

УДК 616.211.193-08:615.218.3

**С. М. Пухлик, И. В. Дедикова и др.\***  
Одесский национальный медицинский университет

## Роль и место антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. Оценка терапевтического эффекта препарата Гленцет по результатам многоцентрового исследования

**Ключевые слова:** Аллергический ринит, гистамин, левоцетиризин, Гленцет, ринорея, зуд в носу, слезотечение, кашель, заложенность носа.

Сегодня аллергия является проблемой общественного здравоохранения пандемических масштабов, от которой лишь в Европе страдает более 150 млн человек. Принимая во внимание эпидемиологические тенденции, Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (ЕААС1) предвидит, что менее чем через 15 лет больше половины населения Европы будет страдать аллергией того или иного вида.

Аллергический ринит (АР) — это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется классической триадой симптомов: ринореей, чиханием, нарушением носового дыхания (в том числе обоняния).

До 2001 года было принято деление АР на две основные формы: сезонный (САР), опосредованный сенсibilизацией к аллергенам пыльцы растений, и круглогодичный (КАР), обусловленный реакцией на бытовые аллергены. В 2001 году эта классификация была пересмотрена экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В новой версии учтены симптомы и показатели качества жизни пациента. Предполагается выделение интермиттирующего и персистирующего АР на основании длительности сохранения симптомов.

Данные эпидемиологических исследований, проведенных во многих странах, показывают, что в целом от 10 до 25 % населения в общей популяции страдает АР [1, 8], причем распространенность САР колеблется от 1 до 40 %, КАР — от 1 до 18 % [2, 9]. За последние два десятилетия заболеваемость АР во всех странах, в том

числе в Украине, выросла в 3–4 раза. Распространенность САР в мире колеблется от 7 до 22 %. В Украине (по расчетным данным) распространенность САР составляет от 3 до 8 %. У детей в зависимости от возраста частота данного заболевания составляет 0–5 %. Сейчас можно обнаружить САР у дошкольников, хотя в прошлом он был характерен только для детей старшего возраста, подростков [2, 5].

Несмотря на то, что развивающиеся при рините симптомы не являются угрожающими для жизни, они создают значительный дискомфорт, резко снижают работоспособность, заметно снижают качество жизни человека. Учитывая сходство строения и функционирования слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, несвоевременная терапия различных форм ринита может приводить к формированию симптомов бронхиальной астмы (БА). Хорошо известно, что от 20 до 38 % больных АР имеют астму; в то же время, у 60–78 % больных астмой наблюдаются симптомы ринита [3, 8].

На примере АР можно увидеть, что происходит в тканях организма. Основная роль в этом процессе отводится так называемым тучным клеткам, расположенным под слизистой оболочкой носа. Под воздействием аллергена у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, наблюдается повышенная выработка специфических веществ (антител). Антигены и антитела фиксируются на тучной клетке, содержащей до 500 гранул гистамина. Клетка активизируется и происходит выброс гистамина, который, являясь биологически активным веществом, вызывает расширение сосудов,

\*Полный список авторов находится в редакции

повышение их проницаемости с образованием отека и выделением большого количества жидкости во внешнюю среду. Наблюдается также гиперсекреция слизи железами, расположенными в полости носа. Аллергия может развиваться к пылице растений, спорам плесневых грибов, шерсти животных, домашней пыли. Соответственно, необходимо провести мероприятия по удалению аллергена из окружающей среды; одновременно большинство пациентов нуждается в медикаментозной терапии, в ходе которой широко используются антигистаминные препараты [3, 5, 8].

Гистамин был синтезирован в 1907 году. В 1909 году его удалось извлечь из спорыньи. Серия исследований, выполненных в 20-е годы XX столетия, дала возможность установить, что гистамин является важнейшим посредником таких аллергических проявлений, как анафилактический шок, риниты, БА, крапивница. У человека имеются  $H_1$ -,  $H_2$ - и  $H_3$ -гистаминовые рецепторы [4, 7, 9].

