

А.С. Соколов

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ (внимание на фексофенадин)

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В поддержании гомеостаза организма гистамин играет одну из ключевых ролей. У млекопитающих гистамин содержится преимущественно в тучных клетках и базофилах. Однако следы гистамина вне этих клеток обнаружены практически во всех тканях — плазме крови, мозге, слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и мочеполового тракта. В организме гистамин — 5(2-аминоэтил)-имидазол образуется из аминокислоты гистидина путем декарбоксилирования ферментом 1-гистидиндекарбоксилазой. В тучных клетках и базофилах гистамин накапливается в гранулах и находится в них в связанном состоянии с белковым и протеогликановым матриксом. Высвобождающийся из гранул гистамин быстро диффундирует в окружающие ткани, проникает в циркулирующий кровоток через 2—2,5 мин, достигая максимума через 5 мин. Через 15—30 мин после выделения концентрация его возвращается к базисному уровню. Уровень содержания гистамина подвержен циркадным ритмам, наибольшее его количество определяется в утренние часы. Свободно циркулирующий гистамин метаболизируется диаминооксидазой и гистаминметилтрансферазой и выводится с мочой в виде имидазолуксусной кислоты и метилгистамина. Только около 3% его выводится в неизмененном виде [18].

У человека тучные клетки присутствуют в соединительной ткани всех органов. Они обнаружены вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, нервов. Большое количество тучных клеток содержат органы, наиболее часто страдающие при аллергическом поражении, — кожа, слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Реализация действия гистамина происходит через связывание его с гистаминовыми рецепторами. В настоящее время известны H_1 -, H_2 - и H_3 -тип гистаминовых рецепторов. H_1 -рецепторы обнаружены в тканях надпочечников, печени, мозга, гладкой мускулатуры дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и др. H_2 -рецепторы присутствуют в тканях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. H_3 -рецепторы найдены в коре головного мозга и некоторых пе-

риферических тканях, включая гладкую мускулатуру бронхов. В конечном итоге активизация H_1 -рецепторов, особенно при аллергических заболеваниях или реакциях, приводит к гиперемии кожи, отеку слизистых оболочек и появлению на них волдырей, зуду и совместно с активизацией H_2 -рецепторов — к ринорее. Основное действие при активации H_2 -рецепторов связано с повышением секреции соляной кислоты в желудке. Совместная активация H_1 - и H_2 -рецепторов приводит к тахикардии, гипотензии, гиперемии лица и головной боли. Несмотря на то, что роль H_2 -рецепторов в патогенезе аллергических реакций окончательно не ясна, имеются сведения, что антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов эффективны при лечении хронической крапивницы и анафилаксии. Активацию недавно обнаруженного H_3 -гистаминового подтипа рецептора связывают с влиянием на нейронную передачу в вегетативной нервной системе и симпатических ганглиях дыхательных путей. Предполагается, что через H_3 -рецептор происходит модуляция синтеза и выделения гистамина в нейронах центральной нервной системы, что может привести к снижению выделения гистамина из тучных клеток и уменьшению выделения тахикининов немиелинизированными нервными волокнами в дыхательных путях. Кроме того, активация H_3 -рецептора может оказывать негативное влияние на фармакологическую активность, связанную с активацией H_1 -гистаминовых рецепторов. Следовательно, влияние на H_3 -рецептор может иметь некоторое значение при лечении аллергических заболеваний, особенно органов дыхания [4, 6, 13, 15, 18].

В основном активация гистаминергической системы выражается в повышении сосудистой проницаемости, гиперсекреции слизи, сокращении гладкой мускулатуры и зуде — через H_1 -рецептор; повышении синтеза простагландинов и уровня цАМФ — через H_2 -, и цГМФ — через H_1 -рецепторы; усилении (H_1), или торможении (H_2) хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов; угнетении высвобождения тахикининов из нервных волокон — H_3 -рецептор [5, 18].

