

Цетиризин: постоянство и разнообразие противоаллергического действия

О.А. Федорова, канд. мед. наук, Украинская военно-медицинская академия

В настоящее время аллергические заболевания являются спутниками цивилизации и приобрели масштаб глобальной медико-социальной проблемы. Распространенность аллергических заболеваний, таких как сезонный и персистирующий аллергический ринит, крапивница, атопический дерматит, бронхиальная астма, неуклонно растет [14, 22]. Согласно данным ВОЗ, аллергические заболевания по частоте встречаемости занимают третье место среди прочих болезней, в разных странах аллергией страдает от 10 до 30% населения [24]. Кроме того, ежегодно в мире от 12,7 до 28,5% лиц обращаются за медицинской помощью по поводу сезонных аллергических реакций: острого ринита, конъюнктивита, крапивницы. Распространенность аллергодерматозов (атопического дерматита, экземы, крапивницы, аллергического контактного дерматита) в структуре аллергических заболеваний, согласно данным зарубежных исследований, составляет от 7 до 73% [1, 5]. Чрезвычайно важным является то, что различные аллергические заболевания ассоциируются друг с другом, утяжеляя состояние больного. Так, аллергический ринит часто сопутствует бронхиальной астме, способствует развитию синуситов, отитов, инфекции дыхательных путей. Поэтому, выбор рациональной фармакотерапии аллергических заболеваний является своевременным и актуальным [1, 4].

Как известно, в развитии аллергических реакций важную роль играют медиаторы различной химической структуры — биогенные амины (гистамин, серотонин), лейкотриены, простагландины, кинины, хемотаксические факторы и др., но основным химическим медиатором аллергического воспаления является гистамин. Разработка стратегий терапевтических вмешательств при ряде аллергических заболеваний исторически связана с выявлением роли гистамина в механизме развития главных симптомов аллергии [13].

Гистамин является важнейшим химическим медиатором аллергического воспаления, образуется и содержится в цитоплазматических гранулах тучных клеток и базофилов, из которых освобождается в большом количестве через нецитотоксические механизмы в раннюю фазу аллергической реакции [35].

Открытие гистамина было осуществлено еще в начале XX века. В дальнейшем, выполнена серия исследований, позволивших сформулировать представление о том, что гистамин является важнейшим посредником таких аллергических заболеваний, как анафилактический шок, риниты, бронхиальная астма, крапивница. С этого момента стало очевидным, что средства, обладающие противогистаминным действием, должны со временем стать широко используемыми противоаллергическими лекарственными препаратами [7].

Фармакологическое действие гистамина

Фармакологическое действие гистамина опосредуется через стимуляцию гистаминовых рецепторов. В настоящее время известно четыре типа гистаминовых рецепторов (H_1 - H_4), которые различаются по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации или блокаде. Гистамин, воздействуя на H_1 - и H_2 -рецепторы, индуцирует освобождение эндотелием сосудов оксида азота, который стимулирует гуанилциклазу и повышает количество гуанозинмонофосфата в эндотелиальных клетках сосудов, вследствие чего возникает вазодилатация, эритема, отек и возрастает проницаемость сосудов. Средство гистамина к H_1 -рецепторам в сосудах приблизительно в 10 раз выше, чем к H_2 -рецепторам [35]. Воздействие на органы и ткани гистамина в основном и определяет появление бронхоспазма, спастических реакций пищеварительного тракта, повышение проницаемости сосудов, усиление секреции слизи слизистыми железами носа, раздражение нервных окончаний. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки дыхательных путей, возникают симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы — зуд, чихание, отек слизистых оболочек, гиперсекреция слизи, бронхоспазм; при поражении слизистой оболочки глаза — явления аллергического конъюнктивита — зуд, покраснение, отек, слезотечение. Со стороны кожи типичными клиническими эффектами гистамина являются зуд, гиперемия и формирование волдырей на коже; со стороны пищеварительного тракта — абдоминальная боль, рвота, понос, усиление продукции пепсина и соляной кислоты в желудке; со стороны сердечно-сосудистой системы — резкое снижение артериального давления и нарушения сердечного ритма [3, 6, 15].

В 60-х годах XX века было доказано, что в развитии аллергических реакций в основном участвуют H_1 -гистаминовые рецепторы. Это явилось основанием для создания соединений, высокоизбирательно взаимодействующих именно с этим подтипом гистаминовых рецепторов [7]. Поэтому блокада H_1 -гистаминовых рецепторов лекарственными средствами рассматривается как серьезное звено противоаллергической терапии, и базисными при этом являются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов или антигистаминные препараты (АГП). Традиционно эффективность АГП при аллергических заболеваниях прежде всего связывается со снижением активности H_1 -рецепторов на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул, что приводит к снижению сосудистой проницаемости, уменьшению экссудации жидкости, белков и клеток, а также к возрастанию пери-

ферической резистентности. АГП также угнетают влияние гистамина на H_1 -рецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей, следствием чего является бронходилатация. Уменьшение кожного зуда происходит вследствие угнетения влияния гистамина на афферентные С-волокна. Кроме того, АГП оказывают и дополнительные противовоспалительные эффекты [27, 35].

