ZU_2012_23.qxd 08.01.2013 11:06 Page 41

Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений

М.В. Леонова, д.м.н.,
профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва, РФ

Основными препаратами в лечении аллергических заболеваний являются антигистаминные препараты (АГП) – антагонисты H_1-рецепторов (H_1-блокаторы). В настоящее время класс H_1-блокаторов пополнился метаболитами и изомерами препаратов II поколения (иногда их называют III поколением H_1-блокаторов): дезлоратадином, левоцетиризином, фексофенадином.

Селективность H_1-блокаторов является наиболее важной характеристикой фармакодинамики, в т. ч. выраженности побочных эффектов. Первое поколение H_1-блокаторов имеет невысокую селективность действия к H_1-рецепторам; препараты II поколения отличаются высокой селективностью действия на H_1-рецепторы. Так, дезлоратадин имеет в 60 раз большую аффинность к H_1-рецепторам, чем к H_2-рецепторам. H_1-блокаторы II поколения характеризуются высокой степенью аффинности к H_1-рецепторам и медленной диссоциацией из связи с ними. Дезлоратадин отличается наибольшей аффинностью среди других препаратов II поколения: в 200 раз большей, чем фексофенадин, в 50 раз большей, чем лоратадин и цетиризин, и в 3 раза большей, чем левоцетиризин; дезлоратадин является более мощным обратным агонистом H_1-рецепторов, чем фексофенадин и цетиризин, что связано с его высокой аффинностью. Дополнительным свойством препаратов II поколения является наличие противовоспалительного действия.

! Дезлоратадин в микро- и наномолярных концентрациях подавляет IgE-зависимое и независимое высвобождение интерлейкинов из базофилов, а также других провоспалительных медиаторов из эозинофилов in vitro.

Антихолинергические эффекты наблюдаются в основном при приеме препаратов I поколения. Аффинность дезлоратадина в 50-100 раз меньше к М-холинорецепторам, чем к H_1-рецепторам. Максимальная плазменная концентрация дезлоратадина при применении терапевтических доз в 10 раз меньше необходимой концентрации для проявления М-холиноблокирующего действия in vitro.

Дезлоратадин, левоцетиризин и фексофенадин в отличие от своих предшественников характеризуются низкой степенью пресистемного метаболизма, что демонстрирует стабильную фармакокинетику.

Дезлоратадин и левоцетиризин не сопровождались клинически значимыми взаимодействиями с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, циметидином, флуоксетином. Метаболиты/изомеры препаратов II поколения характеризуются достаточно большой скоростью достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max} – 1-3 ч) и быстрым началом действия. Так, в тестах с гистамининдуцированными кожными пузырями дезлоратадин, левоцетиризин и фексофенадин через 4 ч ингибировали их образование. Кроме того, препараты отличаются большой продолжительностью эффекта с возможностью однократного приема в сутки.

В отличие от препаратов I поколения H_1-блокаторы II поколения имеют плохую проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), практически не сопровождаются седацией и не обусловливают возникновение других побочных эффектов со стороны ЦНС. Так, в сравнительном перекрестном исследовании у 44 здоровых добровольцев дезлоратадин не вызывал изменений в тесте бодрствования и тесте засыпания по сравнению с дифенгидрамином.

В крупном когортном исследовании в Великобритании (с участием более 24 тыс. человек) у больных аллергическим ринитом (АР), получавших дезлоратадин и левоцетиризин, частота развития сонливости/седации составила 0,08% (9 случаев) и 0,37% (46 случаев) соответственно, при этом риск развития случаев седации был в 5 раз выше в течение первого месяца приема левоцетиризина по сравнению с таковым при приеме дезлоратадина.

В исследованиях у здоровых добровольцев дезлоратадин не влиял на когнитивные, психомоторные функции и время пробуждения (в отличие от дифенгидрамина). У 248 больных АР данный препарат в дозе 5 мг не вызывал достоверных изменений в тестах на оценку когнитивных функций по сравнению с дифенгидрамином в дозе 50 мг.

