

Выбор современных антигистаминных препаратов для лечения аллергодерматозов пищевой и лекарственной этиологии с учетом возможности поражения гепатобилиарной системы.

*Нурпеисов Т.Т., Абдушукурова Г.З., Газалиева М.А, Нурпеисов Т.,
Акпеисова Р.Б., Шагиева А.М.
Республиканский Аллергологический Центр НИИ КиВБ, г. Алматы,
Республика Казахстан*

Аннотация

Распространенность основных аллергических заболеваний колеблется от 6% до 16% общего населения. Неседативные антигистаминные препараты второго и третьего поколений уже доказали свою безопасность и эффективность и вошли во все международные рекомендации. Тем не менее, вопрос выбора оптимального средства всегда остается открытым.

Особое место при назначении этой группы препаратов занимает проблема их биотрансформации в гепатоцитах с высвобождением ряда активных и неактивных метаболитов, каждый из которых имеет свои особенности по путям и скорости выведения. Особенно важно это при патологиях печени и желчевыводящих путей, часто сопутствующих аллергическим заболеваниям. В этой работе мы осветили результаты открытого, нерандомизированного обсервационного исследования эффективности и безопасности дезлоратадина (дезлора) – отечественного препарата так называемого третьего поколения, в лечении типичных симптомов пищевой аллергии с проявлениями аллергической крапивницы.

Ключевые слова: Аллергия; Аллергическая крапивница; Дезлоратадин.

Распространенность аллергических заболеваний в мире непрерывно растет [1]. Исследование, проведенное Мировой Организацией Аллергии в 2007 году, показало, что распространенность аллергического ринита превысила 16% в большей части из 37 стран, вовлеченных в проект, и достигла 40% на Украине. Частота встречаемости бронхиальной астмы для 35 исследованных стран колебался от 6% до 15%, что соответствовало распространенности атопического дерматита, изученной в 30 странах [2].

Симптомы аллергии – заложенность носа; зуд в носу; ринорея; жжение и покраснение глаз, слезотечение; зуд и высыпания на коже – могут быть очень изнурительны и зачастую вызывают нарушения сна, понижение работоспособности и обучаемости, значительно снижая качество жизни [3–7]. Аллергический воспалительный ответ состоит из каскада клеточных реакций, в которых гистамин играет ключевую роль. Многие из

воспалительных и иммуномодуляторных эффектов гистамины опосредуются через H1-рецепторы [8,9]. Таким образом, антагонисты H1-рецепторов зачастую являются препаратами первого ряда при состояниях, включающих в себя аллергическое воспаление [10,11,12,13].

Антигистаминные препараты второго поколения для перорального приема, такие как лоратадин и цетиризин, являются пролекарствами, превращающимися в ряд активных метаболитов после процессов биотрансформации в печени. В ряде случаев это может быть преградой для их безопасного и эффективного применения, особенно при пищевой аллергии с параллельными поражениями гепатобилиарной системы.

В последние годы большую распространенность получают так называемые препараты 3-го поколения, являющиеся выделенными самыми активными метаболитами лоратадина и цетиризина. К этой группе относятся дезлоратадин и левоцетиризин, которые способны эффективно купировать ряд симптомов аллергического ринита (ринорею, чихание/зуд), глазные симптомы (слезотечение, зуд и покраснение), а также проявления аллергической крапивницы (высыпания, зуд) с незначительным снотворным эффектом либо вообще без него [12]. Кроме того, эти препараты могут ингибировать активность прочих медиаторов, выделяемых тучными клетками и базофилами, тем самым снижая заложенность носа и отечность его слизистой оболочки [14].

Рынок Казахстана в последнее время приобрел целый ряд автогенериков (вчерашних брендов) и генерических препаратов разных стран-производителей. Отдельным достижением можно считать разворачивание производства отечественных антигистаминов последних поколений, например, Дезлора (дезлоратадина), об эффективности и безопасности которого и пойдет речь в данной работе.

