

Порівняльна ефективність левоцетиризину та дезлоратадину в пацієнтів з алергічним ринітом, асоційованим із сенсibiliзацією на пилок кедр: рандомізоване подвійне сліпе дослідження

Алергічний риніт (АР) не вважається тяжкою патологією, проте може значуще знижувати якість життя пацієнтів – порушує сон, ускладнює навчання, зменшує працездатність тощо [8, 9]. Зростає поширеність АР і в Японії, а на АР, асоційований із сенсibiliзацією до пилку японського кедр (Japanese cedar pollen (JCP)-induced allergic rhinitis), хворіє понад 26% популяції [7]. У терапії АР зазвичай використовують антигістамінні препарати (АГП) II покоління (антагоністи H₁-рецепторів). Ця група лікарських засобів, завдяки швидкому початку дії, тривалості ефектів та високому профілю безпеки, відіграє ключову роль у симптоматичному лікуванні АР [10]. Деякі пацієнти приймають пероральні АГП регулярно, протягом сезону наявності пилку, проте більшість вживають їх у разі потреби, зокрема при погіршенні симптомів.

Для порівняння ефективності різних АГП найкращим методом є перехресне дослідження, адже зробити ідеальні умови для порівняння в клінічних умовах дуже складно, майже неможливо. Так, спеціальне дослідження пилок-індукованого (JCP) АР має проводитися під час сезону пилку, але як можна забезпечити однакові умови для всіх досліджуваних пацієнтів, урахувавши погодні умови, коливання рівня пилку в повітрі та різний стан пацієнтів. Отже, ідеальні контрольовані умови для дослідження можливо створити тільки в спеціальній камері штучного клімату (environmental challenge chamber, ECC); така є в Університеті міста Тіба (Японія). Ця камера вміщує 50 осіб і дає можливість штучно відтворити необхідний рівень пилку в повітрі. Саме такі ECC використовують у перехресних дослідженнях з АГП [11, 12].

Метою поточного рандомізованого подвійного сліпого перехресного порівняльного дослідження було підтвердження ефективності різних АГП у схожих когортах пацієнтів.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь добровольці віком 20-65 років із JCP-індукованим АР. Діагноз встановлювали за наявності назальних симптомів протягом принаймні 2 років та підвищення JCP-специфічного імуноглобуліну E (sIgE) сироватки крові, визначеного методом компонентної алергодіагностики, який відповідав ≥ 2 класу сенсibiliзації, згідно з такою для рівнів сенсibiliзації в молекулярній алергодіагностиці. Крім того, на початок дослідження пацієнти не мали назальних симптомів, але останні, від помірної до тяжкої вираженості, виникали під час скринінгової експозиції в ECC.

Рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне подвійне сліпе дослідження проводилося протягом JCP-вільного сезону з листопада 2017 по січень 2018 року. Перша доза досліджуваного препарату призначалася перорально в 21:00 напередодні тесту з оцінки симптомів після впливу пилку в ECC. Кожен із досліджуваних препаратів призначався принаймні через 2-тижневий інтервал після застосування попереднього – для повного виведення його з організму і чергового впливу алергену. Учасників експерименту було рандомізовано за двома показниками: рівнем загальних назальних симптомів та наявністю JCP-sIgE (клас сенсibiliзації 2, 3 або ≥ 4).

У рамках дослідження використовували такі препарати АГП II покоління: левоцетиризин (5 мг) і дезлоратадин (5 мг), в якості плацебо – лактозу. Указані препарати було

поміщено в капсули однакової форми, кольору та ваги для ліків, щоб забезпечити умови подвійного сліпого дослідження.

Тест з експозицією проводили в університетській ECC. Стандартний рівень JCP у повітрі становив 8 тис [пилкові зерна – п. з.] п.з./м³, що було встановлено на основі попередніх тестів [13]; було також показано, що симптоми досягають максимальної тяжкості після 2-3 год експозиції. Тест з експозицією пилку проводився протягом 3 год – з 9:00 до 12:00, а пацієнти в цей час реєстрували наявність симптомів. Використовувати лікарські засоби (ЛЗ) заборонялося до 21:00 у день оцінки симптомів. Загалом усі препарати з антиалергічними ефектами, зокрема антигістамінні, були заборонені протягом решти періоду дослідження.

