



# Современные стандарты в лечении аллергий: инновационные технологии и безопасность на первом месте

**Аллергические заболевания (АЗ) являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всем мире. Как свидетельствует международная статистика, за последние два десятилетия заболеваемость аллергией возросла в 3-4 раза, что связано с повышением аллергенной нагрузки на человека, ухудшением экологической обстановки, нерациональным питанием, неадекватной медикаментозной терапией, изменениями климата, стрессом и другими причинами. Эта тенденция характерна и для Украины.**

Аллергию сегодня называют «болезнью цивилизации», по прогнозам ВОЗ, к 2050 г. от различных аллергозов будет страдать большая часть населения планеты, при этом аллергеном может выступать практически любое вещество. Актуальность данной проблемы подтверждается многолетними разработками антигистаминных средств для борьбы с АЗ, поскольку гистамин признан ведущим звеном в патогенезе этой патологии. Лечение антигистаминными препаратами первых поколений было сопряжено со значительными ограничениями, такими как недостаточная продолжительность действия лекарственных средств, сонливость.

Новым возможностям терапии АЗ были посвящены конференции «Современные аспекты в лечении аллергических патологий», которые состоялись в г. Одессе, Львове, Донецке, Харькове, Днепропетровске, Симферополе и Киеве. В мероприятиях, организованных компанией «Эгис», принимали участие ведущие отечественные специалисты – аллергологи, дерматологи, педиатры, терапевты, оториноларингологи и семейные врачи.

**Заведующий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Виталий Григорьевич Майданник** отметил, что, несмотря на широкое распространение АЗ в мире, в нашей стране практически отсутствует достоверная статистика о заболеваемости этой патологией.



– Сегодня во всем мире наблюдается рост заболеваемости аллергической патологией не только среди взрослых, но и среди детей. По данным эпидемиологических исследований, этими заболеваниями страдает до 30% детской популяции. В Украине с аллергической патологией дело обстоит неоднозначно. По сравнению с данными, полученными по методике ISAAC в разных регионах мира, распространенность АЗ у детей в Украине остается заниженной в 3-5 раз. Так, распространенность атопического дерматита (АД) в мире составляет 15-20%, а в Украине – 7,61%; бронхиальной астмы (БА) – 7-10 и 5,78%; аллергического риноконъюнктивита – 15-20 и 4,86% соответственно (Н. Williams et al., 2008; Т.Р. Уманец, 2010). Это говорит о гиподиагностике и отсутствии адекватного контроля аллергической патологии у детей. Вместе с тем нелеченные АЗ склонны к хронизации и утяжелению течения: развивается стойкая алергизация организма и в дальнейшем увеличивается риск развития БА.

АЗ у детей по своему генезу являются преимущественно атопическими. Наиболее распространенными в детской популяции являются такие проявления аллергии, как АД, крапивница и аллергический ринит.

АД – это раннее проявление аллергии, рассматриваемое как маркер атопии у больного. АД развивается у 80% детей, если у обоих родителей имеет место аллергическая патология, и более чем у 50% детей, если аллергией страдает один из родителей. Клинические проявления АД зависят от возраста: в младенчестве преобладают острые и подострые воспалительные изменения кожи со склонностью к экссудации; в возрасте 2-10 лет АД характеризуется возникновением эритематозно-инфильтративных очагов с локализацией в складках кожи; в подростковом периоде преобладают диффузные поражения кожи лица, шеи, верхнего отдела туловища и конечностей. Помимо этого, АД может проявляться экзематозным поражением кожи и мокнутием за ушами.

Крапивница – это полиэтиологический синдром, основным клиническим проявлением которого является уртикарный элемент, т. е. зона поражения сосочкового слоя кожи, характеризующаяся ограниченным отеком, гиперемией и зудом в месте поражения. Частота возникновения крапивницы у детей младшего возраста

достигает 3%, у старших – 2%. Хотя бы один эпизод крапивницы в течение всей жизни возникает у 15-20% населения (D.D. Strachan et al., 2002). Она может иметь острое (до 6 нед) и хроническое (более 6 нед) течение. Крапивница у детей может возникнуть в результате реализации разных патогенетических механизмов, принципиально разделяющихся на 2 типа: аллергический и неаллергический. В обоих случаях основным химическим медиатором острой крапивницы является гистамин, выделяемый из гранул тучных клеток при воздействии как неиммунных, так и иммунных факторов.