Дезлоратадин это мощный антагонист H1-рецепторов без эффекта седации с антиаллергическими и противовоспалительными свойствами. Исследования *in vitro* показали, что дезлоратадин ингибирует химические медиаторы, участвующие как в ранней, так и в поздней фазах аллергического ответа [12]. Кроме того, было доказано, что дезлоратадин улучшает носовое дыхание у пациентов с аллергическим ринитом [15]. Доказанная способность дезлоратадина предотвращать высвобождение цитокинов, химокинов и адгезинов, связанных с поздней фазой иммунного ответа, могут объяснять его свойства деконгестанта [12,16,17,18,19].

Целью данного исследования была оценка безопасности и эффективности дезлоратадина (дезлора) в отношении кожных симптомов аллергии, оценка профиля нежелательных эффектов препарата, определение степени удовлетворенности пациентов от лечения дезлоратадином в реальных условиях.

Методы

Это обсервационное исследование проводилось силами врачей-аллергологов Республиканского АллергоЦентра НИИ КиВБ в 2013-14 гг. Письменное информированное согласие было получено у всех испытуемых. Ни исследователи, ни пациенты не получали оплаты за участие в исследовании. Препарат поставлялся бесплатно. Критериями исключения служили: детский возраст до 6 лет, беременность, кормление грудью, либо продолжающийся прием других системных антигистаминных препаратов или пероральных кортикостероидов.

Дезлор зарегистрирован в РК в 2013 г., назначался исключительно в соответствии с инструкцией по применению.

Все пациенты получали дезлор в стандартной дозе 5 мг 1 раз в день в течение 10-30 дней в зависимости от выраженности симптоматики и скорости достижения эффекта. Пациенты также могли получать сопутствующую терапию, например, топические кортикостероиды, энтеросорбенты, антилейкотриеновые средства, бета-2-агонисты если специалист считал это оправданным. Необходимость дополнительных назначений учитывалась в результатах исследования.

Симптомы аллергии оценивались перед и сразу после терапии дезлоратадином. Пациенты категорировали свои кожные (зуд, высыпания, сухость) симптомы по выраженности, оценивая их по четырехбалльной шкале выраженности: 0 = отсутствие симптомов, 1 = незначительная, 2 = умеренная, 3 = тяжелая/сильная.

Разница в процентах между начальной и конечной точками была проанализирована для пациентов каждой категории выраженности симптомов с использованием теста МакНемара и рангового теста Уилкоксона. Проценты были рассчитаны без учета пропущенных значений. Более того, общая действенность терапии дезлоратадином была оценена пациентами по окончании исследования, как отличная, хорошая, удовлетворительная или неадекватная. В дальнейшем, специалисты, назначавшие дезлоратадин, и пациенты, принимавшие его, указывали, был ли дезлоратадин «лучше, чем предшествующая терапия».

Переносимость терапии дезлоратадином оценивалась исследователями и пациентами по окончании исследования с использованием тех же четырех характеристик, что и при оценке его действенности. Пациенты должны были указать все возможные нежелательные эффекты, включая сухость во рту, сонливость, головную боль или явления диспепсии. Кроме того, испытуемые описывали все вновь возникшие заболевания и осложнения уже имеющихся патологий после начала терапии дезлоратадином.

Результаты

В данном обсервационном открытом исследовании по типу случай-контроль принял участие 41 человек с аллергической крапивницей с или без других сопутствующих аллергопатологий. В случае отсутствия полного эффекта от терапии пациентам назначались топические стероиды.

Возраст больных колебался от 7 до 86 лет, средний возраст составил $37,1 \pm 6,1$ лет, 85,4% приходилось на женщин.

Сразу отметим, что у всех пациентов наблюдался положительный эффект от применения дезлора, при этом 78,0% градуировали эффект как «полный», а 22,0% как «умеренный». Средняя продолжительность курса составила $11,7 \pm 1,2$ дня.

Доля пациентов, совмещавших дезлоратадин с приемом прочих групп препаратов составила 78,0 (включая глюкокортикоиды – менее 50%) (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующее лечение

Препарат	Пациенты, в % от общего количества (n)
Любые другие средства, в том числе:	78,0 (32)
Антибиотики	0 (0)
Топические антигистаминные препараты	12,2 (5)
Бета-симпатомиметики	19,5 (8)
Глюкокортикостероиды	43,9 (18)
Кожные крема/мази	39,0 (16)
Бронхиальные	14,6 (6)
Комбинированные	12,2 (5)
Интраназальные спреи	34,1 (14)
Системные инфузионные кратким курсом	4,9 (2)
Системные пероральные	0 (0)
Гипосенсибилизирующие	17,1 (7)
Ингибиторы лейкотриенов	29,9 (9)
Местные вазоконстрикторы	19,5 (8)
Энтеросорбенты	73,2 (30)
Прочие	46,3 (19)

Надо сказать, что 43,9% пациентов для достижения полного эффекта пришлось использовать топические глюкокортикостероиды краткими курсами по 5-14 дней.

Многие из пациентов до этого принимали препараты других фирм-производителей. Из этических соображений вопросы сравнительной эффективности препаратов различных фирм выведены за рамки данной публикации.

Доля пациентов с отсутствием либо с незначительно выраженными кожными симптомами увеличилась с 73,2% в начале исследования до 95,1% после лечения дезлором в отношении высыпаний; с 82,9% до 92,7% в отношении сухости кожи; и с 61,0% до 87,8% в отношении кожного зуда

(рис.1). Доля больных со средне или сильно выраженными симптомами уменьшилась с 26,8% в начале исследования до 4,9% в конце в отношении высыпаний; с 17,1% до 7,3% в отношении сухости кожи; и с 39,0% до 12,2% в отношении кожного зуда.

Оценка пациентов.

Действенность дезлора была сочтена отличной или хорошей 82,9% пациентов по окончании терапии (рис. 2). Более того, примерно 73% респондентов оценили переносимость данного препарата этими двумя характеристиками. Почти 83 % пациентов описали лечение дезлором, как превосходящее предыдущую антиаллергическую терапию и выразили желание продолжить терапию дезлором при подобных проявлениях в будущем.

Безопасность

Нежелательные эффекты были отмечены 10 пациентов (24,4%). Сонливость отмечали 9 больных (22,0 %), при этом у 7 из них отмечалась легкая степень сонливости и лишь у 2 (4,88 %) – средней. При этом надо учесть тот факт, что данные больные до этого страдали от снижения качества и количества сна в связи с симптомами заболевания и, следовательно, сонливость может в какой-то мере расцениваться как показатель эффективности препарата. Пик сонливости отмечался через 2-3 часа после приема препарата. Через 3-4 дня после начала курса лечения отмечалось снижение интенсивности сонливости у всех больных. При этом большинство пациентов наоборот отметили положительные сдвиги в психоэмоциональном статусе – улучшение качества сна, снижение раздражительности, общее улучшение настроения! У больных с выраженной сонливостью средней степени был осуществлен перевод приема препарата на поздний вечер.

У одного пациента отмечались сухость рта и головная боль (2,4%). Нарушений ритма сердца, кишечных диспептических и токсических эффектов выявлено не было. Ни один из испытуемых не прекратил лечение в связи с побочными эффектами. Комплаенс в группе исследования составил 100 %.

Обсуждение результатов

Таким образом, из представленных данных видно, что отечественный аналог дезлоратадина Дезлор обладает достаточным уровнем безопасности для больных, побочные эффекты слабо выражены и корректируемы, что вместе с хорошим профилем эффективности и ценовыми характеристиками способствуют высокому комплаенсу.

