

Л.В. Кузнецова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии НМАПО им. П.Л. Шупика

# Рациональное использование антигистаминных препаратов при лечении больных сезонным аллергическим ринитом с учетом патогенетических и фармакоэкономических аспектов

**А**ллергический ринит (АР) является глобальной проблемой здравоохранения: этой патологией страдают от 10 до 40% людей в мире; кроме того, отмечается тенденция к последующему росту заболеваемости. Совокупное воздействие всех симптомов АР может быть мучительным для пациентов, нарушать их дневную активность, структуру сна, что достоверно влияет на показатели качества жизни, а также на обучение, психомоторные способности, что приводит к экономическим затратам для общества (прямым и косвенным). Актуальность проблемы профилактики и лечения АР обусловлена длительностью клинического течения, вызываемыми им осложнениями (средний отит, хронический синусит и др.) и значительной финансовой нагрузкой как на государственный, так и на семейный бюджет. В этой статье мы остановимся на современных данных о строении H<sub>1</sub>-рецептора, механизме действия, эффективности использования антигистаминных препаратов (АГП) в лечении АР, сравнении затрат на терапию сезонного АР (САР) лоратадина и левоцетиризина.

За предыдущее десятилетие был достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении аллергических заболеваний, в т. ч. АР:

- ✦ рабочая группа ARIA в 2001 г. предложила классификацию АР, основанную на продолжительности и тяжести симптомов, их влиянии на качество жизни больного;
- ✦ основываясь на классификации, был предложен дифференцированный подход к терапии АР в зависимости от его формы и тяжести;
- ✦ получены новые данные о строении H<sub>1</sub>-рецепторов и механизме действия АГП.

Согласно рекомендациям ARIA по лечению АР, основными методами, позволяющими контролировать течение аллергического процесса и достигать устойчивой ремиссии, являются:

- ✦ элиминация аллергена;
- ✦ рациональная фармакотерапия;
- ✦ аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ);
- ✦ обучение больных.

**!** Базовой фармакотерапией аллергических заболеваний следует считать раннее назначение и длительное применение неседативных блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Правильный выбор и рациональное использование АГП в комплексной терапии аллергических заболеваний позволяют быстро купировать острые проявления, достичь высокой эффективности лечения при минимальных побочных действиях и увеличить период ремиссии.

Наличие нескольких поколений АГП иногда затрудняет для врача выбор наилучшего лекарственного средства для своего пациента. Зачастую это связано с тем, что у врача нет достаточно времени и возможностей для сравнительной оценки эффективности различных АГП в повседневной практике, а данные контролируемых клинических исследований не всегда доступны.

Благодаря результатам, полученным с помощью новых клеточных и молекулярных технологий, традиционное представление о строении H<sub>1</sub>-рецептора, взаимодействия гистамина с рецептором и механизме действия АГП в последние годы изменилось. Используя возможности современной техники, было показано, что H<sub>1</sub>-рецептор состоит из активной и неактивной конформаций, которые находятся в динамическом равновесии, напоминающем качели. Это равновесие может смещаться в ту или иную сторону, в зависимости от агента,

воздействующего на рецептор. Для H<sub>1</sub>-рецепторов гистамин является агонистом и, связываясь с активной формой (частью) рецептора, стабилизирует ее в активном состоянии, смещая рецептор в сторону активации (активируя рецептор). Стимуляция H<sub>1</sub>-рецепторов приводит к высвобождению ионов Ca<sup>2+</sup>, активации функции клетки и индуцирует симптомы немедленной аллергии (зуд, чихание, насморк, высыпания и т. п.).

