

# ЦЕТИРИЗИН – ЭТАЛОН H<sub>1</sub>-АНТИГИСТАМИННОГО СРЕДСТВА

## Введение

История создания H<sub>1</sub>-противогистаминных лекарственных препаратов служит примером длительного и трудного пути направленного поиска фармакологического способа контроля одной из важнейших форм патологии, каковой является аллергия. Развитие учения о гистамине и представления об аллергии удивительным образом совпали по времени. И то, и другое возникло в самом начале XX века. В 1907 г. был осуществлен синтез гистамина из имидазолпропионовой кислоты. В 1910 г. гистамин был извлечен из спорыньи, и показано, что его образуют гнилостные бактерии из гистидина под влиянием фермента декарбоксилазы. В этом же году было установлено фармакологическое действие гистамина на животных, что позволило рассматривать его как важный физиологический медиатор. Серия исследований, выполненных в 20-е годы, позволила сформулировать представление о том, что гистамин является важнейшим посредником таких аллергических проявлений, как анафилактический шок, риниты, бронхиальная астма, крапивница. С этого момента стало очевидным, что средства, обладающие противогистаминным действием, должны со временем стать широко используемыми противоаллергическими лекарственными препаратами.

В 1937 г. впервые в эксперименте на животных показано противогистаминное действие синтезированных несколько ранее соединений, которые, однако, не могли быть использованы в клинике из-за их высокой токсичности при относительно низкой противогистаминной активности. Всего лишь пятью годами позже были получены первые противогистаминные препараты,

И.С. Гушин, д. мед. н., профессор, член-корр. РАМН  
/ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», Москва/

применимые у человека: фенбензамин (Антерган), а затем – пириламид малат (Нео-Антерган). Вслед за этим стали появляться новые противогистаминные препараты, доступные для использования в клинике. Позже очень большая группа этих препаратов получила название противогистаминных препаратов первого поколения (или классических антигистаминных препаратов).

В 1966 г. получены доказательства гетерогенности клеточных рецепторов гистамина, а затем сформулировано понятие о гистаминовых рецепторах 1-го и 2-го типов (H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторы) и показано, что стимуляция последних ответственна за желудочную секрецию соляной кислоты. Позже были описаны H<sub>3</sub>- и H<sub>4</sub>-рецепторы. H<sub>3</sub>-рецепторы выполняют функцию чувствительных к гистамину пресинаптических рецепторов, представленных в основном в головном мозге на гистаминанергических нервах, и являются ауторецепторами, регулирующими синтез и высвобождение гистамина из пресинаптических нервных окончаний. Есть также данные о том, что эти рецепторы могут участвовать и в гетерорецепторной пресинаптической модуляции высвобождения других медиаторов (норадреналина, допамина, ацетилхолина, 5-гидрокситриптамина). Недавно идентифицированный H<sub>4</sub>-рецептор, родственник H<sub>3</sub>-рецептору, представлен в костном мозге, тимусе, на моноцитах и гранулоцитах периферической крови, в селезенке, легких, печени, кишечнике. Хотя функция этого рецептора изучена пока недостаточно, можно с уверенностью считать, что он вовлекается в разные иммунологические ре-

акции организма. Например, H<sub>4</sub>-рецептор участвует в хемотаксисе и мобилизации ионов Ca<sup>2+</sup> в тучных клетках, в контроле вызванной гистамином

секреции интерлейкина-16 из CD16+ Т-клеток, в продукции лейкотриена В<sub>4</sub> и опосредуемом тучными клетками скоплении нейтрофилов в плевральной полости, вызванном зимозаном в условиях *in vivo* у мышей.

С 60-х годов XX в. стало очевидным, что все внешние проявления аллергии в той или иной степени обусловлены воздействием гистамина на 1-й подтип рецепторов. Это явилось обоснованием создания соединений, высокоизбирательно взаимодействующих именно с этим подтипом гистаминовых рецепторов и лишенных нежелательных побочных действий, свойственных антигистаминным препаратам 1-го поколения. Значительным событием на этом пути явилось сделанное в 1977 г. сообщение о новом соединении – терфенадине, которое в дозах, резко тормозящих кожную волдырно-гиперемическую реакцию на гистамин, не оказывало сколько-нибудь заметного седативного действия. В последующие годы стали известны другие соединения (астемизол, цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин и некоторые другие), которые оказывали выраженное антагонистическое действие по отношению к эффектам, опосредуемым через стимуляцию H<sub>1</sub>-рецепторов, и одновременно не имели заметного центрального действия. Эта группа препаратов получила вскоре название H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов 2-го поколения.

Как оказалось, большинство этих препаратов имеют следующие основные преимущества перед противогистаминными препаратами 1-го поколения:

- высокая специфичность и высокое сродство к  $H_1$ -рецепторам,
- быстрое начало действия,
- достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 ч.),
- отсутствие блокады других типов рецепторов, непроницаемость или чрезвычайно низкая проницаемость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах,
- отсутствие тахифилаксии.

Из числа перечисленных препаратов терфенадин и астемизол были изъяты из медицинского использования в связи с их нежелательным побочным кардиотоксическим действием. Остальные препараты заняли прочное место на фармацевтическом рынке и относятся к наиболее широко используемым в аллергологической практике.

Особое место среди них принадлежит **цетиризину**. Он создан в 1987 г. и явился первым примером получения оригинального высокоизбирательного блокатора  $H_1$ -рецепторов на основе фармакологически активного метаболита ранее известного антигистаминного средства 1-го поколения – гидроксизина. До самого последнего времени цетиризин остается эталоном **противогистаминного и противоаллергического** действия, используемым для сравнения при разработке новейших антигистаминных и противоаллергических средств. Широко распространено мнение о том, что цетиризин представляет собой один из наиболее эффективных  $H_1$ -антигистаминных препаратов, с использованием которого проведено большее число клинических испытаний, чем с другими антигистаминными препаратами, и это средство является предпочтительным для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других антигистаминов.

### Химические свойства

Цетиризин ([2-[(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил] этокси]уксусная кислота) является производным пиперазина и представляет собой главный фармакологически активный метаболит  $H_1$ -антагониста 1-го поколения

– гидроксизина. По своей химической структуре цетиризин незначительно отличается от гидроксизина тем, что в боковой цепи имеет гидроксильную группу. Это незначительное изменение структуры приводит к существенному изменению физико-химических и фармакологических свойств соединения. Гидроксильная группа обеспечивает отрицательный заряд молекулы цетиризина при физиологических значениях pH, что резко снижает способность молекулы проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер и оказывать действие на центральные гистаминовые рецепторы. Поэтому цетиризин практически лишен нежелательного побочного действия  $H_1$ -антагонистов 1-го поколения (в том числе гидроксизина), состоящего в седативном эффекте.

