

С.М. Пухлик, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою оториноларингології, І.В. Дедикова, Одеський національний медичний університет

Роль и место антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита

Оценка Терапевтического эффекта препарата ГленцЕТ по результатам многоцентрового исследования. Исследование ОТВЕТ

Сегодня аллергия является проблемой общественного здравоохранения пандемических масштабов, от которой лишь в Европе страдает более 150 млн человек. Принимая во внимание эпидемиологические тенденции, Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (ЕААС) предполагает, что менее чем через 15 лет более половины населения Европы будет страдать тем или иным видом аллергии.

Аллергический ринит (АР) – это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется классической триадой симптомов: ринореей, чиханием, нарушением носового дыхания (в том числе обоняния).

Ранее было принято деление АР на две основные формы: сезонный (САР), опосредованный сенсibilизацией к аллергенам пыльцы растений, и круглогодичный (КАР), обусловленный реакцией на бытовые аллергены. В 2001 г. эта классификация была пересмотрена экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В новой версии с учетом длительности сохранения симптомов заболевания и показателей качества жизни пациента выделяют интермиттирующий и персистирующий АР.

Данные эпидемиологических исследований, проведенных во многих странах, показывают, что в общей популяции от 10 до 25% населения страдают АР [1, 8], причем распространенность САР колеблется от 1 до 40%, КАР – от 1 до 18% [2, 9]. За последние два десятилетия заболеваемость АР выросла во всех странах, в том числе в Украине, в 3-4 раза. Распространенность САР в мире составляет от 7 до 22%, в Украине (по расчетным данным) – от 3 до 8%. У детей в зависимости от возраста частота заболеваемости составляет 0-5%. Если раньше САР болели только дети старшего возраста, подростки, то сегодня можно обнаружить его и у дошкольников [2, 5].

Несмотря на то что развивающиеся при рините симптомы не являются угрожающими для жизни, они создают значительный дискомфорт, резко уменьшают работоспособность, заметно снижают качество жизни человека. В связи со сходством строения и функционирования слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, несвоевременная терапия различных форм АР может приводить к формированию симптомов бронхиальной астмы. Хорошо известно, что у 20-38% пациентов с АР имеет место астма, в то же время у 60-78% больных астмой наблюдаются симптомы ринита [3, 8].

На примере АР можно увидеть, что происходит в тканях организма. Основную роль в этом процессе играют так называемые тучные клетки, расположенные под слизистой оболочкой носа. Под воздействием аллергена у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к АР, наблюдается повышенная выработка специфических веществ (антител). Антитела фиксируются вокруг тучной клетки, содержащей до 500 гранул гистамина. Клетка активизируется, и происходит выброс гистамина, который, являясь биологически активным веществом, вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости с образованием отека и выделением большого количества жидкости во внешнюю среду. Наблюдается также гиперсекреция слизи железами, которые расположены в полости носа. Аллергия может быть вызвана пылью растений, спорами плесневых грибов, шерстью животных, домашней пылью. Соответственно, необходимо по возможности провести мероприятия по устранению аллергена из окружающей среды; в то же

время большинство пациентов нуждается в медикаментозной терапии, в ходе которой широко используются антигистаминные препараты [3, 5, 8].

Гистамин был синтезирован в 1907 г. В 1909 г. его удалось извлечь из спорыньи. В результате серии исследований, выполненных в 20-е годы XX века, было установлено, что гистамин является важнейшим посредником таких аллергических проявлений, как анафилактический шок, риниты, бронхиальная астма, крапивница. У человека имеются H_1 -, H_2 - и H_3 -гистаминовые рецепторы [4, 7, 9].

Начало изучения антигистаминных препаратов было положено в конце 1930-х годов, а еще через 10 лет их стали применять для лечения различных заболеваний. H_1 -блокаторы – лекарственные средства, которые традиционно применяют при аллергических заболеваниях. В настоящее время известно более 150 препаратов – антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, которые устраняют зуд в носу, чихание и ринорею, но не влияют на назальную обструкцию при обострении АР. С конца 1970-х годов в широкой медицинской практике стали использовать антигистаминные препараты II поколения. Следует отметить их высокую избирательность блокады H_1 -рецепторов и отсутствие взаимодействия с другими рецепторами. Противовоспалительное действие данных лекарственных средств начинается через 20 мин и сохраняется достаточно продолжительное время – до 24 ч. Их выпускают только в таблетированной форме, применяют 1 или 2 раза в день, что является более предпочтительным, чем 3-разовый прием антагонистов I поколения. Препараты II поколения не вызывают привыкания, а также седативного эффекта, не имеют холинолитического действия и не вызывают сухости слизистых оболочек, могут применяться для лечения АР в сочетании с бронхиальной астмой, при которой ранее антигистаминные средства были противопоказаны, поскольку ухудшали отхождение и без того вязкой и трудноотделяемой мокроты [7, 9].

