



АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ: ПЕРШЕ ПОКОЛІННЯ ПРОТИ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Темпи зростання захворюваності на алергічну патологію набувають характеру епідемії та зумовлюють значні медико-соціальні й економічні втрати.

Згідно з дослідженнями Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) близько 30% європейців мають симптоми алергії, причому майже половина випадків не діагностується [1]. Поширеність алергічних захворювань серед дітей також викликає занепокоєння.

Застосування антигістамінних препаратів (АГП) усуває поширені симптоми алергічних захворювань (чихання, ринорею, утворення слизу з носа, свербіж шкіри тощо). Водночас результатами численних досліджень доведено, що представники першого покоління можуть спричиняти широкий спектр побічних ефектів у багатьох системах організму, в тому числі при застосуванні в педіатричній практиці [2, 3].

ГІСТАМІН І БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ H_1

Гістамін, природний компонент організму, відіграє важливу роль у здоров'ї людини через різні типи рецепторів. Зокрема, рецептор H_1 є нейромедіатором, сприяє регуляції циклу сну та неспання, бере участь у процесах пізнання й пам'яті тощо [2]. Водночас відомо, що гістамін є біогенним аміном, вивільнення котрого призводить до алергічних ринокон'юнктивальних симптомів, а також кропив'янки [3].

АГП – специфічна група протиалергічних лікарських засобів, фармакологічним ефектом яких є блокада рецепторів гістаміну. АГП (блокатори H_1 -рецепторів) діють як зворотні агоністи, котрі поєднуються з неактивною конформацією рецептора H_1 і стабілізують її, зміщуючи рівновагу в бік неактивного стану.

Традиційно АГП класифікують на 6 хімічних груп: алкіламіни, етаноламіни, етилендіаміни, фенотіазини, піперазини та піперидини [2]. Натеper найчастіше використовують систему класифікації, за якою АГП поділяють на препарати першого покоління (АГП I), які легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і, відповідно, спричиняють седативний ефект, порушують когнітивні та психомоторні функції, та препарати другого покоління (АГП II), які майже не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, не спричиняють седації та не порушують вищезазначених функцій.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АГП I

Для більшості АГП I фармакокінетика (абсорбція, розподіл, метаболізм і елімінація) ніколи не була оптимально досліджена, а фармакодинамічні дослідження, в яких корелюють концентрація препарату та його активність, не проводилися.

Клінічно значуща інформація про час досягнення максимальної концентрації в плазмі, значення кінцевого періоду напіввиведення, початок і тривалість дії доступна лише для деяких із цих препаратів. Існує кілька проспективних клінічних фармакологічних досліджень АГП I у немовлят, дітей, людей похилого віку та людей із порушенням функції печінки чи нирок, а також кілька досліджень їхньої взаємодії з іншими ліками, харчовими або рослинними продуктами [2].

РИЗИКИ ЗАСТОСУВАННЯ АГП I

Незабаром після впровадження в практику в 1940-х роках було повідомлено про потенційні серйозні побічні ефекти, пов'язані з використанням АГП I [3]. Вони мають низьку рецепторну селективність і неспецифічно зв'язують мускаринові, серотонінові й α -адренергічні рецептори, а також калієві іонні канали серця, що призводить до деяких потенційно небезпечних для життя побічних ефектів.

АГП I проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і можуть призвести до значного пригнічення центральної нервової системи (ЦНС) і токсичності, наслідком чого можуть стати психомоторні порушення, кома та навіть смерть. Із міркувань безпеки ще 2009 року Міністерство охорони здоров'я Канади рекомендувало не відпускати АГП I разом з іншими препаратами від кашлю та застуди для лікування дітей віком до 6 років [3].

Найстаріші представники АГП I (наприклад, дифенгідрамін, гідроксизин) мають значні та поширені побічні ефекти, включаючи седативний ефект, зниження когнітивних функцій, погану якість сну, сухість у роті, запаморочення й ортостатичну гіпотензію. Також було встановлено, що застосування цих препаратів може призводити до летальних наслідків через нещасні випадки, навмисне чи ненавмисне передозування та раптову серцеву смерть [3].