Классификация АГП

В настоящее время АГП представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств, различающихся по структуре, фармакокинетике и фармакодинамике. По своему химическому строению большинство из них относится к растворимым в жирах аминам, которые обладают сходной структурой. Ядро представлено ароматической и/или гетероциклической группой и связано с помощью молекулы азота, кислорода или углерода с аминогруппой. Ядро определяет выраженность антигистаминной активности и некоторые из свойств вещества. Зная его состав, можно предсказать силу препарата и его эффекты, например, способность проникать через гематоэнцефалический барьер [25, 52]. Большинство используемых АГП обладает рядом специфических фармакологических эффектов, характеризующих их как отдельную группу: противозудным, противоотечным, антиспастическим, антихолинергическим, антисеротониновым, седативным и местноанестезирующим, а также предупреждающим гистамин-индуцированный бронхоспазм [15, 55].

В зависимости от фармакокинетических свойств, структурных характеристик и побочных эффектов АГП подразделяются на препараты первого и второго поколения. АГП первого поколения принято также называть седативными (по доминирующему побочному эффекту) в отличие от не седативных АГП второго поколения [15, 29] (рис. 1).

АГП первого поколения (классические) блокируют H_1 -гистаминорецепторы. Эти препараты не разрушают гистамин и не образуют с ним соединений, но эффективно угнетают его действие [35]. Химическая структура АГП первого поколения определяется липофильными свойствами, связанными с наличием в молекуле различных ароматических или гетероциклических колец и алкильных заместителей, а также особенностью «соединительного» атома. В зависимости от природы этого атома классические АГП принято делить на шесть основных групп: этаноламины, фенотиазины, этилендиамины, алкиламины, пиперазины, пиперидины [17]. АГП первого поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, прометазин) хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер

и взаимодействуют с H_1 -гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на центральную нервную систему в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. Классические АГП первого поколения являются конкурентными блокаторами H_1 -рецепторов, поэтому связывание их с рецептором обратимо. Для достижения основного фармакологического эффекта необходимо использовать относительно высокие дозы таких препаратов, при этом чаще проявляются их нежелательные побочные эффекты [15, 49].

Широкий спектр побочных эффектов АГП первого поколения во многом обусловлен их низкой специфичностью в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов и способностью взаимодействовать с другими рецепторами (холинергическими, α -адренергическими, допаминовыми, серотониновыми) [27, 52]. Так, седативное действие, сонливость, снижение концентрации внимания и когнитивные нарушения обусловлены блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов и М-холинорецепторов центральной нервной системы вследствие проникновения АГП первого поколения через гематоэнцефалический барьер. Периферические антихолинергические эффекты могут сопровождаться гипосекрецией и повышением вязкости секрета бронхов, тахикардией, нарушением зрения, снижением тонуса кишечника, мочевыводящих путей с задержкой мочи. Для блокады α -адренергических рецепторов характерно снижение артериального давления, а в сочетании с хинидиноподобным эффектом возможно развитие кардиотоксичности, проявляющейся удлинением рефрактерной фазы с развитием желудочковой тахикардии. Кроме того, прием АГП первого поколения может стимулировать аппетит и вызывать прибавку массы тела. Еще одним существенным недостатком АГП первого поколения является их кратковременное (6–8 ч) действие, а соответственно, и частый прием (до трех раз в сутки), поскольку связь с H_1 -гистаминовыми рецепторами является быстро обратимой. Наконец, следует отметить эффект тахифилаксии, то есть снижение терапевтической эффективности, что требует частой смены лекарственных средств.

Выявленные побочные эффекты АГП первого поколения являются основанием для значительных ограничений к их применению. В частности, они противопоказаны при работе, связанной с психической и двигательной активностью, а также требующей концентрации внимания, при сердечно-

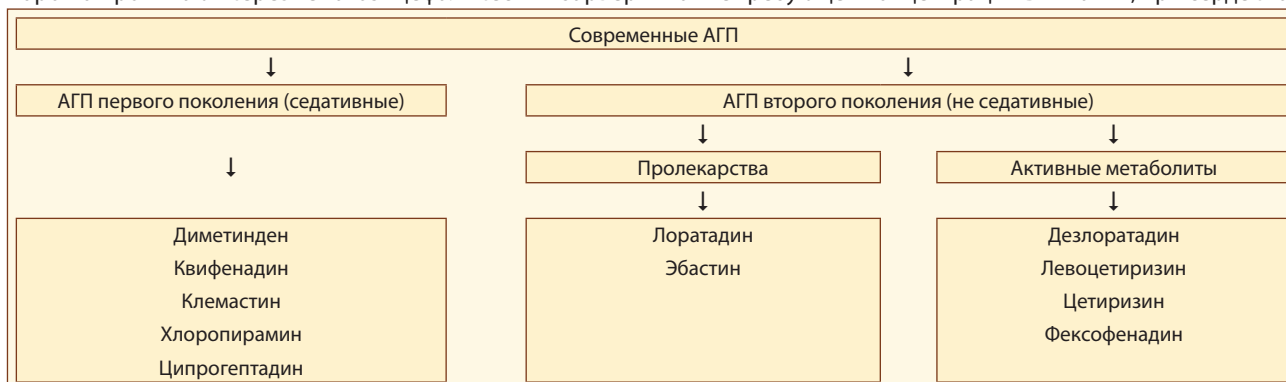


Рис. 1. Классификация современных АГП [15]

сосудистых заболеваниях, бронхиальной астме, глаукоме, язвенной болезни, аденоме предстательной железы, в сочетании с седативными и снотворными препаратами, ингибиторами моноаминоксидазы, алкоголем [5, 10, 18]. Кроме того, большинство АГП первого поколения оказывают кратковременное действие, их необходимо принимать 3–4 раза в сутки [17].

В процессе клинического применения АГП первого поколения исследователями было отмечено, что все внешние проявления аллергии в той или иной степени обусловлены воздействием гистамина на H_1 -рецепторы. Это явилось основанием для создания лекарственных препаратов, высокоизбирательно взаимодействующих именно с этим подтипом гистаминовых рецепторов. Так появились селективные H_1 -блокаторы гистаминовых рецепторов или АГП второго поколения (цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин). Вследствие селективности эти препараты не проходят через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, поэтому практически не влияют на центральную нервную систему. Они не проявляют холинергического, противосеротонинового и седативного действия, не вызывают сонливости или возбуждения в отличие от классических АГП первого поколения. Эти препараты связываются с H_1 -рецепторами неконкурентно. Такие соединения с трудом могут быть вытеснены с рецептора, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется более продолжительное действие этих препаратов. В терапевтических дозах АГП второго поколения обладают хорошим профилем безопасности. Для них характерно отсутствие тахифилаксии и более длительное действие. Противоаллергическое действие АГП второго поколения обусловлено влиянием не только на H_1 -рецепторы, но и на другие медиаторы (внеорецепторное действие). Они тормозят высвобождение медиаторов ранней и поздней фазы атопической реакции (лейкотриенов, простагландинов) носа, кожи, бронхов, стабилизируют мембраны тучных клеток и базофилов, тормозят миграцию эозинофилов и агрегацию тромбоцитов. Длительное действие дает возможность принимать АГП второго поколения 1 раз в сутки [7].

Среди АГП второго поколения выделяют [28]:

- пролекарства — «метаболизируемые» препараты, оказывающие терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени с участием изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений (лоратадин, эбастин, рупатадин);
- активные метаболиты — препараты, поступающие в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин) (см. рис. 1).

Характеристика противогистаминной активности, имеющей клиническое значение, базируется на способности АГП снимать периферические эффекты гистамина именно в тех тканях, которые преимущественно вовлекаются в патологический процесс [17, 31].

Клиническая эффективность АГП зависит не только от H_1 -антигистаминной силы и специфичности, но и от концентрации его в зоне рецептора, и, следовательно, от его фармакокинетических свойств: абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации в организме. Все они всасываются в пищеварительном тракте, но медленнее, чем пре-

параты первого поколения. Все АГП второго поколения метаболизируются в печени, за исключением цетиризина. После перорального приема обычной дозы многие АГП второго поколения быстро достигают пиковой концентрации в коже. Для большинства АГП характерно начало действия в пределах 1–2 ч после приема и продолжительность действия на протяжении 24 ч после приема одной дозы. При длительном регулярном ежедневном приеме АГП их активность не снижается [10].

За последние 12 лет был принят ряд международных согласительных документов: ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 г., EAACI/EDF (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/European Dermatology Forum) 2005 г. и BSACI (British Society of Allergy and Clinical Immunology) 2007 г. [9].

В данных документах были сформулированы требования к фармакологическим и фармакокинетическим свойствам АГП:

- селективная блокада H_1 -рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект;
- быстрое наступление клинического эффекта;
- продолжительность действия 24 ч;
- отсутствие тахифилаксии (возможность длительного применения без снижения клинической эффективности);
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами.

Были также выдвинуты дополнительные требования к безопасности применения АГП, заключающиеся в отсутствии у них [8]:

- седации и влияния на познавательные и психомоторные функции;
- атропиноподобного действия;
- эффекта увеличения массы тела;
- кардиотоксических эффектов.

В современных рекомендациях группы ARIA-BO3 указано, что в качестве первой линии терапии аллергического ринита независимо от его характера (интермиттирующий или персистирующий) и тяжести течения заболевания (легкое или умеренное/тяжелое) рекомендовано применение неседативных АГП второго поколения [8, 9].

Наиболее перспективным АГП второго поколения в настоящее время заслуженно считается цетиризин, разработанный в 1987 г. Высокая антиаллергическая эффективность препарата доказана во многих отечественных и международных исследованиях. С применением цетиризина проведено 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) [21].

Цетиризин ([2-[(4-хлорфенил) фенилметил]-1-пиперазинил] этокси] уксусная кислота) — производное пиперазина, представляет собой главный активный метаболит АГП первого поколения — гидроксизина. Цетиризин является наиболее изученной молекулой и до настоящего времени остается своеобразным эталоном, используемым для сравнения при разработке новейших АГП [21]. Этот лекарственный препарат обладает способностью тормозить высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, ингибировать активацию эозинофилов и эпителиальных клеток дыхательных путей, подавляя экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), замедлять агрегацию тромбоцитов и высвобождение лейкотриенов различными типами клеток под

действием аллергенных и неаллергенных стимулов. Эффект снижения уровня лейкотриенов при применении цетиризина обусловлен уменьшением перемещения лейкотриен-продуцирующих клеток (эозинофилы, базофилы и макрофаги) к месту аллергического ответа [13, 21].