Выявленное улучшение в течение аллергических заболеваний подтверждает результаты прошлых исследований, доказывающих, что дезлоратадин является эффективным и хорошо переносимым средством для лечения типичных признаков основных кожных аллергических заболеваний [21, 22, 23].

Отсутствие биотрансформации в печени, двукратно более низкая доза при сохранении (или даже усилении) терапевтического эффекта, практическое отсутствие нежелательных явлений со стороны ЖКТ и отличная сочетаемость с другими группами препаратов, применяемых в аллергологии и гастроэнтерологии, позволяет позиционировать дезлоратадин как препарат выбора при наличии поражений печени и других органов пищеварения.

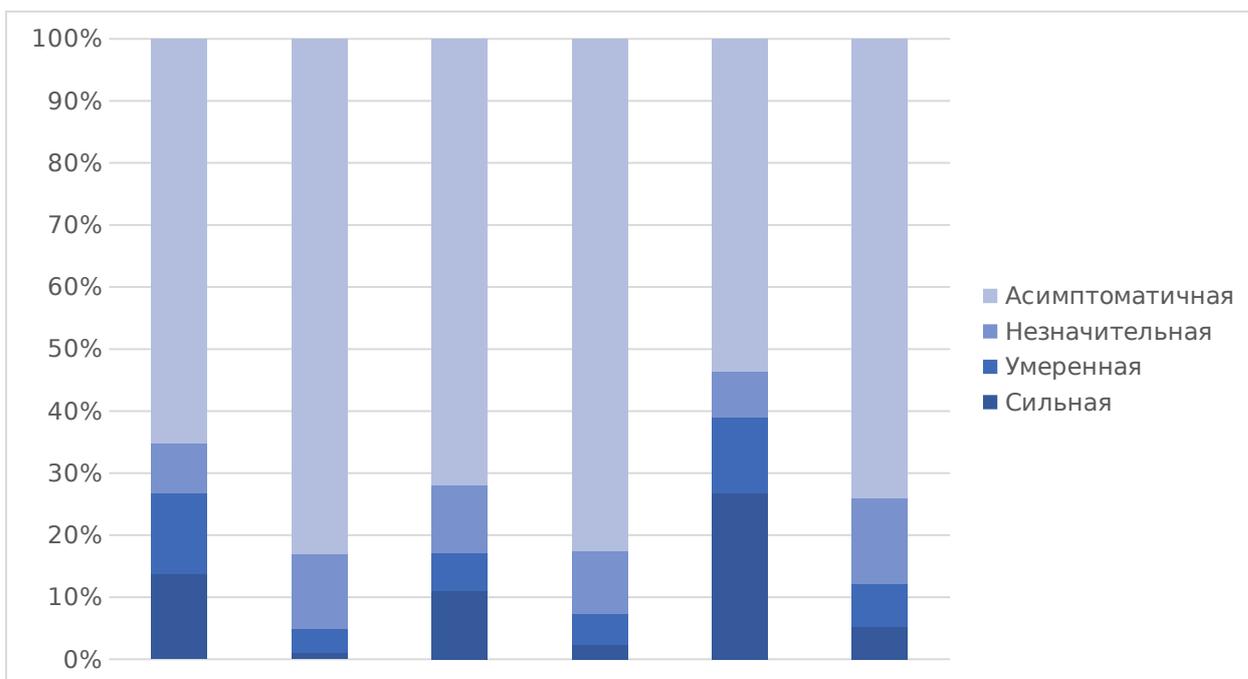


Рисунок 1. Динамика выраженности кожных симптомов на начало и конец исследования в отношении высыпаний (А), сухости кожи (Б) и кожного зуда (В) после 3 недель терапии дезлоратадином. Выраженность оценивалась как асимптоматичная, незначительная, умеренная, сильная.

