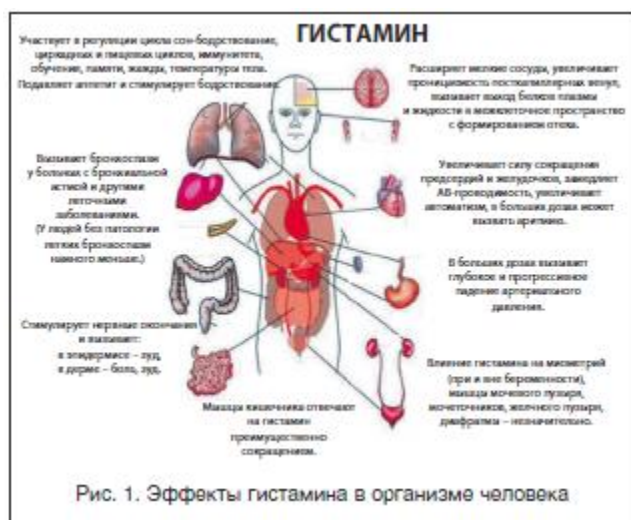


Современный взгляд на практические подходы в лечении аллергии. В фокусе современное европейское средство Амертил.

Антигистаминные препараты (АГП) являются препаратами первой линии терапии при большинстве аллергических заболеваний. Они относятся чаще к безрецептурным средствам, успешно применяются в клинической практике уже более 70 лет и только в Украине миллионы пациентов прибегают к их помощи ежегодно. Часто выбор этих препаратов осуществляется эмпирически или даже отдается на откуп пациентам, однако есть множество нюансов, определяющих, насколько эффективен будет тот или иной препарат для конкретного пациента. Иными словами, АГП целесообразно индивидуально подбирать при состояниях, обусловленных высвобождением активных медиаторов воспаления специфического и неспецифического характера, основным из которых является гистамин.

Гистамин обладает широким спектром биологической активности, реализуемой путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Основным депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови - базофилы. Он также присутствует в тромбоцитах, слизистой оболочке желудка, эндотелиальных клетках и нейронах головного мозга (рис. 1). Гистамин обладает выраженным гипотензивным действием и представляет собой важный биохимический медиатор при всех клинических симптомах воспаления различного генеза.



Помимо физиологических функций, гистамин участвует в развитии воспалительного процесса любой природы. Гистамин вызывает зуд, чихание и стимулирует секрецию слизистой носа (ринорея), сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, гиперемия тканей, дилатацию мелких кровеносных сосудов, повышение сосудистой проницаемости для воды, белков, нейтрофилов, образование воспалительного отека (заложенность носа).

Не только при аллергических заболеваниях, но и при любых патологических процессах с выраженным воспалительным компонентом всегда повышен уровень гистамина в организме. Это показано при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхательного и урогенитального трактов, острых респираторных вирусных инфекциях, гриппе. При этом суточное количество гистамина в моче при гриппе примерно такое же, как и при обострении аллергических заболеваний. Следовательно, патогенетически обоснованным и клинически полезным шагом является снижение активности гистаминовой системы в условиях ее повышенной активности. Принципиально подавить гистаминергическую активность организма можно либо через уменьшение количества свободного гистамина (торможение синтеза, активация метаболизма, торможение высвобождения из депо), либо через блокаду сигналов гистаминовых рецепторов. В клинической практике нашли применение препараты, стабилизирующие мембраны тучных клеток, тем самым предотвращающие выделение гистамина. Однако наступления желаемого действия при их использовании приходится долго ждать, и терапевтическая эффективность данной группы лекарств весьма умеренная, поэтому они применяются исключительно с профилактической целью. Быстрый и выраженный эффект достигается при использовании антигистаминных препаратов.

Классификация антигистаминных препаратов

Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологов и клинических иммунологов, все антигистаминные препараты подразделяются на 2 поколения в зависимости от их влияния на ЦНС (Т.Г. Федоскова, 2014).