Крупной вехой на пути изучения антигистаминных препаратов стало открытие E. Baltes, который, изучая свойства гидроксизина, обнаружил, что существенно дольше характерного седативного действия препарата длится его антигистаминный эффект. Ученый предположил, что антигистаминным действием обладает не собственно гидроксизин, а один из его метаболитов. Расшифровать структуру вещества, выделить и синтезировать летиризин удалось лишь в 1978 г. Он стал первым среди антигистаминных препаратов – естественных метаболитов.

На протяжении многих лет было известно, что цетиризин – это рацемическая смесь двух изомеров – левоцетиризина и декстроцетиризина. Известно также, что гистаминовый рецептор I типа – стереоселективная структура, которая преимущественно связывает только один из изомеров [9]. Лишь в 2001 г. удалось применить технологию, позволяющую успешно разделить энантиомеры цетиризина. Левоцетиризин является первым примером выделения активного энантиомера человеческого метаболита как самостоятельного противоаллергического лекарства [5, 9].



С.М. Пухлик

Сродство левоцетиризина к H_1 -рецептору в 2 раза выше, чем у цетиризина. Обладает 100% биодоступностью. Начинает действовать через 12 мин после приема однократной дозы, эффект сохраняется 24 ч. Благодаря хорошему профилю безопасности, отсутствию седативного действия и влияния на психомоторные функции левоцетиризин применяют у лиц, занятых видами деятельности, которые требуют повышенного внимания. Необходимо отметить, что данный препарат применяется при САР для быстрого купирования симптомов, так как начало его действия начинается уже через 12-20 мин после приема таблетки. Кроме того, левоцетиризин используется наряду с другими препаратами продолжительного действия в качестве базовой терапии при КАР [2, 7, 9].

Основу фармакотерапии АР в настоящее время составляют лекарственные средства, действие которых направлено на основные патогенетические механизмы аллергического воспаления [6]. На сегодняшний день наибольшее распространение в клинической практике получили антагонисты H_1 -рецепторов, способные блокировать эффекты гистамина путем конкурентного связывания его рецепторов. Новая генерация препаратов этой группы не только блокирует, но и подавляет продукцию гистамина и других медиаторов поздней фазы аллергического ответа, с чем связано их противовоспалительное действие. Эти и другие фармакокинетические преимущества современных антигистаминных препаратов (высокая степень сродства к H_1 -рецепторам, быстрый и длительный эффект, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности) обуславливают предпочтение их другим лекарственным средствам больными АР [7, 8].

В настоящее время на украинском рынке появился препарат Гленцет (компания «Гленмарк»), который содержит левоцетиризин дигидрохлорид в дозе 5 мг и выпускается в форме таблеток.

Проведено открытое многоцентровое параллельное исследование в 10 областях Украины: Одесской, Донецкой, Луганской, Киевской, Харьковской, Днепропетровской, Запорожской, Львовской, Волынской, Хмельницкой и АР Крым.

Целью этого исследования было изучить терапевтическую эффективность приема антигистаминного препарата Гленцет у больных персистирующим и интермиттирующим АР.

