

Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в фокусе внимания пациенты с коморбидной аллергопатологией

Е.В. Надей, профессор Г.И. Нечаева

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит (АР) остается актуальной медико-социальной проблемой вследствие неблагоприятного влияния на физическое, психологическое состояние и социальную жизнь человека. Наличие у больных АР бронхиальной астмы, атопического дерматита (АтД), крапивницы, пищевой или лекарственной аллергии может влиять на тяжесть основного заболевания. Предметом дискуссий остается выбор фармакотерапии АР и ее продолжительности. Антигистаминные препараты II поколения, применяющиеся в лечении АР, особенно в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, выступают в роли не столько симптоматического средства, снижающего выраженность клинических проявлений заболевания, сколько в роли базисной терапии. Приведен собственный опыт исследования клинической эффективности левоцетиризина у пациентов с коморбидной аллергопатологией. Результаты показали высокую эффективность Allerway у больных сезонным АР в комбинации с АтД, при наличии полисенсibilизации к пыльцевым аллергенам, отмечается его благотворное влияние на течение как АР, так и АтД.

Ключевые слова: аллергические заболевания, ринит, зуд, заложенность носа, антигистаминные препараты II поколения, левоцетиризин, Allerway.

Для цитирования: Надей Е.В., Нечаева Г.И. Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в фокусе внимания пациенты с коморбидной аллергопатологией. РМЖ. 2019;3:57–61.

ABSTRACT

Antihistamines for allergic rhinitis: focus on the patients with allergic comorbidities

E.V. Nadey, G.I. Nechaeva

Omsk State Medical University

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common allergic disorders. AR is still an important medical social issue due to the unfavorable impact on health, mental status, and social life. Comorbidities (i.e., asthma, atopic dermatitis, urticaria, food and drug allergy) affect the course and severity of AR. Pharmacotherapy for AR, its duration and medication choice still remain a challenge. Second generation antihistamines for AR (in particular, when associated with other allergic disorders) are considered as basic treatment rather than symptomatic therapy which improves clinical signs. The authors report on the clinical efficacy of levocetirizine for allergic comorbidities. Their findings demonstrate high efficacy of Allerway for seasonal AR associated with atopic dermatitis or pollen polysensitization. Both AR and atopic dermatitis benefit from Allerway.

Keywords: allergic disorders, rhinitis, itching, nasal congestion, second-generation antihistamines, levocetirizine, Allerway.

For citation: Nadey E.V., Nechaeva G.I. Antihistamines for allergic rhinitis: focus on the patients with allergic comorbidities. RMJ. 2019;3:57–61.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания в последние десятилетия приобрели масштаб глобальной медико-социальной проблемы из-за высокой распространенности, трудностей в достижении контроля над их течением, значительного снижения качества жизни пациентов, особенно в период обострения заболевания.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ «Институт иммунологии», атопическими болезнями страдают от 15 до 35% населения, при этом у 15–20% больных с атопией заболевание протекает в тяжелой форме [1–4], что имеет серьезные последствия для практического здравоохранения. Именно участковый терапевт, врач общей практики (семейный врач) осуществляют наблюдение за клиническим состоянием и результатами лечения данной категории пациентов.

Аллергический ринит (АР) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний. За последние 30 лет повсеместно наблюдается рост распространенности АР. Сегодня в мире АР страдают около 615 млн человек [1–3].

К сожалению, больные не всегда обращают внимание на легкие проявления болезни и к врачу обращаются уже с выраженными симптомами. То есть до постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии могут пройти годы [5]. В то же время даже легкие проявления АР при постоянном воздействии аллергенов и полисенсibilизации могут оказать неблагоприятное влияние на физическое, психологическое состояние и социальную жизнь человека, ограничивая его профессиональную деятельность и ухудшая качество жизни [6, 7].

Предметом дискуссий остается выбор фармакотерапии АР и ее продолжительности. В последние годы

основное внимание уделяется местной базисной противовоспалительной терапии с использованием глюкокортикоидов (ГКС), при этом недооценивается роль антигистаминных препаратов (АГП) и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [8].

