

М.В. Хайтович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ



М.В. Хайтович

Алергічний риніт: застосування антигістамінних лікарських засобів

Алергічний риніт (АР) – це хронічне алергічне запалення слизової оболонки носа, яке проявляється чханням, закладеністю носа (назальною блокадою), свербіжем у порожнині носа, ринореєю або комбінацією зазначених симптомів [10], також може супроводжуватися втратою нюху. Загострення АР спричиняється причинно-значущими алергенами за IgE-залежним механізмом. Симптоми проявляються не менше ніж на 1 год на добу протягом більшої частини року або сезону.

На АР страждає близько 20% населення [17]. Щорічно 9% дітей та 7,5% дорослих пацієнтів відзначають прояви АР [4].

Хоча АР і не загрожує життю хворого, проте цей стан порушує якість його життя та призводить до суттєвих прямих та непрямих економічних витрат [13].

У 40% пацієнтів АР поєднується із бронхіальною астмою; у 50-90% – з алергічним кон'юнктивітом.

Серед значущих антигенів, що спричиняють АР: пилокві (пилок дерев, лугових трав, бур'янів); цвілеві гриби (сезонний риніт викликають *Alternaria*, *Cladosporium*, цілорічний риніт – *Aspergillus* тощо); побутові (домашній пил, кліщі домашнього пилу, таргани); епідерміс тварин.

На сьогодні добре відомо про роль гістаміну як медіатора алергічного запалення. Windaus і Vogt 110 років тому синтезували гістамін шляхом декарбоксілювання амінокислоти гістидину [18]. У 1927 році Emanuel виявив, що гістамін є компонентом нормальних тканин, особливо багато його в легенях [11]. У наш час встановлено, що гістамін вивільняється з клітин – учасників алергічного запалення і зумовлює клінічні прояви риніту [6].

Діагностика АР базується на виявленні типових симптомів назальної гіперреактивності (закладеність носа, чхання, свербіж у носі і/або ринорея) у відповідь на звичайні подразники (дим, газ, температурні коливання, сильні запахи); підтверджується даними лабораторних обстежень (шкірних алергічних тестів, флуоресцентного імуноферментного аналізу, тесту на загальний сироватковий IgE, визначенням кількості еозинофілів у крові) [17].

З метою диференційної діагностики застосовується рентгенографія (дозволяє визначити структурні аномалії, ускладнення або супутні захворювання, такі як синусит або лімфоїдну гіпертрофію), комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія (для виключення синуситу).

Лікування АР включає 4 основні напрями, серед яких: мінімізація впливу алергенів навколишнього середовища, медикаментозна терапія, алерген-специфічна імунотерапія, навчання пацієнтів.

Для зменшення контакту з пиловими алергенами пацієнтам рекомендується уникати перебування в регіонах, де міститься велика кількість пилку, залишатися вдома під час періоду цвітіння рослин, щільно закривати вікна та двері, використовувати захисні фільтри в автомобілях, носити окуляри на вулиці тощо. Для зменшення контакту з побутовими алергенами рекомендується: позбутися накопичувачів пилу (м'яких іграшок, килимів, м'яких меблів тощо); зберігати книги та одяг у закритих шафах; не тримати домашніх тварин, птахів, акваріумних рибок, квітів; пір'яні чи пухові подушки замінити на синтепонові; використовувати щільні тканини для напирників і матрациків або протиклішову білизну; щодня проводити вологе прибирання кімнати і 1 раз на тиждень – ретельне прибирання з пилососом тощо.

Фармакотерапія АР включає застосування антигістамінних препаратів (місцевої і системної дії); топічних (інтраназальних) глюкокортикоїдів, антихолінергічних ЛЗ, інтраназальних кромонів, судинозвужувальних препаратів (деконгестантів). Особливості їх впливу на симптоми АР представлені в таблиці [15].

