

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

© Киреева Т.В., Булахова Е.К.
УДК 616:211-002-056-08:615 «32»

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ТИГОФАСТ® В ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Киреева Т.В., Булахова Е.К.

Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

В Україні, як і в усьому світі, спостерігається стійка тенденція до зростання алергічної патології. Протягом останніх 30 років алергічна захворюваність подвоюється кожне десятиліття. Ще швидше відбувається зростання самого поширеного прояву алергії - сезонного алергічного риніту (САР), яким страждає в середньому кожен третій житель планети. Тривале використання препаратів групи фексофенадину надає можливість контролювати всі симптоми САР – як гістамінзалежні, так і прозапальні негістамінзалежні. Мета роботи – оцінити протиалергічну ефективність препарату Тигофаст® (фексофенадин) у дозі 120 мг за здатністю усувати назальні симптоми сезонного алергічного риніту: чихання, свербіж носоглотки, ринорея, закладеність носа. У дослідження включені 32 хворих САР віком від 22 до 45 років з тривалістю захворювання від 2 до 10 років. На момент початку спостереження основною скаргою були порушення носового дихання, пароксизми чихання, ринорея, свербіж носоглотки і очей. Всі пацієнти протягом дослідження отримували препарат Тигофаст® компанії Ананта Медікеар (Великобританія) в дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів. Проводилася щоденна оцінка симптомів захворювання за 4-х бальною шкалою. Сумарний показник симптомів розраховувався шляхом складання індексів окремих симптомів і становив максимально 16 балів. Крім того, фіксувалася потреба в назальних деконгестантах і побічні ефекти препарату Тигофаст®. Результати. Використання препарату Тигофаст® забезпечує швидке зменшення симптомів САР - свербіння, чихання і ринореї. Виражене зменшення назальної обструкції спостерігалось на 3-й тиждень застосування препарату, що дозволило пацієнтам зменшити потребу в деконгестантах вже на 1-й тиждень лікування препаратом Тигофаст®, а до 3-го тижня більшість хворих відмовилося від їх застосування повністю. Результати дослідження підтвердили високу ефективність антигістамінного препарату Тигофаст® в дозі 120 мг для пригнічення назальних симптомів при лікуванні сезонного алергічного риніту, безпеку і хорошу переносимість, відсутність серйозних побічних ефектів, властивих антигістамінним препаратам I та II поколінь, високий комплаєнс лікування, який забезпечений унікальною фармакокінетикою препарату (активний метаболіт, тривалий період напіввиведення, одноразова добова доза).

Ключові слова: сезонний алергічний риніт, чихання, ринорея, свербіж носоглотки, лікування, фексофенадин, Тигофаст®

В Украине, как и во всем мире, наблюдается устойчивая тенденция к росту аллергической патологии. В течение последних 30 лет, как показывают опубликованные продолжительные наблюдения, аллергическая заболеваемость удваивается каждое десятилетие. Еще быстрее происходит рост самого распространенного проявления аллергии – аллергического ринита (АР). Алергическим ринитом болеет в среднем каждый третий житель планеты (по данным разных авторов, от 20 до 40 %), причем, за последние 25 лет этот показатель увеличился втрое [5, 6, 9].

Есть данные, что в странах СНГ АР удваивается каждые 3 года. В Украине АР регистрируется у 13%

населения, в т.ч. 3,7 млн (около 8%) страдают сезонным, а 2,3 млн человек (около 5%) круглогодичным АР [7].

По мнению международной ассоциации, занимающейся вопросами АР (ARIA), глобальность проблемы АР связана не только с ускорением темпов роста заболеваемости, но и с социальными факторами в виде снижения качества жизни, способности к обучению и трудовой деятельности, наносимым экономическим ущербом и реальной опасностью трансформации в бронхиальную астму.

В развитии АР участвуют различные биохимические медиаторы (табл.1) [1].

*Таблица 1.
Связь между клиническими симптомами, патофизиологическими механизмами и биохимическими медиаторами при аллергическом рините*

Симптомы	Патофизиологический механизм	Медиаторы
Зуд носоглотки	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин, простагландины
Заложенность носа	Отек слизистой	Гистамин, кининат, лейкотриены LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Чихание	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин, лейкотриены LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Ринорея (обильные водянистые выделения из носа)	Стимуляция секреции слизи	Гистамин – прямое действие и через мускариновый эффект, лейкотриены LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄

Как видно из табл. 1, гистамин участвует в развитии всех симптомов АР, что делает понятной роль антигистаминных препаратов в лечении этого заболевания.