Препараты, которые стимулируют неактивную часть H<sub>1</sub>-рецептора, стабилизируют его в неактивном состоянии, т. е. показывают свойство обратных агонистов. Все АГП проявляют свойства частичных обратных агонистов, но отличаются при этом по силе действия, которая зависит от степени занятости (окупации) H<sub>1</sub>-рецепторов. Показатель занятости рецепторов выражается в процентах и учитывает все фармакокинетические параметры, которые влияют на действие лекарственного средства в органах-мишенях. Этот показатель определяется через 4 и 24 ч, и чем он выше, тем более мощным и длительным клиническим действием обладает АГП. Седативные АГП блокируют не более 30% H<sub>1</sub>-рецепторов. Их связывание с рецептором быстро обратимо и в значительной степени зависит от концентрации гистамина в плазме крови, что требует высоких доз препарата, приводящих к усилению побочных эффектов, и более частого приема лекарств. В сравнительном исследовании было показано, что самый высокий показатель занятости рецепторов характерен для левоцетиризина. Через 4 и 24 ч после приема одной таблетки левоцетиризина занятость составила 90 и 57%, для фексофенадина – 95 и 24%, для дезлоратадина – 71 и 43% соответственно.

Стимуляция H<sub>1</sub>-рецептора гистамином и последующее высвобождение ионов Ca<sup>2+</sup> не только запускает раннюю фазу аллергической реакции, но также сопровождается активацией ядерного фактора κB (NF-κB). NF-κB – это транскрипционный фактор, который присутствует в цитоплазме в неактивной форме. Активированный ядерный фактор проникает в ядро клетки и стимулирует синтез разнообразных молекул адгезии и провоспалительных цитокинов (P-селектина, ICAM-1, VCAM-1, TNF, IL-1α, IL-6).

В исследованиях было показано, что стимуляция H<sub>1</sub>-рецепторов гистамином приводила к 14-кратному усилению активности NF-κB, а торможение NF-κB сопровождалось угнетением аллергического воспаления в легких, гиперреактивности дыхательных путей, образования слизи.

Наличие связи между стимуляцией H<sub>1</sub>-рецепторов с активацией NF-κB указывает на участие гистамина и H<sub>1</sub>-рецепторов в развитии не только ранней, но и поздней фазы аллергического ответа. Поэтому АГП, воздействующие на NF-κB, влияют не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергического ответа, т. е. оказывают дополнительное противоаллергическое действие. Чем более сильное и длительное смещение равновесия H<sub>1</sub>-рецептора в сторону неактивной конформации, тем более выражены подавляющее действие на образование провоспалительных медиаторов, связанных с активацией NF-κB, и клинические проявления.

Выраженная способность левоцетиризина подавлять активность NF-κB объясняет его способность сильнее других АГП снижать секрецию медиаторов аллергического воспаления.

Современные данные достоверно подтверждают тот факт, что клинические проявления – только видимая вершина айсберга аллергии: в частности, у пациентов с аллергическими заболеваниями всегда присутствует минимальный уровень аллергического воспаления, которое характеризуется активацией молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и инфильтрацией тканей воспалительными клетками (эозинофилами, нейтрофилами, базофилами). Аллергическое воспаление не проявляется выраженными симптомами, но при контакте со специфическим аллергеном воспалительный процесс обостряется и протекает продолжительнее, с более выраженной симптоматикой. С учетом этого большинство аллергических заболеваний даже в период ремиссии должны рассматриваться как хронические воспалительные заболевания, а пациенты должны получать современные АГП с противоаллергическим действием.

Существующее аллергическое воспаление могут усиливать не только специфические аллергены, но и возбудители вирусных респираторных инфекций. Это объясняет склонность больных аллергическими заболеваниями к частым респираторным вирусным инфекциям и эффективность применения АГП с противовоспалительным действием.

Данные об обратном агонизме и степени занятости рецептора, определяющей выраженность терапевтического эффекта, свидетельствуют не только о различиях в достижении клинического результата АГП, но и о новых перспективах использования современных лекарственных средств этой группы. Длительное применение АГП, обладающего противовоспалительным

действием, предупреждает хронизацию аллергического процесса и переход его в более тяжелую форму. Эффективнее достигают этой цели препараты, обеспечивающие высокий уровень и длительность занятости H<sub>1</sub>-рецепторов, т. к. они наиболее выражено уменьшают образование провоспалительных агентов.

