Вибір антигістамінного препарату в терапії алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) – одне із найбільш поширених захворювань алергічної природи. За різними даними, на АР страждають 15-40% осіб різного віку по всій планеті. Симптоми АР відомі кожному лікарю – це насамперед закладеність носа, назальна ринорея, очний і/або назальний зуд, чхання. Безумовно, що АР не належить до тяжких захворювань, які загрожують життю людини, проте АР є причиною істотного зниження якості життя хворих: порушення сну, певних обмежень у навчальній та професійній діяльності. Крім того, важливість проблеми АР зумовлена його тісним зв'язком із такими захворюваннями, як бронхіальна астма (БА), гострий і хронічний риносинусит, алергічний кон'юнктивіт. Нелікований АР загрожує розвитком БА в майбутньому чи прогресивним розширенням спектра алергенів, що з часом може призвести до того, що локальна проблема перетвориться в системну. Упродовж десятків років ключовим класом препаратів, які застосовують для лікування АР, залишаються антигістамінні засоби (АГЗ). Такий вид лікування використовують при всіх формах і ступенях тяжкості АР. На сьогодні фармацевтична промисловість забезпечує лікареві можливість обирати АГЗ з-поміж десятків інших. Який вибір зробити, на що орієнтуватися і як оцінити якість призначеного лікування? Спробуємо відповісти на ці запитання, спираючись на доказову базу застосування АГЗ.

Етіологія, патогенез і сучасна класифікація АР

Інгаляційні алергени, як сезонні (пилок рослин, спори цвілевих грибів), так і цілорічні (кліщі домашнього пилу, алергени домашніх тварин, пух), є головними етіологічними факторами, що «запускають» алергічну реакцію, яка, у свою чергу, і є фундаментом симптоматики АР. Патерн домінуючих алергенів залежить від географічного регіону та ступеня урбанізації. Наприклад, для України найбільш значущими сезонними алергенами є пилок дерев, лугових трав і бур'янів. Добре відомим фактом є істотно більша поширеність АР серед жителів великих міст порівняно із сільською місцевістю, що зумовлено впливом аеополютантів, таких як вихлопні гази, озон, оксид азоту та діоксид сірки, тютюновий дим. Атмосферні полютанти здатні збільшувати алергенні властивості пилку, порушувати бар'єрні функції слизових оболонок дихальних шляхів людини й посилювати симптоми АР шляхом стимуляції механізмів назальної реактивності, а деякі з них, зокрема дизельний вихлопний газ, можуть стимулювати синтез імуноглобулінів (Ig) E та ініціювати алергічне запалення. Патогенетичний механізм розвитку АР являє собою класичний приклад негайної IgE-зумовленої алергічної реакції. Контакт з алергеном призводить до продукції IgE, який фіксується на поверхні імунокомпетентних клітин (переважно опасистих) слизової оболонки носа і приносових синусів. Запальний каскад при АР складається з негайної IgE-опосередкованої дегрануляції опасистих клітин та пізньої реакції базофілів, еозинофілів, Т-лімфоцитів, активованих інтерлейкінами (IL-4, IL-5). Також встановлено, що крім IgE-залежної реакції при АР вмикаються і так звані IgE-незалежні механізми. Деякі алергени спроможні напряму активувати епітеліальні тканини й ініціювати Th-2 імунну відповідь, що призводить до розвитку запалення дихальних шляхів без участі IgE. Згідно із сучасними дослідженнями клінічні прояви АР є лише «верхівкою айсберга» алергічної реакції. Доведено, що навіть за низької концентрації алергенів та відсутності симптомів алергії у пацієнтів з АР зберігається запалення слизової оболонки носа – так зване мінімальне персистуюче запалення. Для АР характерним є ефект праймінгу, коли повторний вплив алергенів викликає прогресування імунного запалення слизових оболонок, що, у свою чергу, сприяє зростанню реактивності щодо кожного наступного контакта з антигенами, що викликають алергічну реакцію. Крім того, вважається, що саме ефект праймінгу є основою для подальшого розширення спектра алергенів, до яких чутливий конкретний пацієнт.

Одним з основних медіаторів, які формують алергічне запалення і симптоми при АР, є гістамін. З таблиці видно, що гістамін бере участь у розвитку всіх симптомів і функціональних порушень при АР, що визначає патогенетичну основу ефективності АГЗ при цьому захворюванні.

