

Выбор системных антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита: фокус на дезлоратадин

Проблема аллергического ринита (АР) как в Украине, так и во всем мире достаточно долго оставалась недооцененной. В 1999 г. Международный комитет программы ВОЗ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA; «Аллергический ринит и его влияние на астму») опубликовал данные, в которых были продемонстрированы убедительные доказательства тяжести указанного заболевания вследствие значительного негативного влияния на качество жизни пациентов, а также социальную значимость: нарушение сна, повседневной активности, работоспособности, когнитивных функций; системность проявлений; высокая и постоянно растущая распространенность; тесная взаимосвязь с развитием такой тяжелой патологии, как бронхиальная астма (БА); и, наконец, значительное финансовое бремя, как прямое — расходы системы здравоохранения и ее ресурсов на оказание помощи и приобретение препаратов, так и косвенное — временная утрата трудоспособности, производительности вследствие заболевания либо ухода за детьми, страдающими АР.

АР — это воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется ринореей, чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу. Указанные симптомы возникают в течение, по крайней мере, двух дней подряд и сохраняются большую часть дня.

АР является наиболее распространенной формой неинфекционного ринита, развивающегося в результате IgE-опосредованного иммунного ответа на аллергены. АР часто сопутствует аллергический конъюнктивит, а сам АР может предшествовать развитию БА, быть ее предиктором. Так, существуют данные о тесной взаимосвязи между атопическими заболеваниями: у 20–60 % больных с атопическим дерматитом формируется БА, у 30 % — АР, а 15–40 % пациентов с АР страдают БА, в свою очередь, у 76–80 % больных БА выявляется АР (Охотникова Е. Н., 2015). Еще одни данные, демонстрирующие медико-социальную значимость АР: почти у 60 % детей, страдающих АР, в течение 6 лет формируется БА. Более того, у пациентов с БА, ассоциированной с АР, риск возникновения приступов астмы на 35 % выше, чем у пациентов без

АР, а вероятность быть госпитализированными в связи с этим — выше в 2,4 раза (Сайгитов Р. Т., 2008).

Согласно регулярно обновляющимся данным ARIA в сотрудничестве с GA²LEN и AllerGen, принята **классификация АР** в зависимости от продолжительности симптомов:

- интермиттирующий АР: симптомы наблюдаются < 4 дней в неделю или < 4 недель за год;
- персистирующий АР: симптомы наблюдаются > 4 дней в неделю и > 4 недель подряд в год.

С учетом тяжести симптомов АР подразделяют на:

- легкой степени тяжести: симптомы заболевания не причиняют беспокойства (не являются мучительными), не страдает качество жизни пациента — отсутствует нарушение сна, сохраняется повседневная активность, симптомы не влияют на учебу или трудовую деятельность; пациент может обойтись и без лечения;
- среднетяжелый и тяжелый: симптомы заболевания вызывают значительное беспокойство, что требует специального лечения, при этом отмечаются нарушение сна, снижение повседневной активности, симптомы препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качество жизни существенно снижается (рис. 1).

Классификация ARIA одобрена и применяется во многих странах, так как акцент делается больше на симптомах заболевания, чем на времени года, когда они возникли; поэтому она является более объективной.

Диагностический алгоритм АР представлен на рисунке 2.

После установления диагноза АР и тяжести течения необходимо провести ряд мероприятий по исключению БА. В этом могут помочь данные анамнеза:

- наличие повторяющихся эпизодов wheezing;
- приступообразный сухой кашель, особенно в ночные часы;
- наличие сухого кашля или wheezing во время или после физической нагрузки;
- ощущение стеснения в груди.

Если у пациента наблюдается хотя бы один из перечисленных симптомов, вероятно, он страдает БА,



Рис. 1. Классификация АР (ARIA, 2008)

и необходимы дальнейшие диагностические мероприятия для ее подтверждения (физикальные методы, определение функции внешнего дыхания до и после ингаляции бронхолитика).

Основной целью терапии АР являются: нормализация сна; возможность возвращения к нормальной повседневной деятельности, включая работу, учебу, физическую активность; отсутствие симптомов; отсутствие или минимальные нежелательные явления вследствие терапии ринита.

Современная терапия АР включает в себя:

- фармакотерапию, которая позволяет контролировать симптомы заболевания;
- аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) – единственный болезнь-модифицирующий метод лечения аллергических заболеваний;
- обучение пациентов.