Левоцетиризин – новейший представитель группы неседативных АГП. Средство с H<sub>1</sub>-рецепторами у левоцетиризина в 2 раза выше, чем у его предшественника цетиризина.

В дополнение к мощному антигистаминному действию левоцетиризин проявляет противовоспалительный эффект, более выраженный в сравнении с другими современными неседативными АГП.

Действие левоцетиризина начинается через 12 мин после приема однократной дозы в 50% случаев, через 1 ч – в 95% случаев и продолжается в течение 24 ч и более.

Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 6 лет – 1 таблетка (5 мг) в сутки. Лицам пожилого возраста (при нормальной функции почек) и больным с печеночной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования. Курс лечения левоцетиризином при поллинозе составляет в среднем 3–6 нед, при круглогодичном рините препарат можно применять до 12 мес, при этом не отмечается снижения его эффективности.

**!** В настоящее время проведено значительное количество клинических испытаний, которые показали, что левоцетиризин является эффективным для лечения аллергических заболеваний у взрослых и детей, в частности при лечении АР. Кроме мощного противогистаминного действия левоцетиризин демонстрирует противовоспалительный эффект, который повышает его терапевтическую результативность и делает препаратом выбора при длительном лечении аллергических заболеваний.

По данным последних исследований, левоцетиризин способен эффективно воздействовать на все симптомы АР, в том числе на заложенность носа, значительно улучшая носовое дыхание, что является существенным, так как многие антигистаминные препараты не эффективны в этом отношении. Более того, гистамин не считается основной причиной заложенности носа, последняя является следствием воздействия других производимых тучными клетками медиаторов. Положительное влияние левоцетиризина на этот серьезный симптом АР, скорее всего, обусловлено дополнительными противовоспалительными свойствами.

Ciprandi и соавт. в небольшом исследовании (n=30) сравнивали эффективность лечения САР левоцетиризином, дезлоратадином и плацебо по динамике концентрации маркеров воспаления в полости носа, симптомов АР и носового дыхания. Прием левоцетиризина в отличие от дезлоратадина и плацебо значительно снизил количество эозинофилов, нейтрофилов и IL-8 в смывах из носа. Сравнительный

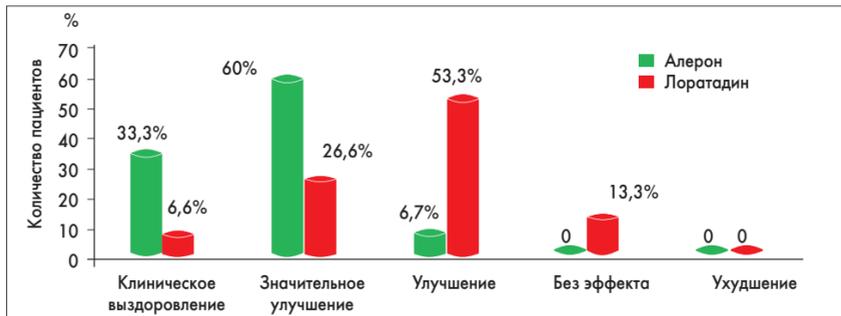


Рис. Результаты лечения больных САР

анализ показал, что левоцетиризин был эффективным в отношении зуда и ринореи. Результаты риноманометрии продемонстрировали, что объемный поток воздуха в полости носа у пациентов, принимавших левоцетиризин, увеличился и остался без изменений у больных, получавших дезлоратадин и плацебо. Эти данные позволяют сделать заключение, что уменьшение назальных симптомов и заложенности носа у пациентов с АР связано со снижением маркеров аллергического воспаления в полости носа. Данное исследование продемонстрировало эффективность левоцетиризина в облегчении симптомов АР, улучшении носового воздушного потока и уменьшении уровня цитокинов.