Цетиризин обладает высокоизбирательным сродством к периферическим  $H_1$ -рецепторам. Сродство цетиризина к  $H_1$ -рецепторам выше, чем лоратадина, и такое же, как у астемизола, терфенадина и гидроксизина. При этом специфичность связывания  $H_1$ -рецепторов оказывается очень высокой: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые ( $5-HT_2$ ), допаминовые ( $D_2$ ), M-холинорецепторы и  $\alpha_1$ -адренорецепторы. Поэтому он не имеет побочных эффектов, связанных со взаимодействием с указанными типами рецепторов и имеющихся у  $H_1$ -антигистаминных препаратов 1-го поколения.

### Фармакокинетика

**Абсорбция и распределение.** После приема внутрь не менее 70 % принятой дозы цетиризина быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. При однократном приеме цетиризина в дозе 10 или 20 мг концентрация препарата в плазме крови достигает максимума (пиковая концентрация) в течение 1-го часа после приема. Прием пищи не влияет на степень абсорбции, но может снизить ее скорость.

Для цетиризина характерен низкий объем распределения (0,56 л/кг

массы тела) по сравнению с другими  $H_1$ -антагонистами и высокая способность проникновения в кожу. Объем распределения цетиризина оказывается меньше, чем объем распределения фексофенадина (5,6 л/кг массы тела), и намного меньше, чем объем распределения дезлоратадина (более 100 л/кг массы тела). Через 24 ч. после приема однократной терапевтической дозы концентрация цетиризина в коже оказывается равной или даже несколько превышающей концентрацию в крови. После однократного приема цетиризина в дозе 10 мг пиковая концентрация препарата в плазме крови соответствует 300 мкг/мл. После начала курсового лечения цетиризином концентрация препарата в крови достигает постоянного уровня в пределах первых 3-х суток. Длительный прием препарата не приводит к его аккумуляции.

Малая величина объема распределения цетиризина имеет важное значение для понимания особенностей его фармакологического действия и преимуществ по сравнению с другими антигистаминными препаратами 2-го поколения.

Это требует некоторых пояснений. Следует напомнить, что важным аспектом фармакодинамики препарата является характеристика его распределения в разных «отсеках» организма. В фармакокинетическом отношении желательно, чтобы препарат имел наименьший объем распределения, совместимый с терапевтическими целями, т.е. чтобы взаимодействие с рецептором происходило бы в эффективной терапевтической концентрации, исключаяющей вместе с тем распределение препарата в других органах, где вещество не является терапевтически эффективным или даже может проявить свою токсичность. Большинство препаратов в лекарственных формах для приема внутрь интенсивно распределяются по организму, что является следствием их растворимости в жирах (липофильности), которая необходима для хорошей абсорбции препарата при приеме его *per os*. Это означает, что распределение вещества в организме

более значительно, чем это необходимо для желаемого терапевтического действия. Понятие «низкий объем распределения» может быть представлено как обеспечиваемый в данных условиях водный объем в теле, который свободно и быстро обменивается между внеклеточным и внутриклеточным (цитозольным) отсеками. Такой объем, по расчетам, соответствует 0,6 л/кг. Объемы распределения существенно ниже этой величины означают, что вещество не высвобождается из связанного состояния с белками плазмы и остается в плазменном отсеке. С другой стороны, объемы распределения, значительно превышающие указанную величину, означают, что препарат в выраженной степени связывается клеточными структурами. Наконец, оптимальный объем распределения означает, что эффективность препарата является высокой.

Принимая во внимание то обстоятельство, что  $H_1$ -рецепторы легко доступны для вступающего с ними во взаимодействие вещества, находящегося в плазме (в кровотоке), можно полагать, что  $H_1$ -антигистаминные препараты не должны обладать выраженным тканевым распределением для достижения своего основного фармакологического действия.

Перечень же преимуществ низкого объема распределения включает целый ряд свойств: минимальную зависимость от дозы клеточную и органную токсичность, минимальную индивидуальную вариабельность терапевтического эффекта, низкую вероятность нежелательных взаимодействий препарата с другими лекарственными средствами и отсутствие аккумуляции его в таких жизненно важных органах, как, например, сердце и печень, а поэтому, соответственно, потенциально хорошую переносимость и высокую безопасность препарата.

Понятно, что выраженность противогистаминного и противоаллергического действия антигистаминных средств в конечном счете определяется степенью занятости  $H_1$ -рецепторов. Последняя определяется в условиях *in*

*vivo* свободной концентрацией вещества вблизи активных точек, т.е. вблизи  $H_1$ -рецепторов. Низкая величина объема распределения свидетельствует о том, что вещество не распределяется по разным «отсекам» организма, а находится в плазме, в свободной концентрации (при учете степени связывания с белками плазмы) и вблизи клеток, несущих  $H_1$ -рецепторы. Соответствующие расчеты показывают, что уровень занятости  $H_1$ -рецепторов при приеме терапевтической дозы цетиризина существенно превышает этот показатель, определяемый у других антигистаминных препаратов, в частности у дезлоратадина, имеющего высокое сродство к  $H_1$ -рецепторам. Значения занятости  $H_1$ -рецепторов через 4 и 24 ч. после приема цетиризина в дозе 10 мг приблизительно соответствует 90 и 57 %, в то время как для фексофенадина и дезлоратадина эти величины оказываются равными 95 и 12 % и 71 и 43 %, соответственно. Отсюда становится понятным, что цетиризин производит большее торможение волдырного и гиперемического компонентов реакции, вызванной гистамином, как через 4 ч., так и через 24 ч. после приема терапевтических доз.

Как уже отмечалось, цетиризин намного хуже проникает через гематоэнцефалический барьер, чем его предшественник гидроксизин.

В ряде работ, в том числе выполненных в самое последнее время, показано, что цетиризин (в дозе 10 мг однократно и в течение 8 дней) не оказывал заметного действия на стендовое вождение автомобиля (скоростная трасса и преследование автомобиля), психомоторные тесты и субъективную оценку состояния обследуемых лиц, однако усиливал действие алкоголя на когнитивную и психомоторные функции.