Таким образом, патофизиологические реакции, реализующиеся через гистаминергическую регуляцию,

играют важную роль при аллергических заболеваниях: круглогодичном и сезонном ринитах, пищевой аллергии, бронхиальной астме, анафилаксии и др. и являются теоретической основой применения антигистаминных лекарственных препаратов при этих заболеваниях.

История применения блокаторов гистаминовых рецепторов насчитывает более 50 лет. Однако дискуссии об их эффективности и пользе при тех или иных аллергических заболеваниях продолжаются до сих пор. При несомненной пользе применения имеются сведения о целом ряде ограничений, противопоказаний и развитии нежелательных побочных явлений при использовании их в широкой клинической практике, особенно характерных для антигистаминных препаратов первого поколения.

Антигистаминные препараты первого поколения являются липофильными молекулами и обладают высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, классические блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения не являются селективными только в отношении гистаминовых рецепторов, они также взаимодействуют с различными типами серотонинергических, допаминергических, мускариновых, холинергических рецепторов, что приводит к появлению большого количества побочных эффектов.

Основные побочные эффекты, связанные со способностью этой генерации лекарственных средств проникать через гематоэнцефалический барьер, выражаются в беспокойстве, сонливости, расслабленности, дискинезии, головокружении, тахикардии, диплопии, возможности развития психоза и снижении умственных способностей. У людей старшего

возраста влияние на мускариновые и холинергические рецепторы может вызывать запоры, задержку или недержание мочи, а также снижение памяти. Блокада альфа-адренергических рецепторов может привести к суправентрикулярной аритмии, периферической вазодилатации и постуральной гипотензии, рефлекторной тахикардии и головокружению. Повышенный риск возникновения серьезных побочных эффектов возникает у больных, которые принимают препараты, ингибирующие моноаминоксидазу, или другие психотропные средства [6, 12, 15].

Таким образом, фармакологический спектр действия антигистаминных препаратов первого поколения существенно ограничивал их использование в широкой клинической практике. Поэтому следующим шагом явилось появление антигистаминных препаратов так называемого второго поколения.

Отличительной особенностью препаратов второго поколения от препаратов первого поколения является их более высокая селективность по отношению к H_1 -гистаминовым рецепторам и снижение способности к проникновению через гематоэнцефалический барьер. Эти свойства позволили резко снизить побочные эффекты при использовании их в лечении аллергических болезней. Классическими представителями этого поколения являются терфенадин, астемизол и лоратадин. Большинство представителей второго поколения быстро инактивируются системой цитохрома P450 и 96—99% их разрушается при первом проходе через печень. Антигистаминные препараты второго поколения имеют сходный профиль побочных эффектов. В основном это связано с тем, что при их разрушении возникают активные метаболиты и изменяется метаболизм препаратов, которые так-

Таблица 1

Влияние применения фексофенадина (120 и 180 мг) цетиризина 10 мг и плацебо на симптомы сезонного аллергического ринита

Симптом		Плацебо (n=201)	Фексофенадин		Цетиризин 10 мг (n=207)
			120 мг (n=202)	180 мг (n=207)	
Чихание	базовый уровень	1,8±0	1,8±0	1,8±0	1,8±0
	отклонение от него	-0,5±0	-0,7±0	-0,8±0	-0,8±0
Ринорея	базовый уровень	1,9±0	1,9±0	2,0±0	1,9±0
	отклонение от него	-0,5± 0,1	-0,7± 0	0,8± 0	-0,8±0
Зуд носа, неба или глотки	базовый уровень	1,9±0	1,8 ±0	1,9± 0	1,9±0
	отклонение от него	-0,5± 0,1	-0,8± 0	-0,9± 0	-0,8±0
Зуд, слезотечение или покрасне- ние глаз	базовый уровень	1,7±0,1	1,8± 0,1	1,8±0,1	1,8±0,1
	отклонение от него	0,4± 0	-0,7± 0	-0,8± 0	-0,8±0
Отек слизистой носа	базовый уровень	1,8± 0,1	1,7±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1
	отклонение от него	-0,3±0	-0,4±0	-0,4±0	-0,4±0

