

Выбор антигистаминной терапии при лечении больных сезонным аллергическим ринитом

Л. В. Кузнецова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены результаты исследования по применению антигистаминных препаратов у пациентов с сезонной аллергией. Назначение препарата Цетрилев (левоцетиризин) таблетки при сезонном аллергическом рините приводит к достоверно более значимому снижению эозинофильного катионного белка в сравнении с больными, принимающими дезлоратадин.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, левоцетиризин, Цетрилев, дезлоратадин.

В настоящее время в разных регионах Украины распространенность аллергических заболеваний составляет 15–30%, из них 50% – поллиноз, который характеризуется наличием риноконъюнктивального синдрома. Согласно современной классификации такой ринит сегодня отождествляют с сезонным.

Говоря же о проблеме ринитов в широком плане, следует отметить увеличение распространенности разных форм этого заболевания. За последние 10–15 лет частота аллергического ринита (сезонного и круглогодичного) в европейских странах возросла и, по данным последних лет, достигает 20%. Качество жизни больных с сезонным аллергическим ринитом существенно снижено по сравнению с пациентами с легкой и даже средней степенью бронхиальной астмы.

Важность проблемы сезонного аллергического ринита подчеркивает количество больных с аллергическим ринитом в Европейских странах – около 47 млн человек, и это только зарегистрированные случаи. Количество больных с аллергическим ринитом за последние годы увеличилось вдвое. Проблема аллергического ринита приобретает все большую социальную значимость, учитывая количество дней нетрудоспособности и различного рода выплат (больничный лист, стоимость лекарств и прочее). Приведенные данные показывают важность своевременного выявления и лечения больных с аллергическим ринитом.

Необходимо помнить, что в реализации патогенеза аллергических заболеваний одну из основных ролей играет производное гистидина – гистамин (5[2-аминоэтил]имидазол). Основными продуцентами гистамина являются тучные клетки и базофильные гранулоциты, в которых гистамин находится в цитоплазматических гранулах и высвобождается во время аллергической реакции немедленного типа, которая характерна для острой крапивницы, аллергического ринита и конъюнктивита, поллинозов, пищевой аллергии и аллергии на лекарственные препараты, яды насекомых, для ангионевротического отека и др. [10]. Гистамин реализует свое действие через взаимодействие с трансмембранными гистаминовыми рецепторами (HR) – HRH1, HRH2, HRH3 и HRH4. Гистаминовые

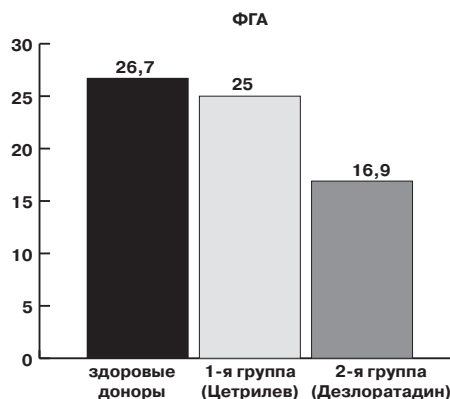


Рис. 1. Пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови у больных САР после курса лечения (M±m) РБТЛ (индекс стимуляции)

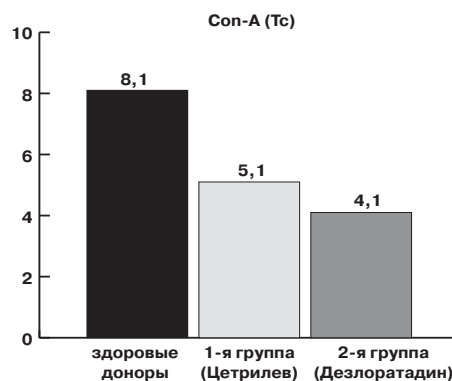


Рис. 2. Пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови у больных САР после курса лечения (M±m) РБТЛ (индекс стимуляции)

рецепторы являются G-протеинсвязанными рецепторами (GPCR – G-protein-coupled receptors), которые были открыты в 1937 году, вслед за этим открытием появились и первые антигистаминные препараты. Молекула GPCR характеризуется наличием в ее пространственной структуре семи α-спиралей, пересекающих клеточную мембрану, ее N-конец расположен внеклеточно, C-конец – внутриклеточно. Ген HRH1 расположен на хромосоме 3 [9, 11]. Гистаминовые рецепторы H1 экспрессируются на мембранах самых разнообразных клеток –

Таблица

Субпопуляционный состав Т-клеток у больных САР после курса лечения (M±m)