Антигистаминные препараты I поколения

H1-антагонисты первого поколения проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут как стимулировать, так и подавлять работу ЦНС (рис. 2). Как правило, у большинства пациентов происходит второе. Седативное действие при приеме АГП I поколения субъективно отмечают 40–80% больных. Отсутствие седативного действия у отдельных пациентов не исключает объективного отрицательного влияния этих средств на когнитивные функции, на которые пациенты могут не обратить внимания (способность к управлению автомобилем, обучению и др.). Нарушение функции ЦНС наблюдается даже при использовании минимальных доз этих средств. Влияние АГП I поколения на ЦНС такое же, как при использовании алкоголя и седативных препаратов. Стимуляция отмечается у некоторых пациентов, получавших обычные дозы АГП, и проявляется беспокойством, нервозностью и бессонницей. Обычно центральное возбуждение характерно для передозировки АГП I поколения, оно может приводить к судорогам, особенно у детей.



Рис. 2. Классификация антигистаминных препаратов

При приеме АГП I поколения, помимо седативного эффекта и влияния на когнитивные функции, наблюдаются:

- кратковременный эффект (вынужденный прием 3–4 раза в сутки);
- быстрое развитие тахифилаксии (необходимо менять препарат через каждые 7–10 дней);
- низкая избирательность действия: помимо гистаминовых H1-рецепторов, они блокируют

рецепторы ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионные каналы, вызывая множество побочных эффектов: тахикардию, сухость слизистых оболочек, повышение вязкости мокроты. Они могут способствовать повышению внутриглазного давления, нарушать мочеиспускание, вызывать боли в желудке, запоры, тошноту, рвоту, увеличивать массу тела [4, 5]. Именно поэтому указанные препараты имеют ряд серьезных ограничений к применению среди пациентов с глаукомой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией и т. д.

При остром отравлении АГП I поколения их центральные эффекты представляют наибольшую опасность: больной испытывает возбуждение, галлюцинации, атаксию, нарушение координации, судороги и др. Фиксированные, расширенные зрачки на покрасневшем лице, вместе с синусовой тахикардией, задержкой мочи, сухостью во рту и лихорадкой весьма похожи на признаки отравления атропином.

У детей при передозировке АГП I поколения могут возникать возбуждение и судороги, поэтому специалисты во многих странах призывают отказаться в лечении детей от этой группы препаратов или применять их под строгим контролем. К тому же седативный эффект может ухудшить обучение и успеваемость детей в школе.

Миф о трех поколениях антигистаминных препаратов.

Многие заблуждаются, думая, что существует три поколения антигистаминных средств. Некоторые фармацевтические компании представляют новые препараты, появившиеся на фармацевтическом рынке, как АГП третьего - новейшего - поколения. К третьему поколению пытались отнести метаболиты и стереоизомеры современных АГП. В настоящее время считается, что эти ЛС - АГП второго поколения, поскольку между ними и предыдущими препаратами второго поколения существенной разницы нет. Согласно Консенсусу по антигистаминным препаратам название «третье поколение» решено зарезервировать для обозначения синтезируемых в будущем АГП, которые по ряду основных характеристик скорее всего будут отличаться от известных соединений [8].

Различий между АГП первого и второго поколения много. Это прежде всего наличие или отсутствие седативного эффекта. Седативное действие при приеме АГП первого поколения субъективно отмечают 40-80% больных. Его отсутствие у отдельных пациентов не исключает объективного отрицательного действия этих средств на когнитивные функции, на которые пациенты могут не жаловаться (способность к управлению автомобилем, обучению и др.). Нарушение функции ЦНС наблюдается даже при использовании минимальных доз этих средств. Влияние АГП первого поколения на ЦНС такое же, как при использовании алкоголя и седативных препаратов (бензодиазепины и др.) [5].

Препараты второго поколения практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому не снижают умственную и физическую активность пациентов. Кроме того, АГП первого и второго поколений отличаются наличием или отсутствием побочных эффектов, связанных со стимуляцией рецепторов другого типа, длительностью действия, развитием привыкания [5].

Первые АГП - фенбензамин (Антерган), пириламид малеат (Нео-Антерган) начали применять еще в 1942 г. [4]. Впоследствии появились новые АГП для использования в клинической практике. До 1970-х гг. были синтезированы десятки соединений, относящихся к препаратам данной группы.

