

Реальні можливості сучасних антигістамінних засобів у терапії алергічних захворювань

Медико-соціальне напруження, яке створюють алергічні захворювання в усьому світі, – важлива проблема національних систем охорони здоров'я, що потребує залучення величезних зусиль для отримання ефективних і безпечних методів лікування. Антигістамінні препарати (АГП) вважаються важливою складовою у боротьбі з алергічними захворюваннями. Якими є їхні реальні можливості?

Історичні передумови створення АГП

Історичний шлях, що привів до створення АГП, характеризується двома особливостями. По-перше, історія вивчення гістаміну тісно пов'язана з історією вивчення алергії. Найбільш значні відкриття в тій та іншій галузі відбувалися приблизно в один і той самий час, спонукаючи дослідників до з'ясування сутності алергії та фізіології і фармакології гістаміну. Незадовго до відкриття гістаміну було описано (1902 р.) явище анафілаксії, а в 1906 р. – сформульовано поняття «алергія». У 1907 р. гістамін було отримано синтетичним шляхом і тоді ж описано його фармакологічну дію на тварин та ізольовані гладком'язові органи, що дозволило розглядати це з'єднання як важливий фізіологічний медіатор. Виявилося, що гістамін викликає у тварин реакцію, схожу на анафілактичну. Це дало змогу запідозрити, що гістамін відповідає за зовнішні прояви анафілаксії. Проведені у 20-х роках ХХ ст. дослідження і клінічні спостереження дали змогу сформулювати уявлення про те, що гістамін – найважливіший посередник алергічних проявів не тільки в експериментальних тварин, а й у людини. Отже, привабливою стала перспектива отримання речовин із протигістамінною дією. Тим часом створення АГП не було емпіричним, а виявилось результатом науково обґрунтованого підходу. Саме АГП стали першими науково обґрунтованими фармакотерапевтичними засобами, які досі посідають одне з головних місць у лікуванні алергічних захворювань. Великий внесок у розробку АГП зробив уродженець Швейцарії Даніеле Бове (Daniel Bovet), який у 30-х роках ХХ ст. працював у Пастерівському інституті в Парижі й у 1957 р. отримав Нобелівську премію. Даніель Бове вважав, що три природних аміни (ацетилхолін, адреналін і гістамін) можна об'єднати в одну групу, оскільки вони мають схожу хімічну структуру й характерні фармакологічні властивості. На той час були відомі алкалоїди, які взаємодіють з ацетилхоліном, а також симпатолітичні отрути, що нейтралізують дію адреналіну. Тому Даніеле Бове здалось обґрунтованим припущення про існування речовин, які мають специфічний антагонізм щодо гістаміну. Сам учений був зайнятий пошуком антагоністів ацетилхоліну, тож запропонував студентці Staub випробувати деякі із використаних ним сполук. Ці випробування привели в 1937 р. до відкриття першого антигістамінного з'єднання (похідного тимоксидіетиламіну – 929F), яке і стало попередником цілої серії етаноламінів. Однак це з'єднання не можна було застосовувати в клінічній практиці через його високу токсичність. Проте через 5 років після опублікування результатів цих досліджень були отримані перші АГП, які виявилися безпечними для людини.

АГП, які пропонує фармацевтичний ринок із 40-50-х років ХХ ст., відомі зараз як препарати першого покоління. За минулий період накопичено значний обсяг матеріалу, що стосується великого переліку цих лікарських засобів, багаторічного досвіду їх клінічного застосування, особливостей фармакологічної та лікувальної дії, можливих небажаних побічних ефектів. Усі ці питання багато разів обговорювалися і наразі узагальнені та систематизовані в літературі.

Подальше вдосконалення АГП

У 1966 р. були отримані докази гетерогенності клітинних рецепторів гістаміну, а згодом сформульовано поняття про гістамінові рецептори 1 і 2 типу. Пізніше були описані H3- і H4-рецептори, визначено їхню структуру та функції. Із 60-х років ХХ ст. стало очевидно, що всі зовнішні прояви алергії тією чи іншою мірою зумовлені впливом