Выявлены следующие механизмы противовоспалительного действия препарата:

- уменьшение проницаемости капилляров и спазма гладкой мускулатуры, предупреждение развития отека тканей;
- предупреждение накопления провоспалительных медиаторов;
- стабилизация мембраны тучных клеток;
- снижение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), которые являются маркерами аллергического воспаления и, в частности, способствуют миграции эозинофилов в очаг воспаления;
- торможение поздней фазы миграции клеток, участвующих в воспалительной реакции эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, в органы-мишени;
- снижение адгезии ФАТ-индуцированных эозинофилов на эндотелиальных клетках;
- снижение супероксидного потенциала эозинофилов.

Противоаллергическое действие цетиризина является комплексным: блокирующий эффект по отношению к периферическим H_1 -рецепторам, снижение чувствительности ткани к другим посредникам немедленной фазы аллергической реакции, торможение процесса вовлечения эозинофилов и других клеток, что распространяет фармакологическое действие цетиризина как на раннюю, так и на позднюю фазы аллергического ответа [15].

Фармакокинетика и фармакодинамика цетиризина

Цетиризин является длительно действующим препаратом с быстрым началом действия. Терапевтический эффект цетиризина проявляется уже после однократного приема разовой дозы (через 20 мин — у 50%, через 1 ч — у 95% пациентов) и сохраняется в течение 24 ч. После приема внутрь не менее 70% принятой дозы цетиризина быстро абсорбируется из пищеварительного тракта. Период полувыведения препарата из крови не зависит от принятой дозы и составляет 7 ч. До 40% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 ч. Поскольку цетиризин выводится преимущественно почками, он может быть рекомендован больным с заболеваниями печени [15, 23].

При однократном приеме цетиризина в дозе 10 или 20 мг концентрация препарата в плазме крови достигает максимума (пиковая концентрация) в течение первого часа после приема. Прием пищи не влияет на степень абсорбции, но может снизить ее скорость [7]. Для препарата характерна почечная элиминация: 70% выводится в неизменном виде с мочой в течение 72 ч. Период полувыведения составляет 10 ч у взрослых и 7 ч — у детей. В отличие от других АГП, цетиризин не взаимодействует с другими лекарственными препаратами (в том числе макролидами, противогрибковыми препаратами), так как не ингибирует системы цитохрома P450, что снижает его метаболическое превращение в печени. Поэтому применение цетиризина не вызывает развития побочных эффектов вследствие взаимодействия с препаратами, метаболизм кото-

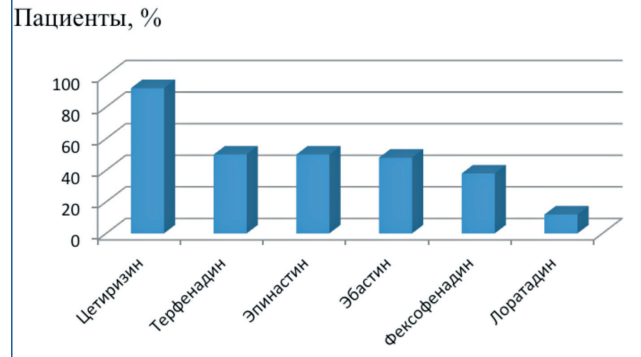


Рис. 2. Эффективность одной дозы АГП второго поколения в подавлении вызванной введением гистамина волдырной реакции на протяжении 24 ч у здоровых мужчин [28]

рых зависит от системы цитохрома P450. Цетиризин характеризуется низким объемом распределения (0,56 л/кг), что является важной особенностью фармакокинетики, так как взаимодействие с H_1 -гистаминовым рецептором происходит в эффективной терапевтической концентрации, обеспечивая полную занятость H_1 -рецепторов. При этом исключается распределение препарата в других органах, где вещество не является терапевтически эффективным или даже может проявить свою токсичность [13]. При курсовом приеме препарата постоянный уровень в крови достигается в течение трех суток, при регулярном приеме не наступает его аккумуляции и не изменяется скорость элиминации (курс лечения до 8 нед) [23].

Для цетиризина характерна высокая способность проникновения в кожу. Установлено, что уже через 24 ч после приема однократной терапевтической дозы концентрация цетиризина в коже оказывается равной или даже несколько превышающей концентрацию в крови [13, 37]. Цетиризин сильнее, чем лоратадин, терфенадин, фексофенадин, эбастин, эпинастин угнетает гистамин-индуцированные аллергические реакции в коже [21, 28, 54] (рис. 2).

Противогистаминное действие цетиризина продемонстрировано и на других тканях, вовлекаемых в аллергические реакции. Прием цетиризина в дозе 10 мг 2 раза в сутки подавлял вызванную гистамином реакцию слизистой оболочки носа в виде чихания и заложенности как у практически здоровых доноров, так и у больных аллергией. У практически здоровых лиц цетиризин устранял вызванный гистамином бронхоспазм [15]. Высокая противогистаминная активность цетиризина обусловлена степенью его сродства к H_1 -рецепторам, которое выше, чем у лоратадина. Следует также отметить значимую специфичность препарата, поскольку даже в высоких концентрациях он не оказывает блокирующего воздействия на серотониновые, допаминовые, М-холинорецепторы и α_1 -адренорецепторы [40, 41].

