

Некоторые клинические и патофизиологические аспекты применения блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов при хронической крапивнице: фокус на цетиризин

К.А. Михалев, канд. мед. наук, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, **Т.Я. Чурсина**, канд. мед. наук, Буковинский государственный медицинский университет

Крапивница — часто встречающееся заболевание, поражающее на протяжении жизни до 20% населения. Это поражение кожи характеризуется появлением зудящих, эритематозных папул или бляшек с поверхностным отеком дермы. Крапивница может классифицироваться как по длительности течения, так и в зависимости от этиологических факторов. При острой крапивнице длительность кожных симптомов составляет до 6 нед, в то время как при хронической крапивнице (ХК) указанные проявления наблюдаются в течение большинства дней недели на протяжении 6-недельного периода или дольше [1–3].

Согласно результатам многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, препаратами первой линии в лечении ХК являются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов [4, 5]. Представители этой группы препаратов значительно отличаются друг от друга по таким позициям, как начало и длительность действия, активность, предсказуемость эффекта, фармакокинетический профиль, метаболизм, лекарственное взаимодействие и кардиотоксичность [6, 7].

Большинство антигистаминных препаратов (АП) второго поколения, по сравнению с представителями первого, обладают рядом преимуществ:

- за счет липофобности и плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер практически отсутствует седативный эффект, хотя у некоторых пациентов он может наблюдаться;
- более благоприятный профиль безопасности;
- большая эффективность;
- продолжительность действия до 24 ч, поэтому большинство из этих препаратов назначается 1 раз в сутки;
- отсутствие привыкания, что делает возможным назначение в течение длительного времени (от 3 до 12 мес);
- сохранение терапевтического эффекта после отмены препарата в течение недели;
- многие неседативные АП являются метаболитами, и большинство из них не вступают в значимые лекарственные взаимодействия, что часто наблюдается среди АП первого поколения [8–13].

Эффективность АП второго поколения в лечении ХК и других типов крапивницы была четко продемонстрирована в

тщательно спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях [14–21].

В связи с этим именно АП второго поколения во всех международных рекомендациях позиционируются как средства первой линии для монотерапии крапивницы [4, 22].

Эффективность использования блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов тесно связана с указанными выше аспектами, поэтому важным является объективное сравнение этих препаратов как среди здоровых добровольцев, так и пациентов с atopическими заболеваниями. В этом контексте важно также учитывать, что большинство проведенных на сегодняшний день исследований были плацебо-контролируемыми, и по сравнительному анализу эффективности различных АП у пациентов с крапивницей имеется недостаточно данных [4, 22].

Традиционно эффект АП оценивался по определению степени угнетения кожных реакций, вызываемых при проведении гистаминовых провокационных тестов (прик-тестов, внутрикожных инъекционных тестов). Во многих исследованиях АП степень супрессии кожных реакций оценивали с помощью прямого измерения площади волдырей и эритемы («на месте») на протяжении определенного времени после приема препарата [9, 10, 23–26].

Целью исследования, проведенного Н. Tsuda и Н. Takiwaki, было сравнить супрессорное воздействие на кожные гистамин-индуцированные реакции трех широко применяемых АП второго поколения — цетиризина, лоратадина и фексофенадина — в стандартных суточных дозах (в т.ч. с учетом кратности и времени приема) [6].

Это исследование было спланировано как проспективное двойное слепое с перекрестным дизайном. В исследовании приняли участие 10 здоровых добровольцев (6 мужчин и 4 женщины, возраст от 20 до 30 лет). После исключения из исследования 1 пациента данные анализировали в группе из 9 чел. На протяжении 3-месячного периода исследования участники рандомизировано получали цетиризина гидрохлорид (5 мг), цетиризина гидрохлорид (10 мг), лоратадин (10 мг), фексофенадина гидрохлорид (120 мг) и пантетин (200 мг; плацебо). Цетиризин и лоратадин принимали однократно утром, а вечером тот же пациент получал соот-

ветствующее плацебо. Фексофенадин принимали 2 раза в день (утром и вечером) по 60 мг, плацебо — утром и вечером по 100 мг. Все исследуемые препараты принимались внутрь через 30 мин после еды и запивались произвольным количеством воды. Отмывочный период между приемами исследуемых препаратов составлял, по крайней мере, 1 нед. До приема утренней дозы препарата, а также через 0,5, 1, 2, 4, 8, 10,5, 12 и 24 ч после этого, проводили ионофорез раствора гистамина в концентрации 10 мг/мл в одном из 9 мест на сгибательной поверхности предплечья. Определение степени выраженности кожных реакций оценивали через 15 мин после завершения ионофореза.