гістаміну на перший підтип рецепторів. Це стало підґрунтям для створення з'єднань, що взаємодіють саме з цим підтипом гістамінових рецепторів і позбавлені небажаних побічних ефектів, власних АГП першого покоління. Важливою подією на цьому шляху стало створення в 1977 р. терфенадину, який в терапевтичних дозах не чинив помітної седативної дії. Згодом були синтезовані інші сполуки (астемізол, цетиризин, лоратадин, ебастин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин і деякі інші), які мали потужну антигістамінну дію, і водночас не виявляли помітних центральних ефектів. Ця група препаратів згодом дістала назву H1-АГП другого покоління. З-поміж згаданих препаратів терфенадин і астемізол були вилучені з медичного застосування у зв'язку з побічною кардіотоксичною дією. Решта АГП посіла чільне місце на фармацевтичному ринку й належить до найбільш широко використовуваних в алергологічній практиці фармакологічних засобів. Згодом удосконалення АГП другого покоління відбувалося переважно за двома напрямками. По-перше, шляхом створення форм, що не метаболізуються, на основі фармакологічно активних метаболітів проліків (наприклад, дезлоратадину як фармакологічно активного метаболіту лоратадину). Таке удосконалення забезпечило виключення розвитку відомих небажаних побічних дій АГП-попередників і сприяло підвищенню основної фармакологічної активності препаратів. По-друге, поліпшення властивостей препаратів другого покоління було досягнуто селекцією фармакологічно активних енантіомерів замість рацемічних сумішей стереоізомерів (так було створено лівообертаючий оптичний ізомер цетиризину – левоцетиризин). Це дозволило змістити криву «доза-відповідь» у бік менших концентрацій застосовуваного препарату і, відповідно, підвищити його фармакологічну активність. Сьогодні під час вибору оптимального H1-АГП доводиться враховувати, крім наведених вище, ще дві важливі обставини. По-перше, наявність у препараті крім суто антигістамінного і так званого протизапального ефекту. По-друге – ступінь окупації рецепторів антигістамінним з'єднанням і, відповідно, утримання рецепторів в неактивному стані.

Особливості поліфункціональних протиалергічних властивостей левоцетиризину

Протизапальні ефекти – добре відомі властивості АГП, повноцінно документовані як в умовах *in vitro*, так і *in vivo* у попередника левоцетиризину – цетиризину. Згодом були отримані свідчення того, що такі властивості цетиризину є результатом дії його фармакологічно активного стереоізомеру – левоцетиризину. Останній в умовах *in vivo* сприяв гальмуванню індукованої трансендотеліальної міграції еозинофілів, а також пригнічував вихідне й стимульоване гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором (GM-CSF) прилипання еозинофілів до молекули-1 судинної клітинної адгезії (VCAM-1). Крім того, левоцетиризин гальмував експресію молекули-1 міжклітинної адгезії (ICAM-1), головного комплексу гістосумісності (МНС) I класу, а також модулював гістамінзалежне вивільнення з цих клітин GM-CSF і хемокінів. Окремий інтерес викликають дані про те, що левоцетиризин гальмує експресію ICAM-1 (ця молекула виконує функцію рецептора для риновірусу людини) і секрецію прозапальних цитокінів IL-6 та IL-8 у культурі назальних епітеліальних клітин людини, інфікованих риновірусом. У культурі клітин, оброблених левоцетиризином, значно знижувалися титри риновірусу і ступінь активації ядерного чинника κ B (NF- κ B), крім того, левоцетиризин пригнічував експресію toll-подібних рецепторів (TLR-3). Слід

наголосити, що всі зазначені протизапальні ефекти отримані в терапевтичних або навіть низьких концентраціях левоцетиризину (І.С. Гушчін, 2014).

H1-АГП належать до зворотних агоністів H1-рецепторів, тобто, маючи високу спорідненість до неактивної форми рецептора і зв'язуючись із ним, змішують рівновагу «активний – неактивний рецептор» у бік неактивної форми. Важливою характеристикою зворотного агоніста є ступінь зайнятості ним відповідного рецептора. Сила протигістамінної (протиалергічної) дії у підсумку залежатиме від ступеня зайнятості H1-рецепторів АГП. Ідеальний H1-АГП має низьке значення обсягу розподілу. Переваги такої властивості полягають у тому, що препарат із низьким об'ємом розподілу має мінімальну залежність від дози клітинну й органну токсичність; мінімальну індивідуальну варіабельність терапевтичного ефекту; низьку ймовірність небажаних взаємодій з іншими лікарськими засобами; не акумулюється в життєво важливих органах, зокрема в серці та печінці, а тому потенційно добре переноситься і є безпечним. Прикладом в цьому відношенні є препарат левоцетиризин, який являє собою фармакологічно активний енантіомер цетиризину. Серед відомих АГП левоцетиризин, як і його попередник цетиризин, має найменший обсяг розподілу (0,4–0,5 л/кг), тоді як, наприклад, мізоластин – 1–1,2 л/кг, фексофенадин – 5,4–5,8 л/кг, дезлоратадин – найвищу величину цього показника – 49 л/кг (M. Gillard et al., 2005). Знаючи концентрацію в плазмі і частку пов'язаного препарату з білками плазми, можна обчислити його вільну концентрацію, а тоді, враховуючи афінність, – ступінь окупації рецепторів в умовах *in vivo*. Виявилося, що окупація H1-рецепторів через 4 і 24 год після прийому терапевтичних доз становила для левоцетиризину 90 і 57%, для фексофенадину 95 і 24%, для дезлоратадину – тільки 71 і 43%. Цим даним відповідали й результати визначення гальмування зазначеними препаратами шкірної реакції після внутрішньошкірного введення гістаміну. Найбільшу гальмівну дію продемонстрував левоцетиризин (S. Gillman et al., 2009; A. Del Cuvillo et al., 2006). Отже, найбільша антигістамінна (і відповідна їй протиалергічна) дія проявляється у препараті, що забезпечує найвищу зайнятість H1-рецепторів.

