

Ю.И. ФЕЩЕНКО, Л.А. ЯШИНА, В.И. ИГНАТЬЕВА, Ф.Й. НОВОСАД,
О.Я. ЛЕКАН, С.М. МОСКАЛЕНКО

ТЕЛФАСТ — ЭФФЕКТИВНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

H₁-антагонисты, наиболее давно и эффективно используемые противоаллергические фармакотерапевтические препараты, за последние 2 десятилетия были кардинальным образом усовершенствованы [1–8]. Результатом этого явилось создание целой серии новых H₁-антагонистов. На фармацевтическом рынке они представлены препаратами 2-го поколения (терфенадином, астемизолом, цетиризином, лоратадином, эбастинном) и недавно появившимся препаратом 3-го поколения — фексофенадином [6].

Огромная потребность в H₁-противогистаминных препаратах объясняет то, что предпринимаются неослабевающие усилия для дальнейшего совершенствования этих лекарственных средств. На этом пути перспективным направлением является получение неметаболизируемых соединений на основе фармакологически активных метаболитов H₁-антагонистов, как это было осуществлено на примере создания цетиризина (метаболита препарата 1-го поколения гидроксизина) и недавно — фексофенадина (метаболита препарата 2-го поколения терфенадина). Понятно, что такие соединения должны обладать большей воспроизводимостью основного фармакологического действия (противогистаминного), поскольку фармакокинетические характеристики в этом случае не подвержены метаболитическизависимым изменениям. Кроме того, неметаболизируемые препараты потенциально лишены тех тяжелых нежелательных побочных действий, которые могут быть связаны с накоплением в организме исходного, метаболизируемого препарата, в случае если происходит блокада его метаболитических превращений. Такой подход к решению проблемы был удачно продемонстрирован на примере создания высокоактивного и безопасного H₁-антагониста 3-го поколения — фексофенадина, являющегося главным фармакологически активным метаболитом терфенадина.

Принципиальное преимущество фексофенадина — высокое сродство к H₁-рецепторам и избирательность их блокады, в связи с чем H₁-антагонист 3-го поколения в терапевтических дозах не блокирует другие рецепторы (например, холино- и адренорецепторы) и не оказывает соответствующие нежелательные побочные действия, свойственные H₁-антагонистам первого поколения [20].

H₁-антагонисты 3-го поколения лишены тяжелых последствий (удлинения интервала QT и развития

угрожающей жизни желудочковой аритмии), возникающих в случае применения некоторых H₁-антагонистов 2-го поколения, что является серьезным доводом в пользу замены их потенциально безопасными неметаболизируемыми соединениями.

В отличие от H₁-антагонистов 2-го поколения фексофенадин ингибирует экспрессию мембранных маркеров, таких как ICAM-1 в эпителиальных клетках и фибробластах, сокращает IL-6 продукцию фибробластами и гистамининдуцированное выделение β-глокоронидазы [16, 19].

По данным некоторых исследователей концентрация фексофенадина в 10⁻⁹ М может ингибировать развитие GM-CSF [18].

Фексофенадин лучше чем H₁-антагонисты 2-го поколения ликвидирует заложенность носа при аллергическом рините, конъюнктивальные симптомы при поллинозе, препятствует гиперреактивности в провокационных тестах, более эффективно улучшает качество жизни пациентов. Эффективность фексофенадина, по данным некоторых авторов, эквивалентна сочетанной терапии лоратадином и модуляторами лейкотриенов [16].

Отличительным свойством H₁-антагонистов 3-го поколения является прочность связывания с H₁-рецепторами, обеспечивающая значительную продолжительность терапевтического действия препаратов и возможность их однократного приема в течение суток. Важнейшим отличием H₁-антагонистов 3-го поколения от антигистаминных препаратов первого поколения является отсутствие седативного действия и вмешательства в психомоторные функции. Такое преимущество позволило использовать противогистаминные средства пациентам, занятым деятельностью, требующей повышенного внимания и четкости выполнения операций.

Другим преимуществом H₁-антагонистов 3-го поколения является сохранность терапевтической антигистаминной активности, несмотря на продолжительное применение препарата, что позволяет применять лекарственный препарат длительное время без замены на другое альтернативное средство [1–8]. Это свойство особенно необходимо при лечении аллергических заболеваний, которые являются хроническими и требуют длительного, а нередко и постоянного применения. К таким заболеваниям относятся: бронхиальная астма, аллергический ринит, хроническая рецидивирующая крапивница [9–15].