Начало изучения антигистаминных препаратов было положено в конце 1930-х годов, а еще через 10 лет они стали применяться для лечения различных заболеваний.  $H_1$ -блокаторы – препараты, традиционно применяемые при аллергических заболеваниях. В настоящее время известно более 150 препаратов – антагонистов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. Они устраняют зуд в носу, чиханье и ринорею, но не влияют на назальную обструкцию при обострении АР. С конца 1970-х годов начался период внедрения в широкую медицинскую практику антигистаминных препаратов II поколения. Следует отметить их высокую избирательность блокады  $H_1$ -рецепторов и отсутствие взаимодействия с другими рецепторами. Противоаллергическое действие начинается через 20 минут и сохраняется достаточно продолжительное время – до 24 часов. Выпускаются эти препараты только в таблетированной форме. Их применяют 1 или 2 раза в сутки. Это предпочтительнее трехразового приема антагонистов I поколения. Препараты II поколения не вызывают привыкания, а также седативного эффекта. Препараты II поколения, не имеющие холинолитического действия и не вызывающие сухости слизистой оболочки, могут применяться для лечения АР в сочетании с БА, при которой ранее антигистаминные средства были противопоказаны, поскольку вызывали ухудшение отхождения и без того вязкой и трудноотделяемой мокроты [7, 9].

Крупной вехой на пути изучения антигистаминных препаратов в целом стало открытие E. Baltes. При изучении свойств гидроксизина он обнаружил, что существенно дольше характерного седативного действия препарата длится его антигистаминное действие, и предположил, что антигистаминным действием обладает не сам гидроксизин, а один из его метаболитов. Расшифровать структуру вещества, выделить и синтезировать цетиризин удалось лишь в 1978 году. Цетиризин стал первым среди антигистаминных препаратов – естественных метаболитов.

На протяжении многих лет было известно, что цетиризин – это рацемическая смесь двух изомеров –

левоцетиризина и декстроцетиризина. Также было известно, что гистаминовый рецептор I типа является стереоселективной структурой и преимущественно связывает только один из изомеров [9]. Лишь в 2001 году удалось применить технологию, позволяющую успешно разделить энантиомеры цетиризина. Левоцетиризин является первым примером выделения активного энантиомера человеческого метаболита как самостоятельного противоаллергического лекарства [5, 9].

Сродство левоцетиризина к  $H_1$ -рецептору в 2 раза выше, чем у цетиризина. Обладает 100 % биодоступностью. Начинает действовать через 12 минут после приема однократной дозы, а эффект сохраняется 24 часа. Хороший профиль безопасности, отсутствие седативного действия и влияния на психомоторные функции обосновывают применение левоцетиризина лицами, занятыми видами деятельности, требующими повышенного внимания. Необходимо отметить, что левоцетиризин применяется при САР для быстрого купирования симптоматики, поскольку его действие начинается уже через 12–20 мин после приема таблетки. Левоцетиризин применяется также в качестве базовой терапии при КАР наряду с другими препаратами продолжительного действия [2, 7, 9].

Основу фармакотерапии АР в настоящее время составляют лекарственные средства, действие которых направлено на основные патогенетические механизмы аллергического воспаления [6]. Наибольшее распространение среди них сегодня в реальной клинической практике получили антагонисты  $H_1$ -рецепторов, способные блокировать эффекты гистамина путем конкурентного связывания его рецепторов. Новая генерация препаратов этой группы не только блокирует, но и подавляет продукцию гистамина и других медиаторов поздней фазы аллергического ответа, с чем связан их противовоспалительный эффект. Эти и другие фармакокинетические преимущества современных антигистаминных препаратов (высокая степень сродства к  $H_1$ -рецепторам, быстрое и длительное действие, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности) обосновывают их наибольшее предпочтение больными с АР [7, 8].

В настоящее время на украинском рынке появился препарат Гленцет (фирма «Гленмарк»), содержащий левоцетиризина дигидрохлорида 5 мг, в таблетках.