Наличие у больных АР бронхиальной астмы, атопического дерматита (АтД), крапивницы, пищевой или лекарственной аллергии может рассматриваться как коморбидная аллергопатология. Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, прогноз и лечение многих заболеваний индивидуально. Коморбидная патология негативно отражается на тяжести основного заболевания, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс [9–12].

ПАТОГЕНЕЗ АР

Напомним, что в основе иммунопатогенетических механизмов формирования аллергического воспаления при АР лежит IgE-опосредованная реакция, вызываемая причинным аллергеном. Основополагающая роль отводится дисбалансу Th1- и Th2-лимфоцитов, повышению дегрануляции тучных клеток и антигенпрезентирующей активности клеток [9, 13]. При этом иммунный ответ имеет 2 фазы: раннюю и позднюю.

Известно, что главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке и коже, определяющими раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, базофилы и эндотелиальные клетки. При воздействии аллергена тучные клетки продуцируют гистамин — главный медиатор аллергического воспаления, что является определяющим фактором применения АГП в начале терапии. Появлению симптомов аллергии могут способствовать и другие медиаторы, такие как лейкотриены, простагландины, кинины и др., взаимодействующие с нервными и сосудистыми рецепторами. Действие указанных клеток и их медиаторов формирует позднюю фазу аллергической реакции, которая развивается через 3–6 ч после контакта с аллергеном. Именно поздняя фаза обуславливает поддержание аллергического воспаления в ткани, хронизацию процесса, формирование тканевой гиперреактивности. Это требует рационального подхода к выбору АГП или расширения арсенала препаратов с включением противовоспалительных топических форм [9, 14].

Кроме того, активация H_1 -рецепторов сопровождается также активацией ядерного фактора κB (NF- κB), ответственного за продукцию молекул межклеточной адгезии и цитокинов. Сопряженность активации H_1 -рецепторов с активацией NF- κB , продукцией провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии (P-селектина, ICAM-1, VCAM-1, фактора некроза опухоли α , интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6) указывает на более широкий диапазон участия гистамина и H_1 -рецепторов в развитии ранней и поздней фаз аллергического ответа. Это еще раз говорит в пользу выбора АГП в начале терапии.

Исследования последних лет показали, что симптомы аллергии не могут более рассматриваться как единственный маркер аллергического заболевания. Видимая аллергическая симптоматика — это только верхушка айсберга. В организме при аллергическом заболевании постоянно поддерживаются процессы воспаления и сенсибилизации. Такие аллергические заболевания, как бронхиальная астма, АтД и АР, даже в период клинической ремиссии должны рассматриваться как хронические воспалительные заболевания,

а пациенты должны получать противовоспалительную терапию современными противоаллергическими препаратами, блокирующими воспалительные медиаторы и цитокины.

ЛЕЧЕНИЕ АР

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании причин и механизмов развития аллергического воспаления и формировании подходов к лечению аллергических заболеваний. Принят ряд международных и национальных соглашений по диагностике и лечению отдельных нозологических форм аллергических заболеваний, разработаны стандарты терапии.

Вторым (после элиминационной терапии) этапом начальной терапии АР является фармакотерапия. В арсенале лекарственных препаратов для лечения АР в течение многих десятилетий используются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов в лечении АР выступают в роли не столько симптоматического средства, снижающего выраженность клинических проявлений заболевания, сколько в роли базисной терапии [9, 15, 16].

У одного и того же больного одновременно могут присутствовать проявления как острого, так и хронического воспаления, имеющие определенные клинические различия. В связи с этим выбор лекарственного препарата и продолжительность его использования играют немаловажную роль в купировании воспалительного процесса, особенно при продолжающемся воздействии на организм причинного аллергена. До настоящего времени исследуются и совершенствуются фармакологические параметры данной группы лекарственных веществ. Выбор того или иного препарата должен быть обоснованным.