Фексофенадин — профилактический препарат при аллергическом воспалении.

Отсутствие нежелательных побочных действий, свойственных Н1-антагонистам первого и второго поколений, позволяет преимущественно использовать противогистаминные препараты 3-го поколения при лечении аллергического ринита, риноконъюнктивита, аллергодерматозов, а по последним данным и бронхиальной астмы [18].

Таким образом, фармакотерапия аллергических заболеваний пополнилась за последние 15 лет принципиально новой группой антагонистов Н1-рецепторов, лишенных нежелательных побочных эффектов препаратов первого и второго поколения и обладающих более широким, чем противогистаминные препараты, противовоспалительным действием. Врачи получили возможность оптимального выбора для конкретного пациента подходящего ему антигистаминного средства в зависимости от клинических проявлений аллергии, особенностей фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата.

В Институте фтизиатрии и пульмонологии АМН Украины проведено исследование эффективности фексофенадина — препарата Телфаст, таблетки по 120 мг, при лечении 25 больных (10 мужчин и 15 женщин в возрасте от 18 до 60 лет) бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести, сочетающейся с круглогодичным аллергическим ринитом (АР). Средняя продолжительность заболевания составляла $(5,7 \pm 1,2)$ года.

До поступления в клинику пациенты не получали противовоспалительной терапии, а лечились только β -агонистами короткого действия по потребности.

Целью работы являлось:

- изучить клинико-функциональную эффективность препарата Телфаст у больных БА, сочетающейся с АР;
- изучить особенности влияния Телфаста на аллергическое воспаление слизистой полости носа путем оценки состояния эозинофилов назального смыва у этого контингента больных.

Телфаст назначался на протяжении 21 дня в суточной дозе 120 мг (по 1 таблетке 1 раз в день).

Эффективность препарата оценивали по динамике изучаемых клинических симптомов БА и АР, данных риноскопии, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), которая проводилась на аппарате "Masterlab" фирмы Erich Jaeger и риноманометрии, которая проводилась на аппарате "Rinoscreen" той же фирмы. Анализировались следующие показатели: носовой поток справа (Flow R), сопротивление справа (Resist R), носовой поток слева (Flow L), сопротивление слева (Resist. L), общий носовой поток (Flow Sum).

При подсчете общего астма-счета учитывались: ночная астма (количество пробуждений пациента в течение ночи в связи с респираторными симптомами), утренняя скованность в груди, дневная астма (свистящее дыхание или укорочение дыхания), кашель в течение дня. Каждый из перечисленных показателей оценивался по 4-х балльной шкале в зависимости от выраженности симптомов. Учитывался средний астма-счет за первые и последние семь дней исследования.

Интенсивность клинических симптомов АР оценивали в динамике на основании дневника самонаблюдения

пациента и осмотра врача отоларинголога до лечения и на фоне проводимой терапии. Выраженность симптомов обозначали в баллах:

- 0 баллов — отсутствие симптомов;
- 1 балл — слабые проявления симптомов;
- 2 балла — умеренные проявления симптомов;
- 3 балла — тяжелые проявления симптомов.

Особенность влияния Телфаста на состояние эозинофилов (Э) назального смыва исследовали с помощью тестов, включающих оценку поглотительных способностей Э — процента фагоцитоза (ПФ), фагоцитарного числа (ФЧ) по С.Г. Потаповой (1997) и активности кислородозависимого метаболизма (НСТ-тест и ЦХК(нст)) по методу В. Park et al. (1998) в модификации В.М. Глейзера (1993).

До начала лечения Телфастом все больные предъявляли жалобы на затрудненное дыхание, наличие ночных приступов удушья, кашель со слизистой мокротой, чихание, заложенность носа, зуд в носу, ринорею, головную боль, раздражение задней стенки глотки, потерю обоняния. Астма-счет составлял $(7,2 \pm 1,3)$ баллов, FEV₁ — $(72,5 \pm 5,2)$ %, что соответствовало I-II степени.

При риноскопии определялась гиперплазия слизистой оболочки полости носа разной степени выраженности. У 16 больных из 25 обследуемых отмечалось умеренное проявления симптомов аллергического ринита, а у 9 — легкое.