Клинические исследования, посвященные изучению клинической эффективности цетиризина

Сравнение цетиризина с другими АГП более поздней генерации, созданными на основе фармакологически активных метаболитов второго поколения, показало, что сила терапевтического действия цетиризина не уступает большинству препаратов сравнения в уменьшении симптомов патологического процесса и улучшении качества жизни пациентов [11].

Клинические исследования терапевтической эффективности цетиризина проведены при аллергических ринитах и риноконъюнктивитах, аллергических ринитах в сочетании с бронхиальной астмой, аллергодерматозах. Цетиризин подавляет симптоматику сезонного аллергического ринита, в особенности чихание, чувство зуда, выделение слизи и в меньшей степени — заложенность носа. Одновременно с этим он уменьшает зуд, покраснение глаз и слезотечение. При этом максимальное лечебное действие достигается дозой 10 мг/сут. Во многих сравнительных РКИ показано, что терапевтическая эффективность цетиризина по сравнению с другими АГП второго поколения оказывается более высокой [7]. У цетиризина по сравнению с лоратадином были установлены достоверно более быстрое начало действия и ослабление симптомов. При этом цетиризин оценили как высокоэффективный препарат 73,6% пациентов, а лоратадин — только 56,5% [26]. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ с участием 821 пациента с поллинозом показано, что цетиризин и фексофенадин были одинаково эффективны в купировании симптомов риноконъюнктивита при использовании обычных терапевтических доз, но цетиризин в большей степени, чем фексофенадин, устранял симптоматику конъюнктивита. При этом пациенты чаще предпочитали переходить на прием цетиризина из-за более быстрого начала действия этого препарата [6, 7].

В многоцентровом РКИ с участием 415 пациентов с симптомами сезонного аллергического ринита было показано, что прием цетиризина в дозе 5, 10 или 20 мг 1 раз в сутки на протяжении одной недели в конце лета и начале осени достоверно более эффективно по сравнению с плацебо купировал симптомы заболевания. J.J. Murray et al. в РКИ, проведенном в 2002 г. с участием 862 пациентов, продемонстрировали, что лечение цетиризином в дозе 10 мг в течение двух недель достоверно улучшает оценку качества жизни у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом. Проведенные в дальнейшем РКИ подтверждали эти результаты [26].

Общим выводом многочисленных исследований, посвященных испытанию действия цетиризина на круглогодичный аллергический ринит, является то, что этот препарат в обычной лечебной дозе (10 мг/сут) существенно облегчает течение ринита, особенно подавляя такие симптомы, как чихание, зуд в носу и выделения из носа. На фоне приема цетиризина существенно снижалась потребность в применении сосудосуживающих капель в нос [2, 11].

Лечебное действие цетиризина при аллергическом рините проявляется у взрослых уже с ежедневной дозы 5 мг, но более выраженный эффект, достаточный для подавления симптомов как ринита, так и конъюнктивита достигается при приеме препарата в дозе 10 мг. Есть указания на то, что повышение дозы до 20 мг в сутки усиливает подавление ринореи [7]. Прием препарата в разное время суток не влияет на результаты лечения. В специальном исследовании сравнивали терапевтическую эффективность однократного приема в сутки цетиризина в дозе 10 мг в утренние часы, 10 мг в вечерние часы и двукратного приема в сутки по 5 мг. При всех использованных схемах лечения препарат в одинаковой степени подавлял выраженность отдельных симптомов ринита и уменьшал показатель суммарной оценки степени тяжести заболевания. Лечебное действие цетири-

зина не связано и с приемом пищи. Эти свойства препарата существенным образом повышают удобство применения его пациентами [17].

Большой интерес представляет проведенное в 2015 г. в США двойное слепое РКИ в параллельных группах, в котором сравнивали эффективность таблетированного цетиризина 10 мг и флутиказона пропионата назального спрея в суточной дозе 200 мкг у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. В результате исследования не удалось выявить статистически значимых различий флутиказона пропионата назального спрея 1 раз в сутки и приема цетиризина внутрь 1 раз в сутки на протяжении двух недель для купирования назальных и глазных симптомов у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом и было сделано заключение, что эти препараты имеют одинаковую клиническую эффективность у данной группы пациентов [2, 11].

Цетиризин явился одним из первых АГП второго поколения, на примере которого было убедительно показано положительное лечебное действие у больных с бронхиальной астмой в сочетании с поллинозом. Было продемонстрировано, что цетиризин не только контролирует симптомы ринита, но и облегчает течение бронхиальной астмы. У детей при легкой и средней степени тяжести бронхиальной астмы цетиризин в дозе 15 мг/сут в течение 2 нед снижал частоту и тяжесть приступов удушья и уменьшал потребность в ингаляционных глюкокортикоидах и β_2 -агонистах. В другом исследовании, выполненном с участием пациентов с бронхиальной астмой, у которых триггерным механизмом является пыльцевая аллергия, показано, что прием цетиризина в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед, начатый за 2 нед до предполагаемого момента цветения, предупреждал появление приступов удушья у 16 из 30 обследованных пациентов, а в остальных случаях уменьшал количество симптомов бронхиальной астмы. У больных с атопической астмой средней тяжести подавлялась провокационная ингаляционная проба с аллергеном на фоне приема повышенной дозы цетиризина (20 мг/сут) в течение 2 нед [7].