Таким образом, дезлоратадин и фексофенадин относят к неседативным АГП, левоцетиризин – к слабоседативным.

Эффективность дезлоратадина в лечении сезонного АР изучалась в трех крупных плацебо контролируемых клинических исследованиях (около 1 тыс. больных). Препарат назначали 14-дневным курсом в период весеннего и осеннего аллергических сезонов, симптомы заболевания оценивали отдельно и по суммарной шкале Total Symptoms Scores (TSS) и Total Nasal Symptoms Score (TNSS). Дезлоратадин эффективно уменьшал назальные и глазные симптомы по шкале TSS в оба сезонных периода: на 28% (против 12,5% на фоне терапии плацебо) в весеннем и на 30% (против 22% в случае применения плацебо) в осеннем периодах. При этом достоверное улучшение отмечено уже после приема первой дозы препарата, а длительность эффекта удерживалась в утреннее время через 24 ч после приема в 93% по шкале TSS.

В двух клинических исследованиях изучали эффективность дезлоратадина у пациентов с сезонным АР и сопутствующими симптомами астмы. По сравнению с плацебо помимо купирования симптомов АР дезлоратадин достоверно уменьшал симптомы астмы и потребность в β_2-агонистах.

Дезлоратадин является препаратом выбора для лечения персистирующего АР (FDA рекомендованы лишь дезлоратадин и цетиризин). В двух крупных клинических исследованиях у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами заболевания (TSS>12, около 2 тыс. больных) применение дезлоратадина в дозе 5 мг в течение 4 нед достоверно уменьшало баллы по шкале TSS на 35% (против 27,4% на фоне приема плацебо), достоверное уменьшение баллов TSS отмечено уже через 12 ч после приема первой дозы.

В недавнем метаанализе, объединившем 13 клинических исследований и 3108 пациентов с АР, проводилась оценка эффективности применения дезлоратадина по динамике общих симптомов заболевания и назальной аэродинамики в течение 2-4-недельного применения. Дезлоратадин в дозе 5 мг/сут способствовал достоверным снижению баллов по шкалам TSS и TNSS (на -1,63 и -0,66 соответственно) и повышению пиковой скорости назального инспираторного потока на 32% по данным передней ринометрии. По рекомендациям ВОЗ (2008) и Международного респираторного общества (IPCRG, 2006), АГП II поколения рекомендуются для лечения заложенности носа на фоне АР в сочетании с деконгестантами.

АГП являются средством первого выбора для лечения хронической идиопатической крапивницы (ХИК), которая представляет собой медицинскую проблему, по степени снижения качества жизни пациентов сопоставимую с ишемической болезнью сердца. Пациенты предъявляют жалобы на снижение энергии, нарушения сна, эмоциональный дистресс, ограничение социальной активности. В нескольких исследованиях (n=894) изучалась эффективность дезлоратадина у пациентов с умеренной/тяжелой ХИК.

Дезлоратадин уменьшал все основные симптомы крапивницы по шкалам зуда, пузырей, крапивницы и общих симптомов на 50-70%. Действие дезлоратадина продолжалось до 24 ч, уменьшение симптомов зуда в конце интервала дозирования составляло 45% (против 4% на фоне плацебо) после первой дозы и 69% через 6 нед приема. Отмечено достоверное уменьшение размеров и числа пузырей на фоне терапии дезлоратадином при длительном применении. Эффективность препарата после первой дозы по динамике TSS составила 41% (против 10% при приеме плацебо), через неделю – 51% (против 19% в случае использования плацебо). Пациенты отметили уменьшение проблем со сном и дневной активностью на 80%. В исследовании по оценке качества жизни у пациентов с ХИК на фоне приема дезлоратадина в течение 7 дней отмечено уменьшение баллов по шкале опросника Dermatology Life Quality Index с 13,4 до 9,1.