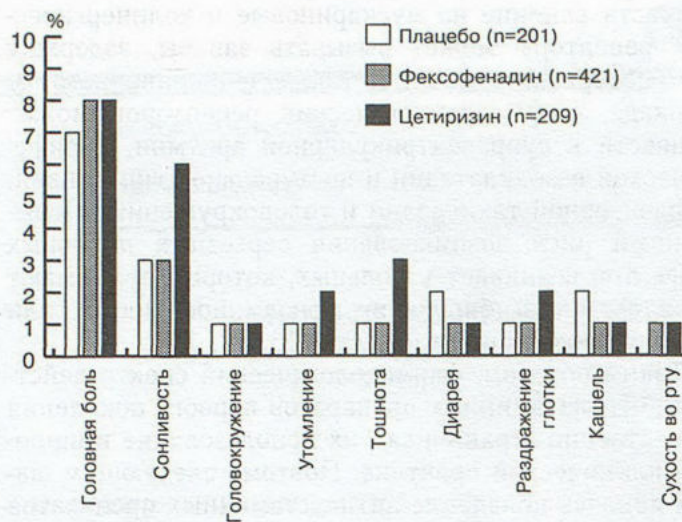


Рис. 1. Побочные эффекты при использовании фексофенадина и цетиризина.

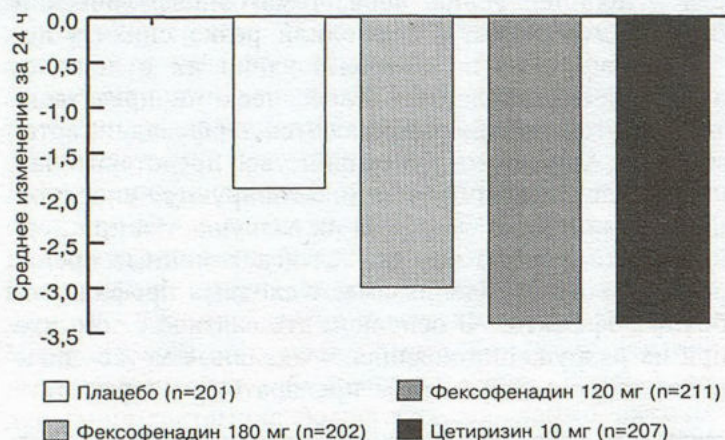


Рис. 2. Средняя динамика суммарного индекса симптомов за 24 часа.

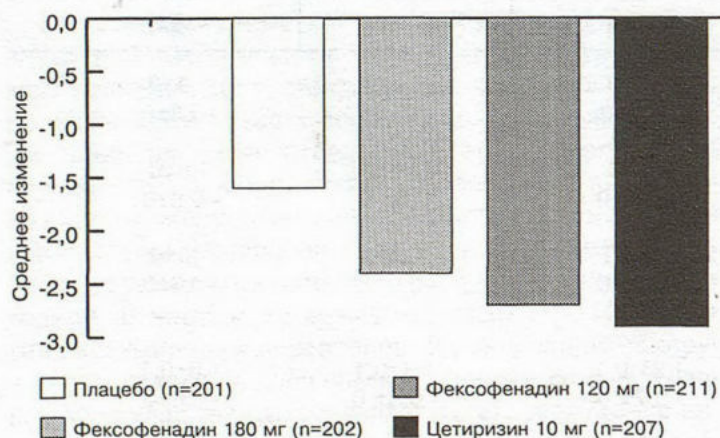


Рис. 3. Средняя динамика суммарного индекса симптомов, оцененных перед приемом очередной дозы.

же метаболизируются системой цитохрома P450, если они используются одновременно с антигистаминными препаратами второго поколения. Препараты терфенадина, астемизола могут увеличить интервал P—Q и вызвать аритмию, что нежелательно у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания [18]. Повышенный риск для возникновения побочных эффектов возникает у лиц, имеющих метаболические нарушения и получающих большое количество лекарственных препаратов одновременно. У этих лиц существует опасность передозировки тем или иным препаратом, если они также метаболизируются системой цитохрома P450 [1, 4, 6, 15, 18].