Все пациенты отмечали снижение "качества жизни", что проявлялось в затрудненном дыхании, преобладании ротового дыхания, сопровождающегося сухостью во рту, нарушением сна, головной болью, эмоциональной неустойчивостью, снижением трудоспособности.

При иммунологическом исследовании у всех больных отмечались количественные и функциональные изменения со стороны эозинофилов периферической крови и назального секрета. Так, в периферической крови наблюдалось достоверно более высокое чем в норме $(2,1 \pm 0,48)$ % относительное число Э $(8,9 \pm 1,12)$ %, $p < 0,01$, при этом функциональные свойства этих клеток были резко напряжены. У обследованных лиц определялось достоверное резкое падение поглотительной способности Э (ПФ — $41,7 \pm 3,8$ %, норма — $57,0 \pm 0,5$ %, $p < 0,01$) при повышении метаболической активности клетки (НСТ-тест — $69,3 \pm 1,8$ %, норма — $58,1 \pm 2,5$ %, $p < 0,01$), что отражалось на интенсивности ЦХК, который был также достоверно выше нормы.

Положительная динамика изучаемых клинических показателей отмечена уже на первой неделе лечения и была наиболее выражена к 21 дню терапии. Наблюдалось значительное уменьшение кашля, частоты приступов удушья как в ночное так и в дневное время, уменьшение

Таблица 1
Показатели риноманометрии до и после лечения Телфастом

Показатель	До лечения	После лечения
Flow R, мл/с	269,3±16,2	311,5±14,3
Resist.R, кПа x с/л	0,73±0,08	0,47±0,03 *
Flow L, мл/с	199,7±15,7	221,5±11,3
Resist.L, кПа x с/л	1,07±0,06	0,65±0,07 *
Flow Sum, мл/с	457,3±15,3	559,3±21,3 *

Примечание: * — достоверно до и после лечения ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Функціональне состояние еозинофілів в назальному смыве у больных БА, сочетающейся с АР, при лечении Телфастом

Группы обследованных		Количество эозинофилов (%)	ПФ (%)	ФЧ усл. Ед.	НСТ-тест (%)	ЦХКиндекс
Здоровые лица (n=20)		1,06±0,13	49,00±2,50	13,93±0,42	45,50±2,50	0,76±0,08
Больные аллергическим ринитом, сочетающимся с БА(n=20)	До лечения	42,40±6,40*	68,30±5,79*	16,00±2,73	71,00±6,20*	1,24±0,10*
	После лечения	21,70±2,50**	51,40±4,35*	13,70±1,34	53,00±4,19*	0,83±0,04*

* — достоверное отличие по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$); * — достоверное отличие до и после лечения ($p < 0,05$).

количества применяемых бронхолитических препаратов. До начала лечения β -агонисты постоянно принимали 18 человек. К окончанию лечения половина из них исключили прием β -агонистов, а остальные снизили дозу препарата. Астма-счет в конце лечения снизился с $(7,2 \pm 1,3)$ балла до $(1,2 \pm 0,5)$ баллов ($p < 0,05$). Значение FEV_1 увеличилось с $(72,5 \pm 5,2)$ % до $(99,4 \pm 5,7)$ %, ($p < 0,05$).

Начиная с 7 дня лечения в статистически достоверном числе случаев исчезали симптомы: чихания, заложенность носа, зуд в носу, риноррея, головная боль, раздражение задней стенки глотки, восстанавливалось обоняние.

В процессе лечения отмечалось уменьшение гиперплазии слизистой полости носа, а через 3 недели у 20 (80 %) больных определялась нормализация риноскопической картины.

При риноманометрии отмечено достоверное улучшение общего носового потока с $(457,3 \pm 15,3)$ мл/с до $(559,3 \pm 21,3)$ мл/с, ($p < 0,05$). Динамика показателей риноманометрии представлена в таблице 1.

При проведении иммунологических исследований были выявлены следующие изменения. После окончания курса лечения Телфастом, содержание Э в периферической крови снизилось достоверно до нормальных величин $(3,2 \pm 0,97)$ %, ($p < 0,05$), при этом нормализовались их поглотительные свойства и кислородозависимый метаболизм.

