



Канд. мед. наук
Д.В. Мальцев

Д.В. Мальцев, канд. мед. наук,
зав. лабораторії імунології і молекулярної біології
Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Переваги Цетриву у лікуванні алергічних синдромів

Розробка антигістамінних препаратів (АГП) в середині минулого сторіччя здійснила прорив у лікуванні алергії. За це неабияке досягнення була присуджена Нобелівська премія з фізіології та медицини. Застосування АГП при алергії не втратило своєї актуальності навіть сьогодні в умовах бурхливого розширення асортименту медикаментів, однак останнім часом з'явилися нові, ефективніші і безпечніші ліки проти алергії. Прикладом АГП нового покоління є левоцетиризин (Цетрив), який має низку унікальних властивостей, що можуть вивести лікування алергії на ефективніший, якісніший рівень. Перш ніж розглянути переваги застосування Цетриву, слід звернутися до основ сучасного вчення про алергію, які дають змогу краще зрозуміти наведений матеріал з препарату.

Як відомо, наразі загально визнаною є класифікація імунопатологічних реакцій за Джеллом і Кумбсом, згідно з якою розрізняють 4 основні типи імунопатології у людей:

- atopічні (IgE-залежні);
- цитотоксичні (a, b);
- імунокомплексні;
- клітинні (a, b, c, d) реакції.

Власне, алергією, в класичному розумінні цього феномену, слід вважати, насамперед, atopічні реакції, в яких основними фігурантами імунопатологічного процесу є алерген-специфічні імуноглобуліни класу E та опасисті клітини, що містять високоафінні рецептори до молекул IgE, використовуючи останні як власні антиген-розпізнавальні рецептори. Під atopією розуміють

імунопатологічні реакції, опосередковані взаємодією алергенів зі специфічними IgE на поверхні опасистих клітин рихлої сполучної тканини і базофілів крові з наступною активацією і дегрануляцією останніх з розвитком гострого ексудативного запалення. Специфічність atopічної реакції опосередкована унікальною конформацією антиген-зв'язувальних сайтів молекул IgE, які є розпізнавальним, сенситивним компонентом реакції, а інтенсивність біологічної відповіді, що реалізується, — секреторним і дегрануляційним потенціалом опасистих клітин і базофільних гранулоцитів, що виступають раннім ефекторним чинником atopії (рис. 1) [2].

Atopічні реакції реалізуються у кілька послідовних етапів, розвиток кожного з яких є наслідком попереднього. Різні фармакологічні препарати, що запропоновані для лікування алергії, впливають на різні етапи atopії, характеризуючись глибшим або, навпаки, поверхневим терапевтичним впливом

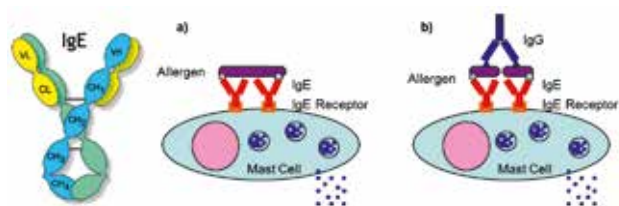


Рис. 1. Будова молекули IgE (зліва) та механізм дегрануляції опасистих клітин при взаємодії з вільним, розчинним алергеном (посередині) та імуноним комплексом, до складу якого входить алерген (справа)

на імунопатологічний процес. Ідеальний антиалергічний препарат має одночасно впливати на всі або майже всі етапи atopії.

Етапи atopії:

- сенсibiliзація, або імунізація до алергену (вироблення специфічних до алергену молекул IgE в ході помилкової імунної відповіді на нешкідливу речовину);
- патохімічний (виділення з активованих опасистих клітин медіаторів запалення, у тому числі гістаміну, які призводять до гіперемії, плазморагії, спазму гладенької мускулатури, гіперкринії та ін.);
- патофізіологічний (охоплює розвиток патофізіологічних феноменів, зокрема набряку тканин, почервоніння шкіри і слизових оболонок, підвищення локальної температури, свербіж, біль, бронхообструкції та ін.);
- клінічний (поява клінічних симптомів, таких як кропив'янка, набряк Квінке, напад бронхіальної астми та ін.).

Динаміка реалізації atopічної реакції передбачає реалізацію двох послідовних, однак якісно різнорідних за типом запалення і прогностичною значимістю фаз імунопатологічного процесу, які отримали назву ранньої і пізньої.

Рання фаза (в середньому через 4 хв після взаємодії з алергеном, однак триває протягом не більше ніж 6 год поспіль) охоплює вивільнення гістаміну, гепарину, триптазу, еозинофільного хемотаксичного фактора з активованих взаємодією мембранних IgE зі специфічним алергеном опасистих клітин і базофільних гранулоцитів (набряк, почервоніння, спазм гладенької мускулатури, гіперсекреція слизу та ін.). В цю фазу переважає ексудативне запалення, наслідки якого потенційно зворотні. Основним ефекторним чинником ранньої фази є опасисті клітини і базофіли крові, що містять в своїх численних гранулах, які тісно вповнюють їх цитоплазму, низку біологічно активних речовин, серед яких ключову роль відіграє медіатор гістамін з виразною вазотропною та прозапальною дією (рис. 2).

Пізня фаза atopії (через кілька годин після контакту з алергеном, триває кілька діб) передбачає розвиток клітинної запальної реакції в тканині за участі еозинофілів та лімфоцитів, що мігрують до уражених ділянок з крові шляхом діapedезу (папули, ліхеніфікація, інфільтрація, індурація та ін.). Запускають пізню реакцію медіатори опасистих клітин, що вивільнилися під час ранньої фази, а в ролі основного ефектора виступають еозинофіли, що виділяють основний лужний білок, катіонні протеїни, нейротоксичний фактор та низку прозапальних цитокінів, що опосередковують продуктивне запалення з прогресуючою клітинною інфільтрацією шкіри і слизових оболонок і виразним стійким набряком [2].

Деякі види atopічних реакцій реалізуються тільки в одну, ранню, фазу. Йдеться про кропив'янку, набряк Квінке та анафілаксію. Однак більшість реакцій складаються з двох послідовних фаз. Зокрема, так розвиваються алергічний риніт, atopічний дерматит, бронхіальна астма, алергічні реакції до харчових продуктів в кишківнику. Інтенсивність пізньої фази, яка зумовлює пролонгований і прогностично несприятливіший перебіг atopічної реакції, значною мірою визначається характером ранньої, однак така залежність не є абсолютною. Ідеальний протиалергічний препарат має діяти

не лише на ранню фазу atopії, а й здійснювати послаблення імунопатологічних реакцій при пізній, клітинній, фазі, що забезпечить повніший і глибший патогенетичний ефект застосовуваної протиалергічної терапії [1].

Слід розуміти, що всі чинники імунної системи, задіяні при реалізації atopічної реакції, самі по собі не є абсолютно шкідливими, а навпаки, виконують в організмі важливі біологічні функції. Не є виключенням прозапальний медіатор гістамін, без якого не можна уявити нормальну фізіологію організму людини (рис. 3). Справді, гістамін виконує багато корисних біологічних функцій, важливих для адаптації, серед яких слід виділити наступні:

- активація симпато-адреналової системи;
- вплив на секреторну активність шлунка;
- регуляція всмоктування поживних речовин в кишечнику;
- регуляція сну і бадьорості;
- вплив на терморегуляцію;
- вплив на синтез пролактину, вазопресину, адренокортикотропного гормону і гормонів кори наднирників;
- регуляція реакції шкіри на пошкодження;
- підтримання оптимальної мікроциркуляції в легенях;
- забезпечення адекватного рівня легеневої вентиляції;
- регуляторний вплив на процеси кровотворення і активність імунокомпетентних клітин.

Ідеальний АГП має пригнічувати лише шкідливі ефекти гістаміну, які реалізуються під час atopічної реакції, однак не зачіпати корисних, фізіологічних функцій цього медіатора.

Відомо, що гістамін реалізує свої ефекти через так звані гістамінові рецептори. Різноманітність біологічних функцій гістаміну опосередкована гетерогенністю гістамінових рецепторів в організмі людини. Розрізняють щонайменше 4 типи гістамінових рецепторів, кожен з яких міститься тільки на певному виді клітин:

- 1-й тип, H_1 (гладенькі м'язи судин та бронхів);
- 2-й тип, H_2 (парієтальні клітини шлунка);

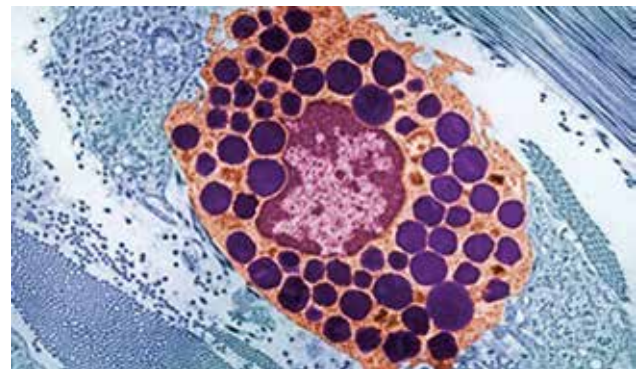


Рис. 2. Мікрофотографія опасистої клітини людини з численними цитоплазматичними гранулами, наповненими гістаміном та іншими біологічно активними речовинами

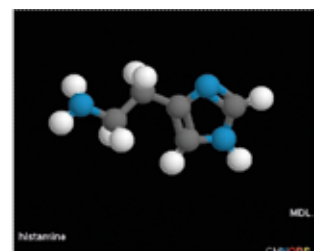
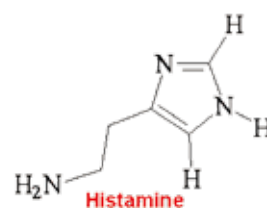


Рис. 3. Структура хімічної формули гістаміну

- 3-й тип, H_3 (клітини серця і головного мозку);
- 4-й тип, H_4 (клітини крові та червоного кісткового мозку) [1].

Атопічна реакція реалізується завдяки взаємодії гістаміну з гістаміновими рецепторами 1-го типу (H_1), що містяться на клітинах стінок судин та бронхів. Ідеальний АГП має обмежуватися дією на гістамінові рецептори 1-го типу, однак не блокувати роботу інших рецепторних молекул, що дасть змогу уникнути низки побічних ефектів. Історично склалося, що перші АГП були неселективними, тобто блокували всі типи гістамінових рецепторів, тому характеризувалися широким спектром біологічних ефектів, більшість з яких були не терапевтичною, протиалергічною дією препарату, а побічними ефектами, небажаними під час лікування.

Покоління АГП:

- I – діазолін, супрастин, перитол і ін.;
- II – лоратадин, цетиризин, терфенадин та ін.;
- похідні II – фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) [2].

Так, седативний ефект АГП I покоління не лише погіршував якість життя пацієнта, а й порушував здатність керувати авто і працювати на виробництві з рухомими механізмами через сповільнення біологічних реакцій. Тривале застосування таких препаратів може призводити до порушення секреції соляної кислоти через пригнічення H_2 -гістамінових рецепторів парієтальних клітин шлунка, а також до кардіотоксичного ефекту з послабленням інотропної функції серця у зв'язку з блокуванням H_3 -гістамінових рецепторів, що розташовані на кардіоміоцитах. Крім того, такі ліки пригнічують кровотворення, що супроводжується імуносупресією.

Недоліки АГП I покоління:

- седативний ефект (H_3 -рецептори головного мозку);
- негативна інотропна дія (H_3 -рецептори серця);
- пригнічення кровотворення, імуносупресивний вплив (H_4 -рецептори кісткового мозку і лімфоцитів);
- атропіноподібний ефект, антиадренергічний, серотонінолітичний вплив;
- короткий час дії (1,5–3 год);
- швидке звикання (на 10–12-й день прийому).

Еволюція АГП відбувалася в бік звуження точки прикладення дії до виключно гістамінових рецепторів 1-го типу (H_1), задіяних в реалізації атопії, і подовження тривалості збереження терапевтичного ефекту. Так з'явилися АГП II і III поколінь, що були селективними і характеризувалися тривалим антигістамінним ефектом. Препарати II покоління і його похідних вибірково взаємодіють з H_1 -рецепторами гістаміну, розташованими на клітинах стінок судин і бронхів, однак саме антигістаміни III покоління характеризуються більшою

спорідненістю до H_1 і тривалішим терапевтичним ефектом. Формально левоцетиризин відносять до АГП III покоління, однак цей лікарський засіб має низку ознак, які відсутні в інших, конкурентних препаратів III покоління, що дає змогу деяким вченим висловлювати думку, що така молекула насправді є АГП IV покоління.

Як відомо, левоцетиризин – це активний стабільний R-енантіомер цетиризину, що належить до групи конкурентних антагоністів гістаміну (рис. 4). Фармакологічна дія зумовлена блокуванням H_1 -гістамінових рецепторів. Спорідненість до H_1 -гістамінових рецепторів у левоцетиризину вдвічі вища, ніж у цетиризину. Впливає на гістамін-залежну стадію алергійної реакції, зменшує міграцію еозинофілів, судинну проникність, обмежує вивільнення медіаторів запалення. Запобігає розвитку та полегшує перебіг алергійних реакцій, чинить антиексудативну, протисвербіжну, протизапальну дію, практично не чинить антихолінергічної та антисеротонінової дії. У терапевтичних дозах майже не виявляє седативний ефект [6].

У 50% хворих дія препарату розвивається через 12 хв після приймання одноразової дози. Максимальна концентрація у сироватці крові утримується протягом 2 днів. В організмі людини рівень метаболізму становить менше ніж 14% дози левоцетиризину. Цей препарат не впливає на активність цитохромних ізоферментів 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 у концентраціях, що значно перевищують максимальні, після прийняття дози 5 мг перорально. Очевидний кліренс левоцетиризину для організму корелює з кліренсом креатиніну.

Сприятливий профіль безпеки препарату зумовлює обмежений перелік протипоказань до його призначення. Цетрилев протипоказаний для застосування у клінічній практиці тільки при двох ситуаціях:

- підвищеній чутливості до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, будь-яких інших похідних піперазину або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату;
- тяжкій формі хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв).

Переваги левоцетиризину:

- швидке настання ефекту, вже через 10–15 хв після прийому таблетки (натще);
- тривалий терапевтичний вплив (більше 1 доби);
- відсутність звикання та синдрому віддачі;
- виражений протинабряковий ефект у носоглотці;
- діє на обидві фази алергічної реакції – ранню і пізню;
- добра переносимість у зв'язку з безпрецедентною специфічністю до H_1 ;
- препарат може застосовуватися тривало без накопичення в організмі і збільшення кількості небажаних ефектів;
- прийом таблеток левоцетиризину дозволений з 6 років, але сама молекула левоцетиризину може призначатися у дітей з самого раннього віку (суспензія).

Таким чином, особливістю левоцетиризину, що відрізняє його від АГП III покоління, є вплив не лише на першу, ранню фазу атопічної реакції, а й пригнічення пізньої, клітинної реакції, що забезпечує виразніший протизапальний та протинабряковий ефекти препарату. Зокрема, в нещодавньому дослідженні показано, що левоцетиризин (Цетрилев) виразно пригнічує вироблення еозинофільного катіонного білка (ЕСР) під час алергії, що є наслідком

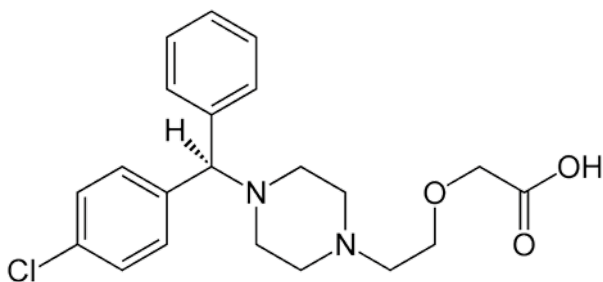


Рис. 4. Будова хімічної формули левоцетиризину

супресивного впливу препарату на еозинофіли – основні фігуранти пізньої фази atopічної реакції. Таких властивостей не мав дезлоратадин, з яким порівнювати протиалергічні ефекти левоцетиризину (рис. 5) [1].

Відповідно до цього, Kanei A. зі співавт. встановили, що левоцетиризин пригнічує продукцію еозинофільних хемоатрактантів RANTES і еотаксину, що поглибило уявлення про вплив препарату на пізню фазу atopії [5]. В контрольованому клінічному дослідженні, проведеному Уманець Т.Р. зі співавт., продемонстровано виразну ефективність левоцетиризину (Цетрилеву) при лікуванні atopічного риніту, поєданого з бронхіальною астмою, у дітей. Підкреслено сильний протинабряковий ефект препарату щодо слизової оболонки носової порожнини і носоглотки [3]. Наразі реалізується інше контрольоване клінічне дослідження, в якому буде вивчено вплив левоцетиризину на активовані алерген-специфічні лімфоцити – другий тип клітин, що беруть участь у пізній фазі atopії.

Таким чином, левоцетиризин (Цетрилев) впливає на обидві фази алергічної реакції – на ранню і пізню, що забезпечує виразніший і повноцінніший протиалергічний ефект препарату порівняно з АГП III покоління. Це забезпечує глибший і триваліший протизапальний і протинабряковий вплив левоцетиризину, ніж у дезлоратадину і подібних АГП III покоління, що може бути особливо корисним у лікуванні хронічних алергічних риніту та дерматиту, навіть у разі тяжких форм хвороби, суттєво зменшуючи потребу у застосуванні топічних і системних глюкокортикостероїдів.

З огляду на вищезазначене, не видаються дивними результати останнього подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження Barniol C. зі співавт., яке свідчить про те, що комбінація левоцетиризину і преднізолону не має переваг перед монотерапією левоцетиризином при тяжких формах кропив'янки у людей. В іншому подвійному сліпому

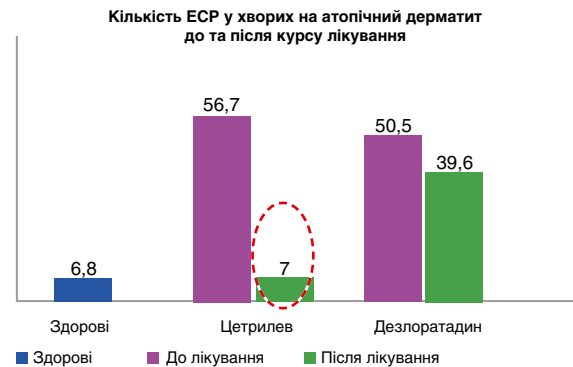


Рис. 5. Зниження продукції еозинофільного катіонного протеїну при застосуванні левоцетиризину, однак не дезлоратадину, у пацієнтів з atopічними алергічними реакціями [1]

плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні [4]. Mahatme M.S. зі співавт. встановили, що комбінація левоцетиризин–монтелукаст має переваги у співвідношенні вартість/ефективність у порівнянні з комбінацією фексофенадин–монтелукаст при лікуванні тяжкого алергічного риніту [7].

Тому наразі левоцетиризин є одним з найефективніших, найперспективніших протиалергічних препаратів у клінічній практиці.

Список літератури

1. Кузнецова Л.В. Сучасні методи лікування хворих на алергодерматози. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. 2014. № 5(74). С. 51–53.
2. Мальцев Д.В. Малі імунodefіцитні хвороби людини. Київ.: Заславський видавничий дім. 2016. 500 с.
3. Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф., Матвеева С.Ю. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей: оцінка ефективності левоцетиризину. Современная педиатрия. 2016. 3(75). С. 85–89.
4. Barniol C., Dehours E., Mallet J. et al. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Ann. Emerg. Med. 2018. Vol. 71(1). P. 125–131. e1.
5. Kanei A., Asano K., Kanai K. et al. Inhibitory action of levocetirizine on the production of eosinophil chemoattractants RANTES and eotaxin in vitro and in vivo. In Vivo. 2014. Vol. 28(4). P. 657–666.
6. Kim C. H., Kim J. K., Kim H. J. et al. Comparison of intranasal ciclesonide, oral levocetirizine, and combination treatment for allergic rhinitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2015. Vol. 7(2). P. 158–166.
7. Mahatme M.S., Dakhale G.N., Tadke K. et al. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: A randomized, double-blind clinical trial. Indian. J. Pharmacol. 2016. Vol. 48(6). P. 649–653.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЦЕТРИЛЕВА В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Д.В. Мальцев

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ им. А. А. Богомольца

Резюме

Статья посвящена освещению основ современного учения об аллергических синдромах человека. Сделан акцент на преимущества левоцетиризина, антигистаминного препарата IV поколения, который отличается от препаратов III поколения влиянием не только на раннюю, но и на позднюю фазу atopической реакции и длительным терапевтическим эффектом, продолжительность которого достигает двух суток. Влияние на позднюю, клеточную, фазу воспаления левоцетиризина (Цетрилеву) опосредовано угнетением продукции эозинофильных хемоаттрактантов RANTES и еотаксина, а также эозинофильного катіонного протеина. Эта особенность обеспечивает выраженное влияние левоцетиризина на отек при аллергическом рините и дерматите.

Ключевые слова: левоцетиризин, atopия, аллергия, отек.

ADVANTAGES OF CETRILEV IN THE TREATMENT OF ALLERGIC SYNDROMES

D.V. Maltsev

Institute of Experimental and Clinical Medicine of O. Bogomolets National Medical University

Abstract

The article is devoted to the coverage of the foundations of the modern doctrine of human allergic syndromes. The emphasis has been placed on the benefits of levocetirizine, an antihistamine drug of the 4th generation, which differs from preparations of the 3rd generation by influencing not only the early, but also the late phases of the atopical reaction and a longer therapeutic effect that lasts for two days. Influence on the late, cellular phase of allergic inflammation in levocetirizine (Cetrilev) is mediated by inhibition of products of eosinophilic chemoattractants RANTES and eotaxin, as well as eosinophilic cationic proteins. This feature provides a stronger effect of levocetirizine on edema in patients with allergic rhinitis and dermatitis.

Key words: levocetirizine, atop, allergy, edema.