

Anne K. Ellis, Margarita Murrieta-Aguttes, Sandy Furey та ін.

Вплив фексофенадину гідрохлориду на перебіг алергічного риніту, що посилюється забрудненням повітря

Останніми десятиліттями поширеність сезонного алергічного риніту (САР) зростає, а за допомогою нещодавніх досліджень продемонстровано, що забруднене повітря може підвищувати рівень запальних та алергічних біомаркерів. Мета цього дослідження – виявити вплив забрудненого повітря на симптоми САР, спричиненого пилом амброзії, а також оцінити ефективність і безпеку фексофенадину гідрохлориду в такій клінічній ситуації.

САР спричиняється ІgE-опосередкованою реакцією гіперчутливості I типу до пилових алергенів, наприклад, амброзії, та супроводжується такими симптомами, як чхання, ринорея, закладеність носа, свербіж у горлі / носі, сльозотеча.

Алергічний риніт уражає від 10 до 30% населення планети, причому, за останніми даними, його поширеність продовжує зростати. Епідеміологічні дослідження виявили, що забруднення повітря (насамперед вихлопними газами, через зміну клімату) може бути пов'язаним із цією тенденцією. Малий розмір і велика площа поверхні частинок вихлопних газів дизельного палива дозволяють їм проникати до епітеліальних клітин дихальних шляхів, зумовлюючи запалення та цитотоксичність. Крім того, вони можуть взаємодіяти з алергенами, посилюючи імунну відповідь на них до 50 разів.

Фексофенадину гідрохлорид є селективним антагоністом H1-рецепторів гістаміну II покоління, затвердженим для полегшення симптомів САР у дорослих і дітей у ≈100 країнах світу, в т. ч. у США, Японії, а також Європі. Це дослідження (NCT03664882) було присвячено оцінці впливу частинок вихлопних газів на симптоми САР, спричиненого пилом амброзії, а також ефективності й безпеки фексофенадину в таких умовах.

Матеріали та методи

До проспективного послідовно-паралельного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого однодозового дослідження було залучено осіб віком 18-65 років зі щонайменше 2-річним анамнезом САР, зумовленого амброзією. Пацієнти повинні були мати позитивний результат шкірного прик-тесту на амброзію (діаметр на ≥3 мм більший за контрольний); в їхньому анамнезі мали бути симптоми САР, які посилюються через пилок або забруднення повітря; щонайменше один задокументований загальний показник назальних симптомів (TNSS) ≥3 бали протягом перших 3 годин впливу пилку в 1-й період випробування. На розсуд дослідника осіб зі значною алергією на цілорічні алергени, яких не можна було уникнути під час дослідження, було виключено. Випробування проводилося поза сезоном пилку амброзії із застосуванням камери оцінки впливу факторів зовнішнього середовища (environmental exposure unit, EEU).

Під час візиту 1 (1-й період) визначали чутливість до амброзії та інших поширених алергенів за допомогою шкірного тесту.

Під час візиту 2 (1-й період) пацієнти, котрі відповідали критеріям включення, зазнали впливу лише пилку амброзії в EEU. Після цього вони перебували в EEU протягом 3 годин, оцінюючи самостійно TNSS кожні 30 хв. Згодом хворі залишали EEU, але продовжували реєструвати TNSS щогодини ще протягом подальших 9 годин. До участі в 2-му періоді допускали осіб, які повідомили щонайменше 1 раз про показник TNSS ≥3 бали протягом перших 3 годин у EEU.

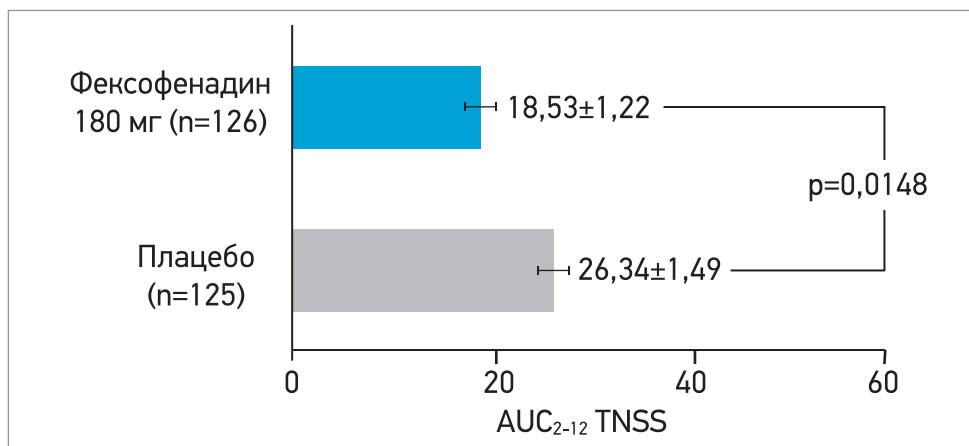


Рис. Середня AUC₂₋₁₂ TNSS у 3-му періоді дослідження

У 2-му періоді (візит 3) пацієнти зазнавали впливу амброзії та частинок вихлопних газів і залишалися в EEU протягом 3 годин. Оцінка TNSS проводилася в такий спосіб, як і в 1-му періоді.