Каждый пациент ожидает от врача назначения такого препарата, который окажет быстрое клиническое действие. При этом врач должен учесть временной интервал наступления эффекта, возрастной аспект, безопасность препарата при наличии коморбидной патологии, продолжительность терапии [17–19].

Исходя из представлений о роли гистамина в патогенезе воспалительных и аллергических реакций, целесообразно применение АГП как одного из видов патогенетической терапии.

АГП II поколения (АГП II) характеризуются высоким сродством к H_1 -рецепторам, быстрым началом действия, высокой эффективностью, высоким профилем безопасности, продолжительностью действия до 24 ч, отсутствием блокады других рецепторов, седативного эффекта и тахифилаксии при длительном приеме, более широким спектром терапевтических показаний. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов предотвращают возникновение аллергических реакций и облегчают их течение.

АГП II не только препятствуют развитию эффектов гистамина, но и ингибируют простагландины, триптазу, лейкотриены, интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), фактор некроза опухоли α , тормозят выделение провоспалительных хемокинов, подавляют адгезию и хемотаксис эозинофилов, IgE-обусловленную активацию базофилов. Благодаря собственному антиаллергическому действию АГП II эффективны как в ранней, так и в поздней фазе аллергии, что значительно расширяет область их клинического применения (бронхиальная астма, АтД, поллиноз, АР). Важно, что длительный прием АГП II улучшает качество жизни пациента и не вызывает развития тахифилаксии.

АЛЛЕРВЭЙ

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН 5МГ



ИННОВАЦИОННЫЙ АНТИГИСТАМИННЫЙ
ПРЕПАРАТ **БЕЗ СЕДАТИВНОГО***
ЭФФЕКТА ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



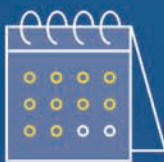
Стойкий результат
в течение 24-х часов¹



Меньшая
фармаконагрузка²



Не оказывает
седативного*
эффекта¹



Возможность
длительного приема³



Активный метаболит⁴



№10

№30

Выгодная
упаковка



* Седация — это погружение в состояние, которое похоже на дремоту, при этом человек ощущает расслабленность и спокойствие.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллервэй

2. В сравнении с суточной дозой цетиризина 10 мг, фексафенадина 120 мг, биластин 20 мг.

3. Rogkaku et al. Persistent Allergic Rhinitis and Expert Study. WAO Journal 2011; 4: S32-S56;

4. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ 2016; 811-6

Dr.Reddy's

РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Применение АГП II более оправданно при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления. К таким заболеваниям относятся: круглогодичный ринит, АР, сезонный АР (или риноконъюнктивит с продолжительностью сезонных обострений более 2 нед.), хроническая крапивница, АтД, аллергический контактный дерматит.

Собственный опыт применения левоцетиризина

Клиническая оценка эффективности использования АГП II, в частности **левоцетиризина**, была проведена на кафедре внутренних болезней и семейной медицины дополнительного последипломного образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. В работе проанализированы данные наблюдения за 280 пациентами в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст $22,28 \pm 4,99$ года) с АР средней тяжести при наличии полисенсibilизации.

В качестве ассоциированной патологии выступали контактный аллергический дерматит (23,2%), аллергический конъюнктивит (22,5%), лекарственная аллергия (17,1%), АтД (15,6%), крапивница (14,6%), описторхоз (6,4%). Наиболее выраженные симптомы были у пациентов с АР и АтД.

Клиническую диагностику АР осуществляли в соответствии с требованиями отечественных программных документов (федеральных клинических рекомендаций) и международных согласительных документов по аллергическому риниту (EAACI/WAO, ARIA 2008).