У цій статті ми розглянемо можливості та роль антигістамінних лікарських засобів (ЛЗ). Уперше їх синтезували Vovet і Stauby в 1937 році [23]. У 1942 році розпочато комерційне виробництво першого антигістамінного препарату фенбеміну, через декілька років синтезовані дифенгідрамін, хлорфенірамін, прометазин. У 1960-х роках встановлено, що існує декілька типів гістамінових рецепторів, а у 1966 році Ash і Schild запропонували називати рецептор, який блокується антигістамінними засобами, H_1 -рецептором, а зазначені ЛЗ – антагоністами H_1 -рецепторів [23].

Антагоністи H_1 -рецепторів першого покоління є конкурентними блокаторами H_1 -рецепторів, їх зв'язування з рецептором відбувається швидко й оборотно. Вони різним чином впливають і на інші рецептори (холінорецептори, адренорецептори), чим визначається відмінність їх клінічних ефектів. Крім того, препарати

першого покоління відрізняються ліпофільністю і здатністю проходити через гематоенцефалічний бар'єр, з чим пов'язаний їх седативний ефект.

У 1980 році були введені в обіг антагоністи H_1 -рецепторів другого покоління. Ці речовини не мали або виявляли мінімальну седативну дію [9], крім того, для них була характерна висока селективність щодо H_1 -рецепторів і відсутність антихолінергічної активності [9].

Однак більшість із них є пролікамі, метаболізуючись в організмі людини, вони перетворюються в активні метаболіти, які блокують H_1 -рецептори. Якщо з якоїсь причини метаболізм ЛЗ порушувався, відбувалося накопичення вихідного продукту, що призводило до небажаних ефектів. Так, у 1990-х роках було відзначено, що астемізол та терфенадин (зокрема внаслідок порушення метаболізму) накопичувались і виявляли кардіотоксичну дію, оскільки блокували калієві канали та порушували реполяризацію міокарда [9]. Подовження інтервалу QT асоціювалось із фатальними шлуночковими аритміями (за типом «пірует»), тому астемізол і терфенадин були зняті з виробництва.

Важливим напрямом поліпшення профілю безпечності антигістамінних ЛЗ стало створення препаратів на основі фармакологічно активних кінцевих метаболітів препаратів другого покоління. Вони мали зберегти всі переваги препаратів другого покоління і не здійснювати токсичних впливів на серцево-судинну систему, не взаємодіяти з ЛЗ, що пригнічують систему цитохрому P450. До них належать дезлоратадин (біологічно активний метаболіт лоратадину), цетиризин, фексофенадин.

Вказані ЛЗ асоціюються із меншою кількістю побічних ефектів (седативного, антихолінергічного тощо) і більш зручні у дозуванні (одна щоденна доза) [8]. Оскільки вони не викликають сухість слизових оболонок і не погіршують відходження в'язкого мокротиння, то можуть застосовуватися у пацієнтів із АР і супутньою бронхіальною астмою.

Лікарські засоби	Ефективність впливу на симптоми АР			
	Закладеність носа	Ринорея	Чхання	Свербіж у носі
Інтраназальні глюкокортикоїди	+++	+++	++	+
Антигістамінні	+	+++	+++	+++
Інтраназальні кромони	+	+	+	+
Антихолінергічні	-	++	-	-
Антагоністи лейкотрієнових рецепторів	++	+	-	-