Поява симптомів фіксувалася в електронному додатку (Willcom Co., Ltd., Japan) в ECC. Наявність чхання, ринореї, закладеності носа, свербіжу носа й очей, сльозотечі оцінювали кожні 30 хв за 4-бальною шкалою (0 – немає, 1 – легкий, 2 – помірний, 3 – тяжкий). Симптоми також записували в щоденнику через 3, 6 та 9 год після виходу з ECC (15:00, 18:00 та 21:00 відповідно). Загальна оцінка 4 назальних симптомів позначалася як [Total Nasal Symptom Score] TNSS (0-12), 2 очних симптоми – як загальна оцінка очних симптомів (0-6), а загальна кількість балів TNSS та загальна оцінка очних симптомів – як загальна оцінка назо-очних симптомів (0-18). Крім того, фіксувалася частота чхання та спороження носа. Первинною кінцевою точкою було середнє значення TNSS на 120-й, 150-й та 180-й хв перебування в ECC.

Зміна TNSS (середнього значення на 120-й, 150-й та 180-й хв) після перорального призначення дезлоратадину чи левоцетиризину розраховувалась окремо для кожного пацієнта. Особи зі зменшенням TNSS більш як на 1 після призначення дезлоратадину були віднесені до групи левоцетиризин-респондерів.

Результати та їх обговорення

Препаратами, що їх найбільш часто призначають при лікуванні АР, є левоцетиризин і дезлоратадин. У поточному дослідженні використовувались обидва препарати. Відомо, що завдяки низькому зв'язуванню з H₁-гістаміновими рецепторами мозку ці ЛЗ майже не мають седативної дії, а тривалість їхньої дії становить 24 год, отже, їх зручно приймати 1 раз на добу [14]. Левоцетиризин – це R-енантіомер рацемічного цетиризину, який є похідним піперазину і в якого майже втричі

сильніша антагоністична активність щодо H₁-гістамінових рецепторів, ніж у цетиризину [16].

В описуваному дослідженні левоцетиризин і дезлоратадин значуще зменшували назальні симптоми порівняно з плацебо. З огляду на значення шкали загальної тяжкості симптомів риніту (Total Nasal Symptom Score, TNSS (первинна кінцева точка дослідження), левоцетиризин (-2,42; p<0,0001 проти плацебо) зазвичай був ефективнішим за дезлоратадин (-1,66; p<0,01 проти плацебо).

Порівняння ефективності та безпеки застосування левоцетиризину та дезлоратадину в лікуванні алергічних захворювань проводили й раніше. Так, у низці досліджень, в яких порівнювали експериментально гістамін-індуковане почервоніння шкіри, висип і свербіж, при застосуванні АГП для купірування зазначених симптомів левоцетиризин демонстрував значно більшу ефективність у порівнянні з дезлоратадином [17-22]. Попереднє порівняльне дослідження з використанням ECC показало аналогічні результати для левоцетиризину [23]. Про вищу порівняльну ефективність левоцетиризину щодо зменшення інтенсивності назальних симптомів свідчили дані декількох опублікованих статей [23, 24].

У цьому науковому експерименті, який на момент початку проведення є найбільшим перехресним порівняльним дослідженням ефективності двох згаданих препаратів у лікуванні пилок-індукованого АР, взяли участь 50 пацієнтів (рандомізованих на 3 групи). Новинкою в роботі було використання камери з експозицією пилку – ECC. Результати дослідження, зокрема ефекти плацебо, мають високу точність та відтворюваність. Не лише загальне порівняння двох препаратів, а й пряме порівняння відмінностей кожного препарату в окремих пацієнтів забезпечило отримання нових важливих даних після завершення випробування.

Загалом АГП вважаються недостатньо ефективними в лікуванні закладеності носа [28], проте й левоцетиризин, і дезлоратадин були ефективніші за плацебо в пацієнтів із цим симптомом АР. Також повідомлялося, що левоцетиризин має протизапальні ефекти, зокрема пригнічує міграцію еозинофілів та експресію молекул міжклітинної адгезії [30, 31]. Згадані властивості можуть сприяти ефективності АГП при закладеності носа, що спостерігалось в поточному дослідженні.

У рандомізованому перехресному порівняльному дослідженні із застосуванням ECC левоцетиризин і дезлоратадин значуще впливали на назальні симптоми проти плацебо, а їх використання супроводжувалося високим профілем безпеки. Левоцетиризин продемонстрував більшу ефективність, ніж дезлоратадин, особливо щодо такого складного симптому АР, як закладеність носа. Профіль безпеки левоцетиризину був зівставним із таким плацебо. Отже, АГП, зокрема левоцетиризин, утримують свої позиції в лікуванні симптомів АР.

Yonekura et al. Efficacy of Desloratadine and Levocetirizine in Patients with Cedar Pollen-Induced Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind Study. Int Arch Allergy Immunol 2019. doi: 10.1159/000503065

Адаптований переклад з англ. Валерія Палько, Анни Артюх

Алерзин
левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 2–6 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: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS