

Левोцетиризин: висока спорідненість до H₁-рецепторів і відмінний профіль безпеки

Алергічні захворювання включають широкий спектр різнопланових патологічних станів: бронхіальну астму, алергічний риніт, харчову алергію, atopічний дерматит, алергію на медикаменти, на отрути комах та змій тощо, причому в одного пацієнта нерідко спостерігається декілька видів алергії водночас. Етіологія алергічних захворювань поєднує генетичну схильність та вплив чинників довкілля.

Зазвичай алергічні хвороби мають хронічний перебіг, що обумовлює значний тягар для пацієнта та великі фінансові витрати. На відміну від більшості хронічних хвороб, алергопатології поширені серед дітей та молодих дорослих, тому чинять потужний несприятливий вплив на відвідування навчальних закладів і працездатність, що спричиняє негативні особисті, соціальні та економічні наслідки (Denton E. et al., 2023).

Через високу поширеність алергічних захворювань перед лікарем-інтерністом часто постає питання вибору оптимального антигістамінного препарату (АГП). У сучасній медичній практиці однозначна перевага надається неседативним АГП останнього покоління, яскравим прикладом яких є левоцетиризин.

Левоцетиризин – активний лівообертальний енантиомер цетиризину. Як відомо, цетиризин складається з 2 ізомерів: правообертального та лівообертального, причому саме останній має високу спорідненість до H₁-гістамінових рецепторів, отже, високу антигістамінну активність. Рандомізоване подвійне сліпе дослідження за участю здорових добровольців показало, що левоцетиризин практично удвічі зменшує гістамін-індукований опір дихальних шляхів за даними пасивної передньої риноманометрії, а також знижує інтенсивність чхання; натомість декстроцетиризину такі ефекти не притаманні

(Wang D.Y. et al., 2001). Подальші дослідження підтвердили, що антигістамінна активність цетиризину обумовлена саме лівообертальною формою левоцетиризину, яка добре всмоктується, в організмі метаболізується менш ніж 14% дози левоцетиризину, забезпечуючи тим самим лінійну фармакокінетику препарату, відсутність її залежності від дози, часу прийому та низьку варіабельність у різних пацієнтів. Левоцетиризину властива висока біодоступність, яка забезпечує швидкий початок і значну тривалість антигістамінного ефекту (Mittal P.A. et al., 2016), а також удвічі вища спорідненість до H₁-рецепторів людини порівняно із цетиризином та у 30 разів вища порівняно з декстроцетиризином. Відмінність у ступеня спорідненості левоцетиризину та декстроцетиризину переважно обумовлена різними швидкостями дисоціації з H₁-рецептором: левоцетиризин відділяється від цих рецепторів достовірно повільніше за декстроцетиризин (періоди напіврозпаду комплексів «препарат – рецептор» для цих енантиомерів становлять 142 і 6 хв відповідно) (Tillement J.P. et al., 2003; Gillard M., 2002). Спорідненість (афінність) левоцетиризину до H₁-рецепторів є у 600 разів вищою, ніж до рецепторів інших типів (холінергічних, мускаринових, серотонінових) (Gillard M., 2002; Кузнецова Л.В., 2014). Крім того, 95% прийнятого левоцетиризину зв'язується з білками плазми, тому об'єм розподілу препарату є низьким (Mittal P.A. et al., 2016).

Наведені властивості забезпечують цьому препарату низьку кількість побічних ефектів. Згідно з деякими дослідженнями, профіль безпеки левоцетиризину відповідає показникам плацебо (Simons F. et al., 2006).

За своїми властивостями левоцетиризин є селективним периферійним H₁-гістаміноблокатором тривалої дії, який продемонстрував вищу ефективність при провокаційних пробах порівняно з дезлоратадином, фексофенадином, лоратадином. Так, у дослідженні I.P. Haig і співавт. (2006) через 22-24 й 28 год після вживання препарату зниження сумарної інтенсивності симптомів алергії було достовірно вираженішим у групі левоцетиризину (на 2,26 та 2,33 бала), ніж у групі фексофенадину (на 0,98 і 1,00 бала відповідно). Під час проведення рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження N. Schoerke та співавт. (2013) порівнювали здатність 1 дози (5 мг) левоцетиризину та 2 доз (по 60 мг) фексофенадину пригнічувати відповідь організму на гістамін. Автори з'ясували, що левоцетиризину притаманні швидший початок дії (30-90 хв проти 2 год), менший проміжок часу до досягнення максимального ефекту (3-4 год проти 3-6 год) і більша тривалість дії (щонайменше 24 год проти 12 год). Порівняно із фексофенадином, рівень левоцетиризину в плазмі наростає швидше, досягав вищих показників, був стабільнішим і знижувався повільніше.

В масштабному метааналізі, який включав 18 досліджень за участю 9419 пацієнтів, з'ясувалося, що при алергічному риніті з оцінених АГП левоцетиризин у дозі 5 мг і рупатадин у дозі 20 мг чинили найпотужніший вплив на інтенсивність чхання й свербіж носа, тому якщо в пацієнта в клінічній картині домінують саме ці симптоми, доцільно звернути увагу на вищезазначені АГП (Hong D. et al., 2023).

У дослідженні M. Staevska та співавт. (2010), присвяченому призначенню високих доз АГП при складній для лікування кропив'янці, через 3 тиж успішність лікування левоцетиризином була достовірно вищою, ніж результат лікування дезлоратадином (p<0,04). Левоцетиризин вираженіше покращував якість життя, забезпечував потужніше зменшення асоційованого із кропив'ялкою дискомфорту за візуальною аналоговою шкалою. Під час проведення нещодавнього дослідження L. Hua та співавт. (2023) також порівнювали ефективність левоцетиризину та дезлоратадину в пацієнтів із хронічною кропив'яркою. Загальний показник ефективності левоцетиризину був достовірно вищим (97,83 проти 82,61% у групі дезлоратадину; p<0,05). Левоцетиризин потужніше зменшував розмір пухирів, тривалість висипки й інтенсивність свербіжу, а також рівень прозапальних факторів.

За хронічного алергічного риніту левоцетиризин є ефективнішим за дезлоратадин і фексофенадин (Godse K. et al., 2007). За даними проспективного відкритого двоцентрового обсерваційного дослідження, призначення левоцетиризину в дозі 5 або 10 мг увечері протягом 7 днів забезпечувало надійний цілодобовий контроль назальних симптомів алергічного риніту (за шкалою TNSS) без значного супутнього впливу на працездатність, щоденну активність та сонливість удень (Yogesh D. et al., 2023).

У багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні N. Segall і співавт. (2010) дорослих пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, сенсibilізованих до щонайменше одного алергену трави, рандомізували до груп 5 мг левоцетиризину 1 р/добу та плацебо. Через 2 тиж лікування

в групі левоцетиризину спостерігалось достовірне покращення за шкалою основних 5 симптомів алергічного риніту (T5SS), яка включає нежить, чхання, закладеність носа, свербіж носа й очей, за шкалою якості життя осіб із ринкон'юнктивітом (RQLQ), за алергоспецифічною шкалою порушень продуктивності праці й активності (WPAI-AS). Частота побічних ефектів у групі левоцетиризину була меншою, ніж у групі плацебо (14,4 проти 18,4%).

Важлива проблема безпеки лікування АГП – їхні кардіологічні побічні ефекти, зокрема несприятливий вплив на реполяризацію міокарда та потенційний розвиток небезпечних для життя шлуночкових аритмій, у т. ч. torsades de pointes. Однак під час проведення доклінічних і клінічних досліджень виявлено, що проаритмогенний вплив не є загальним класовим ефектом для усіх АГП (DuBusse L.M., 1999). Продемонстровано, що левоцетиризин у терапевтичній дозі (5 мг) і навіть у супратерапевтичній дозі (30 мг) не подовжує інтервали QT й QTc (коригований). Після вживання препарату здоровими добровольцями не було зафіксовано зв'язку між плазмозмою концентрацією левоцетиризину та тривалістю QTc (Hulhoven R. et al., 2007). Оскільки відсутність властивості подовжувати QT є ключовим критерієм кардіоваскулярної безпеки фармакологічних препаратів, визначення такого впливу проводиться для всіх ліків, що перебувають у процесі розробки та схвалення керівними органами. В деяких схожих методологічних дослідженнях левоцетиризин використовують як еталон відсутності впливу на тривалість QT (Dargo B. et al., 2015).