Розлади ЦНС і вестибулярного апарату

Головне занепокоєння полягає в тому, що всі АГП I, навіть за введення в рекомендованих дозах, мають схильність перешкоджати нейротрансмісії гістаміну через H_1 -рецептори ЦНС. Це потенційно призводить до таких несприятливих симптомів, як сонливість, седація, втома та головний біль [2]. АГП I пов'язують із травмами та смертельними наслідками через аварії автомобіля, літака й човна [3]. Також можливе погіршення когнітивних функцій, пам'яті та психомоторної роботи [2].

Дифенгідрамін, доксиламін і піриламін є найпоширенішими у світі препаратами, що спричиняють сонливість. Однак вони не є препаратами вибору для лікування безсоння, оскільки спотворюють архітектуру сну (про що свідчить зменшення частоти швидких рухів очей уві сні) та потенційно зумовлюють інші несприятливі ефекти [2]. Після прийому хлорфеніраміну на наступний день спостерігаються ефекти «похмілля», як-от порушення уваги, оперативної пам'яті, сенсорно-моторної працездатності [3].

Для протиблювотної дії, а також для профілактики й лікування заколисування, запаморочення та пов'язаних із ними розладів використовують дименгідринат, димедрол, меклізін і прометазин, які блокують гістамінергічний сигнал від вестибулярного ядра до центру блювання в мозковій речовині. Ці препарати мають несприятливе співвідношення користь/ризик, і через негативний вплив на ЦНС військовим пілотам і пілотам комерційних авіаліній заборонено їх використовувати [2].

Вплив на серцево-судинну систему

Для ципрогептадину, димедролу, доксіпіну, гідроксизину, прометазину повідомлялося про дозозалежну синусову тахікардію, рефлекторну тахікардію, суправентрикулярні аритмії, дозозалежне подовження інтервалу QTc і шлуночкові аритмії [3].

Передозування й токсичність

Дифенгідрамін та інші АГП I є лікарськими засобами, якими задокументовано зловживають, і передозування може призвести до значних антихолінергічних ефектів, включаючи лихоманку, припливи, розширення зіниць, затримку сечі, тахікардію, гіпотензію та кому [3].

Застосування в дітей

У дітей АГП I можуть спричинити втому, сонливість і млявість або, навпаки, дратівливість, гіперактивність і судоми. Вони також можуть призводити до пригнічення дихання й апное уві сні [4]. Через свою дію на холінергічні рецептори АГП I можуть зумовлювати затуманення зору та сухість у роті.

Зокрема, прометазин отримав попередження про чорну скриньку від Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) щодо його використання в маленьких дітей через побічні ефекти з боку ЦНС, пригнічення дихання та навіть смерть [2].

Було встановлено, що застосування АГП I підвищує ризик виникнення серцево-судинних подій у дітей [4].

Немовлята й діти, які зазнали випадкового або навмисного передозування, можуть мати парадоксальне збудження, включаючи дратівливість, галюцинації та судоми, що супроводжуються сонливістю, маренням, пригніченням дихання й комою. У 2003 році в токсикологічних центрах США було зареєстровано 28 092 випадки впливу димедролу, 11 355 (40,4%) з яких припало на дітей віком до 6 років, що призвело щонайменше до 6 смертельних випадків [3].

АГП ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ

Використання АГП II для полегшення симптомів сезонного/інтермітивного й цілорічного/персистивного алергічного ринокон'юнктивіту та хронічної кропив'янки підтверджено сотнями належним чином рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень [2].

Високоякісні випробування довели, що АГП нового покоління є кращими за показниками ефективності та безпеки [3].

АГП II мають еквівалентний або швидший початок дії порівняно з АГП I та більшу тривалість дії [3]. Зокрема, час, потрібний для індукції 50% зниження реакції загострення, спричиненої гістаміном, у разі прийому перорального димедролу (50 мг) становив 79,2 хвилини. Натомість для досягнення того самого результату цетиризину знадобилося 50 хвилин [3].