Было проведено открытое многоцентровое параллельное исследование, в котором принимали участие 11 регионов Украины – Одесса, Донецк, Луганск, Крым, Киев, Харьков, Днепропетровск, Запорожье, Львов, Луцк, Хмельницкий. Целью данного исследования было изучить терапевтическую эффективность приема антигистаминного препарата Гленцет у больных с персистирующим и интермиттирующим АР.

#### Материалы и методы исследования

Критериями для включения служили: возраст пациента 18 лет и старше; заболевание АР продолжительностью минимум 2 года, подтвержденное либо положительным кожным прик-тестом, либо положительным

серологическим аллергологическим тестом к соответствующему аллергену; наличие клинических симптомов АР на исходном уровне – включали больных с минимальным итоговым баллом носовых симптомов (заложенность носа, зуд и чихание)  $\geq 6$  и ринореей  $\geq 2$  (умеренная); готовность придерживаться дозировки препарата и графика визитов.

Критерии исключения: болезни легких, синусит, медикаментозный ринит, беременность или кормление грудью.

Все больные принимали Гленцет в стандартной дозировке по 1 таблетке утром до или во время еды с последующей оценкой динамики симптомов. Помимо этого отмечалось время наступления эффекта, а также его продолжительность. Анализ эффективности Гленцета проводили по сравнительной оценке эффективности препарата врачом и больным в баллах при интермиттирующем и персистирующем течении АР: 3 балла – отличный результат, 2 – хороший, 1 – удовлетворительный, 0 – нет эффекта. Результаты обследования заносились в специально разработанную карту, по которой потом проводился анализ.

### Результаты и их обсуждение

Всего было пролечено 2584 пациента, из них с интермиттирующим (сезонным) АР – 1150 (44,50 %) человек, с персистирующим (круглогодичным) АР – 1434 (55,50 %). Мужчин было 1128 (43, 65 %), женщин – 1456 (56,35 %). Возраст пациентов – от 18 до 72 лет (средний возраст –  $31,8 \pm 1,7$  года).

Больные предъявляли следующие жалобы (рис. 1):

- заложенность носа – 2325 (89,97 %);
- ринорея – 1757 (67,99 %);
- зуд в носу – 1188 (45,97 %);
- слезотечение – 1135 (43,92 %);
- першение в горле и кашель – 904 (34,98 %).

Таким образом, у 97,91 % наблюдаемых пациентов терапевтический эффект развивался в пределах 60 минут, что свидетельствует о высокой эффективности препарата Гленцет. Наиболее часто клинический эффект наступал через 15–30 минут (рис. 2).

Одним из требований, предъявляемых к современным антигистаминным препаратам, является длительность действия более 24 часов. Это позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Поэтому при исследовании обращалось внимание на отсутствие симптомов АР по истечении суток после приема таблетки Гленцета. Было отмечено, что у 75 % пациентов по истечении суток симптомы АР были нивелированы до уровня 2–3 баллов эффективности. У 13 % исследуемых лиц по прошествии суток отмечался незначительный терапевтический эффект, у 12 % – аллергические симптомы были неконтролируемы через 24 часа после приема Гленцета (рис. 3).

Эффективность Гленцета в купировании симптомов АР составила 98,25 %. Лишь 1,75 % пациентов (44 человека) не отметили эффекта во время приема препарата. Полученные данные субъективной оценки эффективности Гленцета отражены на рисунке 4:

- 3 балла – 1984 (76,78 %) пациентов;
- 2 балла – 483 (18,69 %) пациентов;
- 1 балл – 73 (2,82 %) пациентов.

Как показано на рисунке 5, препарат Гленцет эффективно действовал на все симптомы ринита, более существенно – на ринорею, зуд в носу и першение в горле.

Улучшение носового дыхания при приеме препарата начинается через 45 минут и достигает максимального эффекта через 2 часа, у ряда пациентов – и вовсе через 10 часов (рис. 6). Таким образом, улучшение носового дыхания при приеме Гленцета было достигнуто не у всех больных, что является общим свойством антигистаминных препаратов.