Группы	Здоровые доноры	1-я группа (Цетрилев)	2-я группа (дезлоратадин)
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	60,4	56,7	50,9
CD4 ⁺ -лимфоциты, %	35,5	37,75	27,9
CD8 ⁺ -лимфоциты, %	25,1	21,15	19,4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5	1,52	1,42

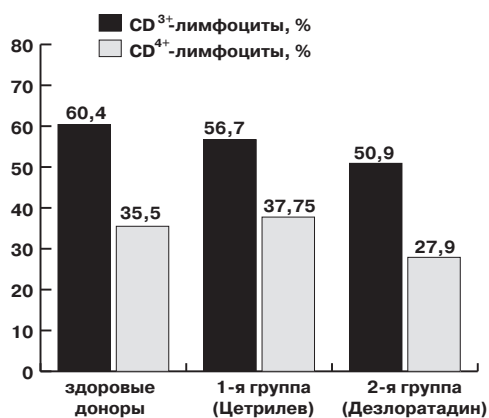


Рис. 3. Субпопуляционный состав Т-клеток у больных САР после курса лечения (M±m)

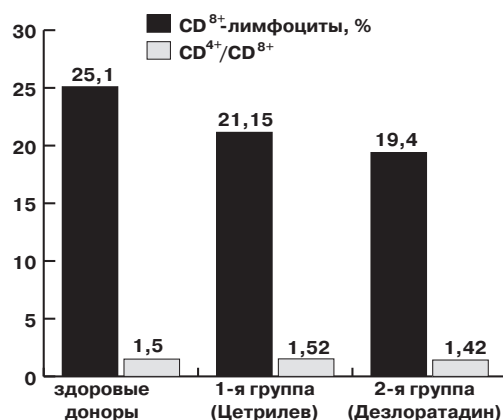


Рис. 4. Субпопуляционный состав Т-клеток у больных САР после курса лечения (M±m)

нейронов, миоцитов гладкомышечной ткани сосудов и бронхов, эпителиоцитов, гепатоцитов, хондроцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов [3, 4]. До недавнего времени считалось, что гистамин является прямым агонистом HRH1. Однако установлено, что HRH1 существует в двух изоформах – активной и неактивной – и характеризуется агонистнезависимой трансдукцией сигнала возбуждения. Даже при отсутствии гистамина система HRH1 конститутивно возбуждена [8, 10, 11]. Поэтому предполагается, что антигистаминные лекарственные средства не конкурируют с молекулой гистамина, а стабилизируют неактивную изоформу HRH1 [3, 11].

Известно, что при реакции антиген–антитело из тучных клеток и лейкоцитов высвобождаются не только гистамин, но и продукты биотрансформации клеточных мембран, среди которых – фактор активации тромбоцитов (PAF), вызывающий агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них серотонина. У аллергических больных повышается содержание серотонина в крови не только за счет усиления высвобождения, но и снижения способности ферментных систем организма инактивировать серотонин. При этом серотонин может усиливать повреждающее действие гистамина, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов и вызывать ощущение зуда. Известные рецепторы серотонина (5-Нидроху-Труптаmine) 5HT_{1B/1D}.

В лечении сезонной аллергии применяют различные группы лекарственных средств. Среди них препаратами выбора являются антигистаминные средства III поколения (дезлоратадин, левоцетиризин и др.).

Левоцетиризин – антигистаминный препарат III поколения – является левовращающим (активным) изомером цети-

ризина. Аффинность к H₁-рецептору у левоцетиризина вдвое выше в сравнении с цетиризином, а также в 30 раз выше в сравнении с S-энантиомером декстроцетиризином. Кроме того, левоцетиризин имеет в 600 раз высшую селективность к H₁-рецептору, чем к H₂-, H₃-, α- и β-адренорецепторам, 5HT_{1A}- и 5HT₂-, дофамин-D₂-, аденозин-A₁- и мускариновым рецепторам [7, 10–12]. Препарат имеет маленький объем распределения, обеспечивает улучшенную безопасность вследствие его наименьшего пассажа через гематоэнцефалический барьер и низкое связывание с мозговыми рецепторами.

Цель исследования: изучение сравнительной характеристики эффективности и безопасности при лечении больных сезонным аллергическим ринитом (САР) левоцетиризином ТМ Цетрилев (представительство «Euro Lifecare», Великобритания) в сравнении с дезлоратадином при комплексной терапии.

Задачи исследования: оценить состояние иммунологических показателей до и после лечения у больных САР в стадии обострения и ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 90 пациентов (45 женщин и 45 мужчин). Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа САР – 30 человек, которые получали лечение АГП Цетрилев (левоцетиризин), 2-я группа САР – 30 человек, которые получали лечение АГП дезлоратадин и 3-я группа САР – 30 здоровых человек – контроль иммунологических исследований.

Для лечения пациентов 1-й группы применяли левоцетиризин (Цетрилев) в дозе 5 мг в сутки. Левоцетиризина гидрохлорид (Цетрилев) выпускается в форме таблеток 5 мг № 10 и № 30. Пациенты 2-й группы получали дезлоратадин 10 мг в сутки.

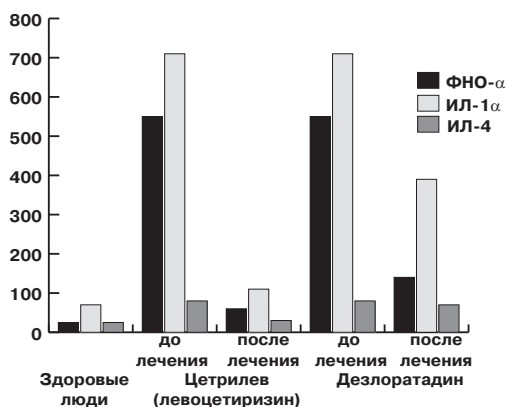


Рис. 5. Показатели цитокинов у больных САР в динамике лечения (M±m)

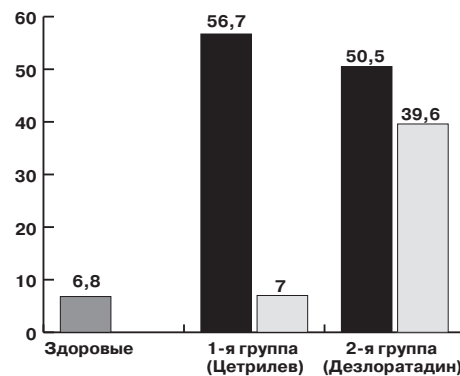


Рис. 6. Количество ЕСР у больных САР до и после курса лечения

Леводетиризин впливає на гістамінозависимую і серотонінозависимую стадію алергічних реакцій, зменшує міграцію еозинофілів, обмежує вивільнення медіаторів запалення, запобігає розвитку і полегшує перебіг алергічних реакцій, має противоексудативне, протivoзудне, протivoвоспалительне діє, практично не має антихолінергічного і антисеротонінового діє. Крім цього, після всасування і розподілу леводетиризин діє в тканинах на клітинній мембрані, а не проникає всередину клітин. Максимальна концентрація леводетиризину там, де це необхідно, – безпосередньо в рецепторах гістаміну. Препарат не викликає сонливості в терапевтичних дозах і не має кардіотоксичного діє, не впливає на кальцеві канали ведущої системи серця і не збільшує інтервал Q–T на електрокардіограмі, не взаємодіє в печінці з цитохромом P450, тому у нього немає конкурентного лікувального взаємодіє. Визначається хороше поєднання препарату леводетиризин з антибіотиками, протигрибковими і іншими препаратами, можна застосовувати у пацієнтів з захворюваннями печінки [2, 4, 6, 7, 9, 10, 12].

Леводетиризин має також і протivoвоспалительні ефекти, які призводять до стабілізації мембрани тучних клітин, зупиненню секреції протivoвоспалительних цитокінів і хемокінів, факторів хемотаксису еозинофілів, експресії молекул адгезії, зменшенню продукції простагландину D₂ і лейкотрієну C₄, імуноглобулін-E-зависимого, виділення гістаміну, зменшенню проникності судин і зменшенню кількості провоспалительного фактора еозинофільного катіонного білка (ЕСР).

Дезлоратадин має ряд побічних ефектів: головний біль, втоми, сухість у роті в 15% випадків, однак деякі люди (10%) страждають від декількох серйозних побічних ефектів цього препарату, таким, як свінь, набряки і порушення серцевого ритму. Інтенсивність побічних ефектів може варіюватися в залежності від віку, маси тіла, статі, загального стану здоров'я. У дітей прийом цього лікувального засобу може призвести до розвитку кон'юнктивіту. Взрослі також скаржаться на зменшення лібідо і дрожжеву інфекцію. І хоча це антигістамінний препарат, застосовуваний для лікування алергічних реакцій, він також відомий як викликаючий реакції набуття

в ротовій порожнині, свінь, зуд. Деякі інші побічні ефекти дезлоратадину: патологічні зміни крові, біль в животі з судомними, затьмане зоріння, головний біль, сухість в носу, горлі, розлад шлунку, сухість шкіри.

РЕЗУЛЬТАТИ ІСЛЕДОВАНИЯ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ці дані дослідження представлені на рис. 1–6, а також в таблиці.