Цетиризин обладает некоторыми свойствами, уникальными по отношению к другим АГП. Для него описан стероид-спаринговый эффект: при одновременном назначении цетиризина и ингаляционных глюкокортикоидов у больных с бронхиальной астмой доза глюкокортикоидов может быть снижена или не повышаться, несмотря на контакт с аллергеном [13].

Особого внимания заслуживает возможность применения цетиризина в терапии крапивницы и атопического дерматита. Известно, что АГП второго поколения в настоящее время являются практически препаратами первого ряда в лечении хронической крапивницы. Основные фармакодинамические эффекты АГП изучались в сравнительных исследованиях на моделях *in vivo* гистамин-индуцированной и аллерген-индуцированной крапивницы у здоровых добровольцев и пациентов с атопией для оценки эффективности при ранней и поздней реакции. Были подтверждены преимущества цетиризина и левоцетиризина в подавлении гистамин-индуцированной кожной реакции. В этих исследованиях на моделях крапивницы были показаны преимущества цетиризина и его метаболита левоцетиризина наряду с фексофенадином; наименьший эффект подавления кожной реакции имел лоратадин [44, 46, 47]. Цетиризин показал пре-

имущества над другими АГП в подавлении индуцированной кожной реакции ввиду наличия дополнительных антиаллергических свойств и действия на поздние фазы реакции, то есть при полиморфноядерной форме крапивницы. Так, в исследовании с аллерген-индуцированным кожным тестом эффект подавления цетиризина миграции эозинофилов, базофилов и нейтрофилов в кожу достигал 70%, но не оказывал такого влияния на миграцию мононуклеаров, тогда как хлорфенирамин и прометазин не были эффективны в подавлении миграции клеток. Это не может объясняться действием цетиризина на H_1 -рецепторы, а связано с дополнительными противоаллергическими и противовоспалительными эффектами (подавление миграции эозинофилов и нейтрофилов в кожу) [11, 33]. Цетиризин в дополнение к блокаде H_1 -рецепторов подавляет кожный ответ на тромбоцитарноактивирующий фактор, что дает ему преимущества над остальными препаратами при кожных проявлениях аллергии [13]. Это подтверждено в многочисленных РКИ: способность кумулироваться в кожных покровах дает возможность препарату купировать зуд и гиперемии более эффективно, чем таким средствам, как эбастин, эпинастин, терфенадин, фексофенадин и лоратадин [32, 37, 39, 41].

Цетиризин в обычной терапевтической дозе (10 мг) является эффективным при различных формах крапивницы. При этом заболевании зуд и уртикарные высыпания исчезают на протяжении 30 суток приема. В других клинических исследованиях показано, что цетиризин оказывается эффективным при холодовой крапивнице, а также крапивнице, вызываемой ультрафиолетовым облучением или давлением. Этот препарат эффективен и при так называемой замедленной крапивнице, которая характеризуется появлением болезненных отеков бляшек через несколько часов после воздействия давления на кожу. Эта форма особенно трудно поддается лечению, и для достижения лечебного эффекта требуется в таких случаях применять внутрь глюкокортикоиды. Цетиризин же в повышенной дозе (30 мг/сут) существенно угнетает отечность ткани и проявления воспалительной реакции при «замедленной крапивнице» [7, 42].

В недавних исследованиях было показано, что удвоенная доза цетиризина может быть эффективной у пациентов с крапивницей, рефрактерной к обычной дозе. В большинстве случаев крапивница, связанная с использованием нестероидных противовоспалительных средств, может предупреждаться цетиризином, что дает новые возможности терапии боли и ревматических расстройств [13]. При atopическом дерматите цетиризин эффективно угнетает чувство зуда, а при дозе 40 мг/сут становится заметным выраженное подавление эритемы, лихенификации, уменьшается общая площадь пораженной кожи и показатель суммарной оценки выраженности всех симптомов [7, 36].

Применение цетиризина у детей с аллергическими забо-

леваниями широко изучали в ходе многочисленных клинических исследований. Так, была доказана его способность достоверно снижать выраженность клинических симптомов и степень воспалительной инфильтрации слизистой оболочки носа, а также улучшать качество жизни как у детей, так и у подростков с различными формами аллергического ринита [11, 14, 15, 43]. При круглогодичном аллергическом рините была продемонстрирована более высокая эффективность цетиризина по сравнению с лоратадином у детей в возрасте 2–6 лет и по сравнению с левоцетиризином у детей в возрасте 6–12 лет [30].

Существуют доказательства того, что продолжительная терапия цетиризином дает возможность достичь более эффективного контроля над воспалением и клиническими симптомами у пациентов с аллергическим ринитом по сравнению с терапией «по требованию». Имеется информация о том, что у детей, получавших цетиризин по 5 мг/сут в течение 4 нед в период цветения, достоверное уменьшение количества клинических симптомов сопровождалось снижением экспрессии ICAM-1 на эпителиальных клетках ($p<0,05$), растворимого ICAM-1 ($p<0,05$) и эозинофильного катионного белка ($p<0,05$) в назальном лаваже по сравнению с плацебо. Более того, отмечалась достоверная корреляция между уменьшением количества симптомов, клеточной инфильтрацией и экспрессией ICAM-1.

