Антигистаминные препараты: прошлое, настоящее и будущее

Проблема аллергических заболеваний (АЗ) усугубляется во всем мире в связи со стремительным ростом распространенности данной патологии, отсутствием высокоэффективного специфического лечения, а также медленной разработкой принципиально новых лекарственных средств. Именно поэтому использование антигистаминных препаратов (АГП) остается одним из известных, общепризнанных и действенных методов лечения аллергии. Вопросы адекватной терапии АЗ волнуют врачей различных специальностей, а доклады о применении АГП часто звучат на конгрессах и симпозиумах. Эта тема стала предметом внимания последних научно-практических конференций и в Украине.

Доклад по этой тематике на конференции «Терапия-2018: достижения и перспективы», проходившей 14-15 марта в Виннице, представил

профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Викторович Зайков.

– Эволюция представлений о роли гистамина в аллергических процессах началась еще с 1910 года, а уже в 1937 году был создан первый АГП. Реализация действия гистамина на тканевом уровне главным образом происходит посредством активации H_1-рецепторов, которая приводит к развитию практически всех клинических проявлений аллергии. АГП, блокирующие эти рецепторы, позволяют редуцировать острые симптомы и влиять на хроническое аллергическое воспаление.

Как известно, существует два поколения АГП. У АГП 1-го поколения есть ряд недостатков: отсутствует доказательная база применения, они проникают сквозь гематоэнцефалический барьер, обладают рядом антихолинергических и седативных действий, а кратность их приема составляет 3-4 раза в день. Что же относится к положительным сторонам АГП 1-го поколения? Наличие инъекционных форм предоставляет возможность терапии пациентов с такими тяжелыми проявлениями аллергопатологии, как крапивница, отек Квинке, анафилаксия, а седативные свойства становятся преимуществом при выраженном кожном зуде.

У АГП 2-го поколения значительно меньше побочных эффектов. Вдобавок к селективной блокаде H_1-рецепторов они подавляют высвобождение эйкозаноидов из тучных клеток и макрофагов, уменьшают клеточную инфильтрацию в ранней и поздней фазах аллергической реакции, замедляют продукцию простагландинов и лейкотриенов, особенно лейкотриена С4, бронхоконстрикторные свойства которого в тысячу раз превышают эффект от применения гистамина.

Основное различие АГП 2-го поколения связано с особенностями их метаболизма. Выделяют так называемые метаболизируемые АГП, которые поступают в организм в виде «пролекарства» и для активации проходят метаболизм в печени при участии ферментов цитохрома Р450. Это лоратадин и эбастин. Остальные препараты, например цетиризин, – уже готовые «активные» метаболиты. Главный недостаток метаболизируемых препаратов заключается в том, что этим же путем метаболизируется большое количество других лекарственных средств, грейпфрутовый сок и т.д. В случае наличия у пациента проблем с метаболизмом мы не получаем должного терапевтического эффекта от АГП и, напротив, можем наблюдать их токсичность.

Безопасность и эффективность АГП во многом определяются низким объемом распределения. То есть чем больше свободная концентрация вещества вблизи H_1-рецепторов, тем выше становится их занятость. Преимуществами АГП с низким объемом распределения являются: минимальная клеточно-органная токсичность, низкая индивидуальная вариабельность терапевтического эффекта; небольшая вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий и отсутствие аккумуляции в жизненно важных органах (рис.), а потому такие препараты потенциально обладают хорошей переносимостью и безопасностью.

Наиболее распространенными и проблемными АЗ остаются крапивница, которая характеризуется большой частотой идиопатических форм, значительным снижением качества жизни больных и частой безуспешностью лечебных мероприятий, и аллергический ринит (АР).

Согласно клиническому руководству по оптимизации диагностики и лечения АР Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) терапия может двигаться пошагово вверх или вниз в зависимости от тяжести симптомов и контроля, полученного в ответ на лечение. Так, на первой ступени находятся АГП, на второй – интраназальные кортикостероиды (ККС), на третьей – к АГП и ингаляционным ККС возможно добавление блокаторов лейкотриеновых рецепторов – монтелукаста (например, Милукант).

Хотелось бы остановиться на международных рекомендациях по лечению АР и его влиянию на бронхиальную астму (БА), предложенных ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Одно из положений – это назначение пациентам с АР пероральных H_1-АГП нового поколения, не оказывающих седативного эффекта и не взаимодействующих с цитохромом Р450. ARIA делает акцент и на том, что в терапии АР предпочтение следует отдавать не местным,

Рис. Накопление препаратов в различных органах и тканях в зависимости от объема их распределения (л/кг массы тела)

а системным H_1-блокаторам. Такими препаратами являются дезлоратадин и левоцетиризин.

Одной из причин низкого комплайенса и неэффективности терапии АЗ является высокая стоимость лечения для пациента. Европейский подход решения этой проблемы – предпочтение генериков с доказанной биоэквивалентностью. Так, на нашем рынке доступны препараты европейского качества Контрахист Алерджи и Хитакса, которые биоэквивалентны оригинальным АГП левоцетиризину и дезлоратадину.

Контрахист Алерджи ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, имеет противоаллергическое действие, оказывает противовоспалительное действие, не имеет седативного эффекта в терапевтических дозах. Важно, что левоцетиризин имеет низкий печеночный метаболизм и не взаимодействует с системой цитохрома Р450, а потому его можно считать препаратом выбора для пациентов с заболеваниями печени и в комплексной терапии с антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми средствами. Левоцетиризин имеет хороший клинический ответ уже с первого приема, улучшая качество жизни пациентов.