С одной стороны, накоплен большой клинический опыт применения АГП первого поколения, с другой - эти препараты не проходили экспертизы в клинических исследованиях, соответствующих современным требованиям доказательной медицины (Т.Г. Федоскова, 2014).

Сравнительная характеристика АГП первого и второго поколений представлена в табл. 1 [5].

Таблица 1.

Сравнительная характеристика АГП первого и второго поколений

Свойства	Первое поколение	Второе поколение
Седативный эффект и влияние на когнитивные функции	Есть (в минимальных дозах)	Нет (в терапевтических дозах)
Селективность в отношении H ₁ -рецепторов	Нет	Да
Фармакокинетические исследования	Мало	Много
Фармакодинамические исследования	Мало	Много
Научные исследования различных доз	Нет	Да

Исследования новорожденных, пожилых пациентов	у детей,	Нет	Да
Использование беременных	у	FDA категория В (дифенгидрамин, хлорфенирамин), категория С (гидроксизин, кетотифен)	FDA категория В (лоратадин, цетиризин, левоцетиризин), категория С (дезлоратадин, азеластин, фексофенадин, олопатадин)

Примечание. FDA (US Food and Drug Administration) - Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США). Категория В - не выявлено тератогенного действия препарата. Категория С - исследования не проводились.

С 1977 г. фармацевтический рынок пополняется новыми H_1 -АГП, имеющими явные преимущества перед ЛС первого поколения и отвечающими современным требованиям к АГП, изложенным в согласительных документах EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology -Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии).

Миф о пользе седативного эффекта АГП первого поколения.

Даже в отношении ряда побочных эффектов АГП первого поколения существуют заблуждения. С седативным эффектом H_1 -АГП первого поколения связан миф о том, что их применение предпочтительно при лечении пациентов с сопутствующей бессонницей, а если этот эффект нежелателен, его можно нивелировать, применяя препарат на ночь. При этом следует помнить, что АГП первого поколения угнетают фазу быстрого сна, благодаря чему нарушается физиологический процесс сна, не происходит полноценной обработки информации во сне. При их использовании возможно нарушение дыхания, сердечного ритма, что повышает риск развития апноэ во сне. Кроме того, в ряде случаев применение высоких доз, указанных ЛС способствует развитию парадоксального возбуждения, что также негативно влияет на качество сна. Необходимо учитывать различие в длительности сохранения противоаллергического эффекта (1,5-6 часов) и седативного эффекта (24 часа), а также тот факт, что длительная седация сопровождается нарушением когнитивных функций [6].

Наличие выраженных седативных свойств развенчивает миф о целесообразности использования H_1 -АГП первого поколения у пациентов пожилого возраста, которые применяют указанные ЛС, руководствуясь сложившимися стереотипами привычного самолечения, а также рекомендациями врачей, недостаточно информированных о фармакологических свойствах препаратов и противопоказаниях к их назначению. Из-за отсутствия избирательности воздействия на альфа-адренорецепторы, мускариновые, серотониновые, брадикининовые и другие рецепторы противопоказанием к назначению указанных ЛС является наличие достаточно распространенных среди пожилого контингента пациентов заболеваний - глаукомы, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и др. [2, 6].

Миф об отсутствии в клинической практике места для АГП первого поколения

Несмотря на то что H_1 -АГП первого поколения (большинство из них разработано в середине прошлого века) способны вызывать известные побочные эффекты, они и сегодня широко применяются в клинической практике. Поэтому миф о том, что с появлением АГП нового поколения не осталось места для АГП предыдущего поколения, неправилен. У H_1 -АГП первого поколения имеется одно неоспоримое преимущество - наличие инъекционных форм, незаменимых при оказании экстренной помощи, премедикации перед проведением некоторых видов диагностического обследования, хирургических вмешательствах и т.д. Кроме того, некоторые препараты обладают противорвотным действием, снижают состояние повышенной тревожности, эффективны при укусах насекомых. Дополнительный антихолинергический эффект ряда препаратов указанной группы проявляется в значительном снижении зуда и кожных высыпаний при зудящих дерматозах [9], острых аллергических и токсических реакциях на пищевые продукты, лекарственные препараты, укусы насекомых [6, 7].

Однако назначать указанные ЛС необходимо со строгим учетом показаний, противопоказаний, тяжести клинических симптомов, возраста, терапевтических дозировок, побочных эффектов. Наличие выраженных побочных эффектов и несовершенство H₁-АГП первого поколения способствовало разработке новых антигистаминных ЛС второго поколения. Основными направлениями совершенствования препаратов стало повышение избирательности и специфичности, устранение седативности и толерантности к препарату (тахифилаксия).

Современные H₁-АГП второго поколения обладают способностью к селективному воздействию на H₁-рецепторы, не блокируют их, а, будучи антагонистами, переводят в «неактивное» состояние, не нарушая их физиологических свойств [10], оказывают выраженное антиаллергическое действие, быстрый клинический эффект, действуют продолжительно (24 часа), не вызывают тахифилаксии. Указанные ЛС практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому не вызывают седативного эффекта, нарушения когнитивных функций.

Современные H₁-АГП второго поколения обладают значимым противоаллергическим эффектом - стабилизируют мембрану тучных клеток, подавляют индуцированное эозинофилами выделение интерлейкина-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF) и растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, sICAM-1) из эпителиальных клеток, что способствует большей эффективности по сравнению с H₁-АГП первого поколения при проведении базисной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления [2, 6].

Кроме того, важной характеристикой H₁-АГП второго поколения является их способность оказывать дополнительный противовоспалительный эффект за счет ингибирования хемотаксиса эозинофилов и нейтрофильных гранулоцитов, уменьшения экспрессии на эндотелиальных клетках молекул адгезии (ICAM-1), ингибирования IgE-зависимой активации тромбоцитов и выделения цитотоксических медиаторов [1, 4]. Многие врачи не уделяют этому должного внимания, однако перечисленные свойства обуславливают возможность применения таких ЛС при воспалении не только аллергической природы, но и инфекционного генеза.

Миф об одинаковой безопасности всех АГП второго поколения

Среди врачей существует миф о том, что все H₁-АГП второго поколения сходны по своей безопасности. Однако в этой группе ЛС существуют отличия, связанные с особенностью их метаболизма. Они могут зависеть от вариабельности экспрессии фермента CYP3A4 системы цитохрома P 450 печени. Такая вариабельность может быть обусловлена генетическими факторами, заболеваниями органов гепатобилиарной системы, одновременным приемом ряда ЛС (антибиотики макролидного ряда, некоторые антимикотические, противовирусные препараты, антидепрессанты и др.), продуктов (грейпфрут) или алкоголя, оказывающих ингибирующее воздействие на оксигеназную активность CYP3A4 системы цитохрома P450 [2, 6].

Среди H₁-АГП второго поколения выделяют:

- «метаболизируемые» препараты, оказывающие терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени с участием изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений (лоратадин, эбастин, рупатадин);
- активные метаболиты - препараты, поступающие в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин) (рис. 1).

Антигистаминные препараты II поколения.

Особенности фармакокинетики Метаболизм АГП II поколения

Все АГП II поколения разделяют на 2 большие группы, в зависимости от необходимости метаболической активации в печени (рис. 3).



Необходимость метаболической активации в печени сопряжена с рядом проблем, главными из которых являются опасность лекарственного взаимодействия и позднее наступление максимального терапевтического эффекта препарата. Одновременное применение двух и более препаратов, которые метаболизируются в печени, может привести к изменению концентрации каждого из лекарств. В случае параллельного применения индуктора ферментов лекарственного метаболизма (барбитураты, этанол, трава зверобоя и пр.) скорость метаболизма антигистамина увеличивается, концентрация снижается и эффект не достигается или слабо выражен. При одновременном использовании ингибиторов ферментов печени (противогрибковые азолы, грейпфрутовый сок и др.) скорость метаболизма АГП замедляется, что вызывает повышение концентрации «пролекарства» в крови и увеличение частоты и выраженности побочных эффектов.

Самым удачным вариантом АГП являются препараты, не метаболизируемые в печени, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Примером такого АГП II поколения является препарат цетиризин.

Скорость наступления эффекта АГП II поколения

Одним из важнейших аспектов действия препарата является скорость наступления эффекта.

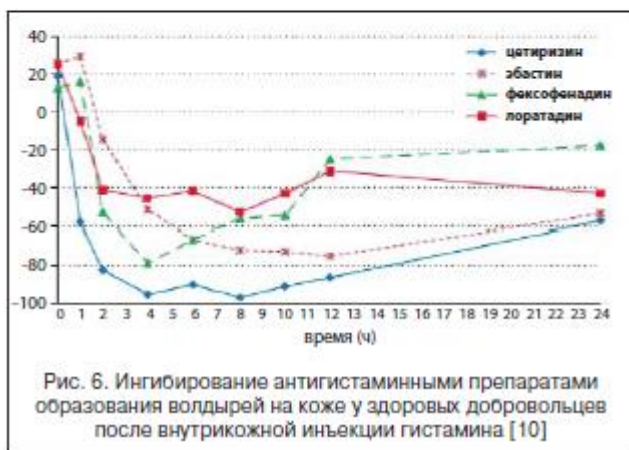
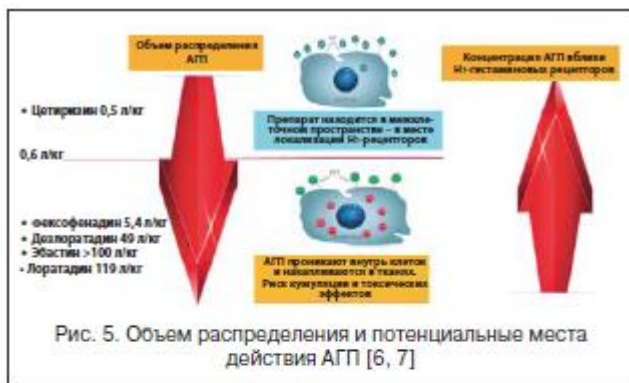
Среди АГП II поколения самый короткий период достижения C_{max} отмечен у цетиризина и левоцетиризина. Следует отметить, что антигистаминное действие начинает развиваться значительно раньше и является минимальным у препаратов, не требующих предварительной активации в печени, например у цетиризина – уже через 20 мин (табл. 2).

Таблица 2. Отдельные фармакокинетические свойства АГП II поколения		
Препарат	Начало эффекта после приема препарата, мин	Время достижения максимальной концентрации – $T_{C_{max}}$, ч
Цетиризин	20	1
Левоцетиризин	12	0,9
Лоратадин	30	Активный метаболит – 2,5
Дезлоратадин	30	2–6
Фексофенадин	60	2,6
Эбастин	60	Активный метаболит – 2,6–4,0

Особенности фармакодинамики

Фармакологические эффекты АГП опосредованы гистаминовыми рецепторами, селективность в отношении разных подтипов, сила и длительность связывания с которыми варьируют у разных препаратов. Отличительной характеристикой АГП II поколения цетиризина является его высокий аффинитет – способность надолго связывать гистаминовые H_1 -рецепторы: их занятость через 4 ч после приема препарата составляет 90%, через 24 ч – 57%, что превышает аналогичные показатели других АГП. Важнейшим свойством антигистаминных препаратов является их способность снижать экспрессию гистаминовых H_1 -рецепторов, тем самым уменьшать чувствительность тканей к гистамину [8, 9].

По силе антигистаминного действия АГП II поколения можно расположить в следующем порядке: цетиризин >> эбастин > фексофенадин >> лоратадин (рис. 6) [10].



Противоаллергический эффект отдельных АГП (цетиризин) включает так называемое дополнительное, вне-H1-рецепторное действие, в совокупности с которым реализуется противовоспалительное действие препарата.

Побочные эффекты АГП

Побочные эффекты АГП включают холинолитические эффекты (сухость во рту, синусовая тахикардия, запор, задержка мочи, нарушение зрения), адренолитическое (гипотензия, рефлекторная тахикардия, тревожность), антисеротониновое (повышение аппетита), центральное антигистаминное действие (седация, повышение аппетита), блокада калиевых каналов в сердце (желудочковая аритмия, удлинение QT) [11]. Избирательность действия препаратов на целевые рецепторы и способность проникать или не проникать через ГЭБ определяют их эффективность и безопасность [12].