Фармакокінетика АГП II

Для більшості АГП II фармакокінетика добре вивчена. Після перорального прийому пікова концентрація в плазмі крові досягається через 1-2 години. Кінцевий період напіввиведення коливається від приблизно 6 годин для цетиризину, левоцетиризину та лоратадину до 27 годин для дезлоратадину. Деякі з цих препаратів, як-от лоратадин і дезлоратадин, метаболізуються, тоді як цетиризин і левоцетиризин виводяться переважно в незміненому вигляді з сечею, а фексофенадин – із калом.

Фармакодинаміка АГП II

Вважається, що швидший початок дії АГП I часто називають причиною, чому пацієнти та лікарі обирають ці препарати, однак у клінічних дослідженнях було доведено, що це уявлення не відповідає дійсності [3].

Початок дії АГП II коливається в межах 1-2 годин після перорального прийому (від 1 години для цетиризину й левоцетиризину до 2 годин для дезлоратадину, фексофенадину та лоратадину).

Більшість АГП II мають тривалість дії не менш як 24 години, що суттєво підвищує комплаєнс, оскільки їх треба застосовувати лише 1 раз на добу [2].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено, що й цетиризин, і лоратадин мають значно швидший початок дії, вищу ефективність і більшу тривалість дії порівняно з хлорфеніраміном [3]. Подовжена тривалість дії АГП II порівняно з АГП I також є явною перевагою [3]. Якщо потрібно призначити пероральний АГП, краще використовувати препарат зі слабкою седативною дією, як-от цетиризин, який швидко всмоктується, ніж, наприклад, дифенгідрамін [3].

Профіль безпеки

Високоякісні випробування довели, що АГП II мають кращий профіль безпеки, ніж АГП I.

АГП II, як-от цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин і лоратадин, значно меншою мірою проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, аніж їхні попередники. Наприклад, фексофенадин у дозах до 360 мг на добу включно вважається препаратом вибору для пілотів і представників інших професій із підвищеними вимогами щодо безпеки [2].

АГП II не посилюють впливу алкоголю або інших речовин на ЦНС. У реальних дослідженнях моніторингу випадків призначення рецептів, проведених за участю кількох тисяч осіб з алергічним ринітом протягом перших 30 днів після введення АГП II у Великій Британії, повідомлялося про низький ризик седатції для цетиризину, дезлоратадину, фексофенадину, левоцетиризину й лоратадину [2].

Було опубліковано дані рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень, що підтверджують довгострокову безпеку АГП II. Зокрема, дослідження тривалістю від 6 до 12 місяців із дезлоратадином, фексофенадином і левоцетиризином у дорослих і тривалістю від 12 до 18 місяців

із цетиризином, левоцетиризином і лоратадином у дітей [2].

Також продемонстровано, що феномен тахіфілаксії для антигістамінного ефекту цетиризину в дозі 10 мг на день і левоцетиризину 5 мг на день не спостерігався протягом 180-денного лікування [6].

Цетиризин, фексофенадин, левоцетиризин і біластин рекомендовані для підвищення дози в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою, в яких немає відповіді (рекомендація класу А). Не було повідомлень про системні ускладнення, включаючи кардіотоксичність, у разі застосування цих препаратів у дозах, вищих за рекомендовані. При цьому збільшення дози лише цетиризину та рупатадину підтверджено як ефективне й безпечне для дітей [7].

Застосування в немовлят і дітей раннього віку

Довгострокові профілі безпеки цетиризину, левоцетиризину та лоратадину подібні до таких плацебо, як підтверджено в рандомізованих сліпих контрольованих дослідженнях за участю дітей віком від 12 до 36 місяців [2].

АГП II є засобом вибору для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та хронічної кропив'янки завдяки простоті їх застосування (1 раз на добу), кращому профілю безпеки та зниженому потенціалу седації [5].