Під час візиту 4 (3-й період) учасників дослідження рандомізували (1:1) для отримання фексофенадину (180 мг) або плацебо. Під час цього візиту вони зазнавали впливу амброзії та частинок вихлопних газів протягом 3 годин, а досліджувані препарат вводили на 2-й годині. TNSS оцінювали кожні 30 хв протягом перших 3 годин у EEU, згодом – щогодини упродовж 12 годин.

Кожен період розподілявся щонайменше двотижневим інтервалом. Під час візиту 5 відбувся збір щоденників і контроль безпеки.

Першою первинною кінцевою точкою дослідження була площа під кривою (AUC) для TNSS від вихідного рівня (година 0) до 12-ї години (AUC₀₋₁₂ TNSS) у 1-му та 2-му періодах; друга первинна кінцева точка – AUC для TNSS протягом 3-го періоду від часу введення досліджуваного препарату (2-га година) до 12-ї години (AUC₂₋₁₂ TNSS). Вторинні кінцеві точки ефективності в 3-му періоді: AUC₂₋₁₂ для загальної оцінки симптомів (TSS); AUC₂₋₁₂ для оцінки кожного окремого симптому; показники TSS та окремих симптомів щогодини із 2-ї до 12-ї години.

Пацієнти оцінювали тяжкість симптомів алергічного риніту в щоденнику, використовуючи шкалу від 0 до 3 балів (0 балів – симптом повністю відсутній; 1 бал – слабкий, симптом спостерігається, але не турбує; 2 бали – помірний, симптом турбує, але є стерпним; 3 бали – тяжкий, симптом тяжко переноситься, хворий хотів би отримати лікування). Було оцінено 8 симптомів: ринорея, чхання, свербіж носа, закладеність носа, свербіж очей, сльозотеча, почервоніння або печіння очей, свербіж вух, піднебіння чи горла. Показник TNSS розраховували як суму балів ринореї, чхання та свербіння носа, а TSS – як суму всіх 8 симптомів.

Результати

Загалом було обстежено 375 пацієнтів, з яких 266 (70,9%) відповідали критеріям включення до 1-го періоду і 257 були рандомізовані у 3-му періоді (популяція ITT). Середній вік становив 40,8 ± 0,78 року; більшість учасників – жінки та особи, які не курять. Середні показники чутливості до поширених

цілорічних алергенів, оцінені за допомогою шкірного прик-тесту, були значно нижчими порівняно з амброзією. Всі пацієнти не мали симптомів перед тестом у кожному періоді.

Середня AUC₀₋₁₂ TNSS у 2-му періоді була вищою порівняно з 1-м періодом (41,22 ± 1,16 та 36,25 ± 1,05 відповідно; p < 0,0001), що демонструє посилення симптомів САР, спричиненого пилом, за наявності частинок вихлопних газів (порівняно з одним лише пилом). Показники TNSS були вищими в 2-му періоді починаючи із 30 хв після впливу та в усі наступні моменти часу.

Середня AUC₂₋₁₂ TNSS у 3-му періоді була нижчою в пацієнтів, котрі отримували фексофенадин, ніж в учасників, які отримували плацебо (18,53 ± 1,22 проти 26,34 ± 1,49 відповідно; p = 0,0148; рис.). AUC₂₋₁₂ TNSS у всі моменти часу була стабільно нижчою в пацієнтів, що отримували фексофенадин, порівняно з учасниками, які отримували плацебо.

Середня AUC₂₋₁₂ TNSS у 3-му періоді була нижчою в групі, котра отримувала фексофенадин, порівняно із плацебо (35,16 проти 47,96 відповідно; p = 0,0711).

Середня AUC₂₋₁₂ для всіх окремих симптомів протягом 3-го періоду була нижчою в хворих, котрі отримували фексофенадин, ніж у групі плацебо.

Середнє зменшення вираженості симптомів (за 10 годин) у разі застосування фексофенадину порівняно із плацебо складало: ринорея – 28,8%, чхання – 39,2%, свербіж носа – 23,0%, закладеність носа – 24,8%, свербіж очей – 23,0%, сльозотеча – 27,5%, почервоніння / печіння очей – 24,8%, свербіж вух, піднебіння чи горла – 18,6%.