Гістамін має широкий спектр біологічної активності, яка здійснюється шляхом активації клітинних поверхневих специфічних рецепторів (H1, H2, H3, H4). Однак основні фармакологічні ефекти гістаміну при алергічній реакції здійснюються в результаті активації H1-рецепторів: підвищення проникності судин, набряк, гіперсекреція слизових залоз і спазм гладкої мускулатури. Саме цим ефектам гістаміну можна запобігти за допомогою сучасних АГЗ, які блокують H1-рецептори за принципом зворотних агоністів (R. Leurs, M.K. Church, 2002).

Сучасну класифікацію АР, в основу якої покладено тривалість і тяжкість симптомів, запропонували міжнародні співтовариства (EAACI/WAO, ARIA, 2008, 2010) Класифікацію АР на інтермітуючий і персистуючий (залежно від характеру перебігу) успішно застосовують в Україні протягом багатьох років.

Медикаментозна терапія АР передбачає застосування таких основних класів препаратів, як АГЗ, інтраназальні кортикостероїди, інгібітори рецепторів лейкотрієну. **Згідно із сучасними рекомендаціями (EAACI/WAO, ARIA) препаратами першого вибору для лікування АР у дітей, підлітків і дорослих є антигістамінні засоби (АГЗ).**

Значення АГЗ у лікуванні АР

Неможливо перебільшити значення АГЗ у лікуванні алергічних хвороб, у тому числі АР. Традиційно існують дві основні групи АГЗ: седативні першого покоління (дифенгідрамін, клемастин, прометазин, хлоропірамін, диметинден, гідроксизин, ципрогептадин, хіфенадін тощо) і неседативні другого покоління (лоратадин, рупаталин, цетиризин, левоцетиризин, азеластин, біластин, олопатадин, дезлоратадин). **АГЗ першого покоління (АГЗ I)** мають низку небажаних побічних ефектів, зумовлених їхньою низькою специфічністю до H1-гістамінових рецепторів (сухість слизових оболонок, затримка сечі, тахікардія, підвищення апетиту тощо); короткою тривалістю дії (потребують 2-4-кратного застосування); ліпофільністю і високим проходженням через гематоенцефалічний бар'єр (реалізують виражену седативну дію); розвитком тахіфілаксії (швидке звикання та зниження ефекту).

АГЗ II тією чи іншою мірою позбавлені або мають незначні седативні ефекти, які, як правило, суттєво не відрізняються від ефекту плацебо, не впливають на холінергічні й адренергічні рецептори, або цей вплив незначний. Ці препарати ефективні стосовно зменшення симптомів АР, кон'юнктивіту, кропив'янки.

В ході експериментальних досліджень було продемонстровано, що спектр їхньої фармакологічної активності не обмежується лише зв'язуванням із H1-гістаміновими рецепторами, АГЗ також пригнічують вивільнення прозапальних медіаторів (гістаміну, лейкотрієнів), знижують експресію адгезійних молекул (ICAM-1 і P-селектину) і деяких цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13 тощо). Всі ці дані дають змогу припустити наявність у сучасних АГЗ протизапального ефекту (S.T. Holgate et al., 2003). **З огляду на те, що АГЗ II позбавлені недоліків своїх «старих» попередників, їх можна застосовувати у хворих АР і супутньою БА**. До нещодавнього метаогляду ефективності АГЗ II при АР і супутній БА були включені 14 плацебо-контрольованих або подвійних сліпих досліджень цих препаратів, які проводили в період з 1995 по 2010 р. (C. Bachert, J. Maspero, 2011). Показано, що застосування АГЗ II приводить не тільки до редукції симптомів АР, а й значно зменшує прояви БА і скорочує потребу в короткодіючих β_2-агоністах (КДБА). Так, наприклад, застосування дезлоратадину у хворих із САР і легкою БА продемонструвало не лише редукцію симптомів риніту, а й суттєве зменшення астматичних проявів і потреби в КДБА порівняно з плацебо вже в перші дні лікування (C.E. Baena-Cagnani, 2001). Безумовно, що АГП не показані безпосередньо для лікування БА, але можуть опосередковано позитивно впливати на астматичні прояви завдяки редукції симптомів АР і поліпшенню носового дихання. Переважне призначення оральних АГЗ II зумовлене їхнім впливом не тільки на назальні симптоми, а й на кон'юнктивальні прояви, що спостерігаються у 71,4% дорослих хворих на АР, які проживають в Європі (G.W. Canonica et al., 2007). Велике проспективне мультицентрове дослідження щодо визначення головних критеріїв, які визначають вибір АГЗ II для терапії АР в 1080 пацієнтів, було виконано у Франції. Виявилося, основною причиною вибору будь-якого із АГЗ II була його очікувана ефективність, а супутній кон'юнктивіт був пов'язаний із більш швидкою відповіддю на лікування АГЗ II (P. Demoly, A. Chiriac, B. Berge, M. Rostin, 2014). Отже, застосування оральних АГЗ II – ефективна стратегія терапії АР і кон'юнктивіту, здатна позитивно впливати на супутню БА.