В другом исследовании было показано, что левоцетиризин по сравнению с дезлоратадином начинал действовать быстрее (спустя 1 ч против 3 ч) и в большей степени уменьшал выраженность симптомов АР уже в 1-е сутки лечения ( $p=0,015$ ).

Лечение аллергического ринита является не только медицинской, но и экономической проблемой. В США (1996 г.) прямые медицинские затраты на лечение АР превысили 3 млрд долларов, а дополнительные – 4 млрд долларов. При этом решение о выборе АГП было основано на результатах исследований их эффективности и безопасности, а фармакоэкономические аспекты терапии оценивались значительно реже. На сегодняшний день пока не разработана экономически обоснованная стратегия лечения АР.

Результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования показали эффективность затрат на терапию левоцетиризином у больных с умеренно выраженным и тяжелым персистирующим АР. Применение данного препарата снижает расходы на 43% (с 355 до 202 евро в месяц), что достигается за счет уменьшения затрат на лекарства, количества дней болезни и визитов к врачу. АГП первой генерации не являются экономически выгодными из-за затрат на коррекцию сопутствующей седации.

В 2007 г. на базе нашей клиники было проведено первое в Украине исследование, в котором сравнивалась эффективность лечения пациентов с САР двумя неседативными АГП: левоцетиризином (препарат Алерон фармацевтической компании «Актавис») и оригинальным лоратадином. Нами было обследовано 30 пациентов (23 мужчины и 7 женщин) с САР в возрасте 18-47 лет. Всем участникам проводили общеклиническое и аллергологическое обследование согласно стандартам. Первая группа ( $n=15$ ) в комплексной терапии получала Алерон (левоцетиризин дигидрохлорид) по 5 мг (1 таблетка) 1 р/сут, вторая ( $n=15$ ) – оригинальный лоратадин по 10 мг (1 таблетка) 1 р/сут. Длительность лечения составила 30 дней.

Клинические симптомы (заложенность носа, чихание, зуд, нарушения сна и т. п.) оценивали по балльной шкале, результаты заносили в бланк самоконтроля. Каждый симптом оценивали от 0 до 3 баллов, максимальная сумма баллов – 33.

Терапевтическую эффективность определяли по таким критериям: полное выздоровление, значительное улучшение, улучшение, без изменений, ухудшение.

Уменьшение симптомов САР отмечалось уже по результатам первых суток лечения: у пациентов первой группы общие показатели снизились на 35%, а у больных второй группы – на 20%. Таким образом, препарат Алерон уже в течение первых суток показал более значимую эффективность (в 2 раза выше) по сравнению с лоратадином в уменьшении симптомов АР. При более длительной терапии положительная динамика увеличивалась.

В результате курса лечения САР в первой группе отмечено следующее:

- клиническое выздоровление наблюдалось в 5 раз чаще (33,3 против 6,6%);

- значительное улучшение состояния имело место в 2 раза чаще (60 vs 26,6%), чем во второй группе;

- положительная динамика симптомов отмечена у всех пациентов, принимавших Алерон.

У 13% больных, принимавших лоратадин, лечебный эффект отсутствовал (рис.).

На протяжении всего периода лечения у пациентов, принимавших Алерон, побочных эффектов не отмечено; у 1 пациента, получавшего лоратадин, после начала приема препарата появились головные боли средней интенсивности, не требовавшие отмены препарата.

Таким образом, Алерон – высокоселективный АГП с высоким сродством к  $H_1$ -рецепторам и дополнительной способностью блокировать позднюю фазу аллергической реакции. В проведенном исследовании Алерон продемонстрировал более быстрое действие и более высокую клиническую эффективность по сравнению с лоратадином при САР.

