



УДК: 616.211-002.193-056.3:615.218.2

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА (ГЛЕНЦЕТ) НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

С. В. Царев, А. А. Цывкина, Л. В. Лусс

CLINICAL SYMPTOMS AND FUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS USING LEVOCETIRIZINE (GLENCECET)

S. V. Tsarev, A. A. Tsyvkina, L. V. Luss

*ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», Москва
(Директор — академик Р. М. Хаитов)*

Цель работы: оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость левоцетиризина (гленцет) у больных аллергическим ринитом (АР).

Обследованы 50 больных круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) легкой и средней степеней тяжести с сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли. Среди них были 29 женщин и 21 мужчина в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст пациентов составил $30,47 \pm 10,7$ года. В работе использованы стандартные клиничко-лабораторные (осмотр аллергологом-иммунологом, ЛОР-специалистом, проведена передняя риноскопия и др.), функциональные (назальная пикфлоуметрия) и аллергологические методы исследования. Для оценки аллергического статуса использовали сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза, кожные прик-тесты с различными группами аллергенов.

При аллергологическом обследовании у всех пациентов была выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам, у 11 человек — к эпидермальным, у 23 — к пыльцевым. Отличный результат лечения (при суммарной интенсивности симптомов от 0 до 2 баллов) получен у 14 (29,8%) человек из 47 обследованных, хороший (интенсивность симптомов в сумме 3–4 балла) — у 23 (48,9%), удовлетворительный (интенсивность симптомов в сумме 5–6 баллов) — у 4 (8,5%). Появление значимого клинического эффекта у большинства больных отмечено в течение первых суток приема препарата.

Перед началом лечения средний балл интенсивности симптомов у 47 анализируемых пациентов составил в сумме по четырем симптомам 9,75 балла (от 8 до 13 баллов у отдельных больных), после лечения — 4,3 балла (от 0 до 12 баллов), $p < 0,05$ при сравнении двух зависимых групп до и после лечения. Клинический эффект по динамике симптомов подтверждался объективным осмотром (передней риноскопией), цитологическим исследованием назального секрета и положительной динамикой показателей пиковой скорости вдоха через нос.

Получены данные, свидетельствующие о высокой клинической эффективности (87,2%) препарата гленцет в лечении КАР. Выявлены хорошая переносимость и безопасность использования гленцета. Слабый седативный эффект, не требующий отмены препарата, выявлен только у 8,5%. Блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения левоцетиризина дигидрохлорида гленцет может быть рекомендован для лечения больных аллергическим круглогодичным ринитом.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты, гистамин

Библиография: 3 источника

Background. Study of the effectiveness, safety and tolerability of levocetirizine (Glencet) in patients with AR.

50 patients (29 women and 21 men) with AR were observed. The age of patients was from 18 till 65 years (the average age of patients was $30,47 \pm 10,7$). We used standard clinical examination, laboratory methods, functional methods and allergological research. To assess the allergic status we used allergy and food history, skin prick tests with various groups of allergens.

Sensibilization to the house dust allergens was identified by all patients, sensibilization to the epidermal allergens was identified by 11 patients and sensibilization was identified to the pollen allergens in 23 patients.



The results of study showed the effectiveness of levocetirizine (Glencet) in treatment of the AR. Excellent results of treatment was obtained in 29,8% of cases, the good results of treatment was obtained in 48,9% of cases and satisfactory results of treatment was obtained in 8,5% of cases.

The clinical effect was confirmed by an objective examination (anterior rhinoscopy), cytology of nasal secretions and the positive dynamics of functional methods.

The study demonstrated a high clinical efficacy (87,2%) of Glencet for the conservative treatment of AR. Glencet can be recommended for the therapy of AR. Moderate sedation found in 8.5% of cases.

Key words: allergic rhinitis, antihistamines, histamine.

Bibliography: 3 sources.

Аллергический ринит (АР) – это хроническое заболевание, в основе которого лежит IgE-опосредованное аллергическое воспаление, вызванное воздействием аллергенов на слизистую оболочку полости носа. АР проявляется четырьмя основными симптомами: ринореей, затруднением носового дыхания, чиханием и жжением (зудом) в полости носа; у некоторых больных присоединяется anosmia [1].