В целом было установлено, что показатели площади эритемы, по сравнению с исходными значениями, начинали значительно снижаться через 4 ч после приема препаратов, достигали наиболее низких значений через 10,5 ч, и оставались значительно меньше через 24 ч. Сравнение различных АП показало статистически значимую разницу средней площади эритемы между двумя дозами цетиризина, с одной стороны, и лоратадином, с другой, в промежутке между 8 и 12 ч после приема препаратов. Учитывая, что показатель площади под кривой «концентрация–время» за период 0–24 ч (AUC_{0-24}) отрицательно коррелировал с выраженностью общей супрессии эритемы, изучаемые препараты по силе эффекта ранжировались следующим образом: цетиризин 10 мг > цетиризин 5 мг > фексофенадин > лоратадин > плацебо.

Таким образом, в этом исследовании было показано, что однократное применение цетиризина в дозах 5 и 10 мг было более эффективным в плане угнетения гистамин-индуцированных кожных реакций, чем применение лоратадина и фексофенадина.

Сравнение супрессивного влияния АП второго поколения на гистамин-индуцированные кожные реакции изучали во многих исследованиях [9, 10, 23–28]. Результаты работы Н. Tsuda и Н. Takiwaki большей частью соответствуют таковым в проведенных ранее исследованиях [6]. Особый интерес представлял супрессивный эффект цетиризина в дозе 5 мг, что является половиной стандартной терапевтической дозы. Хотя длительность супрессивного эффекта цетиризина в дозе 5 мг была несколько короче таковой у цетиризина в дозе 10 мг, скорость его наступления и максимальная сила в обеих дозах были приблизительно сопоставимы.

Еще в одном из исследований было показано, что даже если антигистаминные эффекты двух препаратов отличаются в исследовании одной дозы, их эффективность уравнивается, если их назначают в течение 5 последующих дней [10]. В этом контексте важно отметить, что закономерности, полученные при однократном приеме препаратов, могут измениться на фоне их длительного применения, в т.ч. при ХК.

Манифестация супрессивного эффекта препаратов, изучаемых в исследовании Н. Tsuda и Н. Takiwaki, возникала медленнее, нежели сообщалось в других работах, где угнетение кожных реакций наблюдали в промежутке от 1 до 2 ч после приема препаратов [6, 25, 26, 29–35]. Причины таких различий недостаточны ясны, однако они могут быть связаны как с особенностями приема препаратов (в предшествующих исследованиях препараты принимали натощак с большим количеством воды [10, 23, 24, 26], в то время как в исследовании Н. Tsuda и Н. Takiwaki препарат принимался после еды с произвольным количеством воды), так и с мето-

дами введения гистамина [6, 25, 36] (концентрация гистамина в коже участников исследования Н. Tsuda и Н. Takiwaki могла быть неожиданно высокой).

На сегодняшний день проведен ряд других исследований эффективности АП, в т.ч. цетиризина. Так, было показано, что цетиризин обладает более выраженной эффективностью и длительным действием в дозе 10 мг в сутки, по сравнению с лоратадином в той же суточной дозе, у здоровых добровольцев, а также среди здоровых добровольцев и пациентов с atopическими заболеваниями [37, 38]. Согласно результатам кокрановского обзора, применение цетиризина в дозе 10 мг в сутки при кратковременном применении (до 2 нед), а также при применении на протяжении от 2 нед до 3 мес («промежуточная» длительность), способствовало полной супрессии проявлений крапивницы, однако не у всех пациентов [39]. Определенная польза была также ассоциирована с применением дезлоратадина в дозе 5 мг при, как минимум, «промежуточной» длительности приема, и 20 мг — при кратковременном применении. Применение левоцетиризина в дозе 5 мг было эффективным для полного подавления проявлений крапивницы при «промежуточном» приеме, но не при кратковременном. Доза 20 мг в сутки была эффективной при кратковременном приеме, чего не наблюдали для дозы 10 мг.