В другом исследовании о влиянии терапии цетиризином в дозе 5 мг/сут в течение 2 нед на воспаление слизистой оболочки носа у детей с персистирующим аллергическим ринитом отмечалось достоверное снижение уровня интерлейкина (ИЛ)-4 ($p<0,01$), ИЛ-8 ($p=0,01$), экспрессии ICAM-1 на эпителиальных клетках ($p<0,02$) по сравнению с плацебо. При назначении цетиризина улучшался показатель качества жизни, оценивавшийся по опроснику у детей 6–11 лет с сезонным аллергическим ринитом [15, 53]. О.И. Мурадова и соавторы изучали влияние АГП второго поколения (цетиризина, дезлоратадина, левоцетиризина) на когнитивные функции у детей (81 пациент в возрасте от 8 до 18 лет) с поллинозом, получавших аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). Исследователями было доказано, что из трех АГП цетиризин обладает лучшим пролонгированным положительным эффектом в отношении психомоторной деятельности в комбинированной с АСИТ терапии (таблица) [19].

Эффективность и переносимость цетиризина при atopическом дерматите, который, как известно, является начальным этапом «аллергического марша» у детей, убедительно подтверждена результатами крупномасштабного проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ЕТАС, в которое было включено 817 детей в возрасте от 12 до 24 мес, принимавших в течение 18 мес цетиризин в дозе 0,25 мг/кг

Таблица. Динамика нарушений психомоторной деятельности детей с поллинозом в зависимости от приема АГП [19]

Группа	1-е исследование (до АСИТ)	2-е исследование (после АСИТ)	3-е исследование (обострение)
	Когнитивная деятельность ниже нормы, %		
I (n=20) дезлоратадин	45	15	40
II (n=25) левоцетиризин	28	20	24
III (n=20) цетиризин	35	25	15
IV (n=16) группа сравнения	18,75	6,25	-
n — количество пациентов в группе.			

2 раза в сутки или плацебо. После этого за детьми велось наблюдение еще на протяжении 6 мес. Во время активного лечения острая крапивница возникла только у 5,8% из 339 детей, получавших цетиризин, по сравнению с 16,8% из 396 детей, получавших плацебо ($p < 0,001$). В этой популяции высокого риска защитный эффект цетиризина прекращался после отмены лечения (рис. 3) [18, 35].

В рамках исследования ETAC на большой группе детей (343 ребенка в возрасте 14–46 мес с массой тела 8,2–20,5 кг) было показано, что на фармакокинетику цетиризина не влияют эозинофилия, сенсибилизация к аллергенам, гастроэнтериты и диарея, прием других медикаментов. Препарат не оказывает токсического воздействия, безопасен при использовании в детском возрасте. Цетиризин после обработки результатов исследования ETAC стал первым антигистаминным препаратом, одобренным FDA (Food and Drugs Administration) для применения у детей с 6 мес для терапии круглогодичного аллергического ринита и хронической крапивницы [8, 26, 38].

Согласно результатам РКИ ETAC, у детей 1–2 лет с атопическим дерматитом, длительно получавших цетиризин, снизилась частота случаев развития крапивницы, в подгруппе пациентов со среднетяжелым течением дерматита уменьшилось потребление топических глюкокортикоидов. У половины детей, сенсибилизированных к пыльце растений или клещам домашней пыли, задерживалось развитие бронхиальной астмы. При этом эффект тахифилаксии отсутствовал, а частота нежелательных явлений на фоне многомесячного приема цетиризина была не выше, чем в группе плацебо. В этом же исследовании было продемонстрировано, что препарат не оказывал никаких неблагоприятных эффектов на неврологическое развитие и поведение детей, а также не влиял на процессы роста, прибавки массы тела, развитие крупной и мелкой моторики и речи [26, 34].

Таким образом, результаты РКИ ETAC свидетельствуют о том, что:

- применение цетиризина предотвращает развитие астмы у детей с атопическим дерматитом, сенсибилизированных к аэроаллергенам (пыльца трав, клещи домашней пыли);
- лечение цетиризином снижает потребность в применении местных гормональных препаратов при атопическом дерматите;
- в результате применения цетиризина снижается частота случаев обострений атопического дерматита, крапивницы и потребность в дополнительной антигистаминной терапии;
- у детей, получавших терапию цетиризином, не выявлено значительных изменений со стороны поведения, когнитивной функции и психомоторного развития [8, 20, 50].

В связи с разнородностью групп в РКИ ETAC некоторыми исследователями были поставлены под сомнение результаты этого исследования. Поэтому в следующем РКИ ЕРААС по раннему предупреждению бронхиальной астмы у детей с атопией исследовали эффекты цетиризина по сравнению с левоцетиризином у 510 детей младшего возраста (12–24 мес) с атопическим дерматитом в течение 18 мес. Результаты исследования дали возможность сделать вывод, что острая крапивница случалась значительно реже у детей, получавших цетиризин по 0,25 мг/кг 2 раза в сутки, по срав-

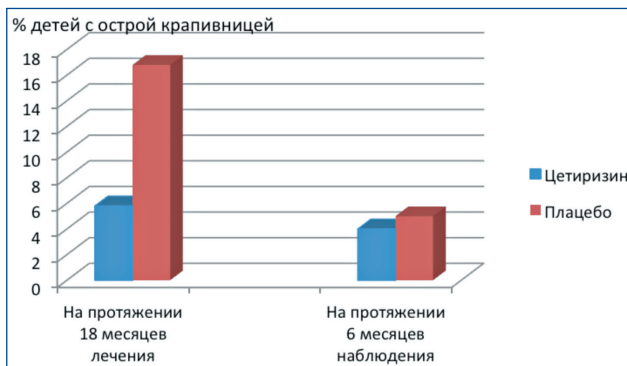


Рис. 3. Цетиризин в профилактике острой крапивницы у детей (по результатам исследования ETAC) [35]

нению с теми, кто получал плацебо (6 и 16% соответственно, $p < 0,001$) [20, 51].