Особливості застосування АГЗ при АР

З огляду на особливості перебігу АР, наявність таких феноменів, як мінімальне персистуюче запалення і ефект праймінгу, АГЗ II слід призначати відразу при появі перших симптомів САР, продовжувати прийом протягом усього сезону цвітіння і скасовувати через 2-4 тиж після завершення загрозливого періоду. У разі ЦАР терапію АГЗ II слід проводити на постійній основі весь період клінічних проявів захворювання (Н.М. Ненашева, 2014). При тяжких проявах АР доцільно призначати комбіновану терапію інтраназальними глюкокортикостероїдами і АГЗ II, яку також слід проводити постійно, застосовуючи препарати щодня.

Якому АГЗ віддати перевагу?

Наразі вітчизняний фармацевтичний ринок пропонує велику кількість АГЗ II, як оригінальних, так і генеричних, а лікарі перевантажені значним обсягом рекламних матеріалів, що часто викликає розгубленість і ускладнює вибір препарату для лікування хворого.

Одним із найбільш ефективних і якнайкраще вивчених у ході численних рандомізованих клінічних досліджень є оригінальний препарат дезлоратадину Еріус®, який давно та успішно застосовують у нашій країні у дорослих і підлітків з 12 років – у вигляді таблеток 5 мг чи сиропу (10 мл – 5 мг препарату) 1 раз на добу; у дітей із 6 міс – у вигляді сиропу (6-11 міс – 2 мл (1 мг); 1-5 років – 2,5 мл (1,25 мг); 6-11 років – 5 мл (2,5 мг) 1 раз на добу).

Таблиця. **Біохімічні медіатори, функціональні порушення та клінічні прояви при АР**

Клінічний симптом	Медіатор	Функціональне порушення
Назальний зуд	Гістамін, простагландіни	Підвищення сухості, гіперемія СО
Чхання	Гістамін, лейкотрієни	Подразнення нервових закінчень
Закладеність носа	Гістамін, лейкотрієни, брадикініни, ФАТ	Набряк СО, підвищення проникності судин
Ринорея	Гістамін, лейкотрієни	Гіперсекреція слизу

Примітки. ФАТ – фактор активації тромбоцитів; СО – слизова оболонка.

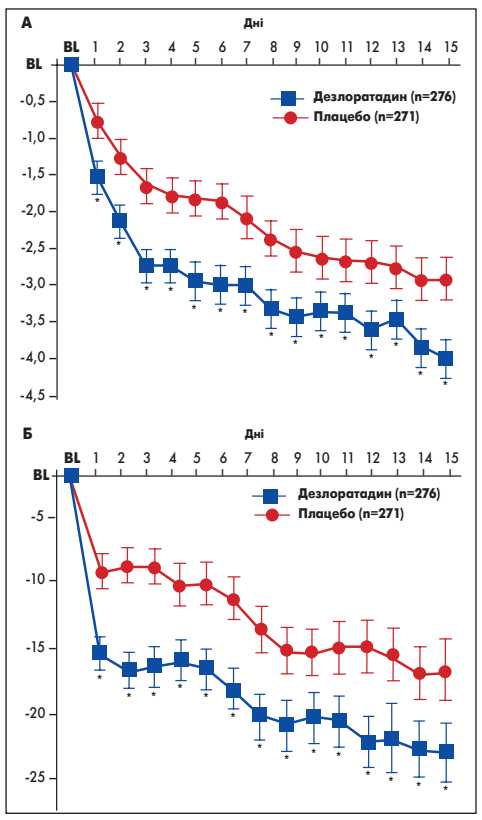

Рис. 1. Ефективність дезлоратадину при інтермітуючому АР у пацієнтів старше 12 років: А – середні щоденні вимірювання (вранці та ввечері) за шкалою TSS; Б – середні щоденні вимірювання за шкалою ВАШ