Как известно, активность препаратов, как правило, сравнивают при их применении в рекомендуемых дозах, однако такой подход имеет ряд ограничений и не дает возможности объективно количественно оценить отличия величины активности. Для реализации этой задачи возможно использование метода «эффективной дозы» (ED_{50}), который ранее не применяли при сравнении активности блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов второго поколения. ED_{50} — доза препарата, которая ингибирует на 50% кожные реакции, индуцируемые введением гистамина в определенной концентрации.

Учитывая предшествующие результаты, I. Ramboer et al. провели сравнительное исследование влияния цетиризина и лоратадина на кожные реакции (волдыри и эритему), индуцированные гистамином, целью которого было определить ED_{50} этих препаратов [40, 41].

В исследовании приняли участие здоровые добровольцы европеоидной расы в возрасте от 22 до 43 лет. Исследование было спланировано как двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое с перекрестным дизайном. Применяли 7 видов однократного «лечения»: капсулы цетиризина в дозах 2,5, 5 и 10 мг; капсулы лоратадина в дозах 10, 20 и 40 мг; а также капсулы плацебо. Отмывочный период между каждым «лечением» составлял приблизительно 7 сут. Для индуцирования кожных аллергических реакций, как исходный этап, проводили прик-тест на правом предплечье с раствором гистамина гидрохлорида в трех концентрациях (10, 100 и 500 мг/мл). Кожные реакции оценивали через 10 мин после теста; через 15 мин после проведения теста пациент принимал изучаемый препарат. Кожную реактивность оценивали через 2, 4 и 6 ч после применения изучаемого препарата (учитывая фармакокинетический профиль обоих АП). Площадь волдырей и эритемы измеряли посредством компьютерной планиметрии [42].

Согласно результатам исследования, уменьшение размеров волдырей наблюдали на фоне применения обоих пре-

паратов во всех дозах и на всех временных промежутках; при этом максимальный эффект был отмечен между 4 и 6 ч. В то же время уменьшение размера эритемы характеризовалось большей вариабельностью по сравнению с динамикой площади волдырей. Оба препарата в плане уменьшения площади эритемы были эффективны во всех дозах и на всех временных промежутках, вплоть до 6 ч после приема; исключение составлял лоратадин в дозе 10 мг, который был недостаточно эффективен через 2 ч после приема.

Цетиризин в дозе 10 мг способствовал максимальному уменьшению площади волдырей и эритемы на 96 и 92% соответственно, на фоне введения гистамина в концентрации 10 мг/мл через 6 ч после приема. Для лоратадина в дозе 40 мг эти показатели составили 92 и 89% соответственно.

Показатель ЭД₅₀ был рассчитан с помощью линейной интерполяции на основании среднего процента угнетения кожных реакций. Относительно уменьшения площади волдырей ЭД₅₀ цетиризина была в диапазонах 4,3–4,7 мг, 2,1–2,2 мг и 1,7–1,9 мг через 2, 4 и 6 ч после приема препарата соответственно. Для лоратадина этот показатель в анализируемые промежутки времени после приема препарата был соответственно в 9, 7 и 6 раз выше, чем у цетиризина.

Относительно уменьшения площади эритемы показатель ЭД₅₀ характеризовался большей вариабельностью, однако, соотношение между ЭД₅₀ для цетиризина и лоратадина было примерно такое же. Таким образом, дозы лоратадина, необходимые для угнетения эритемы на 50% через 2, 4 и 6 ч после приема препарата, были соответственно в 7, 9 и 8 раз выше, чем у цетиризина.

Кроме того, сравнение степени выраженности угнетения кожных реакций на фоне приема препаратов в терапевтических дозах (10 мг) показало более высокую активность цетиризина. Статистически значимые отличия в проценте уменьшения площади волдырей и эритемы для цетиризина и лоратадина наблюдались на каждом временном промежутке и для каждой концентрации гистамина.

В данном исследовании серьезные побочные эффекты изучаемых АП не наблюдались.