Следующей ступенью развития антигистаминных препаратов является создание акривастина, связующего звена между препаратами второго и третьего поколений. Акривастин является активным метаболитом трипролидина — антигистаминного препарата первого поколения. Акривастин имеет короткое время жизни и поэтому требуется более частый его прием при использовании. Препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Основным побочным эффектом его является влияние на проводимость в сердечной мышце, что может послужить причиной возникновения аритмий.

Препараты третьего поколения антигистаминных средств в основном представляют собой различные активные метаболиты препаратов первого или второго поколений. Представителями этой генерации являются цетиризин — активный метаболит гидроксизина (препарата первой генерации) и фексофенадин — активный метаболит терфенадина (препарата второго поколения). Оба они обладают высокой антигистаминовой активностью, практически не проникают через гематоэнцефалический барьер и имеют сходный профиль побочных эффектов.

Доклинические исследования показали, что фексофенадин является селективным антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов и в отличие от препаратов первого поколения дифедрагидрамина, хлорфенирамина и гидроксизина не оказывает влияния на дофаминергические, мускариновые, адренергические и другие рецепторы. В экспериментах *in vitro* на изолированных полосках трахеи и толстой кишке морских свинок фексофенадин блокировал гистамининдуцированные эффекты более избирательно, чем терфенадин, не оказывая при этом влияния на эффекты, индуцированные ацетилхолином и хлоридом кальция. При исследовании с помощью радиоиммунологического метода распределения фексофенадина в различных органах и тканях у крыс накопления его в ткани мозга не обнаружено. Кроме того, фексофенадин не оказывает влияния на электрическую активность коры головного мозга у анестезированных кроликов [3, 6].

Клинические исследования подтвердили доклинические результаты. У здоровых испытуемых прием 800 мг однократно или 690 мг дважды в день в течение

ние месяца не вызывал каких-либо клинически значимых побочных реакций. То есть дозы, превышающие в 11,5 раза рекомендуемые для лечения сезонного аллергического ринита (120 мг) и в более 7 раз (180 мг) — для хронической крапивницы, не имели достоверных различий по частоте побочных явлений по сравнению с плацебо. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании у 20 пациентов изучали влияние плацебо, фексофенадина и лоратадина на величину волдырей и эритему, индуцированную гистамином в дозе 1 мг/мл, до и после приема фексофенадина 60 мг два раза в сутки, 120 мг один раз в сутки, лоратадина 10 мг один раз в сутки или плацебо. Обнаружено, что все активные препараты эффективно подавляли возникновение волдырей и эритемы по сравнению с плацебо. При этом действие фексофенадина начиналось быстрее, чем у лоратадина [17].

Фексофенадин, являясь конечным продуктом метаболизма терфенадина, выделяется из организма в неизмененном виде: 80% с фекалиями, 12% с мочой и только около 5% его подвергается деградации. Время полувыведения фексофенадина из организма составляет около 14 часов, что позволяет во время лечения принимать его один раз в день. В отличие от терфенадина фексофенадин не влияет на сердечную проводимость и не изменяет метаболизм препаратов (макролиды, кетоконазол и др.), которые подвергаются деградации системой цитохрома P450. Фармакокинетика фексофенадина не изменяется у лиц, страдающих нарушениями функции печени или почек. Это обстоятельство позволяет не менять режим использования препарата у пациентов, имеющих эти заболевания [7, 8, 9].

Применение препарата у детей не выявило каких-либо различий по сравнению с использованием его у взрослых. Несмотря на то, что дозы у детей на кг массы тела были больше, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось, не было изменений на ЭКГ и отклонений в стандартных клинических и биохимических показателях [14, 16, 19].

Таким образом, фармакологический профиль фексофенадина, его безопасность, высокая селективная активность к H_1 -гистаминовым рецепторам и переносимость выдвигают его в первый ряд среди других антигистаминных препаратов для использования у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями.

Исследования и публикации по клинической эффективности и безопасности фексофенадина при различных аллергических заболеваниях увеличиваются день за днем. В плацебоконтролируемых исследованиях, включивших более 2000 пациентов, было показано, что при использовании фексофенадина (от 20 до 240 мг) дважды в день побочные эффекты возникали с той же частотой, что и в группах, получавших плацебо. При этом спектр и тяжесть нежелательных побочных эффектов были практически оди-

наковы. Количество выбывших из исследований пациентов из-за побочных эффектов составило 2,0, 2,3 и 1% при применении плацебо, фексофенадина и цетиризина, соответственно. Побочные эффекты, выявленные во время проведения исследований (оценивавшиеся исследователями как возможные, вероятные и определенные), составили у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, получавших фексофенадин 120 мг — 23%, 180 мг — 23%, цетиризин и плацебо — по 25% [2, 3]. Результаты представлены на рис. 1.

В 49 исследовательских центрах были проведены 2-недельные плацебоконтролируемые исследования эффективности и безопасности применения фексофенадина по 120 или 180 мг и цетиризина 10 мг один раз в день у больных сезонным аллергическим ринитом. Эффективность фексофенадина оценивалась по влиянию на пять симптомов: чихание; ринорею; зуд носа, неба или глотки; зуд, слезотечение или покраснение глаз; отек слизистой носа. Каждый симптом имел 5-балльную шкалу оценки: 0 — отсутствие симптома, 1 — легкая степень, 2 — средняя степень, 3 — тяжелая и 4 — очень тяжелая степень выраженности.

Для каждой группы испытуемых были рассчитаны: средняя общая сумма баллов (базовый уровень), а также средняя по каждому симптому. Средняя общая сумма баллов тяжести симптомов составляла для группы получавших плацебо и цетиризин — по $7,3 \pm 0,1$, фексофенадин 120 мг — $7,2 \pm 0,1$ и фексофенадин 180 мг — $7,4 \pm 0,1$, соответственно. Оценка проводилась по уменьшению симптоматики от базового уровня с помощью ковариационного анализа. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания и выраженности симптоматики [2, 3, 10]. Результаты исследования представлены в табл. 1 и на рис. 2, 3.

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно демонстрируют высокую эффективность фексофенадина в лечении сезонного аллергического ринита. Частота возникновения и спектр побочных реакций при использовании фексофенадина не превышают в сумме более 1% по сравнению с плацебо, что указывает на его высокую безопасность. При этом следует отметить, что такие симптомы, как сонливость, утомление, тошнота и раздражение глотки, при использовании фексофенадина сопоставимы с плацебо и значительно менее выражены, чем у цетиризина. Отсутствие клинически значимого влияния фексофенадина на функцию головного мозга, сердечно-сосудистой системы, печени и почек позволяет считать его одним из лучших антигистаминных препаратов, существующих в настоящее время.