Симптомы АР у пациентов характеризовались наличием ринореи (водянистый секрет), чихания, заложенности носа, провоцировались контактом со старыми книгами, уборкой помещения, сменой постельного белья, использованием перьевых постельных принадлежностей и др. Приступообразное чихание и ринорея присутствовали чаще в утренние часы, заложенность носа беспокоила постоянно, независимо от времени суток и времени года. Сезонные обострения с конца апреля до конца сентября были связаны с периодами поллинииции растений. Наличие постоянной заложенности носа требовало использования назальных деконгестантов от 5 до 10 р./сут. Терапия АР сводилась к эпизодическому использованию блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов (H_1 -АГ) I или II поколения. Около трети пациентов эпизодически короткими курсами использовали назальные ГКС в качестве монотерапии без выраженного эффекта.

АтД у пациентов носил экзогенный характер. Кожный процесс характеризовался зудом, явлениями инфильтрации с лихенизацией преимущественно в области локтевых и подколенных складок, плеч, бедер, шеи. Обострения кожного процесса отмечались до 3 раз в год, провоцировались стрессом, контактом с аллергенами, приемом в пищу орехов, меда, консервантов, длились до месяца и более с кратковременным эффектом от проводимой терапии топическими ГКС. На фоне обострения кожных проявлений у 3/4 больных нарастала выраженность заложенности носа.

Показатели риноцитограммы различались в зависимости от периода и тяжести клинического течения АР. В период обострения значительно расширялся клеточный спектр: клетки плоского эпителия $3,04 \pm 0,19$ в п/з, эозинофилы $18,61 \pm 3,9$ в п/з, нейтрофилы $10,07 \pm 1,22$ в п/з с различной степенью деструктивного повреждения. В период клинической ремиссии АР в назальном секрете количественные показатели клеточного состава и степени деструкции

уменьшались, однако сохранялось преобладание количества эозинофилов ($5,74 \pm 0,74$ в п/з) над сегментоядерными нейтрофилами ($3,42 \pm 0,61$ в п/з), что свидетельствовало о персистирующем аллергическом воспалении.

Интенсивность симптомов ринита (чихания, ринореи, заложенности носа) оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 баллов — отсутствие симптомов, 1 балл — легкие симптомы, 2 балла — симптомы средней тяжести, 3 балла — тяжелые симптомы.

Специфическая аллергодиагностика выявила у больных АР сочетание нескольких аллергенов. Бытовая сенсibilизация проявлялась в основном к аллергенам домашней пыли (100%) и клеща домашней пыли (75,8%). Причем чувствительность к бытовым аллергенам (домашняя пыль, клещ домашней пыли, перо подушек), по данным кожного тестирования больных персистирующим АР, выявляется как в виде моносенсibilизации, так и в виде сочетания с другими аллергенами этой группы (рис. 1). Пыльцевая сенсibilизация, по данным кожного тестирования, была представлена чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев (пыльца березы — 95,5%, ольхи — 77,3), злаковых (пыльца ковра — 77,3%) и сорных трав (пыльца полыни — 97,7%, лебеды — 90,9%) (рис. 2). При изучении спектра пыльцевой сенсibilизации у 99,9% обследованных больных выявлена повышенная чувствительность к 3–10 и более аллергенам.

При проведении тестирования с бытовыми и пыльцевыми аллергенами регистрировались кожно-аллергические реакции немедленного типа разной интенсивности (от «+» до «++++»).

Из анализа полученных результатов кожного тестирования установлена выраженная чувствительность к пыльце сорных трав, а именно к аллергенам пыльцы полыни с очень выраженной интенсивностью «++++» у 43,9% пациентов, с выраженной интенсивностью «+++» у 28,8%; к аллергенам пыльцы лебеды — «++++» у 18,9% и «+++» у 26,5%. Среди аллергенов злаковых трав причинно-значимыми были костер прямой («+++» — у 22,0%, «++++» — у 17,4%) и овсяница («+++» — у 22,7% и «++++» — у 21,2%). Из аллергенов пыльцы деревьев повышенная чувствительность «+++» к пыльце березы отмечена у 29,5% пациентов, «++++» — у 28,0%.

В качестве начальной терапии АР использовали АГП II левоцетиризин — препарат **Аллервэй**, 5 мг (производитель Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия), рекомендованный для лечения круглогодичного и сезонного АР, аллергического конъюнктивита, крапивницы и других аллергических дер-

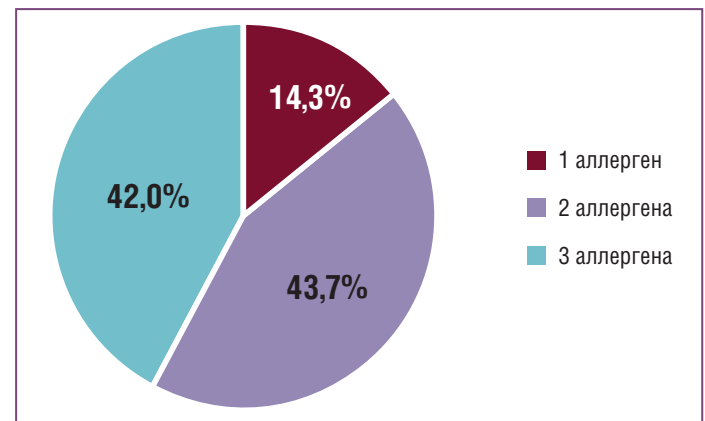


Рис. 1. Количество больных персистирующим АР с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам (n=280)

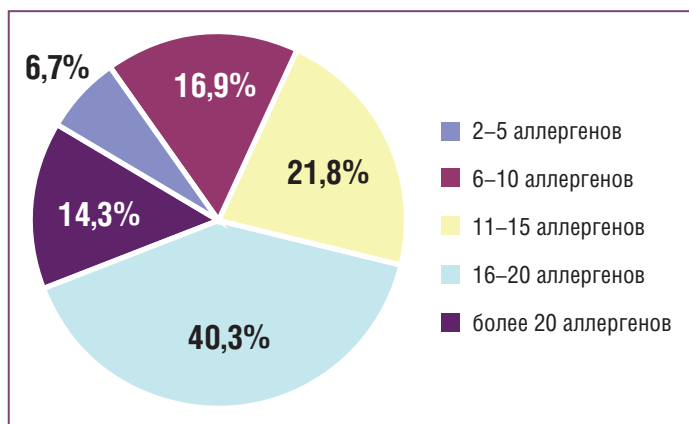


Рис. 2. Количество больных интермиттирующим АР с полисенсibilизацией к аллергенам пыльцы (n=280)

матозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями. Определяли клиническую эффективность препарата в трех исследовательских точках: 1 — через месяц, 2 — через 2 мес., 3 — через 3 мес. от начала лечения.

Выбор препарата был обусловлен особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату левоцетиризину. К достоинствам Аллервэя относят его высокое сродство к H_1 -рецепторам, достижение максимальной концентрации через 0,9 ч. Длительное действие препарата позволяет надежно контролировать симптомы аллергических заболеваний в течение суток, а также обеспечивает удобный режим применения (1 р./сут), что благоприятствует комплаентности пациентов. Левоцетиризин (Аллервэй) подавляет активность эотаксин-индуцированной трансэндотелиальной миграции эозинофилов в клетках кожи и легких. Фармакодинамические исследования продемонстрировали три основных эффекта левоцетиризина в дозе 5 мг в первые 6 ч после контакта с пыльцой: подавление выброса VCAM-1, изменение сосудистой проницаемости и уменьшение активации эозинофилов.

Метаболизм левоцетиризина (Аллервэй) менее 14% происходит путем N- и O-деалкилирования в отличие от других антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, которые метаболизируются в печени с помощью системы цитохромов. Благодаря ограниченному метаболизму и отсутствию метаболической ингибирующей активности взаимодействие левоцетиризина на уровне метаболизма с другими веществами маловероятно, это обуславливает возможность комбинации его с другими препаратами.

Левоцетиризин отличается более низким объемом распределения (0,4 л/кг массы тела) в сравнении с цетиризином (0,5 л/кг массы тела) и другими препаратами II поколения, вследствие чего для него характерны: минимальная зависимость от дозы клеточная и органная токсичность, минимальная индивидуальная вариабельность терапевтического эффекта, отсутствие кумуляции в жизненно важных органах и тканях (сердце, печень), что обеспечивает хорошую переносимость и высокую безопасность препарата.

У больных круглогодичным АР применение левоцетиризина (Аллервэй) может продолжаться до 6 мес. непрерывно в течение всего периода воздействия аллергена при невозможности его элиминации и, соответственно, на этапе подготовки к проведению АСИТ.

Клиническая эффективность левоцетиризина (Аллервэй) у пациентов с круглогодичным (персистирующим)

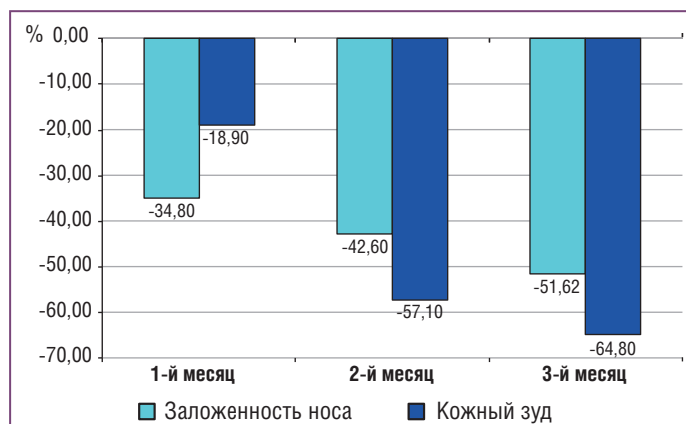


Рис. 3. Динамика купирования заложенности носа и кожного зуда у больных персистирующим АР в сочетании с АтД

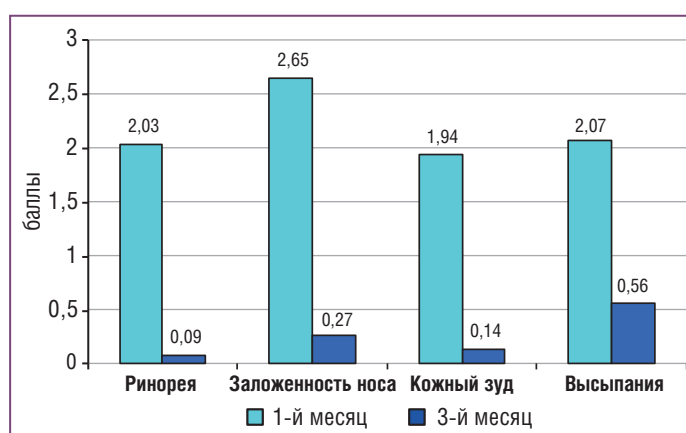


Рис. 4. Степень выраженности симптомов АР и АтД на фоне терапии левоцетиризином

АР средней тяжести в сочетании с АтД проявилась значимым снижением выраженности симптомов заложенности носа к концу 1-го мес. терапии и увеличилась к окончанию 3-го мес. Эффективность проводимой терапии АтД характеризовалась исчезновением кожного зуда у 1/2 пациентов уже через 2 мес. от начала лечения (рис. 3).

Наблюдение за пациентами в период активной поллинозиса растений показало высокую эффективность Аллервэя у больных сезонным АР в комбинации с АтД с полисенсibilизацией к пыльцевым аллергенам (рис. 4).

В целом показано положительное влияние левоцетиризина (Аллервэй) на клинические проявления интермиттирующего и персистирующего АР с уменьшением выраженности и продолжительности обострений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Левоцетиризин (например, препарат Аллервэй) — антигистаминный препарат II поколения с антигистаминным и опосредованным противовоспалительным действием — может использоваться в качестве начальной терапии в период обострения аллергического заболевания или при персистирующем его течении, особенно при сочетанной аллергической патологии. Левоцетиризин предупреждает прогрессирование и облегчает течение аллергических заболеваний, позволяет достичь контроля над симптомами различных форм АР и АтД.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>