

Выбор антигистаминного препарата при аллергическом рините

Профессор Р.С. Фассахов

ФГАОУ ВО КФУ, Казань

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы рассматриваются распространенность и социально-экономическое бремя аллергического ринита (АР). Это заболевание является одним из наиболее распространенных аллергических состояний — заболеваемость подтвержденным АР среди взрослых в Европе составляет в зависимости от региона от 17% до 28,5%. Социально-экономический ущерб от АР зачастую недооценивается, а между тем, по некоторым данным, снижение продуктивности деятельности пациентов сопоставимо с таковым при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. АР может также выступать и в качестве предшественника более серьезного заболевания — атопической бронхиальной астмы (БА). Согласно основным положениям современных международных рекомендаций по диагностике и лечению, подход к лечению АР по аналогии с лечением БА направлен прежде всего на достижение контроля над заболеванием. Оценка контроля АР основывается на выраженности его симптомов, показателях качества жизни, объективных критериях. Детально разбираются преимущества обратных агонистов гистамина, а также препарата эбастин (противовоспалительный эффект, влияние на заложенность носа и безопасность).

Ключевые слова: аллергический ринит, заложенность носа, гистамин, антигистаминный препарат, эффективность, безопасность, эбастин.

Для цитирования: Фассахов Р.С. Выбор антигистаминного препарата при аллергическом рините. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;2(1):23–26.

ABSTRACT

Choice of antihistamines for allergic rhinitis

R.S. Fassakhov

Kazan Federal University

The literature review examines the prevalence and socio-economic burden of allergic rhinitis (AR). This disease is one of the most common allergic conditions: the confirmed rate of AR in adults in Europe varies from 17% to 28.5% depending on the region. Socio-economic damage from AR is often underestimated, and meanwhile, according to some data, the decrease in patient productivity is comparable to that in cardiovascular diseases and diabetes mellitus. AR may also be a precursor to a more serious disease — atopic bronchial asthma. According to the main provisions of the current international guidelines on diagnosis and treatment, the approach to AR treatment, similar to the treatment of BA, is primarily aimed at achieving disease control. Assessment of AR control is based on the severity of AR symptoms, quality of life indicators, and objective criteria. The author thoroughly analyzes the place of reverse histamine agonists, the advantages of ebastin related to anti-inflammatory effect, impact on nasal congestion and safety.

Keywords: allergic rhinitis, nasal congestion, histamine, antihistamines, efficacy, safety, ebastin.

For citation: Fassakhov R.S. Choice of antihistamines for allergic rhinitis. RMJ. Medical Review. 2019;2(1):23–26.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний — заболеваемость подтвержденным АР среди взрослых в Европе составляет в зависимости от региона от 17% до 28,5% [1–3]. Социально-экономический ущерб АР недооценивается: по данным итальянских исследователей, вызванное АР снижение продуктивности сопоставимо с таковым при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете, что обходится стране в 2,4 млрд евро в год [4, 5].

Являясь самостоятельной клинической проблемой, АР может выступать и в качестве предшественника более серьезного заболевания — атопической бронхиальной астмы (БА), а при ее развитии оказывать существенное неблагоприятное влияние на течение заболевания [6, 7]. В связи с этим своевременная диагностика и адекватная терапия АР являются актуальными проблемами.

ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Механизмы развития АР ассоциированы с 1-м типом аллергических реакций. Атопическая предрасположенность через Th2-ассоциированный иммунный ответ приводит к образованию аллерген-специфических антител класса IgE, которые благодаря наличию дополнительного 5-го домена в тяжелой эписилон-цепи обладают способностью фиксироваться через Fcε1-рецепторы на мембране тучных клеток (ТК) и базофильных лейкоцитов периферической крови.

Попадающий при повторном контакте на слизистую носовой полости аллерген взаимодействует с двумя соседними молекулами фиксированного на ТК IgE, стягивая Fcε1-рецепторы, что приводит к активации ТК, результатом которой являются:

- высвобождение находящихся в гранулах ТК преформированных медиаторов, прежде всего гистамина;

- формирование новых медиаторов, включая метаболиты арахидоновой кислоты, лейкотриены и простагландины.

Вызванные этими медиаторами повышение проницаемости расположенных в богато васкуляризированной слизистой и подслизистой носа сосудов, а также стимуляция продукции слизи и раздражение нервных окончаний формируют клинику так называемой ранней фазы АР, проявляющейся ринореей, зудом в носу и приступами чихания.

