

Л.В. ЗАБРОДСКАЯ

## СЕЗОН АЛЛЕРГИИ. КАК СОХРАНИТЬ ПАЦИЕНТАМ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ГУ «Ин-т отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины»

Аллергический ринит является не только самым распространенным среди аллергических заболеваний, но и значительно снижающим качество жизни пациентов. В разгар поллиноза, когда к симптомам ринита зачастую присоединяются и симптомы поражения глаз, а до вожделенного отпускного сезона еще далеко и просто необходимо закончить, например, квартальный отчет или целый день мотаться по городу на машине и сохранять не только спокойствие в пробках, но и оставаться внимательным и собранным, просто жизненно необходимо иметь под рукой современный антигистаминный препарат.

Аллергический ринит (АР) определяется как воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа, развивающееся под влиянием разнообразных аллергенов. АР сопровождается такими симптомами, как заложенность носа, ринорея, зуд в полости носа, приступы чиханья, а также головная боль, нарушение обоняния. Все это негативно отражается на различных аспектах жизни больного. Так, выраженные клинические симптомы АР существенно влияют на работоспособность, успеваемость и концентрацию внимания, ограничивают физическую активность пациента. В основе развития АР лежит IgE-опосредованная аллергия, сопровождающаяся воспалением слизистой оболочки полости носа различной интенсивности (Кау, 2000).

Главными участниками аллергического воспаления являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, базофилы и эндотелиальные клетки. Их участие определяет раннюю и позднюю фазы аллергической реакции. Гистамин – главный медиатор, продуцируемый тучными клетками при се-

зонном и круглогодичном воздействии аллергена, однако появлению симптомов могут способствовать и другие медиаторы, такие как лейкотриены, простагландины и кинины, взаимодействующие с нервными и сосудистыми рецепторами (Р.М. Хаитов, 2002).

Доказано, что у 30-40% обследуемых лиц с АР в последующем развивается бронхиальная астма (БА) – заболевание, имеющее хроническое течение с периодически возникающими обострениями и приводящее к социальной дезадаптации. Также АР достаточно часто ассоциируется с такими заболеваниями, как атопический дерматит и аллергические поражения верхних дыхательных путей. Практически у 80-90% детей с БА наблюдается АР. Такая тесная взаимосвязь этих двух нозологических единиц дает основания некоторым врачам рассматривать их как единую болезнь. В связи с этим раннее выявление АР и назначение рациональной адекватной терапии не только предотвращает развитие тяжелых форм заболевания, но и предупреждает возникновение БА (Johansson, 2000).

В зависимости от особенностей клинического течения и обострений болезни, связанных со временами года, выделяется несколько видов АР. Обычно АР классифицируется как **круглогодичный** и **сезонный**.

В развитии **круглогодичного АР** ведущая роль принадлежит аллергенам домашней пыли, особенно клещам домашней пыли. Определенное значение имеют аллергены домашних животных (собаки, кошки), тараканов, пера, пуха, а также некоторых видов плесени. Для круглогодичного АР характерно более постоянное наличие клинических симптомов, которые отмечаются

на протяжении всего года. Сезонности, как правило, не наблюдается. Наиболее частым и типичным клиническим симптомом при хроническом течении круглогодичного АР считается заложенность носа, наиболее выраженная ночью, которая приводит к нарушению сна, снижению обоняния и слуха. Пациенты в таких случаях вынуждены прибегать к частому приему сосудосуживающих капель, длительное и бесконтрольное применение которых, наоборот, утяжеляет течение АР, а в некоторых случаях приводит к развитию медикаментозного ринита.

Особенностью *сезонного АР*, который сопровождается поллинозом, является периодичность обострений. Клинические симптомы сезонного АР:

- проявляются из года в год;
- в одно и то же время;
- имеют четкую связь с периодом цветения определенных видов растений.

Наиболее выраженные симптомы сезонного АР возникают при максимальной концентрации пыльцы растений и определяются, как правило, утром (между восходом солнца и 9 часами), а также в сухую ветреную погоду. Сезонный АР вызывает пыльца деревьев (ольха, береза, лещина, дуб и др.), при этом *первый пик заболеваемости приходится на апрель-май*. Пыльца злаковых трав (тимофеевка, овсяница, ежа сборная, костер, райграс, лисохвост, мятлик, рожь) обуславливает *второй пик заболеваемости сезонным АР – с июня по август*. Пыльца сорных трав (лебеда, полынь, амброзия и др.) также провоцирует развитие сезонного АР, который наблюдается в летне-осенний период года. Течение АР усугубляет воздействие неспецифических факторов (холодный воздух, табачный дым), а также вирусы и инфекции.