Более выраженные положительные сдвиги были выявлены при изучении состояния Э назального смыва в процессе лечения Телфастом.

До начала терапии у больных аллергическим ринитом в назальном смыве отмечалось высокое содержание Э. Так, если у здоровых лиц относительное количество указанных клеток составляло $(1,06 \pm 0,13)$ %, то у больных оно находилось в пределах $(42,40 \pm 6,40)$ %, $p < 0,001$. При этом функциональные свойства этих клеток были резко повышены. Так, поглотительные свойства Э назального смыва были значительно выше, чем у здоровых лиц (ПФ — $(68,30 \pm 5,79)$ %, норма $(49,0 \pm 2,5)$ %, $p < 0,01$, а кислородозависимый метаболизм также был достоверно более высокий $(70,7 \pm 1,24)$ %,

норма $(45,5 \pm 2,5)$ %, $p < 0,05$ (табл. 2).

После окончания терапии Телфастом число Э в назальном смыве снизилось более чем в два раза ($42,40 \pm 6,40$ % до $21,70 \pm 2,5$ %, $p < 0,01$), при этом их функциональная активность нормализовалась, в результате чего выраженность ПФ, ФЧ, НСТ — тест и ЦХК эозинофилов назального смыва у больных в указанный срок обследования уже не отличалась от нормы.

Таким образом, можно отметить, что высокий клинический эффект и хорошая переносимость Телфаста у больных с круглогодичным аллергическим ринитом сопровождается нормализацией количества Э в периферической крови и достоверным уменьшением их числа в назальном секрете. Эти количественные сдвиги в содержании Э сопровождаются восстановлением функциональных свойств указанных клеток в периферической крови и снижением их гиперфункции в назальном секрете, что свидетельствует о значительном уменьшении аллергического воспаления.

Проведенные исследования показали, что базисная терапия Телфастом оказывала выраженное противовоспалительное действие у больных БА III степени, сочетающейся с круглогодичным АР, которое проявлялось в достоверном снижении астма-счета, увеличении FEV_1 , общего носового потока, в уменьшении количества эозинофилов и снижении их гиперфункции в назальном секрете и периферической крови.

Все пациенты отмечали улучшение "качества жизни": улучшение бронхиального и носового дыхания, ночного сна, эмоционального состояния, исчезновение головной боли, повышение работоспособности.

24 (96 %) больных были удовлетворены результатами лечения и изъявили желание в дальнейшем продолжить лечение данным препаратом. Результаты лечения как хорошие были оценены 24 пациентами, как удовлетворительные — 1. Результатов без эффекта не наблюдалось.

Следует отметить хорошую переносимость препарата Телфаст. На протяжении всего курса лечения побочных эффектов не было отмечено ни у одного пациента.

ЛИТЕРАТУРА:

- Бендер К.И., Луцевич А.Н. Фармакокинетика антигистаминных (H1) препаратов // Медицина и здравоохранение. Серия: Фармакология и токсикология. ВНИИМИ. — 1988. — вып.1. — 76с.
- Влияние противогистаминного препарата фенкаррола и других хинуклидилдиарилкарбинолов на активность тканевых аминоксидаз / К.И. Бауманис, В.З. Горкин, М.Э. Каминка и др. // Фармакол.и токсикол. — 1980. — №1. — С. 36–41.
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль — Москва: Фармарус Принт, 1998. — 252 с.
- Гущин И.С., Дерюгин И.Л., Каминка М.Э. Гистаминвысвобождающее действие антигистаминных препаратов на изолированные тучные клетки крыс // Бюлл. экспер.биол. — 1978. — № 3. — С. 329–332.
- Гущин И.С., Зебрев А.И., Читаева В.Г. Полифункциональные антиаллергические соединения, сочетающие антигистаминную активность со стабилизацией тучных клеток и базофилов // Хим. фарм.журнал. — 1987. — №11. — С. 1313–1318.
- Зарудий Ф.С. Гистамин и противогистаминные средства — Уфа: 1995. — 244 с.
- Каминка М.Э. Противогистаминные и противоаллергические препараты хинуклидинового ряда // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 2. — С. 21–26.
- Машковский М.Д., Мутина Е.С., Каминка М.Э. Фенкаррол и его применение в терапии аллергических заболеваний // Клин. мед. — 1978 — № 11. — С. 22–28.