На сегодняшний день опубликован ряд сравнительных фармакологических исследований блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов [9, 24, 27, 38, 43, 44, 46, 47]. В этих исследованиях препараты назначали в рекомендованных дозах, и результаты выражали в проценте угнетения гистамин-индуцированных кожных реакций (волдырей и эритемы). Однако такие исследования не дают возможности

количественно сравнивать активность изучаемых препаратов. Например, в исследовании, проведенном J. Grant et al., было показано, что терфенадин в дозе 120 мг и цетиризин в дозе 10 мг характеризовались сходной ингибиторной активностью: 86 и 96% соответственно [24]. В то же время цетиризин, эбастин и лоратадин в терапевтической дозе 10 мг обладают достаточно различной активностью: 96, 75 и 31% соответственно.

В патогенезе крапивницы ключевую, хотя и не единственную, роль играют тучные клетки [3]. Дегрануляция этих клеток приводит к высвобождению многочисленных медиаторов, среди которых доминирует гистамин, которые обладают провоспалительными эффектами, активируют чувствительные нервные окончания и локально повышают проницаемость капилляров и венул. Помимо гистамина, в патогенез заболевания также вовлечены лейкотриены, сериновые протеазы, гепарин, триптазы, провоспалительные цитокины и нейропептиды (НП). Гистамин способен модулировать системный воспалительный ответ и оказывать воздействие на клеточно-опосредованный иммунный ответ, например, моноцитов [48]. Субклиническое воспаление, также характерное для ожирения, стимулирует реактивность тучных клеток посредством секреции адипоцитокинов, например, интерлейкина (ИЛ)-9, ИЛ-33 и молекул стресса, в т.ч. кортикотропин-рилизинг гормона и нейротензина [49]. Уровень биологических маркеров воспаления, а именно С-реактивного белка и прокальцитонина, повышен в сыворотке пациентов с ХК, что свидетельствует об их потенциальной роли в воспалительной реакции при этом заболевании [50].

Как известно, в регуляции процесса активации и дегрануляции тучных клеток также принимают участие НП — биологически активные вещества, высвобождаемые чувствительными нервными окончаниями кожи, которые модулируют иммунный ответ и нейрогенное воспаление. Психологический стресс запускает организованный каскад реакций, в которых ключевую роль играют тучные клетки, а также такие НП, как: субстанция Р (СР); пептид, кодируемый геном кальцитонина (ПКГК); фактор роста нервов (ФРН); нейропептид Y (НПУ), фактор стволовых клеток (ФСК) и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) (таблица) [51–54].

Последние достижения в изучаемой проблематике дали возможность установить новые аспекты участия НП в патогенезе некоторых распространенных дерматозов, например, крапивницы [54, 55]. Тучные клетки секретируют вазодилаторные и провоспалительные медиаторы, такие как гистамин,

Таблица. Ключевые НП, выделяющиеся в ответ на психологический стресс	
Нейропептид	Патофизиологическая роль
СР	Активирует тучные клетки, способствует появлению зуда и таких элементов нейрогенного воспаления, как волдырь и эритема Индукцирует пролиферацию лимфоцитов и воспаление
ПКГК	Активирует тучные клетки, повышает сосудистую проницаемость Влияет на клеточную пролиферацию и дифференциацию
ФРН	Принимает участие в формировании и регуляции иммунокомпетентных клеток Является сигнальной молекулой между нейронами и иммунокомпетентными клетками Активирует тучные клетки Способствует миграции моноцитов и макрофагов через сосудистый эндотелий
НПУ	Активирует тучные клетки, повышает сосудистую проницаемость Индукцирует адгезию, хемотаксис, фагоцитоз, образование лимфоцитов, антител и цитокинов
ФСК	Способствует активации, пролиферации и миграции тучных клеток
ВИП	Вызывает образование эритемной кожной реакции Модулирует иммунный и воспалительный ответ

вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и цитокины, в ответ на взаимодействие с НП [51, 54, 55]. Наряду с НП, в т.ч. СР и другими вазоактивными веществами, гистамин способствует повышению сосудистой проницаемости, вазодилатации, появлению кожных реакций (волдырей и эритемы). Гистамин, действуя через H_1 -гистаминовые рецепторы, является основным медиатором зуда при ХК [53].

