



Д.м.н., професор
Л.В. Кузнецова

Л.В. Кузнецова, д.м.н., професор,
зав. кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Порівняльна характеристика антигістамінних лікарських засобів левоцетиризину та цетиризину при лікуванні хворих на алергодерматози

Згідно з даними ВООЗ, алергічні захворювання (АЗ) на сьогоднішній день посідають 3-тє місце за поширеністю. Алергічна патологія є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини [1, 2, 10, 11]. При цьому її частота у високорозвинених країнах кожні 10 років збільшується вдвічі. Нині до 40% населення земної кулі страждають на алергію.

Відомо, що в різних регіонах України поширеність АЗ становить від 15 до 30%. Нами доведено, що за останні 5 років на Україні спостерігається тенденція до збільшення кількості пацієнтів, які страждають на полінози та алергодерматози. Алергодерматози супроводжують різні АЗ. У 60% хворих на полінози в 40% випадків виникає алергічна кропив'янка, а в 20% – атопічний дерматит (АД).

Кропив'янка або АД – це група взаємопов'язаних проявів, спричинених вивільненням гістаміну з опасних клітин. Це відбувається внаслідок того, що опасні клітини шкіри здатні реагувати на зовнішні подразники, відмінні від комплексу алерген-IgE [4, 6, 8, 11].

Таким чином, передбачається, що блокатори H_1 -рецепторів гістаміну мають бути дуже ефективними в ослабленні симптомів кропив'янки. Проте кропив'янку, особливо хронічну, дуже складно лікувати за допомогою антигістамінних препаратів (АГП) перших

поколінь. Часто для ослаблення симптоматики потрібні великі дози найбільш сильнодіючих АГП. Головна причина цього – слабе розповсюдження гістаміну в межах шкіри, що, таким чином, дозволяє накопичуватися йому у високих місцевих концентраціях [2, 7, 9, 10].

Антигістамінна терапія є єдиним способом, який видозмінює реагування організму на алерген.

У процесі проведення антигістамінної терапії збільшується синтез блокувальних IgG-антитіл; зменшується синтез загальних та специфічних IgE-антитіл; відбувається зсув профілю лімфоїдних клітин з Th2 у бік Th1-клітин; підвищується чутливість мембран базофілів та опасних клітин до гістаміну.

Під час антигістамінної терапії переважна активність Т-регуляторних клітин є алерген-специфічною. Метою антигістамінної терапії є відновлення толерантності шляхом зміни Т-клітинної відповіді з Th2 на Th1 [1, 3, 7, 11].

Метою дослідження була порівняльна характеристика ефективності та безпеки левоцетиризину та цетиризину під час комплексної терапії АД. Для досягнення даної мети ставилися наступні завдання:

1. Фармакокінетика АГП III покоління.
2. Афініть АГП.
3. Ступінь седатії.

4. Оцінити стан імунної системи відібраних пацієнтів до та після лікування, а також у стадії загострення.
5. Проаналізувати системні та гуморальні чинники імунітету пацієнтів.
6. Визначити дозозалежну ефективність.
7. Оцінити динаміку пригнічення шкірної реакції на гістамін у вигляді папули та гіперемії.
8. Оцінити ступінь седації.
9. Оцінити вміст еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) до та після лікування в стадії ремісії та загострення і на основі отриманих даних обґрунтувати вибір найбільш ефективного H_1 -гістаміноблокатора.
10. Намітити перспективи лікування пацієнтів на підставі даних досліджень.

Дослідження проводили на клінічних базах кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Для лікарів та пацієнтів дуже важливою є проблема вибору найбільш ефективних й одночасно безпечних АГП. Тому вимоги до АГП були такі: висока спорідненість до гістамінових рецепторів; швидкий та тривалий ефект; дія на всі механізми розвитку алергічної реакції, а також наявність протизапальних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження у 90 пацієнтів був діагностований АД (кропив'янка та АД) з легким та середнім ступенем тяжкості патологічного процесу, який розвивався на тлі помірно виражених змін показників клітинного та гуморального імунітету й цитокинового профілю, незначного збільшення вмісту ІЛ-4 та підвищення вмісту загального та специфічного ІgЕ. Цим хворим було проведене ретельне імунологічне обстеження з метою підключення в період ремісії антигістамінної терапії. До основної групи (1-ша група АД) увійшло 30 пацієнтів, яким проводили лікування АГП левоцетиризином (Цетрилев).