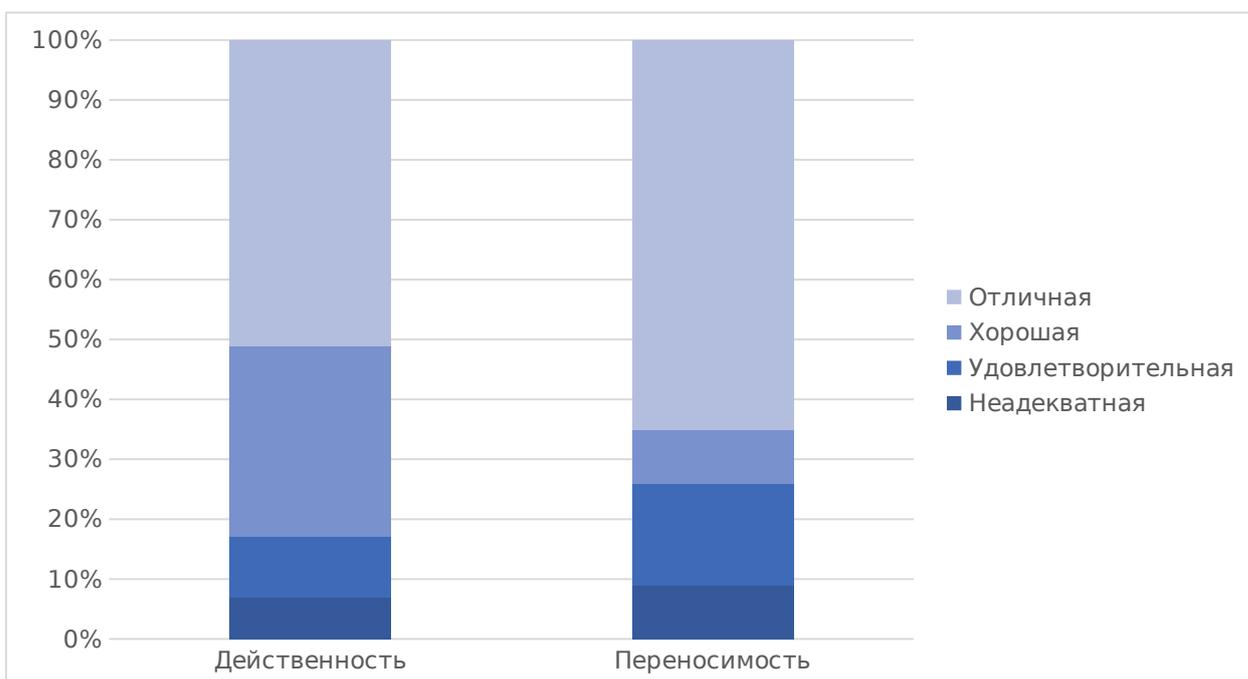


Рисунок 2. Действенность (А) и переносимость (Б) дезлоратадина по оценкам пациентов в конце исследования. Действенность и переносимость оценивались как отличные, хорошие, удовлетворительные и неадекватные.

Литература:

1. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402:B2–4.
2. Compalati E, Penagos M, Henley M, Canonica GW. Allergy prevalence survey by the World Allergy Organization. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org* 2007;19:82–90.
3. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Izzdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:36–40.
4. Uzkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:29–33.
5. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006;154:294–8.
6. Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:305–17.
7. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:197–201.
8. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:15–22.
9. Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M, Dy M. Trends in histamine research: New functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol* 2002;23:255–63.
10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(suppl 86):8–160.
11. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–20.
12. Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf* 2005;28:1101–18.
13. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone Survey. *JAMA* 2002;287:337–44.
14. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the joint task force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478–518.
15. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007;62: 359–66.
16. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE; Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:485–91.

17. Scadding GK. Desloratadine in the treatment of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: Preclinical and clinical evidence. *Clin Drug Invest* 2002;22(suppl 2):21–32.
18. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:14–20.
19. Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:1077–80.
20. Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:37–42.
21. Monroe E, Finn A, Patel P, et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:535–41.
22. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40:72–6.