По результатам исследования мы провели фармакоэкономическую оценку лечения больных САР по методу «общая стоимость заболевания» (ОСЗ).

Анализ ОСЗ – это метод фармакоэкономического анализа, предполагающий учет всех затрат, связанных процессом диагностики и лечения определенного заболевания. Этот метод позволяет определить стоимость терапии заболевания, максимально приближенную к точной, с учетом всевозможных факторов.

Показатель ОСЗ рассчитывается по формуле:

$$ОСЗ = ПЗ + КЗ,$$

где ПЗ – прямые затраты, которые включают стоимость лекарственных средств, лечебно-диагностических процедур, препаратов для коррекции случаев неэффективной терапии, побочных действий, лечения осложнений и т. п.;

КЗ – косвенные затраты, учитывающие потери по выплате больничных листов, пособий и т. д.

Стоимость курса лечения мы рассчитали исходя из рекомендаций по диагностике и лечению АР, а также расценок на лечебно-диагностические процедуры в клиниках Украины.

К косвенным затратам мы отнесли только стоимость листа нетрудоспособности за 30 дней исходя из среднемесячного уровня заработной платы в Украине за 2012 г. (данные Государственной службы статистики Украины).

Мы рассчитали также ОСЗ при лечении САР отечественным лоратадином, предположив, что он продемонстрирует

результаты, сопоставимые с оригинальным лоратадином, при этом стоимость суточной дозы генерического лоратадина в 9 раз ниже, чем оригинального. Результаты фармакоэкономического анализа представлены в таблице.

**Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что ведущую роль в снижении затрат на лечение АР играет не стоимость препарата, а его клиническая эффективность. Курс лечения Алероном продемонстрировал значительное уменьшение расходов на лечение САР.**

С фармакоэкономической точки зрения терапия данным препаратом имеет существенное преимущество (от 11 до 15%) благодаря оптимальному соотношению факторов цена/эффективность. Таким образом, пациенты с АР имеют возможность получать современную фармакотерапию гарантированного качества, обладающую выгодными экономическими характеристиками. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы.

1. Благодаря своим фармакологическим свойствам левоцетиризин демонстрирует быстрое всасывание и высокую биодоступность, что обеспечивает быстрое начало антигистаминного эффекта. Высокое сродство, длительная занятость  $H_1$ -рецепторов и минимальный объем распределения

обеспечивают продолжительное действие (более 24 ч) препарата. С точки зрения безопасности левоцетиризин обладает низким потенциалом для лекарственного взаимодействия с отсутствием влияния на сердечно-сосудистую систему, психомоторные и обочающие функции.

2. Левоцетиризин – АГП с доказанной экономической эффективностью при САР.

3. Алерон (левоцетиризин дигидрохлорид) производства фармацевтической компании Актавис в таблетках, покрытых оболочкой, 5 мг, № 30, продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и более быстрое действие по сравнению с оригинальным лоратадином в терапии САР.

4. Основываясь на результатах проведенного на нашей клинической базе исследования и фармакоэкономического анализа его результатов, мы рекомендуем Алерон в качестве АГП первого выбора для лечения САР с учетом его высокой клинической эффективности, низкой частоты побочных эффектов при комплексном лечении, экономической доступности по сравнению с другими АГП.

Список литературы находится в редакции.

## НОВЕ ПОКОЛІННЯ ПРОТИ АЛЕРГІЇ

# АЛЕРОН

Левоцетиризину дигідрохлорид

Неседативний антигістамінний засіб, потужний селективний антагоніст периферичних  $H_1$ -рецепторів

Таблетки 5 мг №10

Таблетки 5 мг №30

- Усуває назальні та шкірні прояви алергії
- Має протиалергічну та протизапальну дію
- Ефективний навіть при тривалому застосуванні (до 12 місяців)
- Достатньо 1 таблетки на добу для дорослих та дітей з 6 років

ІНФОРМАЦІЯ ТІЛЬКИ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.