



Современные антигистаминные препараты: рекомендации CONGA

Мировая тенденция к увеличению количества аллергических заболеваний служит причиной повышенного интереса к данной проблеме. Высвобождение гистамина из тучных клеток и его роль в аллергических процессах хорошо изучены, а блокада гистаминовых рецепторов является одним из ключевых путей борьбы с аллергией. В течение последнего десятилетия в литературе часто можно встретить понятие «антигистаминные препараты III поколения», причем авторы приводят различные классификации и критерии отнесения (принадлежности лекарственных средств) к данной группе.

С целью объективизации данных при поддержке Британского общества аллергологии и клинической иммунологии (BSACI) была создана консенсус-группа CONGA под руководством Stephen T. Holgate, результатом работы которой стала публикация обширного документа, содержащего ответы на ключевые вопросы, касающиеся антигистаминных препаратов (АГП).

Термин «антигистаминные препараты III поколения» впервые был использован J. Hanifin в 1990 г. для обозначения H₁-антагонистов, например кетотифена, который обладал дополнительным свойством — способностью тормозить миграцию эозинофилов. В 1995 г. M. Saragoni назвал цетиризин «высокоселективным антагонистом H₁-рецепторов III поколения». Производители практически каждого АГП гордо именуют III поколением именно свой продукт. Где же истина?

История создания АГП началась в 1910 г., когда был открыт гистамин — физиологический регулятор тканевого и метаболического гомеостаза. Основными депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови — базофилы. Гистамин принимает участие в процессе взаимодействия между цитокинами и воспалительными клетками, способствует миграции клеток в очаг воспаления, стимулирует лимфоцитарную активность, регулирует работу эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток, опосредует появление основных симптомов аллергии. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов. Основной целью терапии H₁-блокаторами является конкурентное ингибирование гистаминовых H₁-рецепторов для предупреждения развития инициируемых гистамином эффектов при аллергических процессах. В исследованиях в последние годы было установлено, что в норме H₁-рецепторы представлены в клетках в двух состояниях: активном и неактивном. Гистамин связывается с активными рецепторами и смещает динамическое равновесие в их сторону. АГП стабилизируют H₁-рецептор в неактивном состоянии, являясь их обратным агонистом. Они предупреждают или сводят к минимуму воспалительные реакции, провоцируемые гистамином. АГП представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, обеспечивающую антигистаминную активность. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, в качестве которых могут выступать пиридин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, фенотиазин, имидазол. Присоединение боковой цепи осуществляется через «соединительный» атом азота, углерода или кислорода. В отличие от гистамина атом азота в группе этиламина является двузамещенным (R1 и R2). Несмотря на кажущиеся сходства АГП в структуре и функциях, препараты могут существенно различаться по степени выраженности тех или иных эффектов. Как уже отмечалось, отсутствие единого подхода и четкой систематизации АГП создало некоторую путаницу в мировом научном сообществе по поводу того, какое лекарственное средство имеет право называться препаратом III поколения.

Основными целями при создании консенсуса были:

- углубленный обзор АГП, потенциально являющихся препаратами III поколения;
- разработка четких критериев включения АГП в данную группу;
- поиск и устранение пробелов в понимании эффектов наиболее распространенных АГП;
- представление данных научному сообществу для объективизации результатов.

Группа авторов работала над консенсусом в течение 1 года, с целью чего была создана сеть взаимодействия с 17 группами ведущих мировых экспертов в области

иммунологии и аллергологии. Документ содержит несколько разделов, посвященных актуальным вопросам использования АГП. Приводим сокращенный обзор данного консенсуса (Clinical and Experimental Allergy, 2003; 33: 1305-1324).