Слизеобразование является ведущим симптомом АР, вызывается преимущественно раздражением гистаминовых рецепторов. Поэтому понятно, что все участники отметили высокий клинический эффект в виде снижения ринореи (рис. 7), который наступает через 45–60 минут практически у всех пациентов.

Наилучшие результаты при приеме препарата отмечены при оценке уменьшения симптомов раздражения – зуд в носу значительно уменьшался и проходил полностью уже через 30–45 минут (рис. 8). Такие же результаты отмечены при оценке слезотечения (рис. 9).

Наименее выраженные результаты приема антигистаминных препаратов обнаруживаются при оценке симптомов кашля, так как ведущую роль в развитии этого симптома отводят лейкотриенам. Наши исследования (рис. 10) также подтвердили эти данные – всего лишь 405 (15,67 %) пациентов отметили уменьшение кашля. Причем этот симптом снижался в течение длительного промежутка времени – от 30 минут до 2 часов.

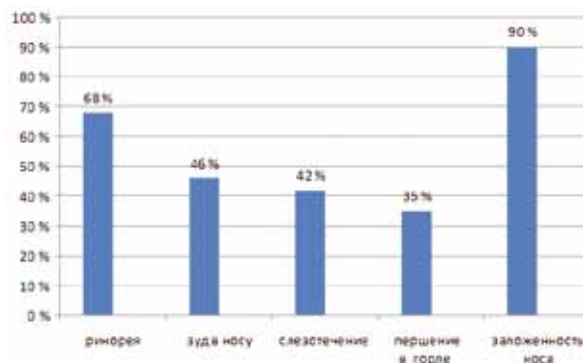


Рис. 1. Частота и характер жалоб пациентов

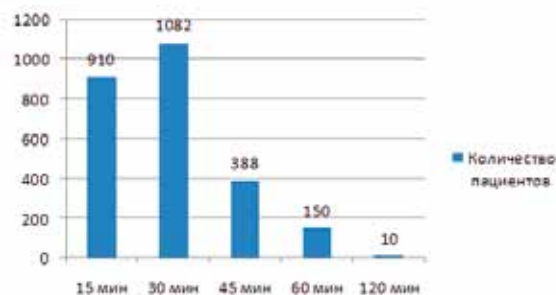


Рис. 2. Время наступления эффекта

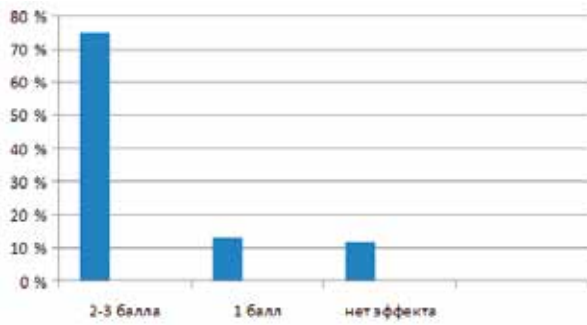


Рис. 3. Эффективность препарата Гленцет через 24 часа

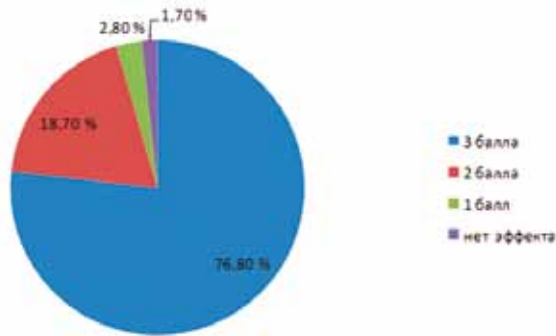


Рис. 4. Эффективность применения препарата Гленцет

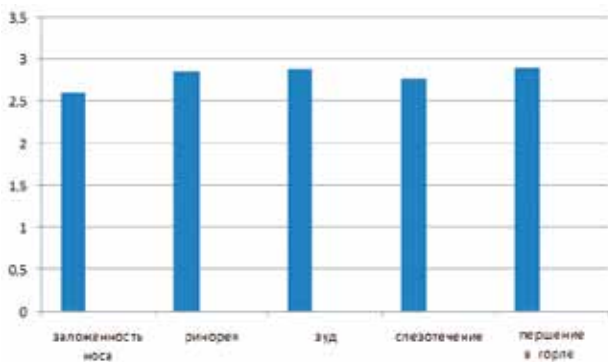


Рис. 5. Уменьшение симптомов на протяжении суток

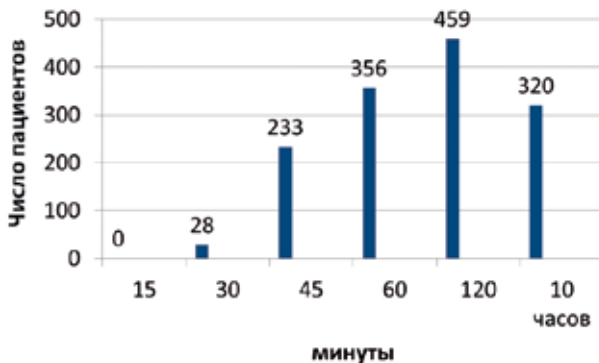


Рис. 6. Улучшение носового дыхания

Необходимо указать на безопасность применения данного препарата – подавляющее большинство наблюдаемых пациентов не отметили каких-либо нежелательных эффектов. Лишь 76 (2,94 %) человек обратили внимание на незначительно выраженные побочные эффекты, купировавшиеся самостоятельно после отмены препарата