На протяжении более 65 лет после описания первых антигистаминных препаратов (антегран и неоантегран) [13] не прекращаются поиски «идеальных»

в смысле эффективности и безопасности блокаторов гистаминовых (H) рецепторов. В 1966 году были получены доказательства гетерогенности рецепторов к гистамину и выделены H₁- и H₂-рецепторы [11, 12], позже описаны H₃-рецепторы гистамина (табл. 2) [10].

Таблица 2. Основные эффекты рецепторов гистамина

Тип рецептора	Эффекты стимуляции
H ₁	Сокращение гладкой мускулатуры, зуд, повышение проницаемости сосудов
H ₂	Желудочная секреция HCl, увеличение секреции слизи, торможение секреции гистамина из базофилов.
H ₃	Торможение высвобождения и синтеза гистамина в нервной системе, торможение передачи возбуждения в симпатической нервной системе

Таким образом, к началу 90-х годов XX века поиск противоаллергических препаратов сосредоточился на H₁-блокаторах гистамина в направлении высокой их селективности (в отсутствие воздействия на H₂ и H₃-рецепторы), что позволило сразу уменьшить побочные эффекты, особенно неприятные в плане воздействия на ЦНС. К настоящему времени в арсенале врача уже имеется 3 поколения H₁ блокаторов гистамина: «старые» (I поколение) – седативные (супрастин, диазолин, пипольфен, димедрол и др.), «новые» (II поколение) – неседативные (лоратадин, эбастин, цетиризин, акривастин) и «новейшие» (III поколение) – активные метаболиты препаратов II поколения, не зависящие от метаболитных изменений и связи с ферментными системами, в первую очередь – с цитохромом P₄₅₀ (фексофенадин, дезлоратадин, каребастин, левоцетиризин).

Проблема АР широко обсуждалась на заседании 25-го Конгресса Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) в Вене (2006 год), где было принято соглашение EAACI/ARIA, рекомендующее применение антигистаминных препаратов (АГП) II – III поколений всем больным АР (при тяжелом течении дополнительно топические ГКС), а также разработаны требования к современным АГП:

- способность селективно блокировать H₁ – рецепторы;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными веществами и продуктами питания, а также влияния на интерстициальный транспорт протеинов;
- отсутствие взаимодействия с цитохромом P₄₅₀ 3A (CYP 3A);
- отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначения при сопутствующей патологии;
- быстрота наступления эффекта и длительность действия, позволяющая принимать препарат 1 раз в сутки;
- отсутствие тахифилаксии [2].

Всем вышеперечисленным требованиям в полной мере отвечает фексофенадин – активный метаболит неседативного препарата II поколения терфенадина, лишенный присущего последнему блокирующего действия на K⁺-токи и запаздывания реполяризации желудочков с удлинением интервала QT. То есть, фексофенадин, сохраняя высокую H₁ –блокирующую способность, не имеет аритмогенных кардиотоксических эффектов своего предшественника. Эффективность и безопасность фексофенадина многократно подтверждена разными исследованиями [6, 7, 1, 2, 15, 14].

Однако, гистамин, являясь ведущим медиатором в возникновении симптомов зуда, ринореи и чихания, характерных для САР в начале его развития, утрачи-

вает главную роль при продолжающемся воздействии аллергена, когда основным симптомом, ухудшающим качество жизни, становится блокада носового дыхания (назальная обструкция). Многие исследователи отмечают низкую эффективность H₁ – блокаторов при этом симптоме. Заложенность носа развивается в результате усиления секреции слизи и отека, и главная роль здесь принадлежит уже не гистамину, а эозинофилам и эпителиальным клеткам, выделяющим другие медиаторы и формирующим каскадные реакции иного патогенеза. Вырабатываемые ими цитокины и хемокины обеспечивают персистенцию эозинофилов, их избирательную активацию и продолжительную длительность жизни, дополнительную наработку интерлейкинов (IL-4,-5,-8, GM-GSM) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1). Это, в свою очередь, усиливает инфильтрацию слизистой оболочки тучными клетками, базофилами и эозинофилами, запуская новый каскад выброса медиаторов и поддерживая, таким образом, аллергическое воспаление.