В організмі людини метаболізується <14% прийнятої дози левоцетиризину, тому ймовірність впливу на фармакокінетику препарату генетичних поліморфізмів або вживання інгібіторів ферментів, що метаболізують цей препарат, є такою низькою, що нею можна знехтувати. Крім того, левоцетиризин не є інгібітором ферментів CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2A1, 2D6, 2E1 і 3A4 чи індуктором CYP 1A2, 2C9, 3A4 і UGT1A1, а це обумовлює той факт, що левоцетиризин не має значного потенціалу метаболічних взаємодій з іншими фармакологічними препаратами (Center for Drug Evaluation and Research, 2006). Відповідно до інструкції для медичного використання препарату, левоцетиризин (як компонент цетиризину, з яким проводилися дослідження) не має клінічно значущих несприятливих взаємодій за одночасного застосування з азитроміцином, еритроміцином, циметидином, діазепамом, гліпізидом, кетоконазолом, псевдоефедрином.

За результатами масштабного метааналізу (48 досліджень, 18014 пацієнтів), седативний ефект левоцетиризину є достовірно менш вираженим, ніж в АГП I покоління, а також зівставним із показниками інших АГП останнього покоління (Snidvongs K. et al., 2017). Лікування левоцетиризином не погіршує пам'яті, концентрації уваги та моторних функцій пацієнта (Verster J.C. et al., 2003).

Згідно з даними ретроспективного обсерваційного дослідження, левоцетиризин спричиняє підвищення вмісту печінкових ферментів удвічі рідше за цетиризин (Sung E.J. et al., 2014), що є украй важливим, особливо в умовах лікування поліморбідних пацієнтів, змушених приймати значну кількість різноманітних фармакологічних препаратів.

Отже, левоцетиризин – представник АГП останнього покоління, перевагами якого є висока ефективність у лікуванні алергічних захворювань, відмінний профіль безпеки (насамперед відсутність подовження інтервалу QT), низька ймовірність лікарських взаємодій.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Алергія?

ДІЄВИЙ ЗАСІБ

ВІД АЛЕРГІЇ

L-ЦЕТ®

левоцетиризин

- Містить тільки активний ізомер – левоцетиризин^{1,4}
- 100% біодоступність^{1,4}
- Швидкий початок дії – через 12 хвилин (50% хворих), 30–60 хвилин (95% хворих)^{1,4}
- Тривалість дії – 24 години¹⁻⁴
- Сприятливий профіль безпеки^{2,3}

Таблетки: для дорослих та дітей від 6 років внутрішньо 5 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі¹

Сироп: діти 2–6 років по 2,5 мл 2 рази на добу; діти >6 років по 10 мл x 1 р/добу¹

L-ЦЕТ®
Левоцетиризин дигідрохлорид
Антигістамінний засіб
5 мг (5 мг) 1 раз на добу

L-ЦЕТ®
Левоцетиризин дигідрохлорид
Антигістамінний засіб
5 мг (5 мг) 1 раз на добу

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД»
Тел.: (044) 495-82-88
www.kusum.ua

L-ЦЕТ таблетки, РП № UA/8612/01/01. **Склад.** 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить левоцетиризин дигідрохлорид 5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного риніту та кропив'янки. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до будь-яких інших похідних піперазину або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, порушення сну, збудження, посилене серцебиття, тахікардія, діурез, гіперчутливість, включно з анафілаксією та ангіоневротичним набряком, діарея, блювання, запор. **Категорія відпуску.** Без рецепта.
L-ЦЕТ сироп, РП № UA/8612/02/01. **Склад.** 5 мл сиропу містить левоцетиризин дигідрохлорид 2,5 мг. **Лікарська форма.** Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного риніту та кропив'янки. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до будь-яких інших похідних піперазину або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, порушення сну, збудження, посилене серцебиття, тахікардія, діурез, гіперчутливість, включно з анафілаксією та ангіоневротичним набряком, діарея, блювання, запор, міалгія. **Категорія відпуску.** Без рецепта.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.
Дослідження, наведені нижче, проводились щодо діючої речовини – левоцетиризину.
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ЦЕТ® таблетки, вкрита оболонкою, по 5 мг, РП № UA/8612/01/01. 2. DuBusse L.M. Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic urticarial outbreaks. *Allergy Update*. 2007; 8(3):282-284. doi: 10.2500/aru.2007.8.282. 3. Nishii S. A review of the role of histamine in allergic disease. *Biolett Opin Pharmacother*. 2008; 8(3):859-87. doi: 10.1517/14656566.9.3.859. PMID: 18345961. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ЦЕТ® сироп 2,5 мг/5 мл РП № UA/8612/02/01.