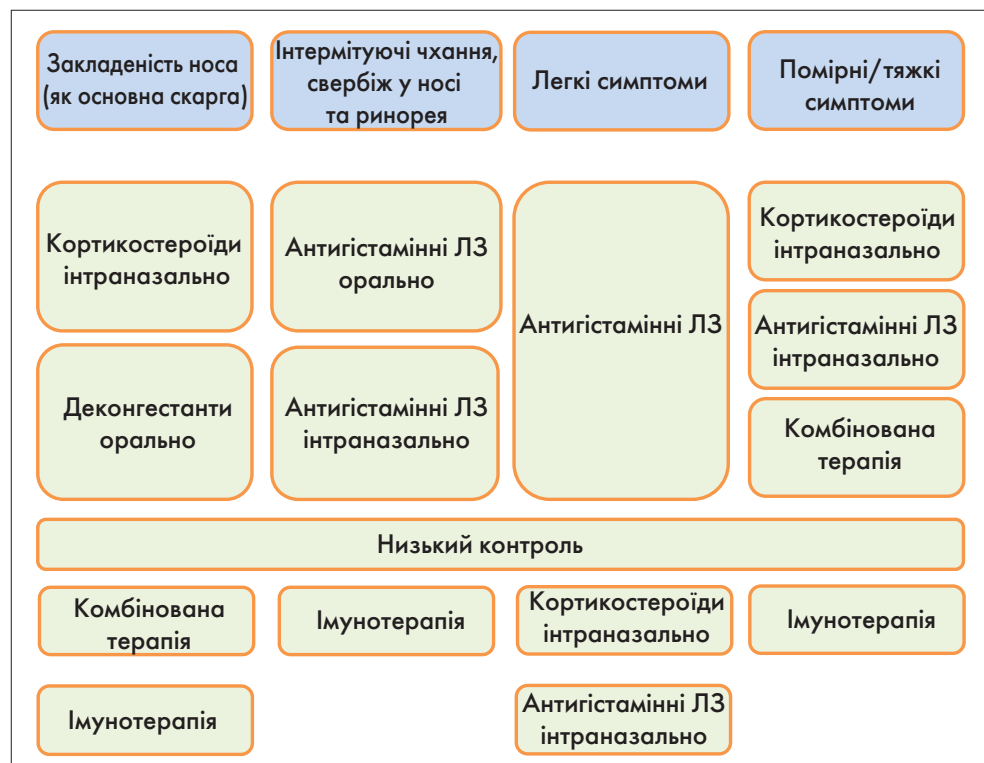


Рис. 1. Основні медикаментозні напрями терапії АР залежно від симптомів і тяжкості захворювання [16]