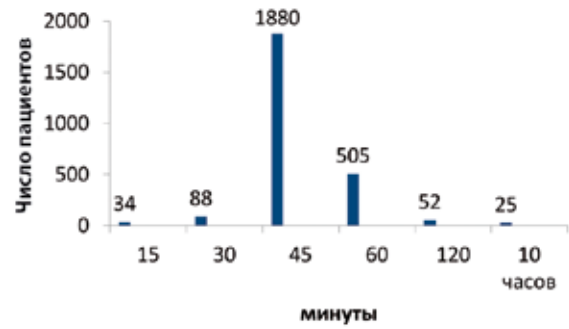


Рис. 7. Уменьшение ринореи

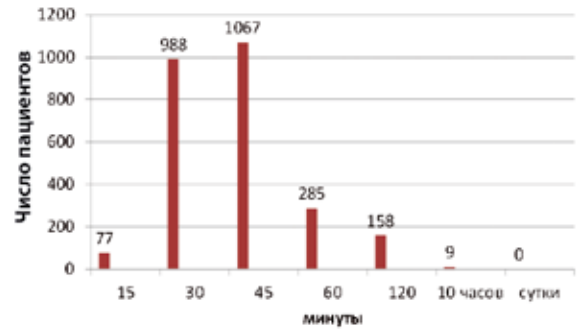


Рис. 8. Уменьшение зуда в носу

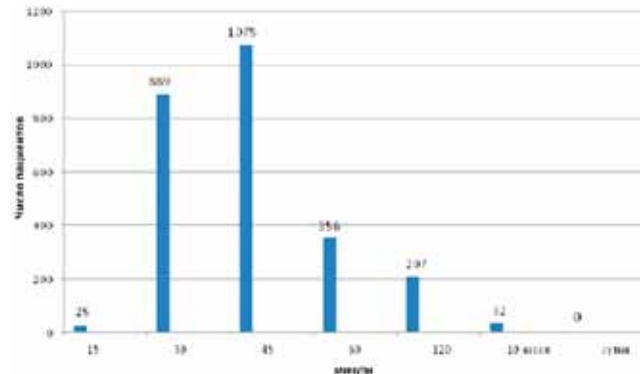


Рис. 9. Уменьшение слезотечения

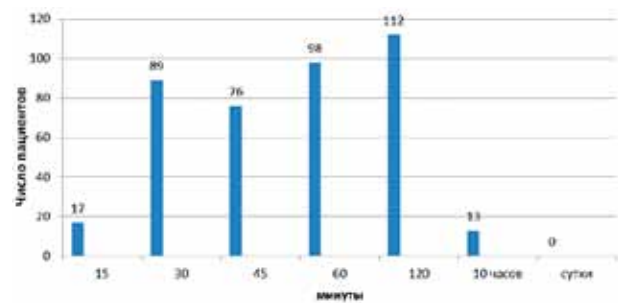


Рис. 10. Уменьшение кашля

и не требовавшие приема медикаментов. Из наблюдаемых побочных эффектов были названы следующие: сонливость – у 23 (0,89%) пациентов, сухость во рту – у 34 (1,31%), головная боль – у 18 (0,69%), боль в правом подреберье – у 1 (0,04%)

**Выводы**

Современные антигистаминные препараты являются высокоэффективными симптоматическими средствами для лечения различных форм АР.

Гленцет, содержащий 5 мг левоцитиризина, это:

- высокоактивный препарат – терапевтическая активность была отмечена у 98,3 % пациентов;
- быстродействующий препарат, причем эффект достигается у 98,3 % пациентов в течение 60 минут после приема;
- длительно действующий препарат, его действие сохраняется в течение 24 часов, что позволяет принимать его 1 раз в сутки;
- безопасный препарат, поскольку 97,06 % исследуемых пациентов не отмечали каких-либо нежелательных эффектов, а побочные эффекты, имевшие место у отдельных лиц, были незначительно выражены и не требовали дополнительного приема медикаментов.

## Литература

1. Ильина, Н. И. Эпидемиология аллергического ринита [Текст] // Росс. ринология. – 1999. – № 1. – С. 23–25.
2. Пухлик, Б. М. Элементарная аллергология [Текст] / Б. М. Пухлик. – Винница: Велес, 2002. – 148 с.
3. Ярилин, А. А. Иммунология [Текст] / А. А. Ярилин. – М., 2010. – С. 635–637.
4. Курбачева, О. М. Лечение персистирующего аллергического ринита [Текст] / Курбачева О. М. и [др.] // Справочник поликлин. врача. – 2008. – № 3. – С. 58–63.
5. Мокроносова, М. А. Терапевтический эффект антигистаминного препарата левоцитиризина (Ксизал) у больных аллергическим интермиттирующим ринитом [Текст] / М. А. Мокроносова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 22, приложение. – С. 1527–1529.