Понимание описанных патогенетических особенностей дает ответ на вопрос, почему антигистаминные препараты не избавляют от заложенности носа и почему требуется обычно применение топических ГКС для ликвидации этого симптома.

Учитывая, что в Юго-Восточном регионе Украины наиболее распространен САР, вызванный пылью амброзии и циклохены, экспозиция аллергенов которых превышает 2 месяца (с середины июля до октября), то хотелось бы иметь возможность с помощью длительного применения одного препарата контролировать все симптомы САР-гистаминзависимые и противовоспалительные негистаминзависимые. Такую возможность может предоставить фексофенадин судя по ряду исследований о противовоспалительном его действии [1, 6, 3, 9].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько препаратов фексофенадина. В сложившихся кризисных экономических условиях врачу приходится давать рекомендации с учетом возможности проведения полного курса лечения при оптимальном соотношении качества препарата, эквивалентного по уровню эффективности и безопасности, с его стоимостью. По нашим наблюдениям, таким критериям соответствует препарат Тигофаст[®], представленный в Украине компанией «Ананта Медикаер» (Великобритания).

Целью настоящей работы явилась оценка влияния препарата Тигофаст[®] на эффективность лечения САР и, в частности, его влияние на такое проявление аллергического воспаления, как назальная обструкция.

Материалы и методы

Критерием отбора являлась доказанная этиологически значимая сенсibilизация к пыльце амброзии, циклохены, лебеды, полыни, подсолнечника и луговых злаков.

В исследование не включали больных с назальной обструкцией при искривлении носовой перегородки, хроническом гипертрофическом рините и синусите, полипозе носа и придаточных пазух. В соответствии с указанными критериями были отобраны 32 больных САР (женщин и мужчин) в возрасте от 22 до 45 лет с длительностью заболевания от 2 до 10 лет. На момент начала наблюдения основной жалобой было нарушение носового дыхания (100%), пароксизмы чихания отмечались в 60 % случаев, ринорея – около 70%, зуд носоглотки и глаз около 80 %.

Всем больным проводилась передняя риноскопия (осмотр ЛОР-врача), цитологическое исследование мазков-отпечатков слизистой оболочки носа с подсчетом эозинофилов в назальном секрете, а также риноманометрия на аппарате – риноманометр «MasterScreen Rhino», производитель ERICH JAEGER GmbH (рис.1).



Рис.1. Риноманометр MasterScreen Rhino.Производитель «ERICH JAEGER GmbH» (GERMANY)

Методика выполнения риноманометрии

Одна половина носа закрывается специальным латексным наконечником, и пациент дышит в маску

прибора на протяжении 1 минуты. Затем закрывается другая половина носа и исследование повторяется. При этом аппарат определяет сколько воздуха проходит через каждую половину носа в отдельности за единицу времени и печатает соответствующий график. В норме через полость носа проходит от 500 до 800 кубических сантиметров воздуха в секунду при стандартном давлении 150 Па (рис.2).



Рис.2. Выполнение риноманометрии

Тигофаст® в дозе 120 мг 1 раз в сутки на протяжении 6 недель получали 32 пациента. Допускалось использование деконгестантов, потребность фиксировалась в «дневниках самонаблюдения» наряду с ежедневной оценкой симптомов заболевания.

Оценка эффективности симптомов выполнялась по 4-балльной шкале: 0 баллов – симптомов нет, 1 - слабо выражены (симптом имеется, но не причиняет беспокойства), 2 – умеренно выражены (причиняет беспокойство, но не влияет на сон и повседневную активность), 3 – сильно выражен (снижение работоспособности и качества жизни за счет нарушения сна и повседневной активности). Суммарный показатель симптомов рассчитывался путем сложения индексов отдельных симптомов и составлял максимально 16 баллов. Кроме того, фиксировалась потребность в назальных деконгестантах и побочные действия препарата Тигофаст®.

Результаты и их обсуждение

Анализ «дневников самонаблюдения» показал редукцию всех симптомов САР (табл 3.).

Таблица 3.

Оценка симптомов АР при лечении препаратом Тигофаст® (ведение дневника пациентом)

Недели	Чихание	Зуд носоглотки	Ринорея	Заложенность носа	Суммарный показатель	Прием деконгестантов в сутки
0	3	3	4	4	14	6
1	1	2	2	3	8	3
2	1	1	2	2	6	2
3	1	1	1	2	5	1
4	0	0-1	1	2	4	0-1
5	0	0	0-1	1-2	2	0-1
6	0	0	0	1	1	0

Затруднение носового дыхания являлось основным симптомом у всех больных и имело максимальный балл интенсивности. Другие симптомы были незначительно слабее и реже. Деконгестанты до лечения ежедневно употребляли все больные по 5-6 раз в сутки (в том числе ночью).

При лечении препаратом Тигофаст® симптомы зуда и чихания уменьшились уже на 1 неделе лечения, на 2 неделе исчезла или заметно уменьшилась ринорея. Самая слабая динамика в начале лечения отмечалась в отношении назальной обструкции. К концу 1 недели она уменьшилась на 20-25%, на 2 не-

деле – до 40%, на 3 неделе – до 65-70%, на 4 неделе – 78-80%, 5-6 неделях более 90%. Потребность в деконгестантах уменьшилась уже на 1 неделе лечения препаратом Тигофаст®®, а к 3 - большинство больных отказалось от их применения полностью.

При объективном осмотре (передней риноскопии) до лечения отмечалась у всех больных отечность слизистой, сужение носовых ходов вплоть до полной обструкции набухшей слизистой и обильным вязким или пенистым белым секретом, цианотично-серый цвет оболочек носовых раковин с характерной пятнистостью (пятна Воячека). После лечения риноскопи-

ческая картина улучшилась за счет исчезновения отека и железистого секрета в носовых ходах, а также уменьшения цианоза слизистых оболочек.

В мазках-отпечатках уменьшилось количество эозинофилов (рис.3), что также подтверждает уменьшение аллергического воспаления.

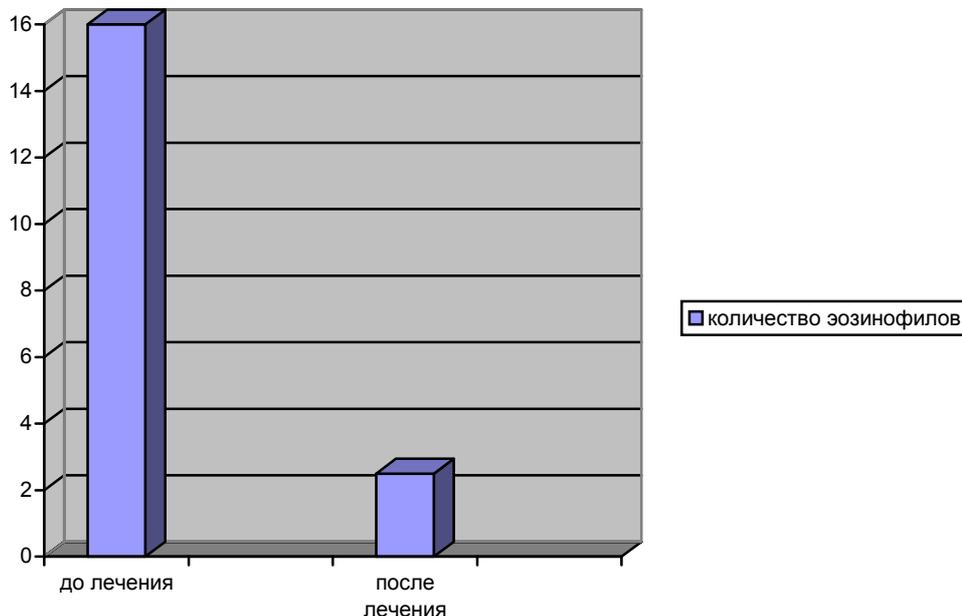


Рис. 3. Количество эозинофилов в назальном секрете

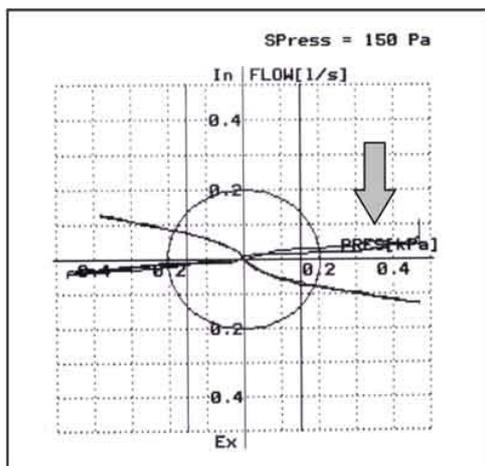


Рис 4 А

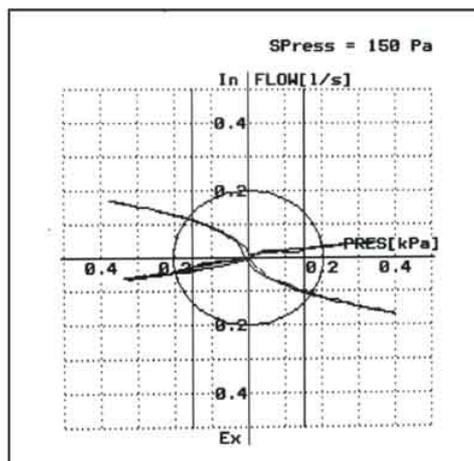


Рис. 4 Б

Рис.4. Примеры измерений у 2х пациентов с нарушением проходимости: А – до возобновления проходи мости, Б – после терапии в течение 4-х недель

При риноманометрии после 6 недель лечения показатель увеличился на 27-44% (рис.4).

В группе больных, принимавших препарат Тигофаст® в течение 4 недель, после отмены препарата возобновилась потребность в назальных деконгестантах, но не более 2 раз в сутки. Это дает основание для рекомендации более длительного приема препарата Тигофаст® при обострении, не менее 6 недель. Побочных эффектов при 6-недельном лечении отмечено не было.

Результаты проведенного исследования показали эффективность и хорошую переносимость препарата Тигофаст® в дозе 120 мг 1 раз в день при 6 недельной терапии САР. Положительная динамика симптомов отмечалась с 1 недели и касалась всех симпто-

мов САР, в том числе, назальной обструкции. Это особенно важно при длительном течении САР, характерного для Юго-Востока Украины амброзийного варианта с экспозицией сильнейшего из аллергенов в течение двух и более месяцев.

Полученные данные согласуются с результатами исследований эффективности фексофенадина при круглогодичном АР [12, 13]. Таким образом, наши клинические наблюдения показывают, что препарат Тигофаст® в полной мере соответствует всем параметрам эффективности и безопасности фексофенадина и кроме антигистаминного имеет противовоспалительное действие. Большинство симптомов САР редуцируются на 1 неделе лечения, однако назальная обструкция уменьшается постепенно и требует

для полного устранения не менее 4-6 недельного лечения при невозможности разобщения с аллергеном (элиминации).

Выводы

«Новейший» антигистаминный препарат III поколения Тигофаст® (фексофенадин), представленный на рынке компанией «Ананта Медикар» (Великобритания), соответствует всем требованиям, которые предъявляются к современным препаратам для лечения аллергии. Это обеспечивается тем, что препарат является активным метаболитом, лишенный побочных действий, которые присущи антигистаминным препаратам предшествующих поколений. Тигофаст® является селективным, неседативным, некардиотоксичным антигистаминным препаратом.

Таким образом, настоящее исследование позволило подтвердить:

– высокую эффективность препарата Тигофаст® в качестве антигистаминного препарата в дозе 120 мг для подавления назальных симптомов при лечении сезонного аллергического ринита;

– безопасность и хорошую переносимость, отсутствие серьезных побочных эффектов, присущих антигистаминным препаратам I и II поколений;

– высокий комплаенс лечения, который обеспечен уникальной фармакокинетикой препарата (активный метаболит, длительный период полувыведения, однократная суточная доза).