Противовоспалительная активность

Влияние гистамина связывают с развитием таких симптомов, как бронхиальная обструкция при астме, заложенность носа, чихание, ринорея, слезотечение при ринитах. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудистой стенки, секрецию слизи, стимуляцию парасимпатической нервной системы. Кроме того, гистамин воздействует на клетки воспаления, что дополнительно приводит к высвобождению провоспалительных веществ — лейкотриенов, повышенной экспрессии HLA-DR и молекул адгезии. Относительно недавно появились данные о том, что АГП II поколения обладают противовоспалительной активностью, потенциально полезной в лечении аллергического воспаления.



Каков специфический механизм развития противовоспалительных эффектов АГП?

Аллергическое воспаление — это сложный комплекс реакций на клеточном уровне, в основе которого лежит слаженная работа медиаторов и сигнальных молекул. Исследования показали, что блокирование одного из таких цитокинов, как интерлейкины 4 и 5 (ИЛ-4 и ИЛ-5), или блокада лейкотриеновых рецепторов (LTR) реализует лишь частичный эффект на клиническое течение заболевания. То же самое относится и к уровню циркулирующих иммуноглобулинов E (IgE) — снижение их сывороточного уровня приводит к значительному, но далеко не полному контролю симптомов аллергии. Гистамин способен блокировать работу таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-11 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, однако устранение эффектов одного или нескольких из них не способно кардинально изменить течение заболевания. Следовательно, мощным противовоспалительным эффектом потенциально обладают лишь кортикостероиды, блокирующие или тормозящие одновременно несколько патогенетических механизмов аллергического воспаления. В отличие от кортикостероидов АГП и блокаторы LTR даже в сочетании способны ингибировать лишь некоторые звенья, а именно — цитокиновую нишу, в связи с чем комбинация этих групп препаратов является нецелесообразной.

Какие критерии противовоспалительной активности АГП являются адекватными?

На сегодня большинство исследований АГП демонстрируют преимущества в эффективности того или иного препарата. Следует с осторожностью использовать результаты таких испытаний, поскольку дизайн эксперимента зачастую не соответствует реальным условиям: работы проводятся in vitro, на животных (а значит, концентрация АГП в крови и другие параметры могут быть не полностью биологически эквивалентны таковым в организме человека). Кроме того, ученые зачастую включают в результаты лишь те показатели, которые в наиболее выгодном свете раскрывают потенциал изучаемого АГП, опуская другие свойства. Таким образом, актуальными являются лишь исследования, проведенные с участием людей, предполагающие соблюдение терапевтических дозировок и воздействие естественных аллергенов.

Какие показатели позволяют отнести АГП к препаратам III поколения?

Актуальные теоретические требования к АГП III поколения:

- быстрое начало действия;
- длительность влияния;
- безопасность;
- минимальный риск лекарственных взаимодействий;
- полное отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Эффективность

Множество исследований изобилуют иммунологическими подробностями механизма действия препаратов и сложными моделями экспериментов, вводя врача в заблуждение. Следует помнить, что делать выводы об эффективности лекарственного средства следует прежде всего на основании его способности устранять основные симптомы аллергии, а также с учетом удобства применения, в т. ч. длительного.

Можно ли судить об эффективности АГП по заявленной степени сродства к H₁-гистаминовым рецепторам?

Нет, поскольку реальное действие АГП может быть оценено только по способности средства устранять симптомы заболевания.

Как оценить эффективность АГП?

Только по критерию «улучшение качества жизни пациентов». Разработаны стандартизированные анкеты для каждого аллергического заболевания, в которых описываются все возможные проявления и симптомы. Опросники просты в использовании, понятны врачу и пациенту, отражают реальную картину заболевания. Следовательно, исследования, проведенные на реальных пациентах с использованием стандартных шкал и анкет, могут считаться достоверным источником информации, а не голыми фактами из разделов патогенеза и фармакокинетики.

Какое значение имеет индекс терапевтической активности (ИТА)?

Данный показатель отражает реальную эффективность препарата. Зачастую ИТА возрастает с повышением дозы, однако одновременно увеличивается и риск возникновения побочных эффектов. Следовательно, следует выбирать препарат, обладающий максимальным ИТА в стандартных дозах. Например, у детей и подростков оптимальным препаратом по соотношению «эффективность/безопасность дозировки» считается цетиризин.