Таким образом, сравнение цетиризина с другими АГП второго поколения в целом продемонстрировало, что цетиризин имеет более благоприятный фармакологический профиль и обладает как минимум аналогичной или более высокой эффективностью, чем многие другие АГП второго поколения, в снижении выраженности симптомов аллергических заболеваний, улучшении качества жизни у пациентов [26, 48, 50].

Цетиризин не биотрансформируется в печени и не влияет на функционирование системы цитохрома P450, в связи с чем не вступает во взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Цетиризин не обладает антихолинергическим влиянием, не вызывает побочных эффектов со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. По результатам РКИ частота случаев побочных эффектов цетиризина не отличалась от таковой плацебо даже при длительном применении [23, 31, 53].

Цетиризин является наиболее эффективным и перспективным АГП в лечении большинства аллергических заболеваний, с использованием которого проведено наибольшее количество клинических исследований. Этот препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, одобрен FDA.

Показаниями к его применению являются: аллергический ринит и конъюнктивит, крапивница и другие дерматозы, проявляющиеся зудом и высыпаниями, в том числе и у детей, начиная с возраста 6 мес. Для пациентов, плохо отвечающих на терапевтическое действие других АГП, предпочтителен именно цетиризин. Возможность длительного применения позволяет рекомендовать препарат для вторичной профилактики аллергических заболеваний и при сочетанной патологии [13].

Высокая эффективность и безопасность цетиризина, подтвержденные данными доказательной медицины, дают возможность использования его в широкой клинической практике.

На фармацевтическом рынке Украины зарегистрирован препарат Ролиноз, цетиризин итальянского производства, который хорошо зарекомендовал себя благодаря оптимальному соотношению цены и качества. Ролиноз выпускается в 2 формах: капли оральные по 10 мг цетиризина дигидрохлорида в 1 мл раствора (20 капель) во флаконе 20 мл и таблетки по 10 мг цетиризина дигидрохлорида, 20 таблеток в упаковке.

Список литературы находится в редакции (55 источников)

НЕСЕДАТИВНИЙ АНТИГІСТАМІННИЙ

Роліноз

при алергії у дорослих та дітей

від 2-х років

цетиризин



Таблетки 10 мг, №20
Краплі 10 мг/мл, 20 мл

Можливість тривалого застосування дозволяє рекомендувати цетиризин для вторинної профілактики алергічних захворювань і при супутній патології.¹

Пацієнтам з порушенням функції печінки немає потреби в корекції дози цетиризину²

- починає діяти вже за 20 хвилин³
- запобігає розвитку алергічних реакцій
- усуває шкірні та назальні прояви алергії
- прийом 1 раз на добу



¹ Федорова О.А. Цетиризин: постійно і різноманітне протиалергічне діяння. Федорова О.А., канд. мед. наук, Українська військово-медична академія.

// Theoria. Український медичний вісник. – 2017. – №3(118).

² Інструкція для медичного застосування препарату Роліноз.

³ У 50% пацієнтів (інструкція для медичного застосування препарату Роліноз).

РОЛІНОЗ. Склад: діюча речовина: cetirizine; 1 таблетка містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг; 1 мл розчину (20 крапель) містить 10 мг цетиризину дигідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармако-терапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТС R06A E07. **Показання для застосування.** Симптоматична терапія сезонного та постійного алергічного риніту (таких симптомів, як ринорея, свербіж у носі, чхання), а також неназальних симптомів, пов'язаних із кон'юнктивітом; свербіж та кропив'янка різних типів, включаючи хронічну ідіопатичну кропив'янку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цетиризину або до інших компонентів препарату, а також до гідроксизину та до будь-яких похідних піперазину; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв); рідкісні спадкові форми непереносимості галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози. **Побічні реакції.** Клінічні дослідження показали, що цетиризин при застосуванні у рекомендованих дозах має незначний побічний вплив на центральну нервову систему, що включає сонливість, підвищену втомлюваність, запаморочення та головний біль. У деяких випадках повідомлялося про парадоксальну стимуляцію центральної нервової системи. Є повідомлення про побічні ефекти, які спостерігалися у клінічних дослідженнях не менш ніж у 1% пацієнтів: абдомінальний біль, сухість у роті, нудота; фарингіт. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** «АВС Фармацевтич. С.п.А.», Італія. **Замовник.** «РОТАПАРМ Лімітед», Велика Британія. **Регістраційне посвідчення** №УА/12490/01/01 затверджене наказом МОЗ України №837 від 25.10.2012 р. **Регістраційне посвідчення** №УА/12490/02/01 затверджене наказом МОЗ України №921 від 16.11.2012 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: +380 56 7 905 509 • E-mail: info@rotapharm.com.ua