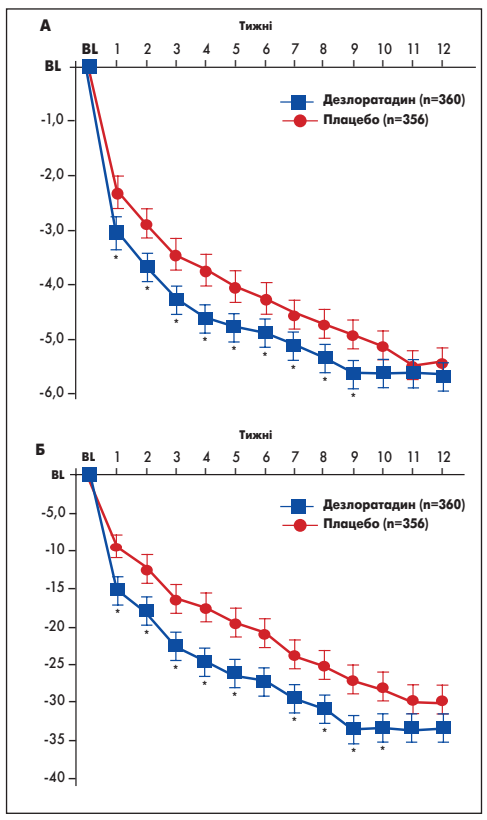

Рис. 2. Ефективність дезлоратадину при персистуючому АР у пацієнтів старше 12 років: А – середні за шкалою TSS; Б – середні вимірювання за шкалою ВАШ

Ефективність та безпечність дезлоратадину доведені у хворих на АР, класифікованих як відповідно до традиційної номенклатури – САР і ЦАР, так і за більш новою класифікацією – інтермітуючий і персистуючий АР (J. Bousquet et al., 2010; GA(2)LEN study, 2009). На рисунку 1 представлено результати вивчення ефективності дезлоратадину при інтермітуючому АР у великому плацебо-контрольованому дослідженні в пацієнтів у віці старше 12 років, на рисунку 2 – результати ефективності препарату при персистуючому АР у пацієнтів у віці старше 12 років. Як видно з графіків, дезлоратадин реалізує значущий ефект порівняно з плацебо щодо всіх симптомів АР, які оцінюють за загальною шкалою симптомів (TSS: закладеність носа, свербіж у носі, ринорея, чхання та свербіж очей) і візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) – від 0 мм (симптоми риніту зовсім не турбують) до 100 мм (дуже турбують). Слід зробити акцент на швидкості настання ефекту дезлоратадину: при інтермітуючому АР значущу різницю з плацебо було відзначено вже в перший день лікування, при персистуючому – із 2-го дня. Ця різниця була вираженою і зберігалася при інтермітуючому АР протягом усього періоду лікування (15 днів), при персистуючому АР – до 9-10-го тижня. Подальше зменшення різниці в ефекті дезлоратадину і плацебо у хворих на персистуючий АР пояснюється великою кількістю вибулих із групи плацебо пацієнтів. В наступному дослідженні, проведеному серед пацієнтів із персистуючим АР, була показана істотна кореляція між поліпшенням симптомів риніту внаслідок лікування дезлоратадином і підвищенням якості життя хворих (J. Bousquet et al., 2013).

У 2007 р. був опублікований метааналіз, що охопив 13 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участю 3108 пацієнтів, які були присвячені ефективності дезлоратадину в лікуванні АР (G.W. Canonica, 2007). Результати метааналізу показали, що застосування дезлоратадину при АР приводить до значної ($p<0,001$) редукції вираженості всіх симптомів АР і кон'юнктивіту порівняно з плацебо. Навіть вираженість такого прояву АР, як закладеність носа, що традиційно тяжко усувається, також істотно зменшилася ($p=0,005$) внаслідок застосування дезлоратадину. Отже, результати проведеного метааналізу з найвищим ступенем доказовості Ia свідчать про ефективність дезлоратадину в лікуванні АР (зменшення всіх симптомів ринокон'юнктивіту, включаючи закладеність носа).