Как известно, в лечении ХК достаточно широко применяют такие блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, как цетиризин и лоратадин [56]. Было показано, что цетиризин способствует угнетению кожных реакций при крапивнице, индуцируемых СР и ПКГК [57]. Кроме того, в одном из исследований цетиризин оказался более эффективным, чем лоратадин, в угнетении рефлекс-опосредованных эритемных реакций и образования волдырей при крапивнице [37].

В то время как цетиризин и лоратадин реализуют свои эффекты посредством воздействия на H_1 -гистаминовые рецепторы, на сегодняшний день существует достаточно ограниченное количество данных о влиянии этих АП на НП.

В исследовании, проведенном P. Ważak et al., были включены 38 пациентов с ХК, которые не принимали системной терапии в предшествующие 4 нед [58]. Пациенты были распределены в 2 группы: 1-я группа включала 22 пациента, которым была назначена системная терапия цетиризином в дозе 10 мг в сутки; 2-я — 16 пациентов, получавших лоратадин в дозе 10 мг в сутки; длительность лечения составила 1 нед. Забор периферической крови (для определения уровней в сыворотке СР, ПКГК, ФРН, НПУ, ФСК и ВИП) осуществляли дважды — исходно и после 1 нед терапии.

На фоне терапии изучаемыми АП отмечено статистически значимое снижение уровней таких НП, как ФСК, ВИП, НПУ, ФРН, а также повышение уровня ПКГК. Не было обнаружено значимого изменения среднего уровня СР на фоне проводимого лечения по сравнению с исходным значением. Анализ каждой из групп сравнения не показал статистически значимых различий средних уровней сыворотки ПКГК, ВИП, СР, НПУ и ФРН до и через 1 нед после проводимого лечения. В то же время цетиризин был более эффективным, чем лоратадин, относительно снижения среднего уровня ФСК [58].

На сегодняшний день существуют некоторые противоречия в понимании патофизиологических механизмов, опосредующих кожные реакции (волдыри и эритему) при ХК. Вопрос о том, вызывают ли НП прямой вазодилатирующий ответ, или он опосредуется через гистамин, был поднят в работе L. Petersen et al., где было показано, что эритемная реакция в ответ на местное введение гистамина была нейрогенным рефлексом [49]. В литературе также имеется информация о роли блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов в угнетении кожных ответов на СР и ПКГК у здоровых добровольцев [50]. Кроме того, было показано, что блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов также угнетают секрецию гистамина. Считается, что уменьшение СР-индуцированной эритемы на фоне применения цетиризина обусловлено блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов у пациентов с ХК. Более того, допускают, что уменьшение СР-индуцированных волдырей может быть связано с противовоспалительными свойствами цетиризина [59]. Прямое антагонистическое воздействие на НП было предложено как механизм уменьшения НП-индуцированных волдырей [57].

На сегодняшний день, невзирая на проводимые исследования роли НП, например, СР и ПКГК, существует мало дан-

ных о влиянии АП на уровни циркулирующих НП у пациентов с ХК.

НПУ выделяется локально и попадает в кровоток, активирует тучные клетки и способствует повышению сосудистой проницаемости. Кроме того, этот пептид принимает участие в реализации нейроиммунноэндокринных механизмов взаимосвязей головного мозга и кожи во время стресса [51]. Недавно полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что экспрессия гена НПУ зависит от гистаминергических нейронов и связана с H_1 -гистаминовыми рецепторами у мышей [60]. Снижение среднего уровня НПУ на фоне терапии АП, выявленное в работе P. Ważak et al., очевидно, согласуется с результатами ранее проведенных исследований [58]. Принимая во внимание, что стресс существенно вовлечен в патогенез ХК, влияние АП на уровень НПУ является их важным фармакодинамическим эффектом.

В работе C. Smith et al. было показано усиленное образование ВИП-индуцированных волдырей у пациентов с ХК, что свидетельствует о повышенной чувствительности сосудов микроциркуляторного русла к ВИП при этом заболевании [61]. В одном из исследований также сообщалось об участии гистаминергической системы в контроле ВИП надпочечников и снижении его уровня на фоне применения хлорфенирамина малеата [62]. В дополнение к данным исследований о локальной роли ВИП, в работе P. Ważak et al. также было показано существенное влияние АП на уровень циркулирующего ВИП [58].