Доказанной клинической эффективностью при лечении больных аллергическим ринитом и оптимальным профилем безопасности обладает H<sub>1</sub>-блокатор третьего поколения – фексофенадин («Телфаст®»).

#### **Почему ТЕЛФАСТ®?**

- Фексофенадин (замещенная бензолуксусная кислота) – активный метаболит терфенадина.
- Это высокоспецифичный антагонист H<sub>1</sub>-рецепторов, не обладающий анти-

холинергической или антиадренергической активностью.

- Фексофенадин не оказывает влияния на ЦНС и не проникает через ГЭБ.
- Фексофенадин не блокирует медленные калиевые токи и, следовательно, не вызывает изменений интервала QT.
- Фексофенадин быстро всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в плазме достигается через 1-3 ч.
- Длительность действия фексофенадина достигает 24 ч., что позволяет принимать его 1 раз в сутки.
- Фексофенадин выводится в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт (с желчью) и почки (с мочой), период полувыведения составляет 11-15 ч.
- Исследования, проведенные с участием пациентов из группы риска (пожилые, а также больные с нарушениями функции почек или печени), показали, что у них нет необходимости проводить коррекцию дозы.
- Фексофенадин может назначаться совместно с кетоконазолом или эритромицином без корректировки дозы каждого из препаратов (Shimizu et al., 2006; Petri et al., 2006).

Многочисленные клинические исследования подтверждают безопасность, а также эффективность применения препарата «Телфаст®» и, что важно, удобство применения. Препарат назначается один раз в сутки, в утренние часы, когда назальные симптомы более выражены.

Проведенные клинические исследования доказывают эффективность препарата «Телфаст®» в дозе 120 мг 1 раз в сутки для устранения симптомов аллергического ринита в течение 24 ч. после его приема. Провокационные тесты с пыльцевыми аллергенами свидетельствуют о том, что препарат действует уже в течение часа после его приема и значительно уменьшает назальные симптомы (Okubo et al., 2005).

Так, в ходе изучения антигистаминной активности фексофенадина 99 больных сезонным АР были подвергнуты контролируемому воздействию аллергена — пыльцы полыннолистной амброзии в концентрации, подобной ее содержанию в природных условиях (4500-5500 частиц/м<sup>3</sup>), не однократно, а 3-4 раза, до появ-

ления симптомов аллергического ринита. После сенсibilизации 99 обследуемых для выполнения двойного слепого исследования были рандомизированы на 3 сопоставимые группы, получая 1 раз в сутки либо 60 мг, либо 120 мг фексофенадина, либо плацебо. Антигистаминный эффект препарата оценивался по измене-

нию (уменьшению) кривой суммы баллов общих симптомов, вызванных применением пыльцы, по сравнению с их исходным уровнем. Значительное уменьшение выраженности симптомов в течение 60 мин после использования фексофенадина наблюдалось более чем у 80% пациентов как 1-й, так и 2-й группы (рис. 1.).