В целом, однократный прием 120 или 180 мг фексофенадина позволяет надежно контролировать течение или значительно уменьшать тяжесть симптомов различных аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnett A., Kreutner W. Pharmacology of non-sedating H₁ anti-histamines // *New Perspectives in Histamine Research*.— Basel: Birkhauser Verlag, 1991.— P. 181 — 196.
2. Bernstein D.I., Schoenwetter W.F., Nathan R.A., et. al. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis// *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1997.— Vol. 79.— P.443—448.
3. Bronsky E.A., Falliers C.J., Kaiser H.B., et. al. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new non-sedating H₁-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies// *Allergy Asthma Proc.*— 1998.— Vol. 19.— P. 135—141.
4. Chowdhury B.A. Kaliner M.A. Molecular identification of the histamine H₁ receptor in humans// Simons F.E.R., ed. *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P.33—60.
5. DuBuske L.M. Clinical comparison of histamine H₁-receptor antagonist drugs// *J.Allergy Clin. Immunol.*— 1996.— Vol. 98.— P.307—318.
6. Hill S.J. Distribution, properties, and functional characteristic of three classes of histamine receptor// *Pharmacol Rev.*— 1990.— Vol. 42.— P.45—83.
7. Horton M.W., Swan S.K., Halstenson C.E. et al. Pharmacokinetics of fexfenadine in patients with varying degrees of renal impairment// *Pharm. Res.*— 1996.— Vol. 13.— Suppl.—S431.
8. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L. et al. Double—blind, placebo—controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis// *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1999.— Vol.104.— P.927—933.
9. Lippert C.L., Rao N., Eller M.G., Weir S.J. Pharmacokinetics of fexfenadine in liver diseased patients// *Pharm. Res.*— 1996.— Vol. 13.— Suppl.—S431.
10. Markham A., Wagstaff A.J. Fexofenadine// *Drugs*.— 1998.— Vol. 55.— P.269—274.
11. Mason J., Reynolds R., Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCL// *Clin. Exp. Allergy*.— 1999.— Vol. 29.— Suppl. 3.— P.163—170.
12. Meltzer E.O., Welch M.J. Adverse effects of H₁-receptor antagonists in the central nervous sistem// Simons F.E.R., ed. *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P. 33—60.
13. Metcalfe D.D. Effector cell heterogeneity in immediate hypersensitivity reactions// *Clin. Rev. Allergy*.— 1983.— Vol. 1.— P.311—325.
14. Pratt C., Mason J., Russell T., Ahlbrandt R. Effect of fexofenadine on corrected QT interval (Qt_c) [Abstract]// *Allergy*.— 1997.— Vol. 52.— Suppl. 37.— P.67.
15. Simons F.E.R., Jonts K.J. The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs// *N. Engl.J. Med.*— 1994.— Vol. 330.— P. 1663—1670.
16. Simons F.E.R., Bergman J.N., Watson W.T.A., Simons K.J. The clinical pharmacology of fexofenadine in children// *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1996.— Vol. 98.— P.1062—1064.
17. Simons F.E.R., Simons K.J. Peripheral H₁-blockade effect of fexofenadine// *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1997.— Vol. 79.— P.530—532.
18. White M.V. Kaliner M.A. Histamine in allergic diseases// Simons F.E.R., ed. *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P. 61—91.
19. Woosley R.L., Chen Y., Freiman J.P., Gillis R.A. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine// *J.A.M.A.*— 1993.— N. 26.— P.1532—1536.

Поступила 21.03.2000

© СОКОЛОВ А.С., 2000

УДК 616.248-085.234

А.С. Соколов

ТАЙЛЭД В ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

К концу 20-го столетия объем накопленных знаний и широкое их обсуждение позволили сформулировать общие принципы повышения качества жизни больных бронхиальной астмой. По современным представлениям, бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, характеризующееся обострениями, сопровождающиеся кашлем, хрипами, тяжестью в грудной клетке и затрудненным дыханием, которые обычно обратимы, но могут быть выраженными и даже фатальными. Известно, что воспаление при бронхиальной астме может быть связано с двумя различными механизмами клеточных взаимодействий: воспаление, ассоциированное с реакцией тучных клеток, определяющее бронхиальную астму легкого течения (ин-

термиттирующего или персистирующего), а также Т-лимфоцитзависимое воспаление при более тяжелой астме. Кроме того, многие неспецифические стимулы (например, дым, двуокись серы, пыль, холодный воздух) провоцируют рефлекторный бронхоспазм путем стимуляции чувствительных рецепторов в дыхательных путях. Этот физиологический защитный организм у лиц с наличием гиперреактивности воздухоносных путей приводит к развитию более выраженного бронхоспазма и возникновению кашля при более низком уровне стимуляции, чем у здоровых людей.

Основные положения и подходы к ведению больных с бронхиальной астмой изложены в совместном докладе Национального института "Сердце, Легкие,