Среди АГП II поколения наименьшим сродством к М-холинорецепторам, а значит, практически полным отсутствием холинолитического действия, обладают препараты цетиризин и левоцетиризин. Некоторые АГП могут вызывать развитие аритмий. «Потенциально кардиотоксичными» являются терфенадин и астемизол. Из-за способности вызывать потенциально фатальную аритмию – трепетание-мерцание (нарушение метаболизма при болезни печени или на фоне ингибиторов CYP3A4) терфенадин и астемизол запрещены к применению с 1998 и 1999 гг. соответственно. Среди существующих в настоящее время АГП эбастин и рупатадин обладают кардиотоксичностью, и их не рекомендуется применять лицам с удлинённым интервалом QT, а также с гипокалиемией. Кардиотоксичность повышается при одновременном их приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, – макролидами, противогрибковыми средствами, блокаторами кальциевых каналов, антидепрессантами, фторхинолонами.

Цетиризин

Особое место среди препаратов II поколения занимает цетиризин. Наряду со всеми преимуществами неседативных антигистаминов, цетиризин демонстрирует свойства, выделяющие его из ряда препаратов нового поколения и обеспечивающие его высокую клиническую эффективность и

безопасность [5, 14]. В частности, он обладает дополнительной противоаллергической активностью, быстрой скоростью наступления эффекта, у него отсутствует опасность взаимодействия с другими лекарственными веществами и продуктами питания, что открывает возможность безопасного назначения препарата пациентам при наличии сопутствующих заболеваний.

Эффект действия цетиризина складывается из влияния на обе фазы аллергического воспаления. Противоаллергический эффект включает так называемое вне-H1-рецепторное действие: торможение высвобождения лейкотриенов, простагландинов в слизистой оболочке носа, коже, бронхах, стабилизацию мембран тучных клеток, торможение миграции эозинофилов и агрегацию тромбоцитов, подавление экспрессии ICAM-1 клетками эпителия [7, 15].

Многие авторы, как зарубежные, так и отечественные, считают цетиризин эталоном современного АГП. Он является одним из наиболее изученных АГП, доказавшим свою эффективность и безопасность во множестве клинических исследований. Для пациентов, которые плохо отвечают на другие АГП, рекомендуется именно цетиризин [16]. Цетиризин полностью соответствует требованиям, предъявляемым к современным АГП [17].

Для цетиризина характерны время полувыведения 7–11 ч, длительность эффекта – 24 ч, после курсового лечения эффект сохраняется до 3-х суток, при длительном применении – до 110 нед., не наблюдается привыкания. Длительность эффекта цетиризина (24 ч) объясняется тем, что эффект АГП определяется не только концентрацией в плазме, но и степенью связывания с белками плазмы крови и с рецепторами.

Цетиризин практически не метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками, поэтому может применяться даже у пациентов с нарушениями функции печени. А вот для больных с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы препарата.

Амертил – эффективный качественный дженерик цетиризина произведённый компанией Biofarm, Польша. Стабильность лечебного эффекта и терапевтическая активность Амертила определяются особенностями европейской технологии, европейскими стандартами качества активных субстанций и спектра вспомогательных веществ. Именно безопасность в применении и эквивалентным оригинальному препарату, проверенная за последние 10 лет на миллионах пациентов во всем мире делают Амертил одним из лидеров в лечении аллергии. Сегодня каждая третья упаковка препарата от аллергии в Польше – это Амертил! Амертил выпускается международной фармацевтической компанией, производственные площадки которой сертифицированы по стандартам GMP в Европейском союзе. Он биоэквивалентен оригинальному препарату [20].

Длительная история использования Амертила в условиях европейской клинической практики доказала его высокую терапевтическую эффективность и безопасность. Амертил – препарат, обеспечивающий практическую потребность клинической медицины в эффективном и безопасном противогистаминном лекарственном средстве, доступном широкому кругу пациентов.

Список литературы в редакции.

Т.Г. Федоскова Антигистаминные препараты: мифы и реальность, «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»; № 5; 2014; стр. 50-56.