АР относится к наиболее распространенным АЗ. В мире им страдают по крайней мере 10–40% населения [2]. Многолетние эпидемиологические исследования показывают прогрессирующий рост числа лиц, страдающих АР. В разных регионах Российской Федерации распространенность АР колеблется в пределах от 12,7 до 24% [3].

Даже легкие и непродолжительные проявления АР оказывают нежелательное действие на психологическое состояние и социальную жизнь людей, а также ограничивают профессиональную деятельность человека. Адекватное лечение приводит к уменьшению клинических проявлений и улучшению качества жизни пациента.

Известно, что аллергический ответ является сложным процессом, который включает в себя дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов и в меньшей степени базофилов, а также синтез и высвобождение хемокинов. Образование и секреция М тучными клетками, эозинофилами и базофилами прямо и (или) косвенно определяет появление и выраженность симптомов аллергии. Г участвует в механизме практически всех основных симптомов аллергии, стимулируя H1-рецепторы. В связи с этим при фармакотерапии АР препаратами первой линии считаются АГП, основным действием которых является блокирование H1-рецепторов на мембранах клеток различных тканей.

По мере получения новых данных по механизму развития аллергических реакций, создавались принципиально новые группы АГП, воздействующих на различные звенья аллергического ответа, отличающиеся степенью сродства и селективности к гистаминовым рецепторам. Характер же самой дополнительной противоаллергической активности у разных АГП нового поколения может существенно различаться и проявляется преимущественным действием на разные типы клеток-мишеней аллергии.

В конечном счете, выраженность противогистаминного эффекта зависит от степени занятости H1-рецепторов АГП, которая наряду со сродством к рецепторам определяется и концентрацией свободного вещества вблизи H1-рецепторов: чем выше свободная концентрация АГП, тем выше занятость рецепторов этим веществом, а следовательно, тем выше клинический эффект. В связи с этим можно полагать, что H1-АГП для достижения своего основного фармакологического действия должен иметь низкое значение объема распределения в тканях. Среди всех известных АГП наименьший объем распределения (0,4–0,5 л/кг) имеет левоцетиризин (как и его предшественник цетиризин), в то время как, например, мизоластин имеет объем распределения 1–1,2 л/кг, фексофенадин — 5,4–5,8 л/кг, а дезлоратадин — наивысшее значение этого показателя — 49 л/кг.

Одним из АГП последнего поколения является левоцетиризина гидрохлорид. Недавно на фармацевтическом рынке появился новый препарат левоцетиризина дигидрохлорида производства компании «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия), торговое название гленцет, являющийся воспроизведенным аналогом оригинального препарата – ЛС с хорошо изученными фармакологическими свойствами.



Изучение биоэквивалентности гленцета, проведенные в отделении клинических исследований компании «Гленмарк» (Мумбаи, Индия), свидетельствуют, что тестируемый препарат левоцетиризин, таблетки 5 мг, производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) является биоэквивалентным оригинальному препарату.

На основании анализа субъективных ощущений добровольцев, а также клинико-лабораторных данных до и после однократного перорального приема препарата левоцетиризин и оригинального препарата не выявлено никаких нежелательных проявлений действия препарата на состояние испытуемых.

Гленцет не вызывает выраженного седативного действия; кроме того, он не оказывает заметного М-холиноблокирующего действия, не имеет кардиотоксичности, не получено убедительных клинических данных о тахифилаксии при длительном применении этого средства. Левоцетиризин не метаболизирует в печени, не оказывает влияния на биохимические показатели крови и мочи (в том числе на концентрацию глюкозы и холестерина в крови), на уровень артериальной гипертонии, показатели ЭКГ, не увеличивает латентный период условного рефлекса и не влияет на показатели ЭЭГ.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости левоцетиризина дигидрохлорида (гленцет) у больных КАР.

Пациенты и методы. Исследование было открытым, несравнительным, проводилось на базе научно-консультативного отделения клиники ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» в осенне-зимний период.