6. Гушин, И. С. Антигистаминные препараты Пособие для врачей [Текст] / И. С. Гушин. – М., 2000. – 55 с.
7. Клиническая аллергология: Руководство для практикующих врачей [Текст] / Под ред. Р. М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 623 с.
8. Bousquet, J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update [Text] / Bousquet J. [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63 (Suppl. 86). – P. 1–160.
9. Dubuske, L. M. Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria [Text] / L. M. Dubuske // Allergy Asthma Proc. – 2007. – Vol. 8 (6). – P. 724–734.

## РОЛЬ ТА МІСЦЕ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ. ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ ПРЕПАРАТУ ГЛЕНЦЕТ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ БАГАТОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

С. М. Пухлик, І. В. Дедікова та ін.

**Резюме:** Поширеність алергічного риніту (АР) становить 10 – 25 % населення в загальній популяції. За останні два десятиліття захворюваність АР зростає у всіх країнах у 3 – 4 рази, в тому числі і в Україні. Незважаючи на те, що симптоми, які розвиваються при риніті (ринорея, свербіж у носі, сльозотеча, закладеність носа) не є загрозовими для життя, вони створюють значний дискомфорт, різко знижують працездатність, помітно знижують якість життя пацієнта. Гістамін є найважливішим посередником таких алергічних проявів, як анафілактичний шок, риніти, бронхіальна астма, кропив'янка. H1-блокатори – препарати, що традиційно застосовуються при алергічних захворюваннях. Основа фармакотерапії АР на даний час складають лікарські засоби, дія яких спрямована на основні патогенетичні механізми алергічного запалення. Левоцитиризин є першим прикладом виділення активного енантіомеру людського метаболіту як самостійного протиалергічного препарату. В даний час на українському ринку з'явився препарат Гленцет (компанія «Гленмарк»), що містить левоцитиризину дигідрохлориду 5 мг у формі таблеток. Проводилось відкрите багатоцентрове паралельне дослідження, в якому брали участь 11 облас-