Левоцетиризин – АГП III покоління – є лівообертальним (активним) ізомером цетиризину. Афінітет до H_1 -рецептора у левоцетиризину вдвічі вища порівняно з цетиризином, а також у 30 разів вища порівняно з S-енантіомером декстроцетиризином. Крім того, левоцетиризин має у 600 разів вищу селективність до H_1 -рецептора, аніж до H_2 -, H_3 -, α - та β -адренорецепторів, 5HT1A- та 5HT2-, дофамін D2-, аденозин A1- та мускаринових рецепторів [7, 10, 11]. Препарат має маленький об'єм розподілу, забезпечує покращену безпеку внаслідок його найменшого пасажу через гематоенцефалічний бар'єр та низьке зв'язування з мозковими рецепторами. Левоцетиризину гідрохлорид (Цетрилев) випускається у формі таблеток по 5 мг № 10 та № 30. Фармакокінетичний профіль препарату левоцетиризин наведено в табл. 1, де представлена фармакокінетика АГП III покоління.

Препарат впливає на гістамінзалежну стадію алергічних реакцій, зменшує міграцію еозинофілів, обмежує вивільнення медіаторів запалення, запобігає розвитку та полегшує перебіг алергічних реакцій, чинить протиексадативну, протисвербіжну, протизапальну дію, практично не має антихолінергічної а антисеротонінової дії. Крім того, після всмоктування й розподілу левоцетиризин виявляється в тканинах на клітинних мембранах, а не проникає всередину клітини. Максимальна концентрація левоцетиризину там, де

це необхідно, – безпосередньо в рецепторах гістаміну. Препарат не спричинює сонливості в терапевтичних дозах і не має кардіотоксичної дії, не впливає на калієві канали провідної системи серця та не збільшує інтервал QT на електрокардіограмі, не взаємодіє в печінці з цитохромом P-450, тому у нього немає конкурентної лікарської взаємодії. Відзначається добре поєднання препарату левоцетиризин з антибіотиками, протигрибковими та іншими препаратами, можна застосовувати у пацієнтів із захворюваннями печінки [2, 4, 6, 7, 9, 10].

Левоцетиризин має також і протизапальні ефекти, які призводять до стабілізації мембрани опасистих клітин, пригнічення секреції прозапальних цитокинів та хемокинів, чинників хемотаксису еозинофілів, експресії молекул адгезії, зниження продукції простагландину D2 та лейкотрієну C4, ІgЕ-залежного виділення гістаміну, зменшення проникності судин. Найвища спорідненість

Таблиця 1. Фармакокінетика АГП III покоління

Характеристики	Параметри	Левоцетиризин	Цетиризин
Всмоктування	T_{max} (год)	0,9	>3
	$V z/F$ (л/кг)	0,4	49
Розподіл	Зв'язування з білками плазми (%)	91	82–87
	Метаболіти (у % від дози)	14	Дані відсутні
Виділення	Сеча (%)	85	41
	Кал (%)	3	47

Примітка: T_{max} – час досягнення максимальної концентрації незміненої лікарської сполуки в плазмі; $V z/F$ – об'єм розподілу під час термінальної фази/бiodоступності.