**Элиминация.** Полупериод выведения цетиризина из крови соответствует 7–11 часам при однократном приеме препарата здоровыми добровольцами в дозе 10 мг. Цетиризин принципиально отличается от всех других противогистаминных препаратов не

только 1-го, но и 2-го поколения тем, что он не подвергается метаболизму системой цитохромов P-450 печени. Как уже упоминалось, цетиризин является не пролекарством, а главным фармакологически активным метаболитом гидроксизина. Через 2 ч. после приема цетиризина, меченного радионуклидом  $^{14}C$ , 90 %, через 10 ч. – 80 % и через 24 ч. – 70 % радиоактивности в плазме крови соответствуют неизменному цетиризину. Незначительные количества метаболита, образуемого окислительным O-деалкилированием, обнаруживаются в крови через 10 ч. и в испражнениях через 24 и 48 ч. после приема препарата. Скорость выведения цетиризина не возрастает в течение 5- и 8-недельного постоянного приема препарата, а эффективность не снижается во время длительного лечения. У практически здоровых взрослых доноров после однократного приема меченного цетиризина в дозе 10 мг 60 % принятой радиоактивности выводилось с мочой в первые 24 ч. и 10 % – в течение последующих 4 дней. Приблизительно 10 % принятой дозы экскретировалось через кишечник за 5 дней. Основная часть радиоактивности в моче соответствовала неизменной форме цетиризина.

**Фармакокинетика у детей.** При однократном приеме внутрь детьми в возрасте от 5 до 12 лет цетиризина в дозах 5 или 10 мг пиковые концентрации в плазме крови были 427 и 978 мкг/л соответственно. Полупериод выведения препарата из крови не зависел от принятой дозы и составил 7 часов. 40 % препарата выводилось в неизменном виде с мочой в течение 24 часов. В более раннем возрасте (2–4 года) полупериод выведения цетиризина после однократного приема препарата в дозе 5 мг (0,3 мг/кг массы тела) соответствовал 4,9 ч., а у новорожденных – 2,4 часа. Хотя полупериод выведения цетиризина у детей несколько короче, чем у взрослых, эти различия не существенны, а потому не требуется изменять частоту приема препарата.

### Фармакокінетика у пожилых лиц с нарушением функции почек.

У пожилых полупериод выведения цетиризина составил в среднем 11,8 часа. У больных с почечной недостаточностью этот показатель соответствовал 21 часу. Удлинение полупериода выведения у пожилых было связано с уменьшением величины общего клиренса, что, в свою очередь, зависело от снижения функции почек, а не от самого возраста.

### Клиническая фармакология

**Противогистаминная активность.** Характеристика противогистаминной активности, имеющей клиническое значение, базируется на способности антигистаминных препаратов снимать периферические эффекты гистамина именно в тех тканях, которые преимущественно вовлекаются в клинические проявления аллергии. Наиболее доступным объектом для таких испытаний является кожа. Противогистаминную активность в этом случае оценивают по способности принимаемого внутрь препарата тормозить волдырно-гиперемическую реакцию, вызванную внутрикожным введением гистамина в малом объеме либо нанесением его на кожу пробой уколом (prick-test). Условия таких испытаний, проведенных разными исследователями, различаются, в частности, концентрациями используемого раствора гистамина и способом его воздействия на кожу: проба уколом или внутрикожное введение. Внутрикожная реакция, как известно, более чувствительна, но дает большее число ложноположительных результатов. Обобщение имеющихся фактических данных, полученных при использовании одного и того же способа воспроизведения волдырно-гиперемической реакции, одной и той же концентрации гистамина и прочих равных условий, показывает, что с некоторыми отличиями по мере убывания противогистаминной активности следуют цетиризин  $\approx$  гидроксизин  $\approx$  терфенадин  $\approx$  фексофенадин  $\approx$  эбастин  $>$  астемизол  $>$  лоратадин. Различия в

способности тормозить кожную реакцию на гистамин цетиризином и лоратадином становятся более заметными при использовании высоких концентраций гистамина (до 100 и 500 мг/мл в пробе уколом). В этом случае цетиризин (доза на прием 10 мг) сохраняет почти 100 % способность блокировать реакцию на гистамин, а лоратадин (10 мг) тормозит эту реакцию на 50 %.

Противогистаминное действие цетиризина развивается быстро. Однократный прием препарата в дозе 10 мг тормозит волдырную реакцию в пределах первых 20–90 мин. Тормозящее действие однократного приема цетиризина сохраняется в течение 24 часов.

Противогистаминное действие цетиризина продемонстрировано и на других тканях, вовлекаемых в аллергические реакции. Прием цетиризина в дозе 10 мг два раза в день подавлял вызванную гистамином реакцию слизистой носа в виде чихания и заложенности носа как у практически здоровых доноров, так и у больных аллергией. Цетиризин обеспечивал также зависящее от дозы (5, 10 и 20 мг) торможение вызванного гистамином бронхоспазма у практически здоровых лиц.

Относительно давно полученные данные о высоком противогистаминном действии цетиризина в случае использования для воспроизведения кожных волдырно-гиперемических реакций высоких концентраций гистамина (100 мг/мл) подтверждены в последнее время при сравнении с новыми противогистаминными препаратами.

**Свойства цетиризина, обеспечивающие его дополнительный противоаллергический потенциал.** Цетиризин в пределах концентраций, определяемых в плазме крови человека при назначении терапевтических доз препарата, тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную интерлейкином 8, лейкотриеном B<sub>4</sub> и C5a компонентом комплемента, хемотаксис этих клеток, вызванный фактором активации тромбоцитов (ФАТ) или хемотаксическим агентом – формилметионил лейцилфенилаланином. В таких же концентрациях цетиризин действу-

ет и на другие клетки, вовлекаемые в аллергическую реакцию – на тромбоциты. Цетиризин тормозит стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов пациентов. Учитывая важную роль этих клеток (эозинофилов и тромбоцитов) в аллергической реакции, в частности в ее отсроченной (поздней) фазе, следует специально подчеркнуть, что цетиризин в терапевтических дозах тормозит выход гистамина в «кожную камеру», вызванный длительным контактом специфического аллергена с кожей чувствительного к нему пациента. Более того, дача пациентам терапевтических доз цетиризина заметно тормозит вызванную ФАТ или специфическим аллергеном миграцию в кожу эозинофилов и увеличение содержания их в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, вызванное специфическим аллергеном. В сходных дозах цетиризин угнетает в поздней фазе аллергической реакции накопление в коже базофилов, вызванное специфическим аллергеном.

Этот механизм действия цетиризина объясняет его тормозящий эффект не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Это показательно иллюстрировано исследованиями, в которых цетиризин угнетал позднюю фазу астматической реакции, вызванной бронхиальной ингаляционной провокацией специфическим аллергеном.

Получены данные, объясняющие тормозящее действие цетиризина на миграцию клеток в зону аллергической реакции. Ключевым звеном в цепи событий, обеспечивающих миграцию клеток воспаления в ткани, является усиление экспрессии на клетках молекул межклеточного прилипания (адгезии) белковой природы. Разнообразные медиаторы аллергии (лейкотриен B<sub>4</sub>, интерлейкин-1, -3, -5, фактор некроза опухоли, ФАТ), высвобождаемые из клеток в результате реакции аллергического антитела, вызывают экспрессию на клетках таких молекул адгезии. За счет этого мигрирующие клетки прилипают к эндотелиальным и эпителиальным

клеткам, что позволяет им в последующем проникнуть в ткани или полости, где они осуществляют поддержание и дальнейшее развитие аллергического воспаления.