Дезлоратадин известен у нас под торговым названием Хитакса. Дополнительными эффектами дезлоратадина являются: противовоспалительное действие, ингибирование бронхиальной гиперчувствительности, уменьшение потребности в препаратах для лечения БА, улучшение спирометрических показателей у астматиков с сезонным АР и назальной конгестии у пациентов с АР, ассоциированной с холодовой аллергией.

Таким образом, высокоэффективные и, что немаловажно, доступные в Украине препараты Контрахист Алерджи и Хитакса еще долгое время будут оставаться эффективными для использования.

Лечение аллергии у детей имеет свои особенности. В рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения АЗ и аутоиммунных состояний у детей», посвященной 100-летию основания Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины (15-16 марта, г. Киев), **заведующей отделением детской пульмонологии и аллергологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), доктором медицинских наук Еленой Александровной Речкиной** был озвучен доклад, освещающий важные аспекты вышеназванной проблемы.

– Поскольку гистамин является обязательным участником всех клинических проявлений аллергии (табл.), антагонисты этого медиатора были, есть и, безусловно, останутся важнейшими, а также наиболее широко используемыми противоаллергическими лекарственными средствами.

Таблица. **Эффекты гистамина**

Патофизиологический механизм	Клинические проявления
Спазм гладких мышц бронхов, кишечника, матки	Приступ удушья, боли в животе
Повышение проницаемости сосудов с выходом плазмы в периваскулярные пространства	Отек слизистых оболочек и тканей, нарушение микроциркуляции
Стимуляция чувствительных нервных окончаний	Чихание, зуд слизистых оболочек и кожи
Гиперсекреция слизи	Заложенность носа, ринорея
Расширение капилляров	Гиперемия

Применение АГП 1-го поколения при АЗ актуально и сегодня в связи с возможностью их назначения детям раннего возраста, в то время как значительная часть АГП 2-го поколения показана лишь с 2-летнего возраста. Однако, говоря об АГП 1-го поколения, необходимо помнить о регулярно публикуемых сведениях о побочных эффектах. Также существуют данные, что на фоне применения H_1-блокаторов 1-го поколения достоверно ухудшаются успеваемость и обучение детей. Зарегистрированы и летальные исходы у детей при употреблении АГП 1-го поколения. Поэтому они не рекомендованы для лечения кашля и простудных состояний у детей младше 6 лет, так как в этом случае соотношение «польза – риск» не оправдано.

Второе поколение H_1-АГП, в частности новейшие АГП – цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин и левоцетиризин, – обладают высоким терапевтическим индексом (соотношением «польза – риск»), который является более важным параметром для характеристики АГП, чем активность, эффективность и действенность. Основное преимущество дезлоратадина и левоцетиризина – это одновременное оказание антигистаминного, противоаллергического и противовоспалительного действий.

Важным вопросом аллергологии и педиатрии является лечение АР. Часто наблюдается сочетание АР с БА, поскольку они имеют общую патогенетическую основу. Поэтому АР определяется как фактор риска развития БА у детей. Своевременная терапия с помощью АГП позволяет уменьшить развитие так называемого аллергического марша в детстве, а назначение высокоселективных АГП 2-го поколения у больных АР является одним из средств профилактики дебюта БА. По рекомендациям ARIA и большинства других международных протоколов, АГП рассматриваются как базисные средства на любом этапе терапии независимо от степени выраженности АР, но несмотря на это лишь 50-60% ЛОР-врачей и аллергологов назначают их при легкой и среднетяжелой формах. У детей с сезонным и персистирующим АР, как и у взрослых, предпочтительнее применять не интраназальный, а пероральный H_1-АГП нового поколения, не обладающий седативным эффектом.

Еще одна проблема аллергологии – это крапивница. Существуют различные подходы и алгоритмы ее лечения. Но, как правило, согласно современным подходам мировой медицины H_1-АГП 2-го поколения являются терапией первой линии. Если симптомы крапивницы не проходят через 2 нед, необходимо увеличить дозу АГП до 4-кратной, а в случае и ее неэффективности в течение 2-4 нед – добавить омализумаб. В качестве терапии третьей линии через 6 мес рекомендован циклоспорин А. Свою эффективность с первого же дня лечения в отношении редукции симптомов крапивницы, а именно кожного зуда, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании продемонстрировал левоцетиризин.

Самый доступный левоцетиризин европейского качества на рынке Украины – препарат Контрахист Алерджи. Он показан к назначению для пациентов с кожными проявлениями аллергии, хронической и холодовой крапивницей. Хороший результат Контрахист Алерджи дает и у пациентов с АР.

Другой высококачественный эффективный препарат – Хитакса, особенностью которого является единственная на рынке Украины дозировка дезлоратадина 2,5 мг. Форма орально диспергируемой таблетки с приятным вкусом, легко растворяющейся во рту, становится явным преимуществом в детской практике.

Препараты Контрахист Алерджи и Хитакса показаны к назначению у детей старше 6 лет, они соответствуют всем требованиям международных рекомендаций, которые предъявляются к АГП, а именно:

- селективно блокируют H_1-рецепторы;
- имеют высокий и быстрый антиаллергический эффект;
- продолжительность их действия составляет 24 ч, что помогает достичь высокого комплайенса;
- отсутствует тахифилаксия;
- отсутствуют клинически значимые взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами;
- отсутствуют седация и кардиотоксичность;
- наличие дополнительных противовоспалительного и антилейкотриенового эффектов;
- наличие детских форм, что позволяет обеспечить максимально точное дозирование.

Учитывая десятилетия и огромные средства, которые уходят на разработку новых лекарственных средств, неудивительно, что между созданием 1-го и 2-го поколений АГП прошло 35 лет. Поэтому и прошлое, и наше настоящее, и ближайшее будущее остается за применением уже существующих на фармацевтическом рынке эффективных и доступных АГП.

Подготовила ***Татьяна Радионова***