Аллергический ринит возникает после контакта сенсibilизированного организма с аллергеном и проявляется такими характерными симптомами, как ринорея, назальная обструкция, зуд слизистой носа, чихание. Актуальность данного заболевания обусловлена тем, что почти у половины пациентов с аллергическим ринитом в последующем развивается БА (Н.А. Геппе, 2008), что позволяет рассматривать данную форму аллергии как фактор высокого риска развития БА. Кроме того, поздняя диагностика аллергического ринита и несвоевременное назначение адекватного и целенаправленного лечения приводит к серьезным осложнениям со стороны дыхательных путей.

Важность проблемы аллергического ринита в детской популяции обусловлена еще и тем, что выраженная и длительная обструкция носа обуславливает появление ротового дыхания, которое является нефизиологичным и коррелирует с ухудшением когнитивной функции – снижением памяти, успеваемостью в школе и др. Таким образом, наличие атопических изменений в организме как взрослых, так и детей требует внимания со стороны аллергологов и иммунологов. Адекватная и своевременная терапия АЗ позволяет предотвратить развитие БА и других тяжелых осложнений, а также в значительной мере улучшить качество жизни пациента.

**Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий лабораторией иммунологии Института урологии НАМН Украины, президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, доктор медицинских наук профессор Георгий Николаевич Дранник** в докладе «Эволюция знаний о механизмах аллергических заболеваний» рассказал о новых требованиях к антигистаминным препаратам.



– По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, XXI век станет эпохой аллергии: каждые 10 лет распространенность АЗ увеличивается в 2-3 раза и сегодня уже достигла масштабов эпидемии. На сегодняшний день аллергия входит в шестерку наиболее частых заболеваний человека. По статистике, аллергией страдает каждый пятый житель нашей планеты – каждый шестой американец, каждый четвертый немец, от 15 до 35% россиян. Украина не является исключением. Хотя в нашей стране отсутствует достоверная статистика распространенности АЗ, косвенным подтверждением высокой алергизации населения может выступать тот факт, что только в 2009 г. в Украине было продано 6 млн упаковок антигистаминных препаратов.

История появления и развития антигистаминных лекарственных средств насчитывает уже более ста лет и связана с эволюцией знаний об аллергии. Важным этапом в изучении этого заболевания стало извлечение гистамина из спорыньи в 1910 г., и еще два десятилетия понадобилось для того, чтобы сформировать представление о гистамине как о важнейшем медиаторе воспаления и доказать его влияние на развитие аллергических реакций у животных и людей.



Сегодня известно, что гистамин принимает участие в регуляции жизненно важных функций организма и играет ключевую роль в патогенезе АЗ. В организме человека гистамин синтезируется в аппарате Гольджи при декарбоксилировании аминокислоты гистидина и сохраняется в специальных везикулах тучных клеток, называемых гранулами. Таким образом, тучные клетки являются основным депо гистамина в организме. Кроме тучных клеток, гистамин выделяют базофилы, гистаминергические нервные клетки, однако именно тучным клеткам принадлежит ключевое значение в выделении упомянутого биологически активного вещества.

Гистамин отвечает за развитие ранних воспалительных эффектов, таких как вазодилатация, бронхоконстрикция, отек, а также влияет на иммунный ответ путем активации Т-клеток, моноцитов, дендритных клеток и макрофагов. Помимо этого, гистамин усиливает активность других типов иммунных клеток, особенно эозинофилов и базофилов. Биологический эффект гистамина зависит от вида рецепторов, на которые он воздействует. Ученые выделили 4 вида гистаминовых рецепторов: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>.

Эффект гистамина при воздействии на первый тип рецепторов проявляется в повышении сосудистой проницаемости, бронхоспазме, зуде, тахикардии, усилении активности Th1, усилении выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, участвующих в развитии воспаления, активации эпителия, эндотелия, вазоконстрикции.

При воздействии на второй тип рецепторов гистамин проявляет такие эффекты, как бронходилатация, усиление желудочной секреции, ингибирование выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, активацию Т-супрессоров, вазодилатация и т. д.