Що стосується безпеки, то 1 пацієнт відмовився від подальшої участі в 2-му періоді (вплив амброзії та частинок вихлопних газів) через дискомфорт у грудях

і задишку. Жоден хворий не мав побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препарату, які б потребували припинення дослідження. Частка учасників, котрі повідомляли про небажані явища в 3-му періоді, була вищою в групі плацебо порівняно із групою фексофенадину (15,1 та 12,6% відповідно). Найчастішими з них були симптоми алергії (фексофенадин – 4,7%; плацебо – 5,6%) та інфекції верхніх дихальних шляхів (фексофенадин – 1,6%; плацебо – 1,6%).

Обговорення

Це дослідження продемонструвало, що 3-годинний вплив частинок вихлопних газів і пилку амброзії значно посилював вираженість симптомів САР протягом 12-годинного періоду спостереження. Водночас разова доза фексофенадину (180 мг) значно зменшила всі аналізовані симптоми порівняно із плацебо.

В цьому дослідженні не виконувалося порівняння фексофенадину із плацебо за впливу лише пилку, адже автори не вбачали в цьому необхідності – ефективність фексофенадину при САР без впливу забрудненого повітря була добре задокументована в попередніх клінічних дослідженнях.

Важливо зазначити, що посилення симптомів САР під впливом частинок вихлопних газів спостерігалось вже під час першої оцінки (через 30 хв після впливу) та зберігалось протягом 12 годин. Це свідчить про те, що навіть відносно нетривалий вплив забруднювача повітря може мати значний вплив на симптоми САР.

Фармакологічні варіанти лікування алергічного риніту добре відомі, однак необхідні додаткові дослідження щодо ефективності традиційної фармакотерапії у пацієнтів, котрі зазнають впливу забрудненого повітря. Огляд досліджень доводить, що фексофенадин – єдиний препарат для лікування алергічного риніту із продемонстрованою ефективністю та переносимістю з метою усунення симптомів алергічного риніту, що посилюються забрудненнями повітря (Naclerio R. et al., 2020; Li C.H. et al., 2020). Доведено, що вплив забрудненого повітря стимулює численні прозапальні сигнальні шляхи (не лише гістамін-опосередковані). Водночас фексофенадин має додаткові протизапальні властивості, крім антигістамінергічної активності (Axelrod D., Bielory L., 2008). Цей препарат знижує рівень прозапальних цитокінів, зокрема ICAM-1 і VCAM-1, пригнічує адгезію еозинофілів та хемотаксис, пригнічує циклооксигеназу 2 типу, а також зменшує вироблення лейкотрієнів/простагландинів. Ці додаткові ефекти фексофенадину можуть додатково сприяти поліпшенню симптомів алергічного риніту, що посилюються забрудненим повітрям, хоча для підтвердження цієї гіпотези необхідні додаткові дослідження.

Висновки

Отже, вплив забрудненого повітря може значно посилити симптоми САР, спричиненого амброзією, тоді як фексофенадин є ефективним і добре переносимим засобом для полегшення цих симптомів, що посилюються забрудненням.

Стаття друкується в скороченні.

Anne K. Ellis et al. Effect of fexofenadine hydrochloride on allergic rhinitis aggravated by air pollutants. ERJ Open Res. 2021 Apr; 7(2): 00806-2020.

Переклала з англ. **Наталія Александрук**

Аллегра®*

Оригінальний фексофенадин¹

Фексофенадин
рекомендований
експертним консенсусом США,
як можливий
для застосування
у пілотів⁴

ЖИВИ ЖИТТЯМ,
а не алергією!



Для симптоматичного лікування хронічної ідіопатичної кропив'янки та сезонного алергічного риніту^{2,3}



Не спостерігалось статистично значущих змін QT-інтервалу порівняно з плацебо²



Не виявлено істотного впливу на функцію ЦНС^{2,3}



Дорослим і дітям з 12 років^{2,3}



Початок дії протягом **60 хвилин**^{2,3}



Тривалість дії до **24 годин**^{2,3}



Лише **1 таблетка** на добу^{2,3}

Джерела: *Мається на увазі Аллегра® 120мг та Аллегра® 180мг. 1. Наказ МОЗ України №663 від 07.09.2009 "Про затвердження Переліку референтних лікарських засобів, що рекомендуються для застосування при доведенні еквівалентності (взаємозамінності) лікарських засобів". 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аллегра® 120 мг, таблетки, вкриті оболонкою. РП UA/8500/01/01. Наказ МОЗ України №1970 від 15.09.2021. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аллегра® 180 мг, таблетки, вкриті оболонкою. РП UA/8500/01/02. Наказ МОЗ України №2034 від 23.09.2021. 4. Huang, Cz., Jiang, Zh., Wang, J. et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pharmacol Toxicol 20, 72 (2019).

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua. MAT-UA-2101794-1.0-11/2021

SANOFI