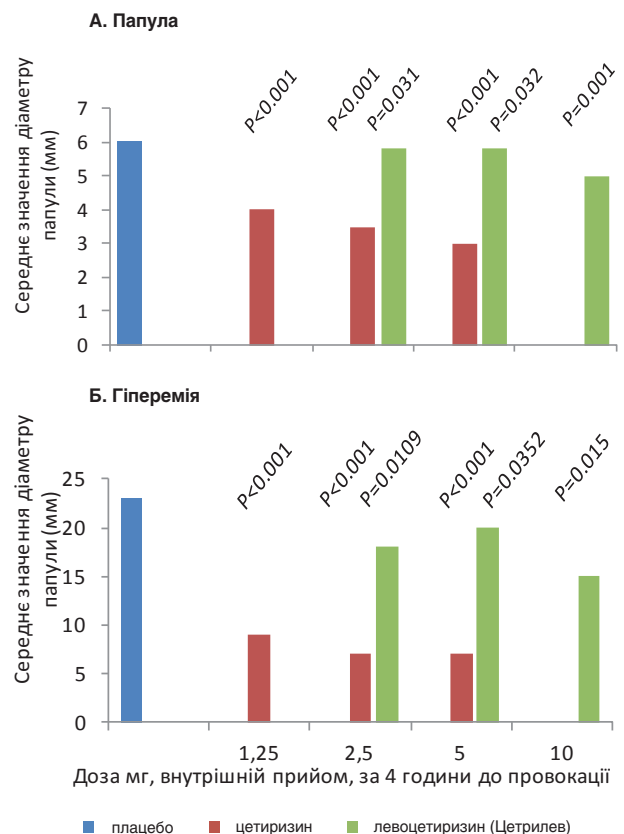


Рис. 1. Результати пригнічення реакції на гістамін

Таблиця 2. Ступінь седатції

	Здорові добровольці, n=30 (чол)	Левоецетиризин 1,25 мг, n=10 (чол)	Левоецетиризин 2,5 мг, n=10 (чол)	Левоецетиризин 5 мг, n=10 (чол)	Цетиризин 2,5 мг, n=10 (чол)	Цетиризин 5,0 мг, n=10 (чол)	Цетиризин 10 мг, n=10 (чол)
Седатція, мм	5,83±1,60	7,46±2,11	10,9±3,05	7,83±2,87	5,79±1,58	5,5±1,13	8,46±2,26
ОПЛ, мм	1,94±0,19	1,9±0,21	2,08±0,26	1,92±0,21	1,52±0,14	2,27±0,22	1,56±0,15

Таблиця 3. Афіність АГП

Діюча речовина	Афіність до H ₁ -рецептора Афіність до мускаринових рецепторів
Левоецетиризин (Цетрилев)	>20 000
Цетиризин	50–125
Фексофенадин	>10 000
Терфенадин	500–3 000
Лоратадин	100–500

до рецепторів препарату левоецетиризин забезпечує не тільки швидкий, але й стабільний терапевтичний ефект.

До 2-ї групи АД увійшло 30 пацієнтів, яким проводили лікування АГП цетиризином; 30 пацієнтів становили контрольну групу практично здорових осіб (донорів крові). Серед обстежених пацієнтів було 47 жінок та 43 чоловіка віком від 18 до 50 років. Під час направлення на лікування у всіх пацієнтів спостерігалась фаза загострення. При цьому у 82% хворих усіх трьох груп були встановлені помірно виражені зміни як у гуморальній, так і в клітинній ланках імунітету. Лікування тривало 14 днів [1, 4, 9, 12].

Були використані наступні методи діагностики:

- імунофлуороферментний метод – для визначення рівня ЕКБ в сироватці крові (IMMUNOCAP 100, Phadia AB). Середні значення ЕКБ у здорових людей значно коливаються з медіаною 10–11 нг/мл. Рівень дискримінанта – 24 нг/мл. Вищезгадані показники залежать від виду використовуваних тест-систем;
- пригнічення шкірної реакції на гістамін у вигляді папули та гіперемії досліджували шляхом індукції реакції введенням під шкіру гістаміну (100 мг/мл) через 4 год після прийому препарату або плацебо; через 10 хв вимірювали діаметри папули та зони гіперемії (рис. 1);
- ступінь седатції оцінювався за допомогою методу 100 мм візуальних аналогових шкал (ВАШ) із діапазоном від «нема седатції» до «значна седатція» через 4 год після прийому препарату (табл. 2);
- тест на моторику.

Результати дослідження та їх обговорення

Фармакокінетичний профіль препарату левоецетиризин можна розглянути в табл. 1, де представлена фармакокінетика АГП III покоління.

Під час досліджень була також вивчена афіність АГП. Дані наведені в табл. 3.

При прийомі левоецетиризину та цетиризу було визначено ступінь седатції у обох групах хворих по 30 осіб (див. табл. 2).

Дослідження показали, що цетиризин та левоецетиризин не впливали на здатність керування транспортними засобами.

Під час проведення тесту на моторику (відхилення від прямої лінії) добровольців просили провести пряму лінію між точками, які розташовані на відстані 10 см одна від одної. Потім найбільші відхилення від прямої лінії вимірювали за допомогою лінійки та порівнювали з такими у здорових пацієнтів. Кожний результат виражали у вигляді середнього значення \pm стандартна помилка середнього результату. Статистична обробка проводилася за допомогою t-тесту Стьюдента для парних даних. Через те що було проведено множинне порівняння з єдиним показником для плацебо, проводилася корекція з використанням поправки Бонферроні.

Під час дослідження було вивчено пригнічення шкірної реакції на гістамін у вигляді папули та гіперемії (див. рис. 1), а також вплив левоецетиризину та цетиризу на спричинену гістаміном шкірну реакцію у вигляді папули та гіперемії в умовах *in vivo*. Кожен результат виражений у вигляді середнього значення \pm стандартна помилка середнього результату.

Значущість відмінностей від плацебо обчислена за допомогою t-тесту Стьюдента для парних даних. Оскільки було проведено множинне порівняння з єдиним показником для плацебо, корекція за Бонферроні показала, що $p=0,01$ є мінімальним рівнем статистичної значущості.

Дослідження показали, що всі дози левоецетиризину забезпечували більш ніж 50% пригнічення реакції, тоді як жодна з доз цетиризу не зменшувала суттєво гіперемію.

Таким чином, використання одноразових доз кожного препарату в 5 мг дозволило зробити висновок, що левоецетиризин має незаперечну перевагу перед цетиризином. Під час прийому 10 мг цетиризу рівень зниження реакції був меншим, ніж під час прийому найменшої дози левоецетиризину.

У результаті аналізу різних фармакологічних профілів концентрація вільного цетиризу в плазмі через 4 год після прийому була майже у 30 разів нижчою, ніж концентрація левоецетиризину (1 нМ проти 28 нМ).

Нами було вивчено вміст ЕКБ у хворих на алергодерматози.

Виявлено, що рівень ЕКБ був підвищений у 60% обстежених хворих, середнє значення відповідало $26,8 \pm 2,5$ мкг/л, що достовірно ($p < 0,001$) відрізнялося від контрольної групи ($6,8 \pm 0,6$ мкг/л). При цьому в період загострення при легкому перебігу АД рівень ЕКБ був достовірно нижчим ($14,2 \pm 2,4$ мкг/л; $n=27$; $p < 0,05$), ніж при середньотяжкому ($23,6 \pm 3,98$ мкг/л; $n=46$) та тяжкому перебігу ($37,4 \pm 5,1$ мкг/л; $n=86$). Виявлена позитивна кореляційна залежність між показниками кількості CD3+-лімфоцитів та рівнем ЕКБ, при цьому індекс кореляції становив $r=0,37$ ($p < 0,001$). При стиханні гостроти запального процесу через 2–3 тиж на тлі стандартної терапії ($n=40$) відмічено достовірне зниження рівня ЕКБ з $26,6 \pm 4,9$ до $14,78 \pm 3,6$ мкг/л паралельно з нормалізацією кількості CD3+-лімфоцитів.



Алергію, наче лев, подолає ЦЕТРИЛЕВ!

Цетрилев – сильний проти симптомів алергії

Швидкість лева: початок дії через 12 хвилин*

Могутність лева: усуває різні прояви алергії

Пильність лева: попереджує алергічні реакції

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. РП № UA/9079/01/01 від 25.11.13 №1009.

ЦЕТРИЛЕВ: левоцетиризин. 1 таблетка містить левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг; **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТС R06A E09. **Показання для застосування.** Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту (у тому числі ідіопатичного алергічного риніту) та хронічної ідіопатичної кропив'янки. **Противоказання.** Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність, слабкість, астенія, судороги, парестезія, запаморочення, вертиго, непритомність, тремор, дисгезія. **Повна інформація про препарат міститься в інструкції до медичного застосування. Виробник.** ФДС ЛТД, Л-121-Б, Верна Індастріал Істейт, Салсет, Гоа – 403 722. Категорія відпуску. Без рецепта.

* У 50 % хворих дія препарату розвивається через 12 хвилин після прийому одноразової дози, а у 95 % – через 0,5-1 годину.

Слід зазначити, що у хворих зі спочатку підвищеним значенням ЕКБ ($40,4 \pm 6,9$ мкг/л) відмічено зниження рівня ЕКБ на тлі лікування ($19,86 \pm 5,7$ мкг/л) більш ніж удвічі. Рівень ЕКБ залежав від кількості алергенів та рівня сенсibiliзації. Так, у хворих із моновалентною сенсibiliзацією середнє значення ЕКБ ($12,0 \pm 2,7$ мкг/л) було достовірно нижчим, ніж у хворих із полівалентною сенсibiliзацією ($36,6 \pm 4,9$ мкг/л). Виявлена позитивна кореляція між рівнем ЕКБ і рівнем специфічних IgE харчових та побутових алергенів, зокрема з рівнем специфічних IgE до білка коров'ячого молока та курячого яйця відповідно ($r=0,47$; $p<0,05$ та $r=0,37$; $p<0,05$; рис. 2).

Таким чином, рівень ЕКБ залежить від тяжкості та активності запалення у хворих на АД і може бути використаний для об'єктивного контролю ефективності алерген-специфічної імунотерапії, що проводиться.

Висновки

Таким чином, левоцетиризин (Цетривел) – це ідеальний системний протиалергічний та протизапальний препарат, який виявляє потужний антигістамінний ефект і широку протиалергічну дію.

Отже, якщо наш організм складається з білків тільки лівообертаючої форми, рецептори та вся система метаболізму теж пристосувалися до прийому лівообертальних молекул, то багато лікарських препаратів також мають містити молекули активної речовини тільки лівообертаючої форми [5, 10, 11].

Проведене дослідження свідчить про те, що результати лікування препаратом левоцетиризин позитивні та супроводжуються важливими імунологічними змінами, можливо, пов'язаними зі зниженням алергічної реакції гіперчутливості негайного типу. Після проведеного лікування препаратом левоцетиризину (Цетривел) спостерігається нормалізація рівня ІЛ-4 в сироватці крові.

Включення левоцетиризину (Цетривел) у комплексне лікування АД призводить до скорочення термінів перебування в стаціонарі на 80%, покращує якість життя хворих на 50% [1, 3, 6, 9, 10].

Наведені нами дослідження дозволяють повідомити про те, що для пацієнтів з АД доцільно призначати левоцетиризин (Цетривел), оскільки препарат чинить швидко та виражену протиалергічну дію, пригнічує симптоми алергії впродовж доби, його застосування не залежить від прийому їжі, практично не викликає сонливості, є безпечним при супутніх захворюваннях, не взаємодіє з іншими лікарськими засобами та не порушує звичний ритм життя пацієнта.

Призначення лікарського засобу левоцетиризин (Цетривел таблетки) при АД призводить до достовірно більш значущого зниження рівня ЕКБ порівняно з хворими, що приймають цетиризин.

Враховуючи, що динаміка рівня ЕКБ є надійним критерієм ефективності лікування при різноманітних

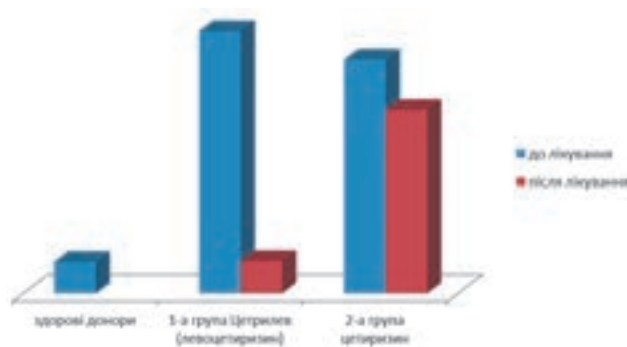


Рис. 2. Рівень ЕКБ у хворих на АД до та після лікування

алергічних станах, зменшення рівня ЕКБ дає змогу вважати левоцетиризин (Цетривел таблетки) препаратом вибору не тільки при лікуванні АД, але й при бронхіальній астмі, риніті, АЗ очей, середнього вуха, паразитарних та бактеріальних інфекціях, аутоімунних захворюваннях, синдромі хронічної втоми (адже активність еозинофілів тісно пов'язана з виникненням та загостренням патологій).

Левоцетиризин має подвійний механізм дії: антигістамінний (блокада H_1 -гістамінових рецепторів) та протизапальний (зниження рівня ЕКБ та циркулюючих імунних комплексів).

Левоцетиризин діє як на ранній, так і на пізній стадії алергічного процесу.

Література

1. Алергологія / За ред. д.м.н., професора Л.В. Кузнецової. – К., 2008. – 365 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – К.: Полиграф Плюс. – 3-е изд., 2006. – 482 с.
3. Дранник Г.М. Клиническая иммунология та алергология. – К.: Здоров'я, 2006. – С. 772–779.
4. Имунопатология и алергология. Алгоритмы диагностики и лечения / Под общ. ред. Р.М. Хаитова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 112 с.
5. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология та алергология. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 528 с.
6. Клиническая алергология / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 624 с.
7. Клиническая иммунология и алергология / Под ред. Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана). – М.: Практика, 2000. – 806 с.
8. Клиническая иммунология та алергология. – Навч. посібник (за ред. член-кор. АМНУ, д.м.н., проф. О.М. Біловола, д.м.н., проф. П.Г. Кравчука, д.м.н., проф. В.Д. Бабалджана, д.м.н., проф. Л.В. Кузнецової). – Харків: Гриф, 2011. – 550 с.
9. Клиническая та лабораторная иммунология. – Национальный підручник / За загальною ред. д.м.н., проф. Л.В. Кузнецової, д.м.н., проф. В.Д. Бабалджана, д. м.н., проф. В.М. Фролова. – К.: Полиграф плюс, 2012 – 922 с.: ил.
10. Кузнецова Л.В. та співавт. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології. – Навчальний посібник для лікарів. – 2008. – 37 с.
11. Кузнецова Л.В. Поліноз та його прояви: діагностика, особливості лікування. – Монографія. – К., 2009. – 92 с.

©