Очевидно, что в течение десятилетий усилия специалистов были направлены на поиск препаратов, способных блокировать патологическое влияние гистамина на организм. В 1937 г. физиолог и фармаколог Daniel Bovet и его коллега Anne-Marie Staub начали разрабатывать средства для блокирования эндогенных аминов, таких как гистамин. В 1942 г. было синтезировано первое антигистаминное лекарственное средство фенбензамин. Важность этого открытия подчеркивает тот факт, что в 1957 г. за синтез и изучение свойств антигистаминных препаратов D. Bovet получил Нобелевскую премию.

Сегодня принято выделять три поколения антигистаминных препаратов, каждое из которых характеризуется определенными классовыми свойствами и обладает как преимуществами, так и недостатками. Антигистаминные препараты I поколения (хлоропирамин, мепгидролин, дифенгидрамин) позволили сделать существенный шаг вперед в лечении АЗ. Несмотря на наличие таких недостатков, как выраженный седативный эффект, проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), высокий риск привыкания через 7-12 сут приема и кратковременный эффект, эти препараты до сих присутствуют в арсенале врачей, поскольку позволяют достичь быстрого эффекта при острых аллергических реакциях, таких как крапивница, отек Квинке, инсектная, медикаментозная аллергия, анафилактический шок и т. д. Антигистаминные препараты I поколения также эффективны в случае бессонницы, выраженного кожного зуда, астенических реакций со стороны ЦНС: наличие антигистаминного и седативного эффектов позволяет нормализовать сон, снизить невротическую реакцию, уменьшить зуд у таких пациентов. Однако при необходимости длительной противоаллергической терапии данные препараты не являются подходящими. Это и послужило причиной появления во второй половине XX столетия антигистаминных препаратов II поколения

(лоратадина, цетиризина), которые отличаются высоким сродством с  $H_1$ -рецепторами, достаточной продолжительностью действия (12-24 ч), отсутствием противовоспалительного действия и привыкания при длительном приеме. Низкое проникновение через ГЭБ обуславливает отсутствие седативного эффекта препаратов этой группы. Однако у антигистаминных средств II поколения по-прежнему отмечается наличие взаимодействия с системой цитохрома P450, что обуславливает негативное влияние на печень.

Препараты III поколения (фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) обладают такими преимуществами, как высокое сродство с  $H_1$ -рецепторами, отсутствие седативного эффекта, достаточная продолжительность действия (около 24 ч), отсутствие привыкания при длительном приеме. Они практически не проникают через гемато-энцефалический барьер, не кумулируются в организме; их можно сочетать с другими лекарственными средствами.

Основным их отличием от препаратов II поколения является наличие противовоспалительного эффекта и отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P 450. Также эти лекарственные средства являются активными метаболитами и поэтому не требуют дополнительных преобразований в организме человека.

В преимуществах представителей III поколения можно убедиться на примере препарата Алерзин. К основным эффектам данного препарата можно отнести такие:

- селективность связывания с  $H_1$ -рецептором у препарата в 2 раза выше, чем у цетиризина; эффективность препарата при лечении любых видов аллергии также превосходит таковую цетиризина в 2 раза;

- не связывается с мускариновыми рецепторами;

- в терапевтических дозах не проходит через гемато-энцефалический барьер;

- медленная диссоциация с  $H_1$ -рецептором обеспечивает пролонгированное действие (до 32 ч);

- после приема первой дозы у 50% больных эффект наступает через 12 мин, спустя 1 ч – у 55% больных;

- блокирует позднюю фазу аллергической реакции (противовоспалительный эффект);

- уменьшает продукцию лейкотриенов;

- подавляет инфильтрацию эозинофилов;

- подавляет продукцию цитокинов и адгезивных молекул;

- не взаимодействует с системой цитохрома P450 (возможен одновременный прием с макролидами и противогрибковыми препаратами);

- не приводит к развитию толерантности при длительном применении (до 18 мес);

- обладает выраженным противозудным эффектом.

Многочисленные клинические испытания продемонстрировали, что левоцетиризин высокоэффективен и безопасен при лечении аллергической патологии различного генеза.