! Анализ безопасности дезлоратадина на основании базы данных исследований (около 6 тыс. больных) показывает частоту возникновения нежелательных реакций, сопоставимую с таковой на фоне плацебо.

Не выявлено различий в частоте нежелательных реакций у детей в возрасте 2-11 лет на фоне приема дезлоратадина в сравнении с таковой при использовании плацебо (12,7 и 10,7% соответственно); у лиц пожилого возраста зафиксированы преимущества дезлоратадина – 1,7 и 10,0% соответственно.

Представляют интерес результаты изучения эффективности и переносимости новых АГП в постмаркетинговых наблюдательных исследованиях, охватывающих большую популяцию пациентов с разными аллергическими заболеваниями. Эффективность и переносимость дезлоратадина в реальной клинической практике лечения аллергических заболеваний изучались в четырех крупных наблюдательных исследованиях 2001-2002 гг. в Германии. Общее количество пациентов в возрасте старше 12 лет в данном метаанализе составило 77 880 человек. Основными заболеваниями были АР с характерными назальными и глазными проявлениями, а также ХИК. Симптомы аллергических заболеваний оценивались дважды: исходно и в конце лечения; дополнительно проводилась оценка степени нарушения сна и дневной активности, а также частоты побочных эффектов. Умеренные и тяжелые проявления аллергических заболеваний наблюдались у 70% больных АР и 30% – крапивницей; 50% пациентов имели сопутствующие глазные симптомы.

! В результате лечения дезлоратадином отмечен значимый по выраженности клинический эффект: у подавляющего числа пациентов наблюдалось купирование симптомов. Быстрое начало действия на фоне приема даннного препарата отметили 67% больных и 63% врачей. Помимо купирования основных симптомов аллергических заболеваний, у пациентов в подавляющем большинстве случаев наблюдалось улучшение общего состояния в виде нормализации сна и повышения дневной активности.

По оценке пациентов, эффективность терапии дезлоратадином была отличной/хорошей в 98,5% случаев, по оценке врачей – в 99,1% случаев. В метаанализе выделена подгруппа в составе 17 575 пациентов, предшествующая терапия другими препаратами II поколения (лоратадином, цетиризином, фексофенадином) не продемонстрировала клинический эффект. Результативным лечение дезлоратадином в этой подгруппе было признано в 90,3 (по мнению пациентов) и в 91,6% случаев (по оценке врачей). Эти результаты имеют большое значение для определения преимуществ тех или иных АГП, т. к. в сравнительных клинических исследованиях различий между препаратами установлено не было.

По результатам метаанализа в наблюдательных исследованиях выявлено 386 случаев возникновения побочных эффектов у 287 (0,37%) пациентов; прекращение лечения в связи с развитием нежелательных реакций потребовалось у 166 (0,21%) пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами на фоне лечения дезлоратадином были слабость (0,07%), головная боль (0,07%), сухость во рту (0,04%), тошнота (0,03%).

Таким образом, дезлоратадин является высокоэффективным АГП, о чем свидетельствуют результаты плацебо контролируемых и сравнительных клинических исследований, включавших пациентов с аллергическими заболеваниями. Лечение данным препаратом достоверно уменьшает назальные и глазные симптомы при разных формах АР (интермиттирующем, персистирующем), ассоциированную с ним заложенность носа, а также купирует симптомы хронической крапивницы. Дезлоратадин улучшает качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями благодаря нормализации сна и дневной активности, уменьшению депрессии и отсутствию седативного эффекта. Его эффективность и хорошая переносимость подтверждаются и в наблюдательных популяционных исследованиях. Кроме того, данные клинических испытаний демонстрируют результативность дезлоратадина у пациентов с неэффективной предшествующей терапией другими АГП, что позволяет использовать препарат в таких случаях.

Список литературы находится в редакции.

Фарматека, 2011, № 10

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476