Высвобождаемые в процессе активации ТК хемотаксические медиаторы (лейкотриен В₄ — ЛТВ₄, фактор хемотаксиса эозинофилов и др.), а также цитокины (интерлейкины IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) аккумулируют в очаге аллергического воспаления эозинофильные лейкоциты и другие клетки, локальная активация которых приводит к формированию поздней стадии АР, основными признаками которой являются отек и инфильтрация слизистой, а также повреждение эпителия, клинически проявляющиеся затруднением носового дыхания, вызванного прежде всего заложенностью, и гиперчувствительностью.

Таблица 1. Критерии контроля АР [8]

Критерии контроля ринита ¹	Контролируемое течение
Симптомы	Отсутствуют симптомы (заложенность, ринорея, зуд, чихание, назальный затек)
Качество жизни	Отсутствуют нарушения сна, нарушения, связанные с работой, учебой, досугом
Объективная оценка	Если доступны: Назальная скорость вдоха Тест «с закрытым ртом» ²

Примечание. ¹ Оцениваются критерии на протяжении последних 4 нед.;
² пациенту предлагают закрыть рот и подышать в течение 30 с только через нос.

Любая повышенная потребность в симптоматических средствах должна рассматриваться как утрата контроля. Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (синусит, БА, синдром слип-алноэ), которые могут повлиять как на течение АР, так и на критерии контроля.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АР

Современный подход к лечению АР по аналогии с лечением БА направлен прежде всего на достижение контроля над заболеванием. Оценка контроля ринита (табл. 1) основана на:

- выраженности симптомов;
- показателях качества жизни;
- объективных критериях.

В последних международных согласительных документах (ARIA, PRACTALL) обоснован ступенчатый подход к достижению контроля АР (табл. 2) [8].

Фармакотерапия АР вне зависимости от степени включает в себя как базисное лечение, так и симптоматические средства. Базисная терапия — это антигистаминные препараты (АГП) и топические назальные глюкокортикостероиды (ГКС), на 4-й степени может быть рассмотрено использование анти-IgE-антител.

Антигистаминные препараты в терапии АР

Гистамин является ведущим медиатором реакций гиперчувствительности 1-го (немедленного, анафилактического) типа, поэтому вполне объяснимо, что именно АГП со времени их появления в 1940-х гг. активно использовались как основное средство при АР. Первые АГП наряду с достаточно высокой терапевтической эффективностью обладали рядом существенных побочных эффектов, однако с появлением в конце 1960-х гг. препаратов 2-го поколения безопасность АГП существенно повысилась. В настоящее время в арсенале врачей около десятка высокоэффективных и безопасных АГП: лоратадин и дезлоратадин, фексофенадин, цетиризин и левоцетиризин, рупатадин, азеластин, биластин, эбастин.

Одним из наиболее изученных АГП является **эбастин** (Ebasine, **Эспа-Бастин**[®]) — селективный длительно действующий обратный агонист H₁-рецепторов 2-го поколения. Появившийся на фармакологическом рынке в 1990 г., зарегистрированный в настоящее время более чем в 80 странах, препарат имеет очень большую историю разнообразных, включая прямые сравнительные, рандомизированных клинических исследований (более 100), с общей продолжительностью лечения около 2 млн дней [9]. Несмотря

Таблица 2. Ступенчатый подход к терапии АР

Контроль окружающей среды				Иммунотерапия
Контролирующая фармакотерапия				
1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень (проводится только специалистами)	
Один из: – Пероральные АГП – Назальные АГП – Назальные кромоны / недокромил – Антагонисты рецепторов лейкотриенов	Один из: – Назальные ГКС (предпочтительно) – Пероральные АГП – Назальные АГП – Антагонисты рецепторов лейкотриенов	Комбинация назальных ГКС с одним из: – Назальные АГП – Пероральные АГП – Антагонисты рецепторов лейкотриенов	Рассмотреть применение омализумаба у больных с тяжелым АР и сопутствующей БА (не одобрен при АР без БА). Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии	
Симптоматическая терапия				
– Деконгестанты (пероральные/назальные) – Антихолинергики (назальные)			ГКС <i>per os</i>	
Перепроверьте диагноз и/или приверженность и оцените наличие сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий перед переходом на следующую степень терапии				

Примечание. АР – аллергический ринит; БА – бронхиальная астма; АГП – антигистаминные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды.