Цетиризин, що вводиться щодня протягом тривалого періоду часу (3 роки), може зменшити розвиток нових проявів сенсibiliзації в моносенсibiliзованих дітей, демонструючи потенційний ефект третинної профілактики алергії [8].

ВИСНОВКИ

АГП I не відповідають сучасним стандартам безпеки й ефективності, тому їх не слід використовувати в рутинних обставинах для лікування алергічних захворювань.

АГП II були ретельно вивчені протягом останніх 30 років, вони безпечніші, мають швидший або еквівалентний початок дії та перевершують ефективність АГП I.

Міжнародні настанови рекомендують віддавати перевагу АГП II перед АГП I для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки, в тому числі в дітей [3, 9].

Література

1. Mazur M., et al. Trends in the epidemiology of allergic diseases of the airways in children growing up in an urban agglomeration. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (8): 2188. doi: 10.3390/jcm11082188.
2. Simons F.E., et al. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ. J.* 2008; 1 (9): 145-155. doi: 10.1186/1939-4551-1-9-145.
3. Fein M.N., et al. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15 (61): 1-6. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9.
4. Ju K., et al. Association between first-generation antihistamine use in children and cardiac arrhythmia and ischemic heart disease: a case-crossover study. *Pharmaceuticals.* 2023; 16 (8): 1073. doi: 10.3390/ph16081073.
5. Anagnostou K. The use of antihistamines in children. *Paediatrics and Child Health.* 2016; 7 (26): 310-313. doi: 10.1016/j.paed.2016.02.006.
6. Kłos K., Kruszezowski J. Czy nowe leki przeciwhistaminowe cechuje zjawisko tachyfilaksji? [Does new antihistamines characterize tachyphylaxis phenomenon?]. *Otolaryngol. Pol.* 2007; 61 (5): 898-901. Polish. doi: 10.1016/S0030-6657(07)70551-6.
7. Podder I., et al. Efficacy and safety of up-dosed second-generation antihistamines in uncontrolled chronic spontaneous urticaria: a review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2023; 16 (3): 44-50.
8. Ciprandi G., et al. Long-term cetirizine treatment may reduce new sensitisations in allergic children: a pilot study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 35 (6): 208-211.
9. Linton S., et al. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412-420. doi: 10.1016/j.anaai.2023.07.019.

ЦЕТРИН® ДІЄ В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ*

З ЦЕТРИН® Ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії³



- Максимальна концентрація цетиризину поблизу H1-рецепторів^{1,2}
- Біодоступність цетиризину не залежить від прийому їжі⁵
- Майже відсутній метаболізм цетиризину в печінці, - зменшений ризик лікарських взаємодій⁴



1. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843). <https://www.karger.com/Article/FullText/351843>, дата звернення: 11.08.2022. 2. J.-P. Clement. Преймущества H1-блокаторов с низким объемом распределения. [http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20\(73\)/86076599.pdf](http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20(73)/86076599.pdf), дата звернення: 11.08.2022. 3. Згідно інструкції для медичного застосування Цетрин, початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину настає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. 4. Одночасне застосування з антигістаміном, псевдофедріном, кетоназолом, еритроміцином, азитроміцином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою <https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html>, дата звернення: 11.08.2022. 5. Згідно інструкції до медичного застосування таблеток Цетрин, яка не впливає на повноту його всмоктування. * Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на H1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль H1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічна імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ. 2006. С. 713. Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Форма випуску: таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг №20 (2х 10), №30 (3х10) в блістерах. РС № UA/6789/02/01. Наказ МОЗ України 1570 від 08.12.2017. Строк дії – необмежений. Виробник «Др. Редді»/Лаботорі/с.Лімтед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др. Редді/с.Лаботорі/с.03131», м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-А Тел: +380444923173. Видрукується без рецепта. Реклама лікарського засобу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів або матеріалів, які розповсюджуються на спеціалізованих заходах на медичну тематику. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. На фото зображено дитину старше 6 років. CET-29-01-2024-6.2-01C.