9. Мошкевич В.С., Назаров А.А. Респираторные аллергии. – Ташкент: Медицина, 1989. – 236 с.
10. Муминов А.И., Абдурахимов А.Л. Аллергический ринит. – Ташкент: Медицина, 1984. – 95 с.
11. Пухлик С.М. Наследственные предпосылки заболевания аллергическим ринитом // Український пульмонологічний журнал. – 1997. – N 1. – С. 37–40.
12. Пыцкий В.И., Адрианова И.В., Артомова А.В. Аллергические заболевания – Москва: Медицина, 1991. – 267 с.
13. Сидоренко Е.Н. Клиническая аллергология – Киев: Здоровья, 1991. – 261 с.
14. Burney P. Genetic and environmental factors in clinical allergy // J. Allergy Clin. Immunol. – 1992. – Vol. 90, N 2. – P. 276.
15. Comparison of in vitro and in vivo effects between selective and nonselective cytokine synthesis inhibitors / Mori A., Kaminuma O., Ogawa K. et al. // J. Allergy Clin Immunol. – 2000. – N 106 (1pt2). – S. 58–64.
16. Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosa swelling in nasal allergy / Numata T., Kommo A., Yamakoshi T. et al. // Ann Otol. Rhinol. Laryngol. – 1999. – N 108(5). – S. 467–473.
17. Valentzano C., Codario O., Crimadi I. Acari della holvere domestica: loroimporta uza mella patogenesi di malattie allergiche respiratorie in Piemonte // Mincrou Med. – 1987. – Vol. 78, N 18. – P. 1385–1388.
18. Lumry WR. A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis / J. Allergy Clin Immunol. – 1999. – N104(4pt1). – S. 510–508.
19. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma / Hubert M, Corrigan CJ, Kimmitt P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – N3. – P. 704–708.
20. T-cells are the principal source of interleukin-5 mRNA in allergen-induced rhinitis / Ying S, Durham SR, Barkans J. et al. // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 1993. – N4. – P. 356–360.

ТЕЛФАСТ — ЭФФЕКТИВНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Ю.И. ФЕЩЕНКО, Л.А. ЯШИНА, В.И. ИГНАТЬЕВА, Ф.И. НОВОСАД, О.Я. ЛЕКАН, С.М. МОСКАЛЕНКО

Резюме

Телфаст, таблетки по 120 мг, производства “Hoechst Marion Roussel”, Германия назначался на протяжении 21 дня в суточной дозе 120 мг (по 1 таблетке 1 раз в день) при лечении 25 больных (10 мужчин и 15 женщин в возрасте от 18 до 60 лет) бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести, сочетающейся с круглогодичным аллергическим ринитом (АР).

Результаты лечения показали высокую клинико-функциональную и иммунологическую эффективность препарата. Телфаст оказывал выраженное противовоспалительное действие у больных БА легкой и средней степени тяжести, сочетающейся с АР, которое проявлялось в ликвидации или значительном ослаблении клинических симптомов заболевания, улучшении бронхиальной и назальной проходимости. Лечение Телфастом способствовало уменьшению количества эозинофилов и снижению их гиперфункции в назальном секрете и периферической крови. Побочных эффектов при лечении препаратом не выявлено.

TELFAST – EFFECTIVE ANTI-INFLAMMATORY MEDICINE IN TREATMENT OF THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, COMBINED WITH WHOLE-YEAR ALLERGIC RHINITIS

Yu.I. FESCHENKO, L.A. YASHYNA, V.I. IGNATIEVA, F.I. NOVOSAD, O.Ya. LEKAN, S.M. MOSKALENKO.

Summary

25 patients (10 males, 15 females, aged 18–60 years) with mild and moderate bronchial asthma (BA), combined with whole-year allergic rhinitis (AR), received Telfast, tablets, 120 mg, “Hoechst Marion Roussel”, Germany during 21 days 1 tablet once daily.

The results of treatment demonstrated high clinical-functional and immunological effectiveness of the medication. Telfast possessed significant anti-inflammatory effect, resulted in prominent resolution of clinical symptoms and improvement of bronchial and nasal passage. The treatment with Telfast promoted reduction of quantity of eosinophils and decreased their hyperfunction in nasal secretions and peripheral blood. No side effects were revealed during the treatment with Telfast.