тей України – Одеса, Донецьк, Луганськ, Крим, Київ, Харків, Дніпропетровськ, Запоріжжя, Львів, Луцьк, Хмельницький. Всі хворі приймали Гленцет в стандартному дозуванні – по 1 таблетці вранці до або під час їжі з подальшою оцінкою динаміки симптомів АР. Крім цього, зазначалися час настання ефекту і його тривалість. Аналіз ефективності препарату Гленцет проводився за допомогою порівняльної оцінки лікарем і хворим в балах. Результати обстеження заносилися в спеціально розроблену карту, по якій потім проводили аналіз результатів дослідження. За результатами дослідження препарат Гленцет показав високу терапевтичну активність, швидке настання ефекту, тривалу дію і був безпечним.

**Ключові слова:** Алергічний риніт, гістамін, левоцитиризин, Гленцет, ринорея, свербіж у носі, сльозотеча, кашель, закладеність носа.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2013, №4  
С. М. Пухлик

Одеський національний медичний університет,  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри отоларингології,  
651001. м. Одеса, вул. 25-ї Чапаєвської дивізії, 6/1, кв.32  
тел. дом. 8048-7777-903  
тел. роб. 750-01-72, 720-25-21  
e-mail: lor@te.net.ua

## THE ROLE AND PLACE OF ANTIHISTAMINE DRUGS IN THE MANAGEMENT OF ALLERGIC RHINITIS. THE EVALUATION OF GLENCEET EFFICACY BASED ON THE RESULTS OF MULTICENTRE STUDY S. M. Puhlik, I. V. Dedikova et al.

**Summary:** The prevalence of allergic rhinitis (AR) is 10 – 25 % in the general population. Over the past two decades, the incidence of AR has increased 3- to 4-fold in all countries, including in Ukraine. Despite the fact that developing rhinitis symptoms (rhinorrhea, nasal itching, watery eyes, nasal congestion) are not life threatening, they create a significant discomfort, dramatically reduce capacity for work, noticeably reduce the quality of human life. Histamine is an important mediator of allergic reactions such as anaphylaxis, rhinitis, asthma, urticaria. H1-blockers are the drugs that are traditionally used in allergic diseases. The pharmacotherapy of AR is currently based on drugs that target major pathogenetic mechanisms of allergic inflammation. Levocetirizine is the first example of the active human metabolite enantiomer extraction as an independent anti-allergic drug. Currently Glencet (company "Glenmark") containing levocetirizine dihydrochloride 5 mg in tablets has appeared on the Ukrainian market. The open-labeled, multicenter, parallel-group study involving 11 regions of Ukraine – Odessa, Donetsk, Lugansk, Crimea, Kiev, Kharkov, Dnepropetrovsk, Zaporozhye, Lvov, Lutsk and Khmelnitsky was held. All patients received a standard dose of Glencet – 1 tablet in the morning before or during a meal, followed by assessment symptoms dynamics. In addition, it was pointed time of effect onset, as well as its duration. Analysis of the Glencet effectiveness was conducted by the doctor's and patient's comparative assessment of the drug in points. The survey results were put into a specially designed card on which then the results of the study were analyzed. In this study high therapeutic activity, rapid onset of action and long-term effect of Glencet were showed.

**Key words:** Allergic rhinitis, histamine, levocetirizine, Glencet, rhinorrhea, itchy nose, watery eyes, coughing, nasal congestion.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2013, 4.  
S. M. Puhlik,  
Odessa National Medical University,  
MD, professor,  
651001. Odessa, 25 Chapaevskoy divisyy street, 6/1, 32  
tel. 8048-7777-903  
tel/fax. 750-01-72, 720-25-21  
e-mail: lor@te.net.ua

\*\*\*