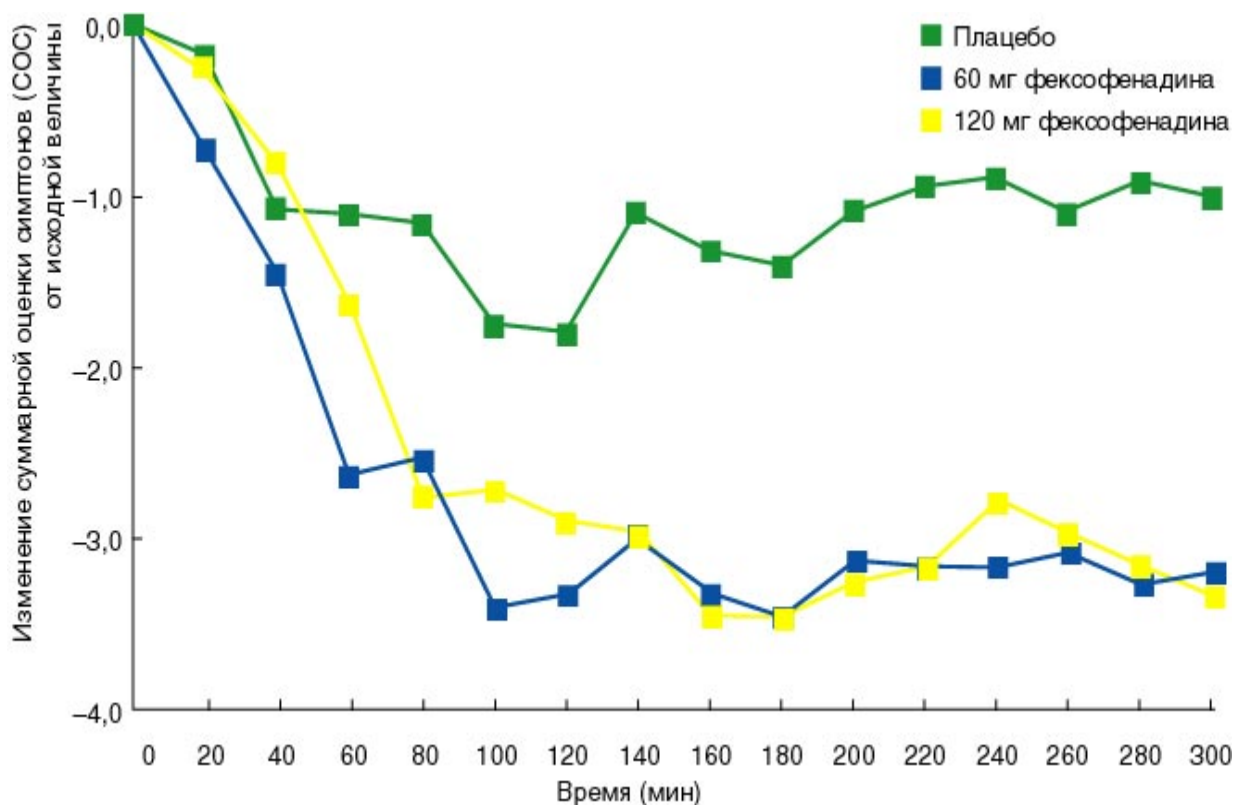


Рис.1. Динамика симптомов АР после применения фексофенадина

Эффективность фексофенадина в дозе 30 мг у детей в возрасте от 6 до 11 лет с сезонным АР доказана в мультицентровом многонациональном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n=935), выполненном Milgrom и соавторами (2007). Под влиянием фексофенадина статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) уменьшалась выраженность всех симптомов АР, в том числе заложенность носа.

Van Cauwenberge и соавторы (2000) в мультицентровом многонациональном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 688 человек с

сезонным АР, сравнивали эффективность фексофенадина и лоратадина. Показано преимущество фексофенадина (120 мг 1 раз в сутки) перед лоратадином (10 мг 1 раз в день), заключающееся в уменьшении выраженности ринореи, чиханья, зуда в носу, симптомов поражения глаз.

Фексофенадин (120 мг 1 раз в день) сопоставим по эффективности с цетиризинном (10 мг 1 раз в день). Согласно данным исследований Howarth и соавторов (1999); Horak и соавторов (2001); Hampel и соавторов (2003), Klos и соавторов (2006) выраженность всех симптомов АР, включая за-

ложенность носа, при применении данных препаратов значительно снижается в сравнении с плацебо. Вместе с тем частота развития побочных эффектов у этих препаратов отличается. Частота появления сонливости при использовании цетиризина выше, чем при назначении фексофенадина (Day et al., 2004; Klos et al., 2006).

Фексофенадин в дозах, превышающих рекомендуемые (максимальная рекомендуемая доза – 240 мг), продемонстрировал профиль безопасности в тестах на управление автомобилем, подобный таковому при плацебо (Yasui-Furukori et al., 2005).

В недавнем клиническом исследовании Tashiro и соавторов (2005) пациенты, получавшие 120 мг фексофенадина, при одновременном вождении автомобиля и использовании мобильного телефона показали такие же результаты, как и обследуемые лица, получавшие плацебо (Yasui-Furukori et al., 2005; Weiler et al., 2000).

В работе Weiler и соавторов (2000) показано отсутствие нарушения когнитивных и психомоторных функций, а также водительских способностей у больных, получавших 180 мг фексофенадина совместно с небольшими дозами алкоголя.