Кардиотоксичность

Некоторые АГП потенциально способны удлинять интервал QT, провоцировать желудочковую тахикардию. Именно вследствие кардиотоксичности были сняты с производства такие АГП, как астемизол и терфенадин. Лоратадин в терапевтических дозах признан безопасным препаратом, однако в высоких дозах способен нарушать работу hERG-калиевых каналов миокарда, отвечающих за процессы реполяризации в сердечной мышце. Кроме того, выявлена способность лоратадина и его метаболита дезлоратадина блокировать K⁺-каналы, а также напрямую влиять на их проницаемость. Эта информация



предполагает осторожное назначение лоратадина и дезлоратадина пациентам с тахикардией, а также на фоне повышенных физических нагрузок, когда миокард испытывает значительные перегрузки. Примечательно, что компании-производители дезлоратадина позиционируют именно свой продукт как «АГП III поколения», упуская из виду такую особенность препарата, как способность к антагонистическому воздействию на мускариновые рецепторы M_1 и M_3 , что также требует определенной осторожности при назначении средства пациентам группы кардиологического риска. Следовательно, вопрос кардиологической безопасности АГП один из ключевых.

Чем вызвана кардиотоксичность АГП?

Способность негативно влиять на миокард обусловлена блокадой специфического класса калиевых каналов, контролирующей реполяризацию, и никак не связана с блокадой H_1 -рецептора.

Оправдана ли кардиологическая осторожность в отношении популярных АГП?

Согласно современным стандартам и требованиям к производителям, на фармацевтический рынок должны поступать только АГП с доказанной безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы. Врачи и пациенты группы риска должны обращать внимание на возможные побочные эффекты. Вместе с тем применение проверенных АГП с доказанной безопасностью сводит кардиологические риски практически к нулю.

Лекарственное взаимодействие

В связи с потенциальной длительностью применения АГП отсутствие лекарственных взаимодействий — важное преимущество. В идеале АГП должен быть индифферентным в отношении изофермента СYP, не обладать способностью вытеснять белок из лекарственных связей и не влиять на транспортные системы, всасывание и экскрецию других веществ.

Влияние на центральную нервную систему

Чем отличаются АГП I и II поколений?

В основе такого разделения лежит способность вызывать седативный эффект. Препараты I поколения хорошо проникают через ГЭБ и взаимодействуют с H_1 -гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Седативный эффект может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна.

Какие критерии позволяют считать АГП неседативными?

Выделяют 3 основных критерия, среди которых отсутствие:

- субъективной сонливости;
- влияния на психомоторные функции;
- в головном мозге «занятых» H_1 -рецепторов (регистрируется с помощью позитронно-эмиссионной томографии).

Существуют ли «абсолютно неседативные» АГП?

Нет. Современные АГП отличаются низким уровнем проникновения через ГЭБ, но не абсолютным отсутствием этой способности. При назначении АГП необходимо ориентироваться на субъективно хорошую переносимость препарата пациентами.

Выводы

Таким образом, ни один из существующих АГП не может быть с абсолютной уверенностью отнесен к препаратам III поколения.

Критериями эффективности и безопасности АГП на сегодня остается клиническая и исследовательская репутация лекарственного средства. К назначению может быть рекомендован качественный неседативный АГП с доказанной в масштабных клинических исследованиях эффективностью, высоким профилем безопасности, отсутствием кардиотоксичности и минимальным риском лекарственных взаимодействий, хорошей переносимостью.

Указанным свойствам в полной мере соответствует препарат цетиризина Цетрин® (Др. Редди'с Лабораторис Лтд., Индия), который хорошо известен украинским врачам и пациентам как эффективный, безопасный, удобный в применении и соответствующий мировым стандартам качественной терапии АГП.