Было продемонстрировано, что гистамин может выделяться тучными клетками под влиянием активации КТ-рецепторов для ФСК, а также рецепторов для ФРН и СР. ФРН по влиянию на дифференциацию тучных клеток *in vitro* сопоставим с ФСК, в то время как последний также индуцирует их миграцию [53]. Результаты недавно проведенного исследования свидетельствуют, что ФРН индуцирует повышение реактивности воздухоносных путей за счет активации гистаминовых рецепторов на модели трахеальных колец морской свинки *in vitro* [63]. В исследовании, проведенном V. Hermes et al., было показано снижение экспрессии рецепторов ФСК и $r75$ ФРН в коже пациентов с ХК, что может свидетельствовать об отрицательной обратной связи на фоне повышения активности и пролиферации тучных клеток [64]. S. Bonini et al. продемонстрировали, что в сыворотке крови пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе ХК, наблюдается повышение уровня ФРН [65]. До проведения исследования J. Yamaguchi et al., которые показали существенное снижение тканевого уровня ФРН у пациентов с атопическим дерматитом на фоне 2-недельной терапии АП, не было данных о влиянии блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов на уровни ФСК и ФРН в коже и сыворотке крови пациентов с ХК [66]. Таким образом, результаты исследования, проведенного P. Ważak et al., которые продемонстрировали существенное снижение сывороточных уровней ФСК и ФРН на фоне терапии цетиризином и лоратадином, могут также свидетельствовать о важном патогенетическом фармакодинамическом эффекте этих препаратов в лечении пациентов с ХК [58].

Дополнительно к антигистаминным свойствам, ряд блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов частично обладают также противоаллергическими и противовоспалительными эффектами. В исследовании, проведенном R. Borici-Mazi et al., было показано, что угнетение СР-индуцированных волдырей объяснялось противовоспалительными свойствами цетиризина. В связи с этим был предложен соответствующий отрицатель-

ный эффект цетиризина на тканевую СР [58]. В то же время в исследовании U. Amon et al. наблюдали угнетение высвобождения гистамина из тучных клеток на фоне применения блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов эпинастина, однако, не было отмечено влияния на СР- и ФСК-индуцированную активацию этих клеток [67]. Несмотря на то, что данные предшествующих исследований не согласуются с результатами, полученными в работе P. Vařak et al., в этом исследовании наблюдали тенденцию к снижению уровня в сыворотке крови СР на фоне лечения цетиризином и лоратадином [58]. В связи с отсутствием статистически значимой разницы средних уровней СР до и через 1 нед лечения цетиризином, авторы допустили, что даже если цетиризин напрямую угнетает тканевую СР, это может не отобразиться на ее уровне в сыворотке крови. Также, вероятно, в тканях должны быть значимо более высокие уровни НР, чтобы они начали поступать в системный кровоток.

Известно, что у пациентов с ХК ПКГК способствует усиленному формированию волдырей и длительной персистенции эритемы в ответ на высвобождение гистамина. Согласно данным R. Borici-Mazi et al., гистамин индуцировал эритему, но не волдыри, и эти процессы угнетались на фоне применения АП, главным образом, — цетиризина [57].

Изучение патофизиологических особенностей действия сравниваемых АП показало, что угнетение гистамин- и СР-индуцированных реакций было менее выраженным на фоне применения лоратадина, по сравнению с цетиризином [50]. В исследовании F. Humphreys и J. Hunter было продемонстрировано, что цетиризин, по сравнению с лоратадином, способствует более выраженному уменьшению площади волдырей и эритемы через 1 нед лечения в стандартной дозе [56]. J. Rihoix et al. показали, что цетиризин в дозе 2,5 мг более эффективно угнетал кожные проявления, индуцированные СР, по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг [40]. В отличие от лоратадина, цетиризин способствовал уменьшению высвобождения фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и угнетению ФАТ-индуцированного наплыва эозинофилов, независимо от H_1 -блокирующей активности. Цетиризин, по сравнению с лоратадином, обладал более выраженными противовоспалительными свойствами за счет уменьшения воспалительного инфильтрата, состоящего, в основном, из эозинофилов, нейтрофилов и базофилов [56, 68].

Как было указано выше, в исследовании P. Vařak et al. было показано, что цетиризин более эффективно, чем лоратадин, снижал средний уровень ФСК в сыворотке крови [58]. ФСК — плеiotропный цитокин, который принимает участие в регуляции роста и дифференцировки тучных клеток, а также, наряду с гистамином и ФАТ, стимулирует их миграцию. Было показано, что ФСК является мощным активатором и индуктором дегрануляции эозинофилов, при этом ФСК-индуцированная активация эозинофилов может быть дополнительным механизмом воспаления и иммунного ответа [69]. Поскольку ФСК и ФАТ обладают сходными эффектами на тучные клетки и эозинофилы, допускается, что эти медиаторы могут действовать через общие патогенетические пути, на которые цетиризин, модулируя ФСК и ФАТ, способен воздействовать. Учитывая результаты, полученные P. Vařak et al., более выраженное, по сравнению с лоратадином, влияние цетиризина на уровень сыворотки ФСК может позиционироваться как дополнительный противовоспалительный фармакодинамический эффект препарата [58].

Важным аспектом применения АП является их кардиотоксичность. Как известно, АП, применяемые для лечения внелегочных проявлений атопического синдрома, удлиняют интервал QT, что может привести к развитию опасной двунаправленно-веретенообразной желудочковой тахикардии (torsades de pointes). Такое свойство описано у АП 1-го поколения (дифенгидрамин, диазолин, дипразин, хлоропирамин) и, несколько реже, — у препаратов 2-го поколения терфенадина и астемизола. Обычно такое осложнение возникает при назначении высоких доз препаратов или циррозе печени [70]. Было показано, что совместное применение цетиризина с препаратами, ингибирующими микросомальные ферменты системы цитохрома P_{450} , не ассоциируется с клинически значимыми изменениями ЭКГ-параметров (в том числе интервала QTc) [71, 72]. Кроме того, в исследовании A. Hekkala et al. цетиризин в дозе 10 мг в сутки не вызывал удлинения интервала QT в покое и при физической нагрузке у пациентов с синдромом удлиненного интервала 1-го и 2-го типов, а также у здоровых добровольцев в суточных дозах 10 и 50 мг [73].

Тем не менее, учитывая потенциальную возможность возникновения проаритмогенных побочных эффектов у ряда АП [7], комбинация АП и симпатомиметиков с антиаритмическими препаратами, удлиняющими интервал QTc (IA, IC и III класс), нежелательна [70].

Из основных преимуществ цетиризина необходимо отметить следующие: высокую специфичность к H_1 -рецепторам, низкий уровень метаболизма в печени и наличие противовоспалительного действия. По мнению A. Pagliara et al., цетиризин следует причислять к АП 3-го поколения (блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов 3-го поколения — активные метаболиты) в связи с особенностями его фармакокинетического и фармакодинамического профилей [71, 72, 74].

Цетиризин в незначительной степени связывается с серотониновыми, допаминовыми и α -адренергическими рецепторами, почти не проникает через гематоэнцефалический барьер. Его концентрация в крови достигает максимума в течение часа, антигистаминное действие начинает проявляться очень быстро — через 30 мин после перорального приема (через 1 ч он отмечался у 95% взрослых), и длится около 24 ч. Характерной особенностью фармакокинетики цетиризина является почечная элиминация — до 80% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение 72 ч. Терминальный период полувыведения составляет около 8,3 ч, что дает возможность назначать препарат 1 раз в сутки. Кроме того, при назначении цетиризина необходимо учитывать возраст пациента, функциональное состояние печени и почек, а также индивидуальную переносимость в контексте определения остаточного седативного действия препарата [71, 72, 75].

Таким образом, положительные свойства цетиризина как активного метаболита являются залогом его успешного применения в клинической практике, а также значительно расширяют терапевтические возможности в лечении часто встречающихся зудящих дерматозов, в том числе ХК, которые в значительной мере снижают качество жизни пациентов. Кроме того, в комплексном лечении ХК необходимо избегать воздействия потенциальных триггеров, в том числе медикаментозных (например, приема нестероидных противовоспалительных препаратов) и физических (высокие или низкие температуры, солнечное излучение, вибрация и т.д.) [3–5, 75].
Список литературы находится в редакции (75 источников)