Определение влияния фексофенадина в дозах до 240 мг на качество вождения автомобиля и психомоторные реакции выполнялась при сопоставлении с плацебо и клемастином – антигистаминным препаратом, обладающим седативным действием. В двойном слепом перекрестном исследовании в 6 группах принимали участие 25 здоровых добровольцев, которые получали в течение 5 дней различные дозы фексофенадина (60 мг дважды в сутки, 120 мг 2 раза в сутки, 120 мг 1 раз в сутки и 240 мг 1 раз в сутки), клемастина (2 мг 2 раза в сутки) или плацебо. Курсы лечения были разделены периодами без приема препаратов продолжительностью 6 и более дней. На 1, 4 и 5-й день каждого периода лечения участвующие в исследовании подвергались тесту вождения автомобиля по шоссе и ряду тестов на психомоторные реакции. Помимо того, на 5-й день определялось действие принятого внутрь алкоголя (для достижения его концентрации в крови 50 мг/дл). Резуль-

таты при всех дозах фексофенадина не отличались от таковых при плацебо, а у добровольцев, получавших клемастин, наблюдалось значительное ухудшение выполнения указанных тестов. Использование алкоголя также приводило к ухудшению выполнения этих тестов, тогда как результаты, полученные при совместном применении алкоголя и фексофенадина, соответствовали таковым при сочетании алкоголя с плацебо, что является дополнительным доказательством отсутствия седативных свойств у фексофенадина.

Влияние фексофенадина на дневную активность и психомоторное состояние изучалось также Британским агентством по оборонным исследованиям и разработкам (в составе британского Министерства обороны; Defence Evaluation and Research Agency DERA) на 6 группах в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

При определении чувствительности экспериментальных исследований для активного контроля использовался прометазин — антигистаминный препарат, обладающий седативным действием. В течение 6 последовательных дней 6 здоровых добровольцев получали в псевдорандомизированных рядах фексофенадин (120, 180 или 240 мг), прометазин (10 мг) или плацебо (по 2 дня исследования). Влияние на результаты пальцевого теста, задачи на зрительное внимание и концентрацию, а также объективную (множественный тест на потенциальную сонливость) и субъективную сонливость изучались за 1 ч. до приема препаратов и через 8 ч. после их приема. В отличие от прометазина, ни одна из доз фексофенадина не воздействовала на психомоторные реакции и не вызывала проявлений сонливости в какое-либо время (рис. 2).

***Фексофенадин – препарат подлинно неседативный, без значительного увеличения субъективной сонливости по сравнению с плацебо. Фексофенадин признан DERA пригодным для лечения больных с аллергией, занятых в автоматизированном производстве, у водителей транспортных средств и даже у экипажа воздушных лайнеров.***



Рис. 2. Влияние фексофенадина на психомоторные реакции

Следует отметить, что никакой другой из применяемых сегодня в клинической практике антигистаминных препаратов не обладает таким высоким уровнем безопасности, как фексофенадин. Так, прием цетиризина, по данным Salmun и соавторов (2000), приводит к выраженной сонливости у пациентов и снижает их мотивацию к лечению. Лоратадин в дозах, превышающих рекомендуемые, оказывает негативное воздействие на внимательность и сосредоточенность, что было установлено при помощи специальных проб (проводилась тестовая оценка скорости и точности нахождения заданных чисел и символов за определенное время) (Van Cauwenberge, Juniper, 2000).

Эксперименты на животных показали отсутствие у фексофенадина других значительных фармакологических действий, кроме блокады  $H_1$ -рецепторов гистамина. Это подтверждается клиническими исследованиями с использованием фексофенадина и плацебо у здоровых добровольцев при применении однократных доз до 800 мг или повторных доз до 690 мг дважды в сутки; при этом не наблюдалось значительной разницы между побочными реакциями в активной группе и в группе, получавшей плацебо (Howarth, 2000). Следует особо отме-

тить, что не было в этих группах значительных различий следующих показателей:

- сухость в полости рта/сухость слизистой оболочки;
- сонливость;
- изменения сердечного ритма и кровяного давления.

Подобные результаты определены у пациентов с сезонным аллергическим ринитом.