Ступенчатый подход и основные группы препаратов фармакотерапии представлены в таблице.

Как видно из таблицы, при всех формах и всех степенях тяжести течения АР рекомендованы пероральные неседативные АГП II поколения и их метаболиты, которые являются препаратами первой линии терапии. Одним из современных неседативных АГП является дезлоратадин, рекомендованный к применению при аллергических заболеваниях.

Дезлоратадин – селективный блокатор периферических гистаминовых H_1 -рецепторов длительного действия, первичный активный метаболит лоратадина, в 4–15 раз активнее своего предшественника, что позволяет снизить терапевтическую дозу по сравнению с лоратадином в 2 раза (до 5 мг). Кроме антигистаминного препарат обладает выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием. Дезлоратадин угнетает каскад реакций, лежащих в основе развития аллергического воспаления: выделение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-4 (ИЛ-4), -6, -8, -13; выделение провоспалительных хемокинов – RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted; хемокин, выделяемый Т-клетками при активации); продукцию супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофилами; адгезию и хемотаксис эозинофилов, экспрессию молекул адгезии, таких как Р-селектин; IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D_2 и лейкотриена C_4 ; острый аллергический бронхоспазм (в исследованиях с животными).

В ходе множества клинических плацебо-контролируемых сравнительных исследований было доказано, что препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Известно, что даже прием препарата, превышающий рекомендованную дозу в 5 раз, не приводил к появлению каких-либо нежелательных явлений. Ежедневное применение дезлоратадина у взрослых и подростков в дозе до 20 мг в течение 14 дней не сопровождалось статистически или клинически

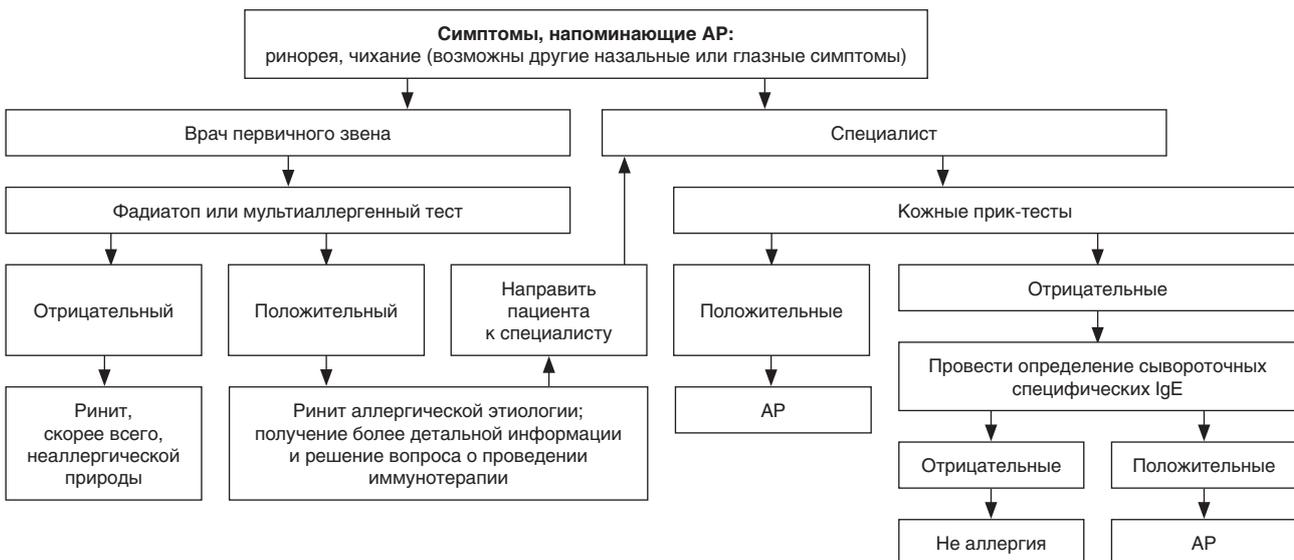


Рис. 2. Алгоритм диагностики АР (ARIA, 2007)

Таблица Рекомендации по лечению АР (EAACI / ARIA)			
Течение АР			
Легкое интермит- тирующее	Интермит- тирующее: умеренное/ тяжелое	Легкое персис- тирующее	Персис- тирующее: умеренное/ тяжелое
	Эндоnazальные глюкокортикостероиды (ГКС)		
	Кромоны		
	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов		
Неседативные Н ₁ -антигистаминные препараты (АГП) II поколения и их активные метаболиты			
Эндоnazальные или пероральные деконгестанты (до 10 дней)			
АСИТ			

значимыми изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Применение дезлоратадина в дозе 45 мг в сутки (в 9 раз выше рекомендуемой) в течение 10 дней не вызывало удлинения интервала QT и не сопровождалось появлением серьезных побочных эффектов.