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI/ARIA) предъявляет ряд требований к современным  $H_1$ -антигистаминным препаратам:

- способность селективно блокировать  $H_1$ -рецепторы (прямая противоаллергическая активность);

- наличие дополнительной противоаллергической активности (стабилизация мембран тучных клеток, ингибирование высвобождения биологически активных веществ, угнетение миграции и адгезии эозинофилов);

- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными веществами, продуктами питания, а также влияния на кишечный транспорт белков;

- высокая степень безопасности (отсутствие взаимодействия с цитохромом P450);

- отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначать препарат при наличии сопутствующих заболеваний;

- быстрая разработка и достаточная продолжительность клинического эффекта (не менее 24 ч);

- низкая вероятность развития устойчивости и привыкания к действию препарата.

Этим требованиям в полной мере соответствует препарат Алерзин.

Следует отметить одну из его особенностей: левоцетиризин оказывает противовоспалительное действие, что наряду с перечисленными преимуществами расширяет его возможности в терапии аллергозов различного генеза. Таким образом, сегодня Алерзин (левоцетиризин) можно считать оптимальным препаратом для лечения АЗ.

Доцент кафедры пропедевтики педиатрии № 2 Харьковского национального медицинского университета, консультант Харьковского областного детского аллергологического центра, доктор медицинских наук **Виктория Анатольевна Клименко** начала выступление с поэтических строк:



– *Когда природе надоест  
Бороться с болью и обидой,  
Она заявит свой протест,  
Как это было с Атлантидой.*

Современная жизнь сопряжена с увеличением заболеваемости аллергической патологией, и сегодня практически любое, даже самое безобидное, вещество способно стать аллергеном. Такова плата за научно-технический прогресс.

В Украине ситуация с АЗ подобна айсбергу, где вершина – это случаи заболевания, которые мы выявляем, а основание – истинная распространенность АЗ в популяции.

В патогенезе всех АЗ имеет значение гистамин, и поэтому в протоколах лечения антигистаминные препараты занимают достойное место – начиная от Супрастина, который уже много лет остается в нашем арсенале и является классической аллергологии, до такого современного препарата, как Алерзин (левоцетиризин). Несмотря на то что Супрастин присущи многие побочные эффекты, свойственные всем антигистаминным препаратам I поколения, он до настоящего времени остается актуальным, т. к. характеризуется быстрым наступлением эффекта, обладает выраженными противозудными свойствами, имеет инъекционные формы введения. Поэтому, когда на II съезде аллергологов Украины Борис Михайлович Пухлик задал каверзный вопрос, где поставить запятую во фразе об антигистаминных препаратах I поколения: «Убрать нельзя использовать», мнение всех аллергологов было единодушным: «Убрать нельзя, использовать». И сегодня мы продолжаем назначать Супрастин пациентам с зудящими дерматозами, при наличии тяжелого состояния, когда показано инъекционное введение антигистаминных препаратов, а также больным с нарушениями функций желудочно-кишечного тракта.



Не так давно стало известно, что свойства вещества зависят не только от качества и количества атомов в молекуле; важным является также пространственное расположение этих атомов. Вещества, которые имеют одинаковую формулу, но разное пространственное расположение атомов, называются изомерами; они обладают разными физическими и химическими свойствами. К примеру, левовращающий изомер морфина обладает седативным действием, а правовращающий изомер такого эффекта не имеет; левовращающий изомер ибупрофена обладает противовоспалительным действием, а правовращающий – язворагенным; левовращающий изомер сальбутамола оказывает спазмолитическое действие, а правовращающий – бронхоконстрикторное. Многие препараты являются смесью лево- и правовращающих изомеров, однако активным является именно левовращающий изомер, поскольку все белки и рецепторы в организме представляют собой также левовращающие изомеры. Значение пространственной структуры молекулы в реализации свойств вещества столь велико, что за исследования в области стереохимии, используемые в фармацевтической промышленности, ученым К. Barry Sharpless, William S. Knowles, Ryoji Noyori в 2001 г. была присуждена Нобелевская премия в области химии.

Цетиризин представляет собой смесь изомеров – левоцетиризина и дексцетиризина в соотношении 1:1. В этой смеси «работает» только левоцетиризин, что подтверждено в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований. Таким образом, преимущества Алерзина можно объяснить, рассматривая его свойства с точки зрения стереохимии. Льюис Кэрролл в своей знаменитой книге «Алиса в Зеркальном мире» писал: «Может, зеркальное молоко непригодно для питья», – сказала Алиса своей кошке». Это можно назвать гениальным предвидением автора, который вряд ли подозревал, что через много лет этот постулат будет доказан, и зеркально похожие молекулы будут выделены не только по внешнему виду, но и по своей полезности. Среди всех антигистаминных средств препарат III поколения левоцетиризин является единственным, в строении которого учитывается пространственное расположение атомов в молекуле.