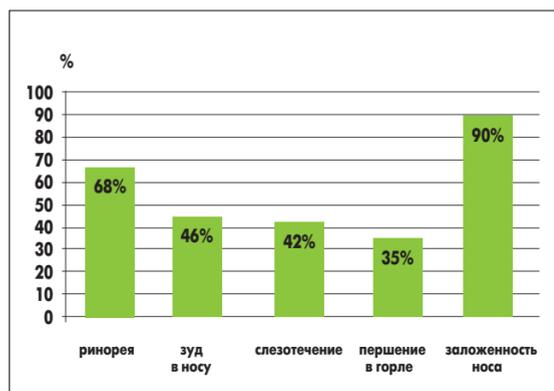


Рис. 1. Частота и характер жалоб пациентов

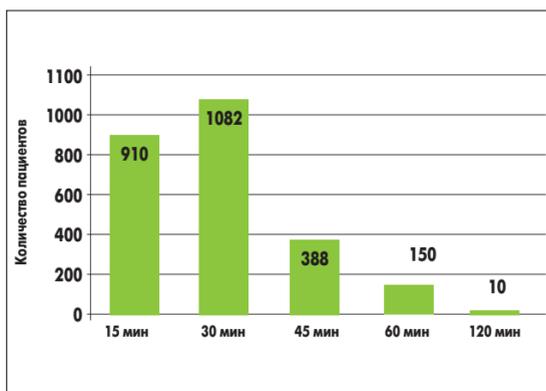


Рис. 2. Время наступления эффекта

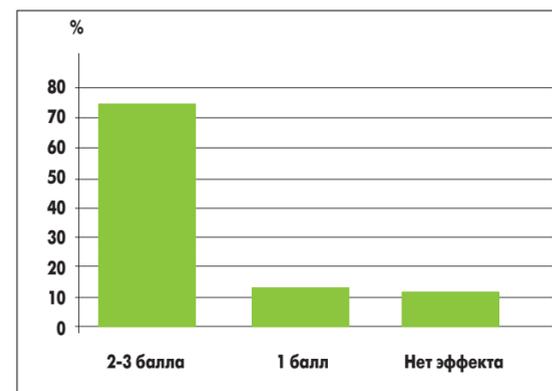


Рис. 3. Эффективность через 24 ч

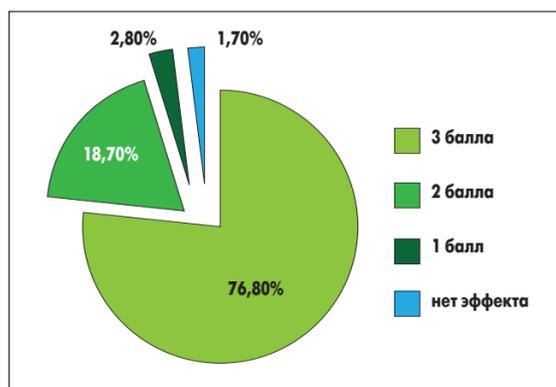


Рис. 4. Эффективность применения препарата Гленцет

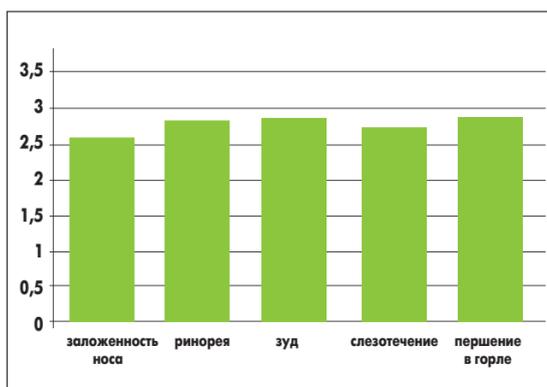


Рис. 5. Уменьшение симптомов на протяжении суток

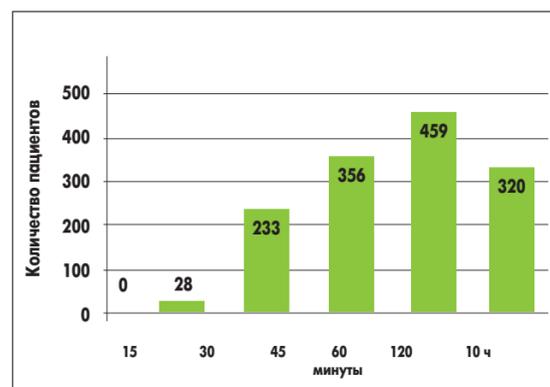


Рис. 6. Улучшение носового дыхания

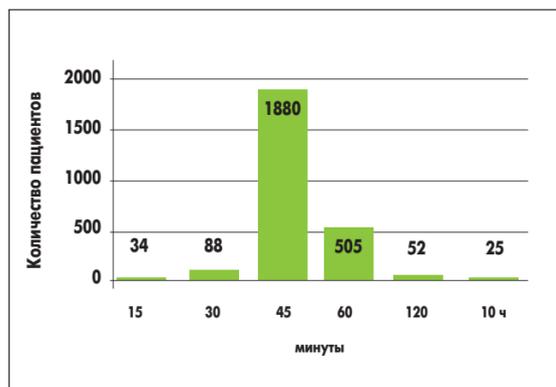


Рис. 7. Уменьшение ринореи

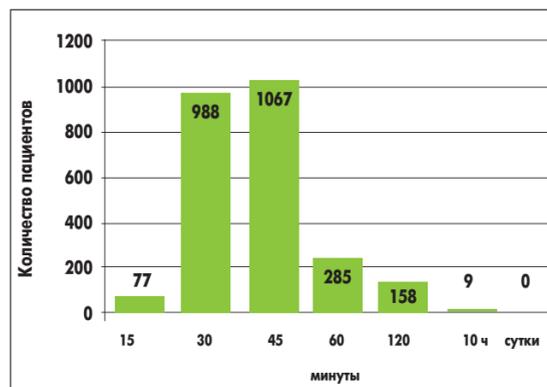


Рис. 8. Уменьшение зуда в носу

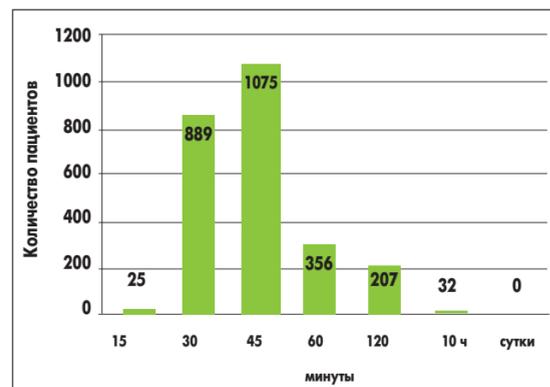


Рис. 9. Уменьшение слезотечения

Материалы и методы

Критериями для включения в исследование служили следующие показатели: возраст пациента 18 лет и старше, продолжительность заболевания АР не менее 2 лет, что подтверждено либо положительным кожным прик-тестом, либо положительным серологическим аллергологическим тестом к соответствующему аллергену; наличие клинических симптомов АР на исходном уровне – включали больных с носовыми симптомами (заложенность носа, зуд и чихание), итоговый балл которых составлял минимум 6 баллов, и ринореей (умеренной – минимум 2 балла); готовность придерживаться дозировки и графика визитов.

Критерии исключения: болезни легких, синусит, медикаментозный ринит, беременность или кормление грудью.

Все больные принимали Гленцет в стандартной дозировке по 1 таблетке утром до или во время еды с последующей оценкой динамики симптомов. Помимо этого, отмечалось время наступления эффекта, а также его продолжительность. Анализ действия Гленцета проводили с помощью сравнительной оценки эффективности препарата врачом и больным в баллах (при интермиттирующем и персистирующем течении АР 3 балла – отличный результат, 2 балла – хороший, 1 балл – удовлетворительный и 0 баллов – эффект отсутствует), результаты обследования заносили в специально разработанную карту.

Результаты и обсуждение

Всего было пролечено 2584 пациента, из них с САР (интермиттирующим) – 1150 (44,50%) человек, с КАР (персистирующим) – 1434 (55,50%) больных. Лиц мужского пола – 1128 (43,65%), женского – 1456 (56,35%). Возраст пациентов составлял 18-72 лет (средний возраст 31,8±1,7 года).

Больные предъявляли следующие жалобы:

- заложенность носа – 2325 (89,97%) случаев;
- ринорея – 1757 (67,99%) случаев;
- зуд в носу – 1188 (45,97%) случаев;
- слезотечение – 1135 (43,92%) случаев;
- першіння в глотке и кашель – 904 (34,98%) случая (рис. 1).

Наиболее часто клинический эффект наступал через 15-30 мин (рис. 2).

Одним из требований к современным антигистаминным лекарственным средствам является длительность действия более 24 ч. Это позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Поэтому при исследовании обращалось внимание на отсутствие симптомов АР по истечении

суток после приема таблетки Гленцета, в частности, было отмечено, что у 75% пациентов они были нивелированы до уровня 2-3 баллов, у 13% лиц был незначительный терапевтический эффект и у 12% аллергические симптомы были неконтролируемы (рис. 3).

Эффективность Гленцета в купировании симптомов АР составила 98,25%. Лишь 1,75% пациента не отметили действия препарата после его приема. Получены следующие данные субъективной оценки эффективности лекарственного средства (рис. 4):

- 3 балла – 1984 (76,78%) пациента;
- 2 балла – 483 (18,69%) пациента;
- 1 балл – 73 (2,82%) пациента.

Таким образом, препарат Гленцет эффективно действовал на все симптомы ринита, прежде всего на ринорею, зуд в носу и першіння в глотке (рис. 5).

При приеме препарата улучшение носового дыхания начинается через 45 мин и достигает максимального эффекта через 2 ч, у ряда пациентов и вовсе через 10 ч (рис. 6). Таким образом, улучшение носового дыхания при приеме Гленцета было достигнуто не у всех больных, что характерно для антигистаминных препаратов.