Литература

1. Гущин И.С. Антигистаминные препараты (пособие для врачей) – М., 2000. – 55 с.
2. Зайков С.В. Едины ли подходы к диагностике и лечению аллергического ринита в Украине и странах ЕС? // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – №2 (07). – С.12-16

3. Зайков С.В. Антигистаминные и неантигистаминные эффекты антигистаминных препаратов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №5 (16). – С.16-21
4. Моисеев С.В. Фексофенадин – новый блокатор H₁-рецепторов // Алергологія – 2001. – № 2 – С.36-39
5. Первый международный алергологический саммит в Украине // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009 – №4 (23). – С.58-60
6. Пухлик Б.М. Алергический ринит. Поллиноз // Новости медицины и фармации. – 2006. – №05 (187) – С.16-17
7. Пухлик Б.М. Актуальні проблеми алергології в Україні // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – №1.– С.10-12
8. Черняк Б.А., Цатадаева Е.Б., Бобрышева Е.А., Воржева И.И. Эффективность фексофенадина в лечении больных аллергическим круглогодичным ринитом // Алергологія. – 2001. – С. 7-11
9. Чучалин А.Г. Стратегия профилактики аллергии и бронхиальной астмы // Астма.ru. – 2001. – С.2-5
10. Arang J.M., Garbarg M., Lancelot J.- C. et al. Highly potent and selective ligand for histamine H₃ receptors // Nature-1987. – V.327– P.117-123
11. Ash A.S.F., Schild H.O. Receptors mediating some actions of histamine // Br. J.Pharmacol. – 1996. – V.27.– P.427-439
12. Black J.W., Duncan W.A., Durant G.J. et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors // Nature-1972. – V.236 – P.385-390
13. Halpern B.N. Les antihistaminiques de synthese: essai de chimiotherapie des etats allergiques // Arch. Int. Pharmacolyn Ther.,1942. – V.68. – P.339-345
14. Lawrence M. DuBuske. Клиническое сравнение антагонистов H₁-рецепторов // Имунология и алергологія. – 1999. – № 1-2. – С.4-8
15. Meeves S.G., Appajosyuba S. Профиль эффективности и безопасности фексофенадина гидрохлорида – уникального лекарственного препарата из группы блокаторов H₁-рецепторов // Здоров'я України – 2008. – №13-14 – С.39-42

Summary

EFFICIENCY ASSESSMENT OF MEDICAMENT TIGOFAST® IN TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

T. V. Kireyeva, Ye. K. Bulakhova

Key words: seasonal allergic rhinitis, fexofenadine, Tigofast®

In Ukraine, as well as throughout the world, there is a steady tendency of allergic diseases increase. During last 30 years the incidence of allergic doubles every decade. There is an obvious increase of the most widespread manifestation of allergy - seasonal allergic rhinitis (SAR) which affects on average every third inhabitant of the planet. Prolonged use of drugs of fexofenadine group provides the opportunity to control the symptoms of SAR - such as histamine dependant, as well as proinflammatory non-histamine dependant. The aim of the research was to assess the effectiveness of the drug Tigofast® (fexofenadine) at dose of 120 mg in relieving nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis: sneezing, nasal itching, rhinorrhea, nasal congestion. The research included 32 patients with SAR at the age of 22 to 45 years with disease duration from 2 to 10 years. At the beginning of the observation the main complaint was a violation of nasal breathing, the paroxysms of sneezing, rhinorrhea, itchy nose, throat and eyes. All patients during the study received the drug Tigofast® of company Ananta Medicare (UK) at a daily dose of 120 mg during 6 weeks. Daily evaluation of symptoms on a 4-point scale was performed. The overall rate of symptoms was calculated by adding the indices of individual symptoms and accounted for a maximum of 16 points. In addition, the demand in nasal decongestants and side effects of the drug Tigofast® was recorded. The use of Tigofast® provides rapid decrease in SAR symptoms - itching, sneezing and rhinorrhea. Pronounced decrease of nasal obstruction was observed in the third week of the use of drug, allowing patients to reduce the decongestants need already in the first week of treatment with Tigofast®®, and by the third week - most of the patients refused to take the medicine. The research confirmed the high efficiency of antihistamine Tigofast® at dose of 120 mg for suppression of nasal symptoms in the treatment of seasonal allergic rhinitis, safety and high tolerability, no serious side effects inherent to antihistamine drugs I and II generation, high treatment compliance, which is provided by unique pharmacokinetics of the drug (active metabolite, long half-life, single daily dose).

Ministry of Public Health of Ukraine

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipropetrovsk

Матеріал надійшов до редакції 04.11.2010 р.