на наличие большого количества конкурентов, эбастин до настоящего времени относится к числу наиболее часто выписываемых ЛС для лечения АР: он занимает 2-е место среди антигистаминных препаратов, применяемых в терапии АР в Норвегии [10], а по данным, опубликованным в 2015 г., — 3-е место среди всех препаратов, назначаемых врачами общей практики больным с АР в Италии [5].

Фармакокинетика. Эбастин после перорального приема подвергается быстрому метаболизму системой цитохрома P450 (CYP) в активный метаболит каребастин. После однократного перорального приема 10–15 мг эбастина пик концентрации (C_{max}) каребастина достигается через 4 ч. Объем распределения находится в пределах 90–143 л/кг, 98% связывается с белками плазмы. Период полувыведения составил у добровольцев от 9 до 13 ч [11, 12].

Антигистаминная активность. Эбастин в дозе 10 мг значительно снижал выраженность кожной реакции на гистамин по сравнению с таковой при приеме плацебо у здоровых взрослых добровольцев и взрослых пациентов с АР. Угнетение реакции на гистамин было дозозависимым, максимально выраженным между 2 и 12 ч [13], сохраняясь у детей на протяжении 28 ч [14]. Полностью ингибирующее действие эбастина на реакцию кожи на гистамин исчезало через 5 дней после прекращения лечения [15]. При сравнении с другими АГП угнетающее действие эбастина в дозе 10 мг у пациентов с АР на гистаминовую пробу было сопоставимо с таковым цетиризина 10 мг, лоратадина 10 мг, фексофенадина 120 мг [16], тогда как активность эбастина в дозе 20 мг превосходила активность лоратадина 10 мг или фексофенадина 120 мг через 24 ч после однократного применения, а также через 24 ч после приема последней дозы на 5–7-й день лечения [17].

Противоаллергические эффекты эбастина. Прием эбастина в дозах 10 и 20 мг достоверно угнетал реакции при кожных пробах с пыльцевыми аллергенами, а также аллергенами клеща домашней пыли, домашних животных, продолжительность влияния на отек и гиперемию составила 4 дня после приема. Для дозы 10 мг угнетающее действие на кожные пробы было сопоставимо с таковым при приеме лоратадина 10 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 120 мг [16, 18].

В назальном провокационном тесте (НПТ) прием 10 мг эбастина приводил по сравнению с приемом плацебо к значительному снижению заложенности носа и чихания, а также эозинофилии назального секрета через 4 ч после провокации пылью трав, а среднее количество пылевых зерен, необходимых для развития положительной реакции в НПТ, достоверно повышалось (с 2316 исходно до 43 583 против 5150 зерен с плацебо, $p < 0,035$) на фоне приема 10 или 20 мг эбастина [18].

Противовоспалительная активность эбастина. Роль гистамина при аллергических реакциях немедленного типа, в т. ч. при АР, не ограничивается его участием в ранней фазе. Гистамин может принимать участие и в реакциях поздней фазы через:

- повышенную секрецию провоспалительных цитокинов и молекулы адгезии;
- усиление аллерген-индуцированного хемотаксиса эозинофилов и ТК;
- супрессию активации и дегрануляции нейтрофилов [19].

В исследованиях на модели БА у мышей было показано, что гистамин является важным хемоаттрактантом также

для Th2-клеток, причем этот эффект опосредован через H1-рецептор [20].

Эти данные позволяют утверждать, что гистамин оказывает гораздо более сложное провоспалительное действие. Исходя из этого, можно предположить, что H1-антагонисты могут обладать противовоспалительным эффектом. Исследования *in vitro* [21] показали, что эбастин и каребастин ингибировали продукцию цитокинов Th2-ответа интерлейкинов IL-4 и IL-5, а также пролиферативный ответ лимфоцитов. По данным этих исследований, проведенных с инкубацией клеток с эбестином *in vitro*, продукция цитокинов Th1-типа IL-2 и γ -интерферона не изменялась. Однако в исследованиях у больных АР, получавших 20 мг эбастина в течение 3 нед., было показано выраженное увеличение продукции γ -интерферона клетками периферической крови после стимуляции специфическими аллергенами (клеща домашней пыли и деревьев), коррелирующее с результатами общей оценки симптомов и визуальной аналоговой шкалы ($p=0,0038$ и $p=0,004$ соответственно) [22].

Эффективность эбастина при АР. Многоцентровые рандомизированные исследования показали высокую эффективность эбастина как при сезонном, так и при круглогодичном АР.