Слизеобразование является ведущим симптомом АР, вызывается преимущественно раздражением гистаминовых рецепторов. Поэтому понятно, что все наши пациенты отметили высокий клинический эффект в виде снижения ринореи (рис. 7), который наступает через 45-60 мин практически у всех.

Наилучшие результаты при приеме препарата отмечены при оценке снижения симптомов раздражения – зуд в носу значительно уменьшался и проходил полностью уже через 30-45 мин (рис. 8). Такие же результаты отмечены при оценке слезотечения (рис. 9).

Наименее выраженные результаты прием антигистаминных препаратов дает при оценке симптомов кашля, ведущую роль в развитии этого симптома играют лейкотриены. Наши исследования подтвердили эти данные – лишь 405 (15,67%) пациентов отметили уменьшение кашля. Причем снижение этого симптома продолжалось длительное время – от 30 мин до 2 ч (рис. 10).

Необходимо отметить безопасность применения данного препарата – подавляющее большинство пациентов не отметили каких-либо нежелательных эффектов. Лишь 76 (2,94%) наблюдаемых лиц отметили незначительно выраженное побочное действие, которое купировалось после отмены препарата и не требовало дополнительного приема лекарственных средств. Из наблюдаемых побочных эффектов были отмечены следующие:

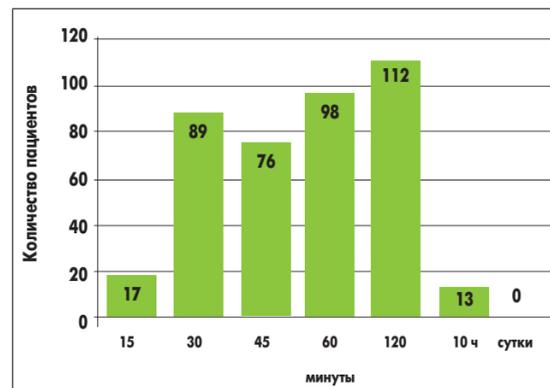


Рис. 10. Уменьшение кашля

- сонливость – у 23 (0,89%) пациентов;
- сухость во рту – у 34 (1,31%) пациентов;
- головная боль – у 18 (0,69%) пациентов;
- боли в правом подреберье – у 1 (0,04%) пациента.

Выводы

Современные антигистаминные препараты являются высокоэффективными симптоматическими средствами для лечения различных форм АР. Препарат Гленцет, содержащий 5 мг левоцетиризина, является:

- высокоактивным – терапевтическое действие отмечено у 98,3% пациентов;
- быстродействующим – наиболее часто клинический эффект наступает через 15-20 мин;
- длительно действующим – активность препарата сохраняется в течение 24 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки;
- безопасным – хорошая переносимость отмечена у 97,06% исследуемых лиц, побочное действие, имевшее место у отдельных больных, было незначительно выражено и не требовало дополнительного приема лекарственных средств.

Литература

1. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 23-25.
2. Пухлик Б.М. Элементарная аллергология / Б.М. Пухлик. – Винница: Велес, 2002. – 148 с.
3. Ярилин А.А. Иммунология. – М., 2010. – С. 635-637.
4. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В., Капустина А.С., Жестков А.В., Светлова Г.Н. Лечение персистирующего аллергического ринита // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. – С. 58-63.
5. Мокроносова М.А. Терапевтический эффект антигистаминного препарата левоцетиризина (Ксизал) у больных аллергическим интермиттирующим ринитом // Русский медицинский журнал. Приложение. – 2008. – Т. 16. – № 22. – С. 1527-1529.
6. Гушин И.С. Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. – М., 2000. – 55 с.
7. Клиническая аллергология: Руководство для практикующих врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 623 с.
8. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. – Allergy. – 2008; 63 (Suppl. 86): 1-160.
9. Dubuske L.M. Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria // Allergy Asthma Proc. – 2007. – 8 (6): 724-34.

Для справки

Производитель препарата Гленцет – компания «Гленмарк» – основана в 1977 г. и сегодня является международной интeгрированной фармацевтической компанией, в основе деятельности которой лежат научные исследования и разработка инновационных лекарственных препаратов. Войдя в рейтинг SCRIIP TOP-100 фармацевтических и биотехнологических компаний, «Гленмарк» занимает ведущее место в области создания инновационных молекул – как химических, так и новых биологических соединений. В компании работают более 10 400 сотрудников в 80 странах мира. В активах компании 14 производственных площадок, расположенных в Индии, Бразилии, Чехии и Аргентине, а также 6 научно-исследовательских центров, расположенных в Индии, Швейцарии и Великобритании. Компания является одной из самых быстро развивающихся на фармацевтическом рынке Украины.