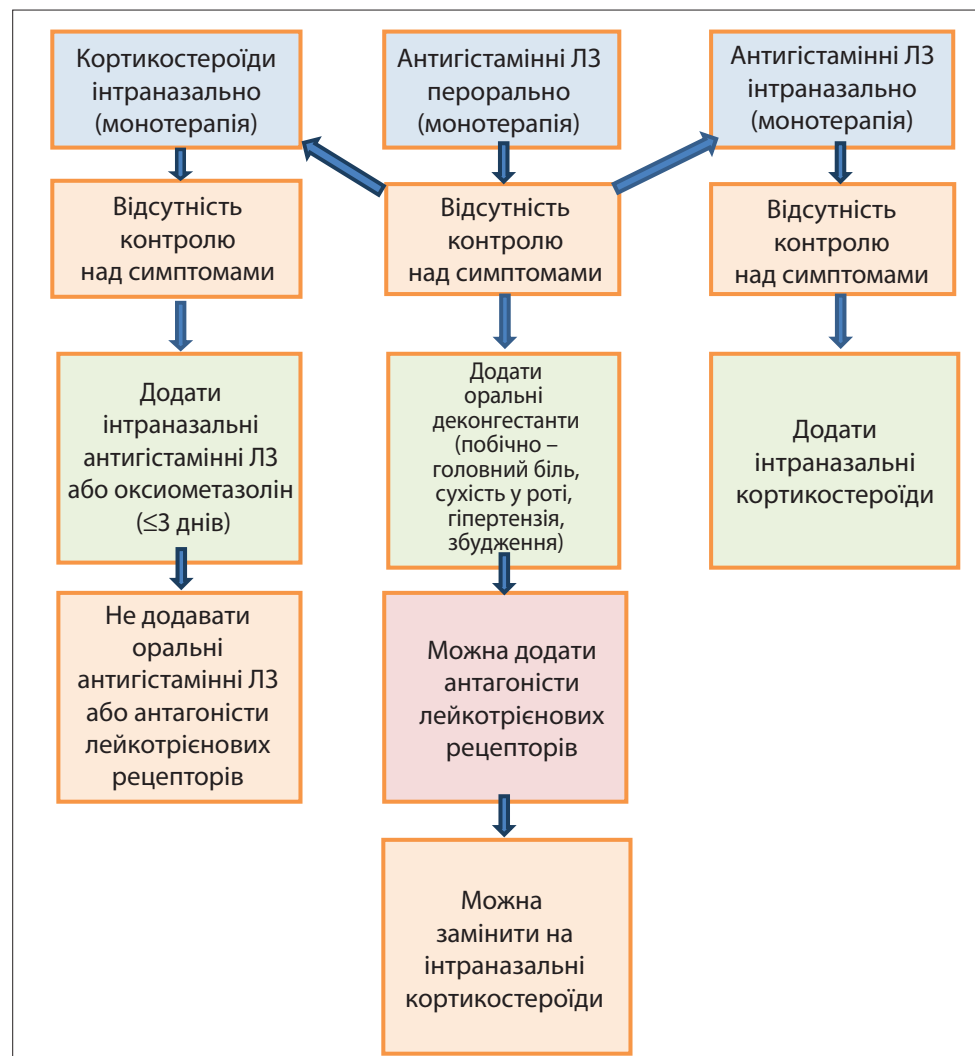


Рис. 2. Алгоритм медикаментозної терапії АР [16]

Були проведені порівняльні дослідження ефективності та безпечності зазначених ЛЗ при різних алергічних захворюваннях. Так, за результатами багаточентрового рандомізованого потрійного сліпого (про тип втручання в кожній із порівнюваних груп не знають ні пацієнт, ні лікар, ні статистик, що обробляє результати) дослідження виявлено однакову ефективність та безпечність при лікуванні кропив'янки у дезлоратадину, цетиризину, фексофенадину, біластину та ебастину [14].

Враховуючи їх суттєвий вплив на такі симптоми, як чхання, свербіж у носі і ринорея (меншою мірою вказані ЛЗ впливають на закладеність носа), пероральні антигістамінні ЛЗ останнього покоління почали розглядати як препарати першої лінії при лікуванні АР (рис. 1) [8].

Доведено, що їх активність залежить від поліморфізму гена гістамінного рецептора H4 (HRH4) [12].

У сучасних умовах при виборі ЛЗ для лікування АР враховують такі властивості антигістамінного препарату, як сила і селективність блокування H₁-рецепторів, швидкість початку і тривалість дії, вплив на симптоми захворювання, відсутність седативної дії, когнітивних або психомоторних порушень, холіноблокуючої активності, кардіотоксичності й тахіфілаксії [8].

Вважається, що при АР ефективність цетиризину, біластину і дезлоратадину дуже схожа [23].

Однак при лікуванні АР перевагу над іншими антагоністами H₁-рецепторів має дезлоратадин (Едем) [2, 19]. Це пояснюється тим, що він найкраще серед антигістамінних ЛЗ останнього покоління впливає на такий симптом АР, як назальна блокада [19]. Хоча дезлоратадин і не належить до деконгестантів, він усуває набряк слизової носа. Цей ефект дезлоратадину порівняний з таким при прийомі псевдоєфедрину.

Спорідненість дезлоратадину (Едем) та H₁-рецепторів багато вища, ніж у інших антигістамінних препаратів, у тому числі лоратадину, і зв'язування з H₁-рецепторами відбувається навіть при субнанолярних концентраціях дезлоратадину. Це зумовлює можливість застосування невисоких доз препарату.

Дезлоратадин (Едем) виявляє комплексну дію (антигістамінну і протизапальну), оскільки впливає не лише на H₁-рецептори, а й блокує утворення інших медіаторів каскаду алергічного запалення (лейкотрієнів, простагландинів), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, хемокінів [19].

Доведено, що у пацієнтів із АР дезлоратадин ефективно усуває назальні та екстраназальні симптоми навіть після першої дози [7].

Дезлоратадин (Едем) при лікуванні АР може застосовуватися в комплексі з топічними кортикостероїдами (Форінекс) (рис. 2). Доведено, що комбінована терапія АР ефективна [24].

У дітей віком 2-12 років із помірно тяжким і тяжким АР за результатами подвійного сліпого рандомізованого дослідження виявлено, що дезлоратадин у комбінації із преднізолоном протягом 7 днів контролює гострі симптоми АР, покращуючи назальні функції. Порівняно з комбінацією дексхлорфенірамін + бетаметазон комбінація дезлоратадин + преднізолон при схожій клінічній ефективності поєднується із меншою кількістю побічних ефектів (удвічі рідше відмічається млявість) і більшою зручністю дозових режимів [21].

Абсорбція дезлоратадину не залежить від прийому їжі, ефект на організм виявляється в межах 1-2 год. На метаболізм і виведення дезлоратадину не впливають вік і стать, відсутній вплив на метаболізм цього ЛЗ макролідних антибіотиків, кетоконазолу і циклоспорину. В свою чергу, дезлоратадин також не є інгібітором ферментів CYP3A4 і CYP2D6, ні субстратом, ні інгібітором транспортера ЛЗ глікопротеїну-Р.

Період напіввиведення дезлоратадину становить 27 год, тому він забезпечує тривалу дію. Цим дезлоратадин вигідно відрізняється від біластину [1].

У наш час, призначаючи антигістамінний ЛЗ, лікар має враховувати не лише такі його властивості, як ефективність і безпечність, а й економічну доступність, оскільки це забезпечує високу прихильність до лікування. В Україні за фармакоеконічними характеристиками вигідно вирізняється препарат дезлоратадину Едем вітчизняного виробництва від компанії «Фармак».

Отже, враховуючи профіль ефективності та безпечності, препаратами першої лінії при лікуванні АР на сьогодні є пероральні антигістамінні ЛЗ. Перевагу над іншими має дезлоратадин, оскільки крім загального для всіх препаратів цієї групи ефекту у вигляді зменшення свербіж у порожнині носа, чхання і ринореї дезлоратадин суттєво зменшує назальну блокаду. Висока спорідненість дезлоратадину з H₁-рецепторами зумовлює можливість застосування невисоких доз препарату, а фармакокінетичні особливості (відсутність впливу їжі на всмоктування, швидке настання максимальної концентрації в крові, незалежність концентрації в крові від впливу інгібіторів ізоферментів цитохрому Р-450, тривалий період напіввиведення) забезпечують високий комплаєнс.

З точки зору фармакоеконіки, ефективності та безпечності, при АР доцільно застосовувати Едем (препарат

дезлоратадину вітчизняного виробництва) в монотерапії, а при тяжких формах – у комбінації із топічними глюкокортикостероїдами (Форінекс).

Література

1. Antonijon R., Coimbra J., Garcia-Gea C., Puentes M., Gich I., Campo C., Valiente R., Labeaga L. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jan; 33 (1): 129-136. Epub 2016 Oct 21.
2. Aratyn-Schaus Y., Ramanathan R. Advances in high-resolution MS and hepatocyte models solve a long-standing metabolism challenge: the loratadine story. *Bioanalysis.* 2016 Aug; 8(16): 1645-62. doi: 10.1155/bio-2016-0094. Epub 2016 Jul 27.
3. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope.* 2011 Sep. 121(9): 1830-3.
4. Bloom B., Jones L.I., Freeman G. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2012. *Vital Health Stat 10.* 2013 Dec. 1-81.
5. Bosma R., Moritani R., Leurs R., Vischer HF. BRET-based β -arrestin2 recruitment to the histamine H₁ receptor for investigating antihistamine binding kinetics. *Pharmacol Res.* 2016 Sep; 111: 679-87. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.034. Epub 2016 Jul 26.
6. Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147-336.
7. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., Mullol J., Van Cauwenberge P., Bindsvlev Jensen C., et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *llergy.* 2009; 64: 1516-1523.
8. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A., Denburg J., Fokkens W., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy.* 2008; 63 Suppl.: S8-160.
9. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J.* 2011; 4 (3 suppl): S22-S27.
10. Druce H.M. Allergic and nonallergic rhinitis. Middleton E.M. Jr, Reed C.E., Ellis E.F., Adkinson N.F. Jr, Yunginger J.W., Busse W.W., eds. *Allergy: Principles and Practice.* 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby Year-Book; 1998. 1005-16.
11. Emanuel M.B. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. *ClinExp Allergy.* 1999; 29(suppl 3): 1-11. discussion 12.
12. Gu J., Mao X.H., Yang X.Z., Ao H.F., Zhang Z., Li Y. Histamine H₁ receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H₁ antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 Nov 26. doi: 10.1002/alr.21870 [Epub ahead of print].

13. Ray N.F., Baraniuk J.N., Thamer M., Rinehart C.S., Gergen P.J., Kaliner M. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Mar. 103(3 Pt 1): 401-7.
14. Sanchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine- Induced Wheal. *J Investig-AllergolClinImmunol.* 2016; 26(3): 177-84. doi: 10.18176/jiaci.0039.
15. Seedat R.Y. Treatment of allergic rhinitis. *Current Allergy & Clinical Immunology.* March 2013 Vol. 26, N 1: 11-16.
16. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *OtolaryngolHeadNeckSurg.* 2015; 152 (1S): S1-S43.
17. Sheikh J. et al. Allergic Rhinitis. 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/134825>.
18. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 1139-1150.
19. Tatar A., Yayla M., Kose D., Halici Z., Yoruk O., Polat E. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in allergic rhinitis inflammation: ovalbumin-induced rat model. *Rhinology.* 2016 Sep; 54 (3): 266-72. doi: 10.4193/Rhin15.059.
20. Trautmann A., Anders D., Stoevesandt J. H1-Antihistamine Premedication in NSAID-Associated Urticaria. *J Allergy ClinImmunolPract.* 2016 Nov – Dec; 4(6): 1205-1212. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.018. Epub 2016 Jun 30.
21. Wandalsen G.F., Miranda C., Ensina L.F., Sano F., Amazonas R.B., Silva J.M., Sole D. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016 Sep 13. pii: S1808-8694(16)30173-2. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.08.009 [Epub ahead of print].
22. Wang R., Zhang C. Clinical evaluation of Montelukast plus Budesonide nasal spray and Desloratadine citrate disodium in treating moderate and severe persistent allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing WaiKeZaZhi.* 2015 Dec; 29 (23): 2041-3.
23. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *TherClin Risk Manag.* 2016 Apr 13; 12: 585-97. doi: 10.2147/TCRM.S105189. eCollection 2016.
24. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2016 Oct; 83: 989-997. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.003. Epub 2016 Aug 11.

Едем — відчуй життя без алергії!

ПРЕДСТАВЛЕНИЙ У ФОРМАХ:

Едем таблетки – проти загальних проявів алергії¹

Едем сироп – зручна форма дезлоратадину для дітей¹

¹Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Едем:

1. Форма випуску: Едем таблетки. Едем сироп. Діюча речовина: дезлоратадин. 1 таблетка містить дезлоратадину у перерахуванні на безводну 100% речовину 5 мг; 1 мл сиропу містить дезлоратадину у перерахуванні на 100% речовину 0,5 мг; Код АТС R06A X27. Показання для застосування. Усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом (чхання, виділення з носа, свербіж, набряк та закладеність носа, свербіж та почервоніння очей, слезотеча, свербіж у ділянці піднебіння та кашель), кропив'янка (свербіж, висипання). Спосіб застосування. Дорослим і дітям від 12 років препарат призначають у формі таблеток у дозі 5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Дітям: віком від 6 до 11 місяців: по 2 мл сиропу (1 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; віком від 1 до 5 років: по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; віком від 6 до 11 років: по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату чи лоратадину. Побічні ефекти. Зазвичай дезлоратадин добре переноситься, але іноді можливе виникнення побічних ефектів. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія.

РП № UA/8360/01/01 від 24.05.2013

РП № UA/7746/01/01 від 21.10.2013

Інформаційний матеріал для роз'яснення у спеціалізованих виданнях, призначений для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату Едем, затвердженого наказом МОЗ України № 426 від 24.05.2013, РП UA/8360/01/01 та РП UA/7746/01/01 від 21.10.2013, затвердженого наказом МОЗ України №899.

УКР/ПРОМО/04/2016/ЕДЕМ/ПБ/003

Виробник ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

Фармак

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я