В работе использованы стандартные клинико-лабораторные, функциональные и аллергологические методы исследования. Кроме того, все пациенты вели дневник самооценки эффективности препарата гленцет.

Под наблюдением находились 50 пациентов с диагнозом КАР легкой и средней степеней тяжести с сенсibilизацией к бытовым и эпидермальным аллергенам. Среди них были 29 женщин и 21 мужчина в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст пациентов составил $30,47 \pm 10,7$.

Критерии включения в исследование:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет до 65 лет;
- пациенты с клиническим диагнозом АР, которые нуждались в лечении;
- пациенты, с наличием положительных кожных тестов в момент обследования или наличием специфических аллергических антител в сыворотке крови к атопическим аллергенам;
- пациенты с общим индексом симптомов ринита не менее 8 баллов из 16 по шкале оценки назальных проявлений при 1-м визите [оценка проводится вечером накануне и (или) утром, в день визита];

– пациенты, способные дать письменное информированное согласие на проведение исследования;

- пациенты, согласные выполнять процедуры исследования;
- пациенты, способные регистрировать применение препарата;

В исследование не включались:

- больные с указанием в анамнезе на наличие реакций гиперчувствительности к левоцетиризину;
- беременные или кормящие женщины;
- больные с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, гепатобилиарной, дыхательной и других систем, желудочно-кишечного тракта и обменных заболеваний в стадии субкомпенсации или декомпенсации, затрудняющих объективную оценку эффективности препарата;
- больные с острыми инфекциями верхних дыхательных путей, риносинуситами, средним отитом или обострением бронхиальной астмы в течение 2 недель до начала исследования;
- больные с наличием анатомических дефектов (например, с искривлением носовой перегородки), полипов в носу, затрудняющих объективную оценку эффективности препарата;
- в случае участия в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до включения в данное исследование;



– в случае применения медикаментов, запрещенных для использования в течение определенного времени перед 1-м визитом (Применение системных и топических глюкокортикостероидов, других системных и топических антигистаминных препаратов, кетотифена, антилейкотриеновых препаратов, кромогликатов, системных деконгестантов и комбинированных препаратов, в состав которых входят вышеперечисленные, было запрещено в течение 2 недель до начала исследования и во время исследования, прочие, не запрещенные протоколом лекарства, пациенты продолжали принимать в обычном режиме);

- больные, которые, вероятно, не будут выполнять требования протокола;
- больные, с которыми возникали трудности при контакте во время исследования.

Критериями исключения из исследования были:

- нарушение протокола;
- любые изменения критериев включения и исключения;
- неэффективность проводимого лечения;
- возникновение явления, вынуждающего прекратить лечение;
- по желанию больного.

Для лечения КАР применяли левоцетиризин гидрохлорид (торговое название гленцет) в качестве монотерапии по схеме: 5 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 3 недель (21 день).

Оценка состояния пациентов проводилась перед началом лечения и далее ежедневно (самостоятельно пациентом) и с контрольными визитами к врачу 1 раз в неделю (в день начала лечения, на 7, 14 и 21-й день терапии), а также через 7 дней после окончания приема препарата (оценка безопасности).

Результаты лечения оценивали по динамике клинических симптомов (на основании жалоб пациентов, осмотра ЛОР-специалиста по данным передней риноскопии), цитологии назального секрета, результатам функциональных методов исследования (назальная пикфлоуметрия).

Интенсивность симптомов АР оценивали в баллах по шкале от 0 до 4:

Выделения из носа:

0 – выделений нет;

1 – слабые выделения, не причиняющие беспокойства;

2 – умеренные выделения, причиняющие беспокойство;

3 – выраженные выделения, причиняющие резкое беспокойство и значительно нарушающие активность (сон);

4 – резко выраженные выделения, требующие консультации врача.

Заложенность носа:

0 – заложенности нет;

1 – слабовыраженная заложенность, не причиняющая беспокойства;

2 – умеренная заложенность, причиняющая беспокойство;

3 – выраженная заложенность, причиