

В.И. Жилюк, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой,
Ю.В. Харченко, Т.А. Каминская
кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Влияние формы лекарственного препарата на комплаенс в терапии аллергических заболеваний

Известно, что успех профилактики и лечения заболеваний как неинфекционной, так и инфекционной природы, а также реабилитации зависит в значительной степени от точности выполнения пациентом всех врачебных рекомендаций и назначений – комплаенса (англ. compliance – согласие, податливость, уступчивость). ВОЗ определяет его как «степень соответствия поведения пациента в отношении применения лекарства, выполнения рекомендаций по питанию или изменению образа жизни соответственно назначениям и указаниям врача».

Тесное и осознанное сотрудничество пациента, а также членов его семьи с врачом позволяет достичь максимального эффекта терапии. Немалую роль в этих условиях играет качество лекарственных препаратов, лекарственная форма (ЛФ) и биодоступность, а также правильность их назначения и применения [1]. В то же время известно, что пациенты часто не придерживаются врачебных предписаний, прямым следствием чего является отсутствие или недостаточная эффективность терапии, ухудшение состояния пациента, развитие осложнений, учащение рецидивов, развитие резистентности к препаратам, обострение основного заболевания, нежелательное лекарственное воздействие – это наиболее часто перечисляемые в литературе последствия [9]. Поэтому, если назначенная врачом фармакотерапия не дает эффекта, решающим фактором для определения дальнейших действий является понимание того, почему же лечение оказалось неудачным. Необходимо понять, в чем причина недостаточной эффективности лекарственного средства или полного ее отсутствия: в качестве препарата, в индивидуальных особенностях организма или в поведении пациента [2].

В настоящее время применение препаратов *per os* является золотым стандартом в фармакотерапии, где оно считается самым безопасным, наиболее удобным и экономичным способом доставки лекарственных средств, обеспечивающим простоту и удобство применения пациентом. Пероральное применение препарата является наиболее популярным путем из-за легкости приема внутрь, безболезненности, универсальности и, что наиболее важно, соблюдения пациентом предписанного врачом режима. Наряду с этим, твердые пероральные системы доставки не требуют стерильных условий и, следовательно, дешевле в изготовлении.

Сегодня множество фармацевтических исследований направлено на разработку новых ЛФ для перорального

применения. Большая часть этих усилий сосредоточена либо на разработке новых систем доставки лекарств, либо на повышении заинтересованности пациентов, устраняя трудности, связанные с глотанием, особенно в случае гериатрических и педиатрических пациентов, что зачастую способствует плохому комплаенсу. Среди современных ЛФ, разработанных для облегчения приема лекарств, ородиспергируемые таблетированные средства (ОДТ) являются фаворитом ученых, занимающихся разработкой новых продуктов [25].

Ородиспергируемые лекарственные формы

Концепция ородиспергируемых лекарственных форм (ОДЛФ) возникла как необходимость более удобных способов применения лекарственных средств. Интересно отметить, что спрос на ОДЛФ чрезвычайно вырос за последнее десятилетие, особенно для гериатрических и педиатрических пациентов, которые испытывают трудности при глотании обычных таблеток и капсул и, как следствие, не могут соблюдать режим дозирования, что приводит к неэффективности терапии [16, 17, 19].

При таких состояниях, как укачивание, внезапные приступы кашля и частая рвота, применение обычных твердых ЛФ может быть неприемлемым. В таких ситуациях ОДЛФ могут служить альтернативным способом доставки препаратов. При попадании в ротовую полость эти лекарственные формы мгновенно распадаются и высвобождают действующее вещество, которое растворяется в слюне. После этого действующее вещество может всасываться слизистой оболочкой глотки, пищевода или других отделов пищеварительного тракта. Для ОДТ, содержащих действующие вещества, способные адсорбироваться в ротовой полости, эквивалентный терапевтический эффект может быть достигнут при помощи меньших доз за счет увеличения биодоступности. Уменьшение дозы и, как следствие, уменьшение количества неактивных метаболитов может привести к снижению частоты и интенсивности проявления побочных эффектов.

Скорость наступления терапевтического эффекта после абсорбции действующих веществ тканями ротовой полости и поступления в системный кровоток сравнима с внутривенным и ингаляционным путями введения и значительно выше, чем для традиционных пероральных ЛФ. При умеренном использовании вышеуказанных отличий ОДТ можно добиться существенных преимуществ перед аналогами, выпускаемыми в традиционных ЛФ [27].

Эффективность ОДТ зависит от технологии, используемой при их изготовлении. Ородиспергирующее свойство таких таблеток связано с быстрым проникновением воды в матрицу таблетки, что создает пористую структуру и приводит к быстрому распаду. Следовательно, основные подходы к разработке ОДТ включают максимизацию пористой структуры матрицы таблетки, включение соответствующего диспергирующего агента и использование в композиции высокорастворимых в воде эксципиентов [21].

Важные (желательные) характеристики ОДТ включают:

1. Отсутствие необходимости в воде для акта глотания, то есть ОДТ должны растворяться или распадаться во рту за доли секунды.
2. Приятный вкус.
3. Совместимость с маскировкой вкуса.
4. Портативность, но не хрупкость.
5. Во рту после применения должны оставаться в незначительных количествах или отсутствовать полностью.
6. Устойчивость к изменениям окружающей среды (влажность и температура).
7. Возможность введения больших доз действующего вещества.
8. Возможность использования при производстве стандартного оборудования за номинальную плату.

Напротив, *если действующее вещество обладает следующими характеристиками, оно не может быть изготовлено в виде ОДТ:*

1. Короткий период полувыведения и необходимость частого применения.
2. Очень горький или неприятный вкус (с невозможностью корректировки).
3. Необходимость контролируемого или длительного высвобождения.
4. Сочетание с антихолинергическими средствами [25].

Также очень важна роль наполнителей в изготовлении ОДТ. Температура распада (плавления) наполнителей должна быть предпочтительно около 30–35 °С [14].

ОДТ могут выпускаться для различных фармакологических групп препаратов, используемых в терапии, при которой требуется быстрое достижение пиковой концентрации в плазме для получения желаемого фармакологического ответа. К ним относятся нейролептики, сердечно-сосудистые средства, анальгетики, противосудорожные, анксиолитические, седативные, снотворные средства, диуретики, средства для лечения паркинсонизма, эректильной дисфункции, антибактериальные и противоаллергические препараты.

Основными препаратами в лечении аллергических заболеваний являются антигистаминные препараты (АГП) – антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов (H_1 -блокаторы). В настоящее время класс H_1 -блокаторов существенно пополнился новыми препаратами II поколения, которые представлены их метаболитами: дезлоратадином, левоцетиризином, фексофенадином [3].

В арсенале современного фармацевтического рынка Украины присутствует единственная ородиспергируемая форма дезлоратадина – препарат Хитакса фармацевтической компании «Адамед Фарма С.А.» доступен в двух дозировках: 2,5 мг (с 6 до 12 лет) и 5 мг (с 12 лет).

Дезлоратадин (Хитакса) отличается наиболее высокой селективностью и аффинностью к H_1 -рецепторам, в 200 раз большей, чем фексофенадин, в 50 раз большей,

чем лоратадин и цетиризин, и в 3 раза большей, чем левоцетиризин, проявляя свойства антагониста и обратного агониста, не проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает минимальным седативным действием [20].

Являясь метаболитом лоратадина II поколения, обладает противовоспалительным действием, не связанным с H_1 -блокадой, которое обусловлено угнетением высвобождения медиаторов воспаления и подавлением клеточного ответа (адгезии, хемотаксиса и др.) [18, 29].

Дезлоратадин имеет благоприятную фармакокинетику и наибольший период полувыведения, несмотря на наличие метаболизма, не вступает в лекарственные взаимодействия [11].

В клинических и наблюдательных постмаркетинговых исследованиях характеризуется высокой эффективностью в купировании симптомов аллергического ринита (АР) и хронической крапивницы (ХК), улучшает качество жизни пациентов и хорошо переносится [4, 5].

Препараты H_1 -блокаторов II поколения с учетом высокой селективности их действия, благоприятной фармакокинетики и отсутствия (или минимального) седативного эффекта рекомендуется использовать в качестве препаратов выбора в лечении симптомов АР и ХК [23].

Эффективность дезлоратадина в лечении сезонного АР изучалась в 3 крупных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (около 1000 больных) [7, 12]. Дезлоратадин назначали 14-дневным курсом в период весеннего и осеннего аллергических сезонов, симптомы заболевания оценивали отдельно и по суммарной шкале Total Symptoms Scores (TSS) и Total Nasal Symptoms Score (TNSS). Дезлоратадин эффективно уменьшал назальные и глазные симптомы по шкале TSS в оба сезонных периода: на 28% (против 12,5% плацебо) в весенний и на 30% (против 22% плацебо) – осенний периоды. При этом достоверное улучшение отмечено уже после приема первой дозы препарата, а длительность эффекта удерживалась в утреннее время через 24 ч после приема в 93% по шкале TSS [8, 12].

В двух клинических исследованиях изучали эффективность дезлоратадина у пациентов с сезонным АР и сопутствующими симптомами астмы [12]. По сравнению с плацебо помимо купирования симптомов АР дезлоратадин достоверно уменьшал симптомы астмы и потребность в β_2 -агонистах.

Дезлоратадин (Хитакса) является препаратом выбора для лечения круглогодичного АР (FDA рекомендованы лишь дезлоратадин и цетиризин). В двух крупных клинических исследованиях у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами заболевания (TSS \geq 12, около 2000 больных) применение дезлоратадина в дозе 5 мг в течение 4 нед достоверно уменьшало балльную оценку по шкале TSS на 35% (против 27,4% плацебо), достоверное уменьшение баллов TSS отмечено уже через 12 ч после приема первой дозы [10, 12]. В ряде исследований изучалась эффективность АГП в лечении синдрома заложенности носа на фоне АР [13, 24, 28].

В рамках лечения АР дезлоратадин также демонстрирует дополнительные преимущества при комбинации с интраназальными кортикостероидами (ИНКС). Н.А. Геппе и соавт. было проведено сравнительное исследование эффективности монотерапии дезлоратадином и его комбинации с ИНКС мометазоном фууроатом в течение 8 нед у 34 пациентов педиатрического профиля с аллергическим ринитом. Эффективность лечения оценивалась по динамике

клінічних симптомів і риноскопических даних. Исследование показало, что оба препарата являются эффективными и безопасными средствами в лечении аллергического ринита у детей. У детей раннего возраста наблюдалась хорошая переносимость препаратов. При легком течении эффективна монотерапия антигистаминным препаратом, при среднетяжелом течении высокая эффективность достигается при использовании комбинации антигистаминного препарата Хитакса и назального КС мометазона фууроата (препарат Момиксон фармацевтической компании «Адамед Фарма С.А.»).

АГП являются препаратами первого выбора для лечения хронической идиопатической крапивницы (ХИК), которая представляет собой серьезную медицинскую проблему в связи со значительным снижением качества жизни пациентов, что сопоставимо с таковым при ишемической болезни сердца. Дезлоратадин уменьшал все основные симптомы крапивницы по шкалам зуда, пузырей и общих симптомов на 50–70% [15, 26]. Действие дезлоратадина продолжалось до 24 ч, уменьшение выраженности зуда в конце интервала дозирования составляло 45% (против 4% в группе плацебо) после первой дозы и 69% – через 6 нед приема.

Отмечено достоверное уменьшение размеров и числа пузырей на фоне терапии дезлоратадином при длительном применении. Эффективность дезлоратадина после первой дозы по динамике TSS составила 41% (против 10% плацебо), через неделю – 51% (против 19% плацебо). Пациенты отметили уменьшение нарушений сна и дневной активности на 80% [28]. В исследовании по оценке качества жизни у пациентов с ХИК на фоне приема дезлоратадина в течение 7 дней отмечено уменьшение баллов по шкале опросника Dermatology Life Quality Index с 13,4 до 9,1 [22].

Анализ безопасности дезлоратадина по базе данных исследований (около 6 000 больных) показывает частоту возникновения нежелательных реакций, сравнимую с уровнем плацебо [12]. Не выявлено различий в частоте нежелательных реакций у детей в возрасте 2–11 лет на фоне приема дезлоратадина (12,7 против 10,7% в группе плацебо); у пожилых лиц частота нежелательных реакций оказалась даже меньше уровня плацебо (1,7 против 10,0% соответственно) [12].

Представляют интерес результаты изучения эффективности и переносимости новых АГП в постмаркетинговых

наблюдательных исследованиях реальной клинической практики, охватывающих большую популяцию пациентов с разными аллергическими заболеваниями. Эффективность и переносимость дезлоратадина в реальной клинической практике лечения аллергических заболеваний изучалась в 4 крупных наблюдательных исследованиях в 2001–2002 гг. в Германии [5].

Терапия дезлоратадином достоверно уменьшает выраженность назальных и глазных симптомов при разных формах АР (сезонном, круглогодичном), а также купирует симптомы ХК. Дезлоратадин улучшает качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями благодаря нормализации сна и дневной активности, уменьшению депрессии и отсутствию седативного эффекта. Эффективность и хорошая переносимость препарата подтверждается и в наблюдательных популяционных исследованиях. Кроме того, по результатам наблюдательных исследований показано преимущество дезлоратадина у пациентов с неэффективной предшествующей терапией другими АГП, что позволяет использовать дезлоратадин в таких случаях.

Выводы

Таким образом, разработанная новая лекарственная форма, известная как ОДТ, которая быстро распадается и растворяется в слюне, а затем легко проглатывается без необходимости применения воды, способна позитивно влиять на комплаенс пациентов, особенно у страдающих дисфагией, укачиванием, повторной рвотой и психическими расстройствами. Дезлоратадин (Хитакса) в виде ОДТ имеет потенциальные преимущества по сравнению с обычными пероральными ЛФ (таблетками и капсулами), поскольку характеризуется удобством применения, высокой биодоступностью и прогнозируемым быстрым началом действия.

Список литературы

1. Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях. Ремедиум. 2013. No 11. С. 7–20.
2. Квитчатая А.И., Снегирев Ф.Г., Пиминев А.Ф. Актуальные вопросы провешения приверженности к лечению пациентов с хроническими заболеваниями. Здоровье мужчины. 2014. No 2 (49). С. 41–44.
3. Anthes JC, Gilchrist H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H1 receptor. Eur J Pharmacol. 2002;449:229–37.
4. Augustin M, Ehrle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2009. 23. P. 292–299.
5. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria results of four postmarketing surveillance studies. Clin Drug Investig 2010;30(2):109–22.

6-29: список литературы – в редакции

РОЛЬ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРЕПАРАТІВ У ПІДВИЩЕННІ ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ЛІКУВАННЮ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В.І. Жилок, Ю.В. Харченко, Т.А. Камінська

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме

У статті розглянуті переваги сучасної форми лікарських препаратів – таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині. Ці препарати не потребують проковтування, вони вирізняються високою біодоступністю й швидкістю дії. Це має особливе значення в лікуванні алергічних захворювань. Дезлоратадин (Хітакса) поєднує в собі переваги цієї лікарської форми та діючої речовини (висока ефективність у лікуванні алергічних захворювань, безпечність, відсутність седативної дії, найбільший період напіввиведення та відсутність лікарських взаємодій).

Ключові слова: алергічні захворювання, антигістамінні препарати, дезлоратадин, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

THE ROLE OF DOSAGE FORMS OF DRUGS IN IMPROVEMENT OF PATIENTS' ATTITUDES TOWARD TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

V.I. Zhyliuk, Yu.V. Kharchenko, T.A. Kaminska

Dnepropetrovsk Medical Academy of NAMS of Ukraine

Abstract

In the article considers the advantages of the modern dosage form of drugs – orally disintegrating tablet. These drugs don't need to be swallowed, they have high bioavailability and rapid onset of action. This is particularly important in treatment of allergic diseases. Desloratadine (Hitaxa) combines the benefits of dosage form and active ingredient (high efficacy in treatment of allergic diseases, safety, lack of sedative effects and drug interactions, the highest elimination half-life).

Key words: allergic diseases, antihistamines, desloratadine, orally disintegrating tablet.

Ⓟ



ХіТАКСА

ЛІНГВАЛЬНИЙ ДЕЗЛОРАТАДИН¹



- Неседативний протиалергічний препарат тривалої дії¹
- Таблетка, що диспергується в ротовій порожнині¹
- Дозволений до застосування дітям від 6 років в дозі 2,5 мг¹



Коротка інформація про препарат Хітакса

Склад: діюча речовина: дезлоратадин; 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить 2,5 мг або 5 мг дезлоратадину; допоміжні речовини: калію полакрилін; кислота лимонна, моногідрат; вода очищена; оксид заліза червоний (Е 172); магнію стеарат; натрію кроскармелоза, ароматизатор, аспартам (Е 951), целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421).

Показання: усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, кропив'янкою.

Протипоказання: підвищена чутливість до активної речовини, до будь-якого допоміжного компонента препарату або до лоратадину.

Побічні реакції: існує ризик психомоторної гіперактивності (аномальної поведінки), пов'язаної з використанням дезлоратадину (що може проявлятися у вигляді злості й агресії, а також збудження). Загальні порушення: часто — підвищена стомлюваність; дуже рідко — реакції гіперчутливості (анафілаксія, набряк Квінке, задишка, свербіж,

висипи та кропив'янка), частота невідома — астенія (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: без рецепта.

Р.П. № UA/15529/02/01, № UA/15529/02/02 від 21.02.2017. Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Хітакса в Україні.

1. Інструкція для медичного застосування препарату.

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р-НІТ-04-022019