Однако есть и другие биохимические свойства, которые определяют положительные эффекты препарата.

Так, при сравнении на молекулярном уровне действия антигистаминных лекарственных средств было определено, что левоцетиризин остается снаружи клеток, а ряд других препаратов проникает внутрь. В то же время гистаминовые рецепторы находятся на наружных мембранах клеток, а не внутри них; следовательно, более низкий объем распределения повышает сравнительную эффективность левоцетиризина. Это определяет его минимальную клеточную и органную токсичность; минимальную индивидуальную вариабельность терапевтического эффекта; низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые распределяются в разных тканевых и клеточных структурах; отсутствие кумуляции в жизненно важных органах, в частности в сердце и печени.

Фармакокинетика и фармакодинамика левоцетиризина хорошо изучены даже у детей младшего возраста (до 2 лет). В клиническом исследовании N. Csanawick и соавт. (2005)\*, в котором принимали участие 15 детей в возрасте 13-25 мес, получавшие левоцетиризин 0,125 мг/кг 2 р/сут в течение 3 мес, выявлено, что фармакокинетические характеристики препарата идентичны таковым у взрослых, за исключением периода полувыведения (4 ч у детей и 7 ч у взрослых), поэтому детям до 6 лет суточную дозу Алерзина следует разделять на 2 приема.

В другом крупном клиническом двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах ЕРААС (Early Prevention of Asthma in Atopic Children)\* был подтвержден высокий профиль безопасности левоцетиризина у детей. В 12 странах в рамках исследования аллергический скрининг был проведен у 2500 детей. Всего в исследовании ЕРААС принимали участие 500 детей с наличием сенсibilизации к пыльцевым аллергенам и клещам домашней пыли в возрасте 1-2 лет, которым был назначен левоцетиризин в дозе 0,125 мг/кг в течение 18 мес. В исследовании не выявлено статистически достоверной разницы в побочных эффектах у детей, получавших левоцетиризин, по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, Алерзин (левоцетиризин) – антигистаминный препарат на основе левовращающего изомера цетиризина, обладающий высокой эффективностью и безопасностью как у взрослых, так и у детей.

Множество вопросов было задано докладчикам после выступлений, а наиболее интересные были отмечены призами. После официальной части все участники конференции получили возможность пообщаться в неформальной обстановке и насладиться зажигательным выступлением команды КВН, а также принять участие в веселых конкурсах. Такие мероприятия являются важными, поскольку не только дают возможность специалистам делиться знаниями и опытом в своей области, но и почувствовать радость общения и жизни, и понять, что работа врача направлена в первую очередь на сохранение этой радости и для пациентов.

Подготовила **Татьяна Сприняк**

## Наша справка

- История компании «Эгис» началась более столетия назад. Предприятие-предшественник было создано в 1865 г. в Швейцарии. В Венгрии фармацевтический завод был зарегистрирован как дочернее предприятие в 1913 г. В 1932 г. открыта собственная научно-исследовательская лаборатория компании.

- В 50-х годах XX в. на базе 6 венгерских фармацевтических предприятий был создан так называемый Объединенный фармацевтический завод. Современное название он обрел в 1985 г. Слово «эгис» в переводе с древнегреческого «aigis» означает щит и символизирует надежную защиту пациентов от заболеваний, которую они получают благодаря препаратам этого производителя.

- Сегодня деятельность компании развивается в 3 направлениях, таких как: изготовление субстанций, готовых лекарственных средств и научно-исследовательская работа. Производство в «Эгис» базируется на соблюдении требований надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice), рекомендаций Национального института фармакологии Венгрии и Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration).

- Среди продуктов компании одним из наиболее известных отечественным потребителям и профессионалам является антигистаминный препарат Супрастин. Сегодня компания продолжает расширять свое присутствие на фармацевтическом рынке, свидетельством чему является выведение антигистаминного препарата III поколения Алерзин.

\* The study was conducted with original levocetirizine.