Дезлоратадин (Еріус®) – активний метаболіт АГЗ (антигістамінний засіб) II покоління. Крім того, слід іще раз наголосити на швидкості настання ефекту і його тривалості: дія дезлоратадину розпочинається протягом 30 хв після прийому (таблетки або сиропу) і триває упродовж 24 год.

Важливою характеристикою препарату є його безпека.

У ході численних рандомізованих клінічних досліджень було встановлено, що частота і вид небажаних побічних ефектів від прийому дезлоратадину не відрізнялися від плацебо (K.F. Lukat et al., 2013). У дослідженні, проведеному в Німеччині, було оцінено безпеку, переносимість та ефективність дезлоратадину 5 мг 1 раз на добу в 4-х постмаркетингових дослідженнях у хворих із САР і хронічною ідіопатичною кропив'янкою (загалом 77 880 пацієнтів у віці старше 12 років) в умовах реальної клінічної практики (C. Bashert, M. Maurer, 2010). Загальна кількість небажаних побічних ефектів становила 386 у 387 (0,37%) пацієнтів у 4-х дослідженнях. Серед них найбільш частими були такі: втома (0,07%), головний біль (0,07%), сухість у роті (0,04%), нудота (0,03%). Переносимість дезлоратадину оцінили як «відмінну» або «гарну» 99,1% лікарів-дослідників і 98,5% пацієнтів. Дезлоратадин сприяв значному зменшенню ($p<0,0001$) вираженості симптомів АР і кропив'янки без порушень сну та повсякденної активності пацієнтів. Від 59,4 до 88% пацієнтів оцінили ефективність дезлоратадину як значно більшу при порівнянні з попередньою монотерапією цетиризином, фексофенадином, лоратадином або мізоластином ($p<0,01$ – для всіх). Від 51,6 до 82,4% хворих оцінили початок настання ефекту дезлоратадину як більш швидкий, аніж у раніше застосовуваних АГЗ (C. Bashert, M. Maurer, 2010).

У ході масштабних випробувань за участю 48 тис. пацієнтів частота побічних ефектів не перевищувала 0,44% (212 осіб), для препарату не характерна клінічно значуща взаємодія з паралельно прийнятими пацієнтом медичними засобами і продуктами харчування, ймовірність виникнення седативних ефектів Еріус® за рахунок високої селективності блокади H1-рецепторів сягає до нуля і, наприклад, в 6 разів нижча, ніж у левоцетиризину (D. Layton, 2006).

Слід зазначити, що дезлоратадин у рекомендованих дозах не впливає на центральну нервову систему, адже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не чинить седативну і снодійну дію, не впливає на швидкість реакції, зокрема на керування автомобілем, не впливає на інтервал QT (V. Gonzalez-Nunez, A. Valero, J. Mullol, 2013). Фармакокінетичні дослідження препарату продемонстрували його низьку можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, так само як і з харчовими продуктами. Безпечний профіль препарату дозволяє застосовувати його у немовлят із 6 міс.

Висновки

АР – дуже поширене захворювання, що негативно впливає на якість життя хворих, у тому числі на сон і професійну активність. Активні метаболіти АГЗ II покоління є засобами першого вибору в терапії симптомів АР і кон'юнктивіту. Дезлоратадин (Еріус®) – класичний представник неседативних АГЗ, із швидким настанням ефекту внаслідок високої селективності до H1-рецепторів, що чинить протизапальний вплив на алергічний каскад. Дезлоратадин ефективний щодо всіх симптомів АР, включаючи закладеність носа (категорія доказовості Ia), а профіль безпеки препарату не відрізняється від плацебо.

Згідно з результатами мультинаціонального дослідження Landmark-2, що проводилося в рамках ACCEPT-1, Еріус® є препаратом вибору в лікуванні всіх форм АР.

Слід зазначити, що переважна більшість досліджень, що згадані в цьому огляді, були проведені з використанням саме оригінального препарату дезлоратадину – Еріусу. Взагалі, Еріус® є препаратом, представляти який уже не має особливого сенсу: його добре знають лікарі та люблять пацієнти.

Еріус® – багаторічний флагман у боротьбі із симптомами алергії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Олександра Мєркулова***