Цетривел має неоспориме перевагу перед дезлоратадином в відношенні відновлення клітинно-гуморального звена імунітету у хворих з САР як в стадії ремісії так і в стадії обострення. При використанні Цетривела у пацієнтів було відзначено більш виражене зменшення картини крові з боку норми.

ВЫВОДЫ

Назначення препарату Цетривел (таблетки) при сезонному алергічному риніті (САР) призводить до достовірно більш значимого зменшення ЕСР в порівнянні з хворими, приймаючими дезлоратадин.

Цетривел (таблетки) має трійний механізм діє:

- антигістамінний (блокада H1-гістамінових рецепторів);
- антисеротоніновий (блокада 5HT1В-серотонінових рецепторів);
- протivoвоспалительний (зменшення рівня ЕСР).

Цетривел діє як на ранній, так і на пізній фазі алергічного запалення.

Цетривел має неоспориме перевагу перед дезлоратадином в лікуванні хворих САР, які мають схильність до хронізації процесу.

Зменшення рівня ЕСР дозволяє вважати Цетривел препаратом вибору не тільки при лікуванні САР, але і при бронхіальній астмі, крапивниці, атопічному дерматиті, алергічних захворюваннях очей, алергічних захворюваннях середнього уха, паразитарних і бактеріальних інфекціях, аутоімунних захворюваннях; інфекційних захворюваннях, супроводжуваних зудом.

Вибір антигістамінної терапії при лікуванні хворих на сезонний алергічний риніт Л.В. Кузнецова

У статті представлені результати дослідження щодо застосування антигістамінних препаратів у пацієнтів із сезонною алергією. Призначення препарату Цетривел (леводетиризин) (таблетки) при сезонному алергічному риніті призводить до вірогідно більш значущого зменшення еозинофільного катіонного білка в порівнянні з хворими, які приймають дезлоратадин.

Ключові слова: сезонний алергічний риніт, леводетиризин, Цетривел, дезлоратадин.

Choice antihistaminic therapy in the treatment of seasonal allergic rhinitis L. V. Kuznetsova

The results of the study on the use of antihistamines in patients with seasonal allergies. Purpose drug Cetrilev (Levocetirizine) (tablets) in seasonal allergic rhinitis results in a significant decrease significantly eosinophilic cationic protein compared with patients receiving desloratadine.

Key words: seasonal allergic rhinitis, Levocetirizine, Cetrilev, desloratadine.

Сведения об авторе

Кузнецова Лариса Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (044) 432-27-18

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алергологія / За ред. д-ра мед. наук, проф. Л.В. Кузнецової. – К., 2008. – 365 с.
2. Драннік Г.Н. Клиническая иммунология и алергологія / Г.Н. Драннік. – К.: Поліграф Плюс. – 3-е изд., 2006. – 482 с.
3. Драннік Г.М. Клиническая иммунология та алергологія. – К.: Здоров'я, 2006. – С. 772–779.
4. Иммунопатология и алергологія. Алгоритмы диагностики и лікування / Под общ. ред. Р.М. Хаитова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 112 с.
5. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология та алергологія. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 528 с.
6. Клиническая алергологія / Под ред. Р.М. Хаитова. – М: Медпресс-информ, 2002. – 624 с.
7. Клиническая иммунология и алергологія / Под ред. Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана). – М.: Практика, 2000. – 806 с.
8. Клиническая иммунология та алергологія / Навч. посібник (за ред. член-кор. АМНУ, д-ра мед.

- наук, проф. О.М. Біловола, д-ра мед. наук, проф. П.Г. Кравчука, д-ра мед. наук, проф. В.Д. Бабаджана. д-ра мед. наук, проф. Л.В. Кузнецової). – Харків: Гриф, 2011. – 550 с.
9. Клиническая та лабораторная иммунология / Национальный підручник (за загальною ред. д-ра мед. наук, проф. Л.В. Кузнецової, д-ра мед. наук, проф. В.Д. Бабаджана, д-ра мед. наук, проф. В.М. Фролова). – К.: ООО «Поліграф плюс», 2012 – 922 с.: іл.
10. Кузнецова Л.В. та співавт. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергологіі / Навчальний посібник для лікарів. – 2008. – 37 с.
11. Кузнецова Л.В. Поліноз та його прояви: діагностика, особливості лікування / Монографія. – К., 2009. – 92 с.
12. Кузнецова Л.В. та співавт. Методичні рекомендації «Оцінка антигістамінних лікувальних засобів при лікуванні хворих на алергодерматози» – 155.13/308.13. – К., 2013. – С. 31.

Стаття постуила в редакцію 22.04.2015