Цетиризин действует и на это звено клеточной миграции. В очень низких концентрациях он тормозит *in vitro* прилипание эозинофилов, стимулированных ФАТ, к монослою культуры эпителиальных клеток человека. Максимальный эффект наступал при концентрации цетиризина 10 нМ, а концентрация, вызывающая 50 % торможение, соответствовала 10 пМ. То есть эти эффекты воспроизводимы уже в концентрациях, которые в 100 и более раз ниже концентраций, определяемых в плазме крови после приема терапевтической дозы цетиризина (10 мг).

В специальных исследованиях установлен механизм приведенного выше действия цетиризина. Показано, что цетиризин угнетает усиленную интерфероном- $\gamma$  экспрессию на эпителиальных клетках молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1. Такое действие цетиризина подтверждено на человеке при конъюнктивальной провокации аллергической реакции специфическим аллергеном. Прием цетиризина в течение 3 дней угнетал клинические проявления реакции (в том числе отек в позднюю фазу аллергической реакции), уменьшал поступление клеток воспаления (в особенности эозинофилов в поздней фазе реакции) в конъюнктивальный мешок и тормозил экспрессию ICAM-1 на эпителиальных клетках конъюнктивы.

В дополнение к этим известным данным в последнее время получены сведения, иллюстрирующие выраженное тормозящее действие цетиризина на персистирующее воспаление в ткани и перестройку профиля продуцируемых цитокинов. Показано, что продолжительное лечение цетиризином пациентов с тяжелым персистирующим аллергическим ринитом и повышенной чувствительностью к клещам домашней пыли наряду с торможением симптомов заболевания сопровождается угнетением признаков персистирующего вос-

паления: значительным уменьшением экспрессии ICAM-1 на эпителиальных клетках и клеток, дающих положительную окраску на эозинофильный катионный белок (эозинофилов), что совпадало с уменьшением слущивания эпителия. Сходные данные получены и у детей с круглогодичным (персистирующим) аллергическим ринитом. Двухнедельный прием цетиризина, подавлявший назальную обструкцию, приводил к уменьшению содержания в соскобах из носа клеток воспаления (эозинофилов и нейтрофилов) и уровня интерлейкинов 4 и 8 в лаважной жидкости, полученной из полости носа. У детей с аллергическим ринитом и повышенной чувствительностью к клещу домашней пыли стандартный курс лечения цетиризином (в течение 28 дней) приводит к перестройке способности мононуклеарных клеток периферической крови продуцировать цитокины в ответ на стимуляцию *in vitro* аллергеном клеща. После проведенного курса лечения отмечено усиление продукции интерлейкина 10 и интерферона- $\gamma$ . Продукция интерлейкина 4 при этом не менялась, но отношение «интерферон- $\gamma$ /интерлейкин 4» увеличивалось, что соответствовало смещению цитокинового профиля Th1/Th2 в сторону Th1-ответа и перестройке типа иммунного ответа. Однако клиническое значение этого явления, даже в случае его подтверждения, оценить трудно.

Таким образом, цетиризин обладает разнообразными свойствами, которые составляют его дополнительный противоаллергический потенциал. Этот потенциал имеет реальное клиническое значение, так как все описанные эффекты воспроизводятся, во-первых, в терапевтических концентрациях и, во-вторых, не только в условиях *in vitro*, но и *in vivo*.

**Цетиризин и обратный агонизм на  $H_1$ -рецепторах.** Противоаллергические свойства цетиризина определяются разнообразием последствий взаимодействия его с  $H_1$ -рецепторами. Цетиризин является обратным агонистом этих рецепторов (подробнее об обратном агонизме см. [3]). Связывая-

сь с  $H_1$ -рецептором и стабилизируя его в неактивном состоянии, цетиризин предупреждает разьединение ядерного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) с его ингибитором (I  $\kappa B$ ), тем самым препятствует активации NF- $\kappa B$ , его проникновению в ядро клетки и продукции синтеза провоспалительных белковых агентов (интерлейкинов 1 $\beta$  и 6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, молекул межклеточной адгезии – P-селектина, ICAM-1, VCAM-1). Причем свойством обратного агониста (и, соответственно, ингибитора активации NF- $\kappa B$ ) обладает лишь фармакологически активный стереоизомер (R-цетиризин). Блокадой продукции указанных провоспалительных факторов можно объяснить вмешательство цетиризина в такое важное звено аллергического ответа, как эозинофильное воспаление.

Противоаллергическая активность цетиризина. В терапевтических дозах цетиризин тормозит спровоцированные аллергеном IgE-зависимые аллергические реакции на разных тканях. Как однократное, так и курсовое применение цетиризина угнетает вызванную аллергеном раннюю фазу кожной волдырно-гиперемической реакции, реакции со стороны слизистой носа и бронхов при проведении, соответственно, интраназальных и бронхальных ингаляционных провокационных аллерген-специфических проб. Предварительный прием цетиризина предупреждает также развитие зуда и покраснение глаз в ответ на провокационную конъюнктивальную пробу с аллергеном пыльцы растений.

При этом противоаллергическое действие цетиризина превышает его противогистаминное действие. Это проявляется в частности тем, что цетиризин, так же как эбастин и фексофенадин, в большей степени тормозит вызванную аллергеном кожную реакцию, чем гистамином. Такой эффект вряд ли связан с угнетением секреции медиаторов аллергии из тучных клеток, так как цетиризин не обладает прямым действием на тучные клетки, но он мо-

жет подавлять сосудистую реакцию, вызванную такими провоспалительными посредниками, как ФАТ и калликреин. Используемый в дозе 10 мг в день в течение 3 дней у больных хронической крапивницей цетиризин угнетал волдырную реакцию, вызванную ФАТ и калликреином.

Действие цетиризина распространяется не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Нагляднее всего это продемонстрировано на примере проведения бронхиальных ингаляционных проб с аллергеном. Предварительное лечение больных атопической бронхиальной астмой в течение 7 дней цетиризином в дозе 15 мг в день приводило к значительному, по сравнению с группой плацебо, угнетению поздней фазы вызванного аллергеном нарушения бронхиальной проходимости, оцениваемой по уменьшению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Эти данные хорошо согласуются с приведенными выше сведениями о действии цетиризина на привлечение в зону аллергической реакции и активацию эозинофилов и других участников поздней фазы аллергического ответа.

Таким образом, противоаллергическое действие цетиризина является комплексным и включает блокирующий эффект препарата по отношению к периферическим  $H_1$ -рецепторам, возможно уменьшение чувствительности ткани к другим посредникам немедленной фазы аллергической реакции и торможение вовлечения в процесс эозинофилов и других клеток, что распространяет фармакологическое действие цетиризина как на раннюю, так и на позднюю фазы аллергического ответа.

### Лечебная эффективность цетиризина

Клинические исследования терапевтической эффективности цетиризина проведены на примере классических проявлений аллергии, которые являются показанием для применения  $H_1$ -антагонистов. К ним относятся аллергические риниты и риноконъюнктивиты,

хроническая рецидивирующая крапивница, а также аллергические риниты в сочетании с бронхиальной астмой. Эти исследования выполнены на очень большом числе пациентов разных возрастных групп в условиях рандомизированных «двойных слепых» плацебо-контролируемых сравнительных испытаний. Испытания осуществлены на базах многочисленных медицинских центров и учреждений в разных странах (национальные и международные многоцентровые исследования). В ряде случаев достоверность получаемых сведений дополнительно подтверждалась перекрестными испытаниями, при которых пациенты в течение определенного периода получали цетиризин или плацебо, а затем лица, получавшие цетиризин, переходили на прием плацебо, и наоборот. Таким образом, условия проведения испытаний данного препарата соответствовали самым высоким требованиям доказательной медицины.

#### Сезонный (интермиттирующий) аллергический риноконъюнктивит.

Как правило, обострения при сезонном аллергическом рините и риноконъюнктивите являются относительно непродолжительными, так как связаны они с сезонным поступлением в окружающую среду аллергенного материала, источником которого может быть пыльца растений, насекомые, споры грибов. Наиболее показательными являются испытания, выполняемые на пациентах с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы растений, так как в этом случае можно надежно контролировать в окружающей среде присутствие аллергенного материала (пыльцевых зерен конкретных растений) и тем самым правильно истолковывать результаты наблюдений. Основные симптомы заболевания состоят в чихании, обильном выделении водянистой слизи из носовых ходов, заложенности носа, чувстве зуда в носу и в области мягкого неба. Со стороны глаз пациентов беспокоят зуд, покраснение глаз, слезотечение. У некоторых пациентов могут быть заметными признаки среднего отита или синусита. Все

эти признаки характерны для ранней фазы аллергической реакции. Во время поздней фазы на первое место выступает чувство заложенности носа и неспецифическая гиперреактивность со стороны слизистой носа.

Цетиризин подавляет симптоматику сезонного аллергического ринита, в особенности угнетая чихание, чувство зуда, выделение слизи и в меньшей степени – заложенность носа. Одновременно с этим он уменьшает зуд, покраснение глаз и слезотечение.

Лечебное действие цетиризина проявляется у взрослых уже с ежедневной дозой 5 мг, но более выраженный эффект, достаточный для подавления симптомов как ринита (чихания, зуда, отделения слизи и в меньшей степени заложенности носа), так и конъюнктивита достигается при дозе 10 мг. Дальнейшее увеличение терапевтической дозы до 20 мг практически не влияет на силу лечебного действия. Это позволяет заключить, что максимальное терапевтическое действие обеспечивается дозой 10 мг/сутки.

Прием препарата в разное время суток не влияет на результативность лечения. В специальном исследовании сравнивали терапевтическую эффективность однократного приема в сутки цетиризина в дозе 10 мг в утренние часы, 10 мг в вечерние часы и двукратного приема в сутки по 5 мг. При всех использованных схемах лечения препарат в одинаковой степени подавлял выраженность отдельных симптомов ринита и уменьшал показатель суммарной оценки степени тяжести заболевания. Лечебное действие цетиризина не связано и с приемом пищи. Эти свойства препарата существенным образом повышают удобство применения его пациентами.

В тех исследованиях, в которых лечение проводили под контролем содержания в атмосферном воздухе пыльцы растений, ответственных за симптоматику, убедительно иллюстрирована высокая терапевтическая эффективность препарата. Показано, что, несмотря на высокое содержание в воздухе пыльцевых зерен относительно длительно

цветущих растений, удавалось достигнуть выраженного угнетения симптоматики аллергического риноконъюнктивита на фоне приема цетиризина в течение 6–8 недель.

Во многих сравнительных исследованиях показано, что терапевтическая эффективность цетиризина по сравнению с другими H<sub>1</sub>-антигистаминными препаратами 2-го поколения оказывается более высокой. Так, при лечении поллиноза, вызываемого таким сильнейшим аллергеном, как пыльца амброзии, эффективность цетиризина и терфенадина в купировании симптомов ринита оказывается сходной, но цетиризин в большей степени, чем терфенадин, угнетает симптоматику со стороны глаз. Сходная терапевтическая эффективность была показана у цетиризина и астемизола, но пациенты чаще предпочитали переходить на прием цетиризина из-за более быстрого начала фармакологического действия этого препарата.

Сила терапевтического действия цетиризина не уступает H<sub>1</sub>-антигистаминным препаратам и более поздней генерации, созданным на основе фармакологически активных метаболитов препаратов 2-го поколения. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом сравнительном исследовании, выполненном на большом количестве пациентов с поллинозом (821 человек), показано, что фексофенадин и цетиризин были одинаково эффективны в купировании симптомов риноконъюнктивита при использовании обычных терапевтических доз препаратов.

В дополнительных недавних сравнительных плацебо-контролируемых рандомизированных двойных слепых испытаниях с воспроизведением обострения сезонного аллергического риноконъюнктивита пыльцой амброзии в экспозиционной камере показано, что цетиризин в стандартной терапевтической дозе (10 мг) обеспечивает более выраженное подавление симптомов ринита, чем фексофенадин (180 мг) на 12-й час и на протяжении всего перио-

да между 5- и 12-м часом после приема терапевтической дозы препарата [36].

#### **Круглогодичный (персистирующий) аллергический ринит.**

Такая форма ринита чаще связана с воздействием бытовых аллергенов (аллергенов, присутствующих в домашней пыли, аллергенов домашних животных, животных-любимцев). Уточняющая терминологическая поправка для обозначения таких форм аллергического ринита предложена в последнее время в ряде согласительных рекомендательных документов. Это уточнение предполагает термин «персистирующий» аллергический ринит, под которым понимают продолжительное наличие симптоматики аллергического ринита более 4 дней в неделю и более 4 недель в году. С одной стороны, строго говоря, в группу «персистирующего» ринита могут войти и случаи аллергического ринита, вызываемого пыльцой длительно цветущих растений, что приводит к поддержанию симптоматики заболевания на протяжении длительного интервала времени (например, при поллинозе, вызываемом аллергеном пыльцы амброзии). С другой стороны, случаи аллергического ринита с повышенной чувствительностью к бытовым аллергенам могут быть по общей продолжительности меньше 4 недель и должны быть отнесены к группе «интермиттирующих» аллергических ринитов. Наиболее важным является клинический признак круглогодичного аллергического ринита, который состоит в том, что для этой формы заболевания характерна более выраженная обструкция носа, чем при сезонном рините. Большинство таких пациентов имеют повышенную чувствительность к нескольким аллергенам, например, к грибам, спорам грибов, клещам домашней пыли, тараканам, перхоти животных.

Общим выводом многочисленных исследований, посвященных испытанию действия цетиризина на круглогодичный аллергический ринит, является то, что этот препарат в обычной лечебной дозе (10 мг/сут) существенно облегчает течение ринита, особенно по-

давляя такие симптомы, как чихание, зуд в носу и выделения из носа. На фоне приема цетиризина существенно снижалась потребность в применении сосудосуживающих капель в нос. Есть указания на то, что повышение дозы до 20 мг в сутки усиливает подавление ринореи.

Сравнение лечебного действия цетиризина с известными H<sub>1</sub>-антигистаминными препаратами 2-го поколения показало, что первый оказывает более выраженный терапевтический эффект.

В рандомизированном плацебо-контролируемом сравнительном испытании у детей в возрасте от 2 до 6 лет с круглогодичным (персистирующим) аллергическим ринитом показано, что лечебное действие цетиризина оказывается сходным с действием монтелукаста (блокатора лейкотриеновых рецепторов) по улучшению показателей качества жизни, по влиянию на суммарную оценку симптомов риноконъюнктивита, обструкцию носа, эозинофилию в мазках из полости носа и превышало действие монтелукаста на чувство зуда в носу.

#### **Крапивница.**

Цетиризин в обычной терапевтической дозе оказывается эффективным при разных формах крапивницы, в том числе при холодовой крапивнице, крапивнице, вызываемой ультрафиолетовым облучением или давлением. Он эффективен и при так называемой «замедленной крапивнице», возникающей в ответ на давление на кожу, которая характеризуется появлением болезненных отеков через несколько часов после воздействия давления. Эта форма особенно трудно поддается лечению, и для достижения лечебного эффекта требуется в таких случаях применение внутрь кортикостероидов. Цетиризин же в повышенной дозе (30 мг/сут) существенно угнетал отечность ткани и проявления воспалительной реакции.

Хорошо известно, что хроническая рецидивирующая крапивница наиболее трудно поддается терапевтическому вмешательству. На основании опы-

та использования  $H_1$  антагонистов 1-го поколения считали, что эти препараты в дозах, применяемых внутрь для лечения аллергического ринита, намного менее эффективны при крапивнице. Выраженные холинолитические и седативные свойства этих препаратов не позволяли повышать терапевтические дозы. Кроме того, ко многим из этих препаратов развивается тахифилаксия (снижение лечебного действия при постоянном приеме лекарственного средства более 7–10 дней), что затрудняет их продолжительное применение. Переломным моментом явилось появление  $H_1$ -антагонистов 2-го поколения. Эти препараты являются, по существу, лекарственными средствами первого ряда при лечении хронической крапивницы. Цетиризин (10 мг/сут) обладает высокой терапевтической эффективностью у больных хронической крапивницей, эквивалентной таковой астемизола и гидрохизина и превышающей действие терфенадина (120 мг/сут). Цетиризин в суточной дозе 10 мг остается эффективным в подавлении как зуд, так и уртикарных высыпаний в течение не менее 30-ти дней приема.

**Атопический дерматит** представляет собой аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. Следует специально подчеркнуть, что атопический дерматит часто сочетается с аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой. В свое время были получены свидетельства того, что гистамин может вовлекаться в патогенез атопического дерматита: в период обострения заболевания содержание медиатора в коже и даже в крови повышалось. Сказанное обосновывает то, что врачи давно использовали в комплексном лечении

атопического дерматита и противогистаминные препараты. Однако доказательных сведений, удостоверяющих выраженное терапевтическое действие  $H_1$ -антагонистов при атопическом дерматите, было недостаточно. За последний период, после создания противогистаминных препаратов 2-го поколения, появились работы, в которых была продемонстрирована лечебная эффективность таких лекарственных средств при атопическом дерматите. Убедительные данные на этот счет получены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых сравнительных испытаниях действия цетиризина (10 мг/сут) и терфенадина (120 мг/сут), причем лечебное действие цетиризина превышало таковое терфенадина. Цетиризин эффективно угнетает чувство зуда, а при дозе 40 мг/сут становится заметным выраженное подавление эритемы, лихенификации, уменьшается общая площадь пораженной кожи и показатель суммарной оценки выраженности всех симптомов.

Помимо этих сведений о действии цетиризина при кожных поражениях недавно появились данные о способности цетиризина в составе комплексной терапии оказывать лечебный эффект при остром генерализованном пустилле, вызванном лекарственной непрерывностью нейрореплетического препарата оланзапина.

### **Бронхиальная астма.**

Попытки использовать  $H_1$ -антагонисты при бронхиальной астме были предприняты еще в конце 40-х годов XX в. Однако известные побочные эффекты антигистаминных препаратов 1-го поколения делали невозможным их применение такими пациентами. Ограничения были связаны, в частности, с таким побочным действием, как сухость слизистых, что затрудняло отхождение мокроты. Поэтому бронхиальная астма являлась скорее противопоказанием для приема антигистаминных средств. Интерес к использованию этих препаратов при бронхиальной астме вновь возник, когда в клиническую практику были внедрены  $H_1$ -антагонисты 2-го

поколения, обладающие высокоизбирательной блокадой  $H_1$ -рецепторов и лишённые побочных действий препаратов 1-го поколения. Такой интерес обусловлен следующими обстоятельствами. Во-первых, очевидной ролью гистамина в развитии приступа удушья при бронхиальной астме. Во-вторых, тем, что значительная часть больных бронхиальной астмой имеет в той или иной степени выраженные клинические проявления аллергического ринита, являющегося прямым показанием для приема антигистаминных средств. Наконец, нередки случаи, когда у пациентов с бронхиальной астмой возникают и другие проявления аллергии (со стороны кожных покровов или слизистой желудочно-кишечного тракта), требующие приема  $H_1$ -антагонистов.

Цетиризин явился одним из первых  $H_1$ -антагонистов 2-го поколения, на примере которого была убедительно показана возможность употребления больными астмой таких препаратов с положительным лечебным действием. У больных поллинозом с симптомами ринита и астмы, а также больных с круглогодичной симптоматикой астмы и аллергического ринита было продемонстрировано, что цетиризин не только контролирует симптомы ринита, но и облегчает течение астмы. У детей при легкой и средней степени тяжести астмы цетиризин в дозе 15 мг/сут в течение 2 недель угнетал легочную симптоматику и уменьшал потребность в противоастматических препаратах ( $\beta_2$ -агонисты и топические стероиды). В специальном исследовании, выполненном на больных пыльцевой астмой, показано, что прием цетиризина в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 6 недель, начатый за 2 недели до предполагаемого момента цветения, предупреждал появление астматической симптоматики у 16 из 30 обследованных пациентов, а в остальных случаях несколько угнетал симптомы бронхиальной астмы. На фоне приема такой повышенной дозы (20 мг/сут в течение 2 недель) больными атопической астмой средней тяжести подавлялась провокационная ингаляционная проба с аллергеном,



что выражалось в увеличении дозы аллергена, необходимой для уменьшения форсированного объема выдоха за 1-ю секунду на 20 % и более.

Подтверждение данных этих и других подобных исследований получено в специальном многоцентровом испытании, проведенном в странах Европы на рандомизированных группах детей, больных круглогодичной бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести, с использованием плацебо и двойного слепого метода, и обоснован вывод о том, что у лиц, страдающих аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой, использование цетиризина (как и других  $H_1$ -антагонистов 2-го поколения) не только безопасно, но и оказывает положительное терапевтическое действие на астматический компонент.

Таким образом, важным итогом клинических испытаний цетиризина, как и сходных исследований с другими антигистаминными препаратами 2-го поколения, явилось установление того, что наличие бронхиальной астмы даже в стадии обострения не является препятствием для применения  $H_1$ -антигистаминных препаратов 2-го поколения, что существенно расширило возможности использования антигистаминных средств больными, у которых помимо астмы есть и другие проявления аллергии. Понятно, что устранение симптомов аллергического ринита положительно сказывается и на клинике бронхиальной астмы.

#### **Предупредительное действие цетиризина на формирование бронхиальной астмы у atopических лиц**

Важным и перспективным явилось ставшее широко известным исследование, показавшее, что профилактическое использование цетиризина может предупредить формирование бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом, который, как известно, является начальным этапом «аллергического марша». Исследование по программе «Раннее лечение atopических детей (ЕТАС)» выполнено в условиях двойных слепых рандомизированных

параллельных испытаний цетиризина в дозе 0,25 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в сравнении с плацебо, получаемых в течение 18 месяцев детьми в возрасте от 1 года до 2 лет с диагнозом atopический дерматит. Наблюдение за детьми продолжали в течение последующих 18 месяцев, так что общая продолжительность исследования составила 3 года. Результатом его явилось установление того, что цетиризин по сравнению с плацебо существенно задерживал, а в ряде случаев предупреждал развитие астмы в группах детей с atopическим дерматитом, имевших доказанную сенсибилизацию к пыльце растений или клещу домашней пыли.

Итак, применение цетиризина в случаях повышенного риска возникновения бронхиальной астмы может иметь профилактическое значение. Установление такого действия цетиризина является чрезвычайно важным, так как существенно расширяет возможности медицинского применения препарата. Кроме того, столь продолжительные испытания цетиризина (в течение 18 месяцев), не сопровождавшиеся нежелательными побочными явлениями, существенно отличавшимися по частоте встречаемости от таковых в группе, получавшей плацебо, лишний раз подтвердили хороший профиль безопасности препарата.

#### **Предупредительное действие цетиризина на возникновение эпизодов крапивницы у atopических лиц.**

В связи с представленными выше данными, находят сведения о возможности предупреждения эпизодов острой крапивницы у детей с atopическим дерматитом, находящихся на длительном лечении цетиризином. Такие сведения получены в проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, выполненных на 817 детях (в возрасте от 1 года до 2 лет) с atopическим дерматитом, получавших цетиризин в дозе 0,25 мг/кг массы тела 2 раза в сутки на протяжении 18 месяцев. В последующие 6 месяцев дети находились под наблюдением без раскрытия кода

исследования. Результаты исследований оценивали через 24 месяца после начала приема препарата. Показано, что при лечении цетиризином число детей, у которых возникали эпизоды острой крапивницы, соответствовало 5,8 %, в то время как в группе плацебо – 16,2 % ( $p < 0,001$ ). Такое защитное действие цетиризина прекращалось после остановки приема препарата. Случаи крапивницы были преимущественно связаны с интеркуррентной инфекцией, непереносимостью пищевых продуктов, прямым контактным воздействием на кожу аллергенного материала. Результаты исследования позволили заключить, что, во-первых, возникновение эпизодов острой крапивницы является довольно характерным клиническим проявлением для детей раннего возраста, болеющих atopическим дерматитом, и, во-вторых, эти эпизоды могут быть предупреждены использованием цетиризина в такой группе детей повышенного риска.

### **Цетрин (цетиризин)**

Отличные противоаллергические свойства цетиризина и хороший профиль безопасности, естественно, побудили многие фармацевтические компании к освоению выпуска собственных лекарственных форм на основе цетиризина. При этом, разумеется, возникает вопрос, насколько сведения, полученные при исследовании оригинального цетиризина, могут быть перенесены на цетиризины, выпускаемые под тем или иным торговым названием.

Очевидно, что, в конечном счете, лечебная эффективность препарата может быть подтверждена только данными клинических испытаний. Именно их результаты позволяют считать, что на данной популяции, среди населения данной страны лекарственный препарат проявляет свое лечебное действие. Результаты клинических исследований имеют тем большее значение, что теоретически допустимо изменение фармакологической активности препарата в зависимости не только от популяционных особенностей, но и от особенностей факторов среды обитания данной

популяции. Этим, в частности, обосновано проведение специальных фармакологических эпидемиологических исследований. Следует подчеркнуть, что из числа разных представителей цетиризина, зарегистрированных в нашей стране, Цетрин (компания Dr. Reddy's Laboratories LTD) отличается длительным опытом широкого медицинского применения. Его высокая терапевтическая эффективность подтверждена в испытаниях при всех нозологических формах, которые являются показанием для применения H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов 2-го поколения: аллергическом рините (риноконъюнктивите), хронической рецидивирующей и острой крапивнице, отеке Квинке (ангиоотеке), а также при atopическом дерматите.

При аллергическом рините действие Цетрина (цетиризина) распространяется не только на проявления сезонного (интермиттирующего) ринита, но и на симптомы круглогодичного (персистирующего) ринита, который, как известно, с большим трудом поддается действию противогистаминных средств. В специальных проверочных испытаниях, выполненных на пациентах с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших повышенную чувствительность к бытовым, эпидермальным, грибковым аллергенам, аллергенам насекомых, показано, что прием Цетрина (цетиризина) в стандартной терапевтической дозе (10 мг/сут) эффективно подавляет все симптомы ринита. Причем действие препарата развивается быстро, и уже к 5–7-му дню испытаний ринорея, чихание, зуд в носу угнетаются на 60–70 %. Особенно следует подчеркнуть, что Цетрин оказался эффективным и в угнетении такого симптома, как заложенность носа. К 10-му дню лечения она оказалась подавленной у 90 % пациентов. Это очень важное терапевтическое свойство препарата, так как данный симптом с трудом поддается угнетению другими противогистаминными средствами. Лечебное действие Цетрина проявлялось также уменьшением потребности пациентов в других лекар-

Некоторые фармакокинетические показатели H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов 2-го поколения, не метаболизирующихся в печени (или с низким метаболизмом) [по материалам: Simons R.E. Advances in H<sub>1</sub>-antihistamines. N. Eng J. Med., 2004, 8 – P. 2203–2217; Molimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolasrin in humans. Fundam. Clin. Pharmacol., 2004, 18 – P. 399–411].

Таблица

Соединение	T <sub>макс.</sub> (часы)	T <sub>дозфф.</sub> (часы)	T <sub>эфф.</sub> (часы)	T <sub>1/2</sub> (часы)	V <sub>распр.</sub> (л/кг)	C <sub>вяз.</sub> БП (%)	Основной путь выведения	Доза для взрослых
Цетиризин	1,0±0,5	1	24	7–11	0,56	>95	с мочой	10 мг/сут.
Фексофенадин	2,6	2	24	14,4	5,6	60–70	с желчью	120–180 мг/сут.
Мизоластин	1,5	1	24	12,9	1,2	>95	с мочой	10 мг/сут.
Левосетиризин	0,8±0,5	1	24	7+1,5	0,4	>95	с мочой	5 мг/сут.
Дезлоратадин	1–3	2	24	27	ок.49	82–87	с мочой	5 мг/сут.

Примечание: T<sub>макс.</sub> – время от момента приема препарата внутрь до достижения максимальной концентрации в плазме крови;  
T<sub>дозфф.</sub> – время до проявления противогистаминного действия;  
T<sub>1/2</sub> – период полувыведения;  
V<sub>распр.</sub> – объем распределения;  
C<sub>вяз.</sub> БП – связывание с белками плазмы.

ственных средствах (деконгестантах, топических глюкокортикостероидах).

Как описано выше, цетиризин проявляет высокую терапевтическую активность не только по отношению к симптомам аллергического ринита, но и астмы у больных, страдающих одновременно обоими заболеваниями, что, как известно, является частым сочетанием. Этой проблеме посвящено специальное исследование с использованием Цетрина. В работе оценена эффективность и переносимость Цетрина у больных круглогодичным аллергическим ринитом, ассоциированным с atopической бронхиальной астмой. Исследование проведено на 23 пациентах в возрасте от 18 до 56 лет с симптомами легкого (15 пациентов) и среднетяжелого (8 пациентов) круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с atopической бронхиальной астмой легкой степени течения. У всех больных выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам. У находившихся под наблюдением больных одновременно проводили базисное лечение астмы (по показаниям) агонистами β-адренорецепторов и/или препаратами кромоглициевой кислоты.

Цетрин назначали по 10 мг/сут. в течение 21 дня.

Приблизительно в 50 % случаев уже через 2–3 часа после начала приема Цетрина отмечено значимое уменьшение симптомов ринита. У пациентов с легким течением ринита на фоне этой терапии на 7-й день лечения достоверно снизилась выраженность ринореи, чихания, заложенности носа (p<0,05). При среднетяжелом течении через 1 неделю отмечалось подавление ринореи (p<0,05), а заложенность носа, хотя и уменьшилась и в этой группе, но в умеренной степени сохранялась у трех пациентов более 3 недель. К окончанию 21-дневного периода лечения Цетрином у большинства пациентов (в 91,3 % случаев) чихание, зуд, ринорея, заложенность носа либо отсутствовали, либо отмечались редкие эпизоды такой симптоматики.

У подавляющего большинства больных (в 82,6 % случаев) отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений atopической бронхиальной астмы, а также снижение потребности в базисных противоастматических препаратах. У 86,6 % боль-

ных с легким течением круглогодичного аллергического ринита и у 75 % со среднетяжелым течением отмечено статистически значимое увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, что свидетельствовало о распространении терапевтического действия Цетрина у таких больных не только на симптомы ринита, но и на функцию внешнего дыхания.

Довольно обширное исследование клинической эффективности и безопасности Цетрина выполнено на больных atopическим дерматитом в отделении аллергии и иммунопатологии кожи ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России». Результаты работы получены в ходе наблюдений за 54 взрослыми больными atopическим дерматитом разной степени тяжести (с тяжелым, со средней степенью тяжести и легким течением заболевания). Длительность курса лечения Цетрином в стандартной дозе 10 мг/сут составляла 14 дней. Лечебное действие Цетрина оценивали по изменению степени тяжести основного симптома заболевания – зуда, индекса SCRAD и индекса сопутствующих респираторных симптомов аллер-

гии. Полученные данные позволили сделать вывод о достаточной терапевтической эффективности Цетрина при atopическом дерматите. Препарат эффективно уменьшал зуд, интенсивность высыпаний, а также значительно снижал выраженность сопутствующих респираторных симптомов. Отмечено, что у отдельных больных, получавших Цетрин, наблюдался очень слабый седативный эффект, не потребовавший прекращения лечения.

На примере Цетрина лишней раз продемонстрирован хороший профиль безопасности цетиризина. В цитированных работах нежелательные явления, связанные с приемом Цетрина, либо вообще не возникали в период испытаний, либо степень их была незначительной (в том числе седативного действия), не требовавшей отмены препарата.

Кроме того, помимо всех перечисленных выше клинических показаний, в дополнительных исследованиях было обосновано длительное применение Цетрина, которое необходимо больным, имеющим повышенную чувствительность к насекомым, в тех случаях,

когда с ними невозможно устранить контакт пациента. Нельзя не обратить внимания и на то обстоятельство, что среди H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов последнего поколения Цетрин является одним из наиболее доступных средств по своей ценовой характеристике.

Итак, опираясь на все эти данные и на многолетний положительный опыт широкого медицинского применения в нашей стране Цетрина (цетиризина), можно считать, что данный препарат является важным средством, обеспечивающим практическую потребность отечественной аллергологии в доступном широкому кругу пациентов эффективным и современным противогистаминном лекарственном средстве.

*Список литературы находится в редакции*

Представительство фирмы  
«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд»:  
01042, г. Киев,  
ул. П. Лумумбы, 7, оф. 702, 704,  
тел.: (8-044) 201-01-98,  
(8-044) 201-01-97,  
тел./факс: (8-044) 201-01-96.