У пациентов с АР дезлоратадин эффективно устраняет такие симптомы, как чихание, выделения из носа и зуд, глазные симптомы – раздражение глаз, слезотечение и покраснение, а также зуд неба, и эффективно контролирует их в течение 24 ч.

Эффективность применения дезлоратадина при АР имеет большую доказательную базу. Помимо многочисленных плацебо-контролируемых исследований был проведен масштабный метаанализ, цель которого – оценка эффективности неседативного АГП дезлоратадина при лечении АР (Canonica G. et al., 2007). Поиск двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности дезлоратадина у взрослых пациентов с АР проводился с января 1966 г. по май 2006 г. по 4 базам данных MEDLINE, EMBASE, LILACS и CINAHL.

Первоначально было отобрано 229 исследований, однако в 172 из них оценка эффективности дезлоратадина не была первичной целью, следовательно, эти исследования были исключены из анализа. Так, было оценено 57 исследований, 13 из которых – рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые – вошли в окончательный анализ. Общее количество участников исследований составило 3 108 пациентов.

Во всех исследованиях дезлоратадин демонстрировал значительное уменьшение значения ретроспективной оценки общих симптомов ринита, а также назальных по сравнению с плацебо ($p = 0,004$ и $p < 0,001$ соответственно). Анализ объективных данных в отношении заложенности носа показал значительное улучшение носового дыхания при применении

дезлоратадина по сравнению с плацебо ($p = 0,005$). На фоне применения дезлоратадина также был отмечен уровень назальной эозинофилии.

Таким образом, результаты метаанализа убедительно доказывают уменьшение выраженности симптомов АР, значительное улучшение носового дыхания и скорости носового потока воздуха у пациентов, принимавших дезлоратадин, а также снижение числа клеток и уровня медиаторов аллергического воспаления в группах применения дезлоратадина. Препарат подходит для длительного применения с целью купирования симптомов персистирующего ринита.

На украинском рынке препарат дезлоратадина – Алердез – представлен одним из отечественных производителей – ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод». Препарат производится в форме сиропа – флаконы по 50 и 100 мл; 1 мл сиропа содержит 0,5 мг дезлоратадина. Такая фармацевтическая форма является универсальной и подходит к применению как у детей, так и у взрослых.

Безопасность применения дезлоратадина у детей была продемонстрирована в 3 клинических исследованиях. Препарат использовался у детей, нуждающихся в терапии АГП, в возрасте от 6 мес до 11 лет в суточной дозе 1 мг (возрастная группа от 6 до 11 мес), 1,25 мг (от 1 до 5 лет) или 2,5 мг (от 6 до 11 лет). Переносимость дезлоратадина была хорошей, что было подтверждено результатами клинических лабораторных исследований, состоянием функций основных органов и систем, а также данными ЭКГ (включая величину интервала QT).

Дезлоратадин начинает определяться в плазме крови в течение 30 мин после приема. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 3 ч, период полувыведения составляет в среднем 27 ч. Степень кумуляции соответствует его периоду полувыведения (примерно 27 ч) и кратности применения (один раз в сутки). Биодоступность дезлоратадина была пропорциональна дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. Препарат умеренно (83–87 %) связывается с белками плазмы. При применении в дозе от 5 до 20 мг один раз в сутки в течение 14 дней признаков клинически значимой кумуляции препарата не выявлялось.

Таким образом, препарат дезлоратадина Алердез эффективен и рекомендован к применению у пациентов с любой формой АР как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, входящими в стандарты терапии данного заболевания. Безопасность дезлоратадина доказана даже при увеличении дозы выше рекомендованной и при длительном применении, а наличие универсальной (подходящей как для детей, так и для взрослых) формы выпуска позволяет рекомендовать Алердез как препарат выбора у пациентов с АР.

Подготовила Анна Артюх

©