В исследовании с участием 290 больных с круглогодичным АР эбастин, применяемый у 290 больных в течение 12 нед. в дозах 10 и 20 мг, достоверно снижал выраженность симптомов АР по сравнению с таковой при приеме плацебо [23].

C. Picado Vallés et al. [24] показали, что наряду с улучшением назальных симптомов у больных с круглогодичным АР эбастин эффективно снижал выраженность проявлений конъюнктивита. Эбастин в дозах 10 и 20 мг значительно эффективнее лоратадина уменьшал назальные симптомы, включая заложенность носа [25].

У больных с сезонным АР препарат в дозах 10 и 20 мг по эффективности был сопоставим с цетиризином в дозе 10 мг, но максимальный клинический эффект достигался быстрее при использовании 20 мг эбастина [26].

В прямом сравнительном исследовании у больных сезонным АР эбастин в дозе 20 мг/сут оказался значительно эффективнее лоратадина 10 мг/сут [27]. Возможность двукратного увеличения дозы является одним из преимуществ эбастина по сравнению с другими АГП 2-го поколения. Это подтверждают и результаты метаанализа 4 исследований, включавших 2089 больных, 749 из которых получали эбастин 20 мг, 739 — лоратадин 10 мг, 601 — плацебо [28]. Результаты метаанализа показали, что эбастин в дозе 20 мг превосходил лоратадин по терапевтической эффективности в отношении симптомов АР.

Эбастин в лечении АР у детей. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей с сезонным АР в возрасте 6–12 лет исследовали фармакокинетику и фармакодинамику эбастина после приема 5 и 10 мг препарата в виде сиропа [29]. Пиковая концентрация препарата достигалась через 3 ч после приема, период полувыведения составил от 10 до 14 ч. Препарат достоверно угнетал вызванную гистамином кожную реакцию в обеих использованных концентрациях, эффект сохранялся до 28 ч после приема.

Французские исследователи оценили эффективность эбастина у 30 детей с круглогодичным АР [30]. Прием препарата в течение 30 дней привел к достоверному угнетению симптомов АР, кожных проб на гистамин и специ-

фический аллерген, а также назального и конъюнктивального провокационного теста с аллергеном и карбахолом у 24 больных.

Постмаркетинговое исследование у 122 детей, больных АР, показало, что эбастин в дозе 5 мг/сут снижал выраженность общих симптомов АР на 72%, чихания — на 72%, ринореи — на 72,5%, заложенности — на 69% [31].

Влияние эбастина на заложенность носа. Среди клинических симптомов АР хуже всего на терапию АГП реагирует заложенность носа, которую ассоциируют с поздней (отсроченной) фазой реакций гиперчувствительности немедленного типа [1]. Исходя из доказанного противовоспалительного эффекта эбастина можно было предположить, что препарат может влиять и на этот симптом АР. Апостериорный анализ 3 исследований эбастина у больных сезонным АР показал, что наряду с уменьшением ринореи, зуда и чихания препарат в дозе 20 мг уменьшал заложенность, превосходя эффект 10 мг, тогда как эффект лоратадина в дозе 10 мг практически не отличался от эффекта плацебо [32].

Отдельное пилотное исследование с участием 20 больных с персистирующим АР показало, что прием 20 мг эбастина в течение 3 нед. достоверно уменьшал жалобы на заложенность, увеличивал пиковую скорость вдоха через нос на 58,9%, в 2 раза снижал показатель теста на обратимость с нафазолином [33].

Эбастин при БА. В ранних исследованиях было показано, что у больных БА эбастин эффективно подавлял гистамин-индуцированный бронхоспазм и в меньшей степени снижал ответ на провокацию метахолином [34]. Позднее Horiguchi et al. [35] провели исследование, в котором 20 больных БА (11 — с атопической формой, 9 — с неатопической) получали эбастин в дозе 10 мг/сут в течение 4 нед. В результате проведенной терапии у больных атопической БА снизился уровень эозинофильного катионного белка, количество эозинофилов в периферической крови, увеличились утренние показатели пиковой скорости выдоха. Селективный эффект эбастина у больных с атопическим фенотипом заболевания объясняется, вероятно, полученными позднее данными об угнетающем действии эбастина на продукцию Th2-цитокинов [21, 22].

