоящее время к средствам, которые эффективно способны контролировать симптом кожного зуда при АтД, относят только ТГКС. Некоторые исследователи отмечают положительное влияние на симптом кожного зуда эмолиентов, ТИК, капсаицина, антагонистов NK1R (апрепитант, серлопитант, традипетант), габапентина, антидепрессантов и иммуносупрессоров, однако этих данных недостаточно, требуется проведение большего числа контролируемых исследований в фазе аллергического воспаления.

Тем не менее использование препаратов данной группы оправдано многолетним опытом их применения, хорошей терапевтической эффективностью, в том числе в педиатрической практике. В ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России» проведено исследование эффективности терапии левоцетиризином больных с аллергодерматозами, в котором приняли участие 32 пациента с хронической рецидивирующей крапивницей, в том числе 20 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 55 лет, 12 детей в возрасте от 2 до 18 лет, а также 30 пациентов с АтД — 18 взрослых в возрасте от 19 до 46 лет и 12 детей в возрасте от 2 до 18 лет. Полученные нами данные подтвердили высокую клиническую эффективность левоцетиризина не только при хронической рецидивирующей крапивнице, но и в комплексном лечении АтД.

Применение блокаторов H_1 -рецепторов гистамина при АКД считается нецелесообразным, так как в основе данного заболевания лежат механизмы развития IV типа аллергических реакций, протекающих по замедленному типу. Тем не менее в клинической практике препараты данной группы могут быть использованы при тяжелом течении АКД для уменьшения симптома кожного зуда. В литературе данных о применении левоцетиризина при АКД нет.

Преимущества левоцетиризина

Таким образом, основными преимуществами левоцетиризина можно считать следующие:

- среди антигистаминных препаратов последнего поколения левоцетиризин имеет самый высокий уровень селективности в отношении H_1 -рецепторов;
- сродство к H_1 -рецепторам у левоцетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина;
- противовоспалительное действие;
- препарат практически не влияет на изоферменты цитохрома P450 и не подвергается печеночному метаболизму;
- препарат удобен в применении и повышает приверженность пациентов к лечению;
- возможность применять препарат длительно (12 мес);
- отсутствие тахифилаксии;
- безопасность — практически не обладает седативным эффектом, не ухудшает память и не влияет на психомоторные функции в стандартных дозах.

Данные преимущества позволяют рекомендовать левоцетиризин для лечения различных АЗ в клинической практике не только врачам-аллергологам, но и педиатрам, дерматологам, ЛОР-врачам.

Список литературы находится в редакции.
Российский аллергологический журнал, 2016, № 3.