Контролируемые исследования показывают, что переносимость фексофенадина сопоставима с таковой у плацебо при использовании доз вплоть до 690 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней или 240 мг 1 раз в сутки в течение 12 мес. Никаких различий в частоте развития побочных реакций в подгруппах больных, ранжированных по полу, возрасту, расе или массе тела, отмечено не было. Фексофенадин не оказывал достоверного влияния на параметры жизнедеятельности, показатели ЭКГ и данные биохимических анализов. В клинических исследованиях не было выявлено никакого дозозависимого увеличения процента возникновения побочных реакций. В частности, не зарегистрировано увеличения частоты возникновения побочных действий и в том случае, когда дозу препарата повышали от 120 мг до 180 мг 1 раз в сутки или же до 240 мг 2 раза в сутки. В контролируемых исследованиях не обнаружено никакого дозозависимого увеличения частоты появления сонливости при применении препарата для лечения лиц с сезонным АР и ХИК.

В двойном слепом перекрестном исследовании, выполненном UK Defence Evaluation and Research Agency (DERA), «Телфаст®» в дозах 120, 180 и 240 мг не вызывал изменений психомоторных реакций или проявлений сонливости по сравнению с плацебо.

***DERA считает, что «Телфаст®» является препаратом выбора для лечения лиц высококвалифицированного труда при аллергии. Следует отметить, что фексофенадин очень хорошо переносится больными и может быть использован без таких специальных мер предосторожности, как корректировка дозы при назначении особым категориям пациентов.***

Таким образом, соотношение эффективности/безопасность при аллергических заболеваниях является оптимальным в случае применения фексофенадина («Телфаст®»). Препарат показан взрослым и детям старше 12 лет для устранения симптомов АР в дозе 120 мг 1 раз в сутки, детям в

возрасте 6-11 лет – в суточной дозе 30 мг (Milgrom et al., 2007).

*Телфаст® представляет собой ценное дополнение к арсеналу средств, применяемых аллергологами и врачами общего профиля, тем более, что сезон аллергии начался!*

1. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 500-527.
2. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E., Hewlett D.Jr., Chapman D., Kramer B. Randomized double-blind comparison of cetirizine and fexofenadine after pollen challenge in the Environmental Exposure Unit: duration of effect in subjects with seasonal allergic rhinitis // Allergy Asthma Proc. – 2004. – 25(1):59-68.
3. Hindmarch I. Эффекты антигистаминных средств на ЦНС – существуют ли препараты третьего поколения. – Тезисы 2-го международного симпозиума по лечению аллергии. – Канны, Франция, 9 декабря 2000. – С. 10-11.
4. Howarth P. Выбор антигистаминного препарата в 2000 году. Тезисы 2-го международного симпозиума по лечению аллергии. – Канны, Франция, 9 декабря 2000. – С. 8-9.
5. Johansson S. Ключевые этапы в изучении аллергии. Тезисы 2-го международного симпозиума по лечению аллергии. – Канны, Франция, 9 декабря 2000. – С. 3-4.
6. Кау А. Аллергическое воспаление под микроскопом. Тезисы 2-го международного симпозиума по лечению аллергии. – Канны, Франция, 9 декабря 2000. – С. 5-6.
7. Klos K., Kruszewski J., Kruszewski R., Sulek K. The effect of 5-days of cetirizine, desloratadine, fexofenadine 120 and 180 mg, levocetirizine, loratadine treatment on the histamine-induced skin reaction and skin blood flow – a randomized, double-blind, placebo controlled trial // Pol. Merkur. Lekarski. – 2006. – 21(125):449-53.
8. Milgrom H., Kittner B., Lanier R., Hampel F.C. Safety and tolerability of fexofenadine for the treatment of allergic rhinitis in children 2 to 5 years old // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2007. – 99(4):358-63.
9. Okubo K., Gotoh M., Shimada K., Ritsu M., Okuda M., Crawford B. Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2005. – 136(2):148-54.
10. Petri N., Borga O., Nyberg L., Hedeland M., Bondesson U., Lennernas H. Effect of erythromycin on the absorption of fexofenadine in the jejunum, ileum and colon determined using local intubation in healthy volunteers // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – 44(2):71-9.
11. Shimizu M., Uno T., Sugawara K., Tateishi T. Effects of itraconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – 61(5):538-44.
12. Van Cauwenberge P., Juniper E.F. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis // Clin Exp Allergy. – 2000. – 30(6):891-9.
13. Weiler J.M., Bloomfield J.R., Woodworth G.G., Grant A.R., Layton T.A., Brown T.L., McKenzie D.R., Baker T.W., Watson G.S. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator // Ann. Intern. Med. – 2000. – 132(5):354-63.
14. Yasui-Furukori N., Uno T., Sugawara K., Tateishi T. Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – 77(1):17-23.

Поступила в редакцию 26.05.08.

© Л.В. Забродская, 2008