Безопасность эбастина. Частота нежелательных явлений (НЯ) во время лечения эбестином в дозах 5, 10 и 20 мг не превосходила частоту в группе плацебо или других АГП 2-го поколения. Наиболее часто встречающимися НЯ являлись головная боль, сонливость и сухость во рту. Анализ объединенных данных 5 многоцентровых плацебо-контролируемых исследований не выявил каких-либо статистически значимых различий в максимальном наблюдаемом интервале QT между пациентами, принимавшими эбастин (0,405 с для 10 мг, 0,411 с для 20 мг) и получавшими плацебо (0,411 с) [36]. Из 1076 взрослых с сезонным АР, у которых проводили ЭКГ, ни в одном случае интервал QT не превышал 0,5 с и не отклонялся от базовых значений более чем на 15%. 24-часовой холтеровский мониторинг в подгруппе из 226 пациентов также не выявил каких-либо серьезных отклонений. Не выявлено значимых изменений интервала QT и при приеме добровольцами 60 мг эбастина в день в течение недели и 100 мг однократно [37].

Важную информацию о безопасности препаратов дает анализ случаев передозировки. Так, случайный прием ребенком в возрасте 3 года 8 мес. 60 мг эбастина не привел к каким-либо серьезным последствиям, включая изменения сердечной деятельности [38].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная А., 16 лет, страдает АР с 6-летнего возраста. На начальной стадии заболевания выявлена аллергия на кошку, позднее присоединилась гиперчувствительность к домашней пыли. Получаемая терапия: в течение последних лет соблюдается полноценный элиминационный режим: отказалась от поездок к бабушке, у которой есть кошка; дома удалены пылесборники, использует противаллергенные чехлы на постельное белье и воздухоочиститель с фильтрами HEPA. Фармакотерапия: на фоне элиминационных мероприятий симптомы полностью контролируются приемом Эспа-Бастина 10 мг/сут. Выбор данного препарата хорош тем, что имеется возможность увеличить его дозировку перед возможным обострением, которое ранее наступало при приезде бабушки, а теперь успешно купируется удвоением дозы Эспа-Бастина (20 мг) за 3–4 дня до и на протяжении бабушкиного визита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эбастин (Эспа-Бастин®) является высокоэффективным обратным H1-агонистом гистамина 2-го поколения, к преимуществам которого наряду с высокой антигистаминной активностью относятся доказанное противовоспалительное действие, влияние на заложенность носа, а также возможность при недостаточном эффекте 10 мг препарата безопасно увеличивать терапевтическую дозу до 20 мг.

Литература

- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(suppl 86):8–160.
- Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733–743.
- Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:186–207.
- Lamb C.E., Ratner P.H., Johnson C.E. et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1203–1210.
- Canonica G.W., Triggiani M., Senna G. 360 degree perspective on allergic rhinitis management in Italy: a survey of GPs, pharmacists and patients. *Clin Mol Allergy*. 2015; 13:25.
- Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C. et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:301–304.
- Guerra S., Sherrill D.L., Baldacci S. et al. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. *Allergy*. 2005;60:343–349.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70:474–494.
- Лусс Т.В. Факторы, влияющие на клиническую эффективность антигистаминных препаратов. *Трудный пациент*. 2014;4:43–49. [Luss T.V. Factors affecting the clinical efficacy of antihistamines. *Difficult patient*. 2014;4:43–49 (in Russ.).]
- Thorn F., Celius H., Odegård T. et al. Assessment of efficacy and impact on work productivity and attendance after a mandatory switch to generic second-generation antihistamines: results of a patient survey in Norway. *Clin Mol Allergy*. 2011;9:5.
- Hurs M., Spencer C.M. Ebastine: an update of its use in allergic disorders. *Drugs*. 2000;59:981–1006.
- Simons F., Simons K.J. Clinical pharmacology of new antihistamine H1 receptor antagonists. *Clin. Pharmacokinet*. 1999;36:329–952.
- Nelson H.S., Bucher B., Buchmeier A. et al. Suppression of the skin reaction to histamine by ebastine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74:442–447.
- Simons F.E.R., Watson W.T.A., Simons K.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ebastine in children. *J Pediatr*. 1993;122:641–646.
- Frossard N., Vital-Durand D., Mounedji N., Valleteau A. Duration of the antihistaminic effect after discontinuation of ebastine. *Allergy*. 2001;56:553–557.
- Van Steekelenburg J., Clement P.A.R., Beel M.H.L. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests. *Allergy*. 2002;57:346–350.

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