Клінічне застосування левоцетиризину

Слід зазначити, що левоцетиризин є улюбленцем сучасних науковців. У літературних джерелах можна знайти інформацію щодо ефективності цього АГП у лікуванні майже всіх станів, які пов'язують з алергією. Так, рівень рекомендацій із застосування левоцетиризину в терапії пацієнтів з алергічним ринітом належить до категорії А, оскільки вони базуються на значній кількості рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Висока ефективність застосування препарату в стандартних терапевтичних дозах (5 мг 1 р/добу) встановлена у різних вікових групах, у тому числі у дітей дошкільного та шкільного віку і людей похилого віку. Тривалі спостереження (26 тиж – 6 міс і більше), достатня кількість учасників – понад 300–500 осіб – показали, що тривала терапія левоцетиризином є безпечною.

Результати численних усебічних досліджень АГП левоцетиризину продемонстрували, що цей препарат являє собою лікарський засіб із високими потенційними можливостями для лікування дітей та дорослих не тільки з такими алергічними захворюваннями, як інтермітуючий і персистуючий алергічний риніт, а й за наявності такої патології, як хронічна ідіопатична кропив'янка, що важко піддається фармакологічному контролю, і бронхіальна астма. Дуже важливо, що доведена можливість тривалого застосування левоцетиризину дасть змогу поліпшити якість життя пацієнтів навіть із тяжкою формою алергічної патології.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олександра Меркулова**





Алерзин

левоцетиризин

попереджає розвиток
та полегшує перебіг

алергічних реакцій



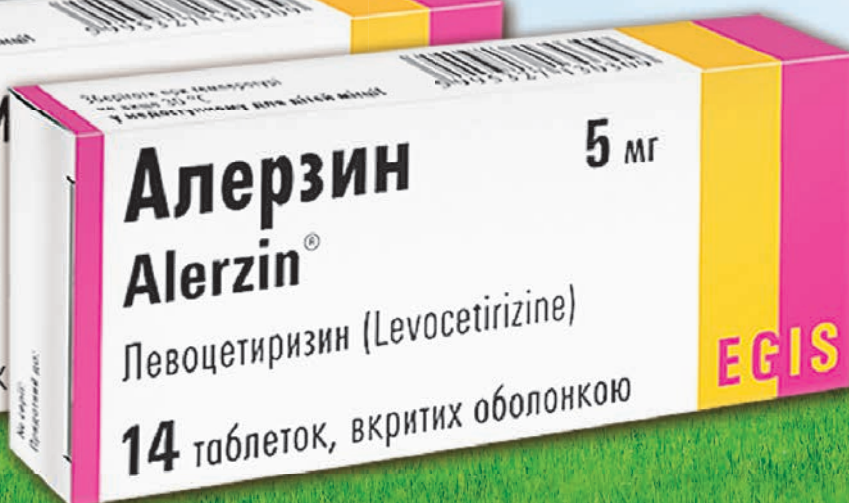
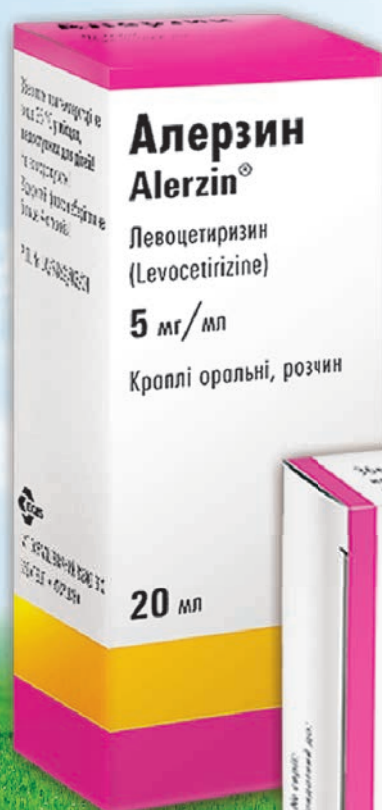
приймати 1 раз на добу



можна застосовувати
протягом року



для дорослих та дітей
від 6 місяців



СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс: 1,25 мг або 5 крапель
1 раз на добу

Діти 1–6 років: 1,25 мг або 5 крапель
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:** 5 мг або 20 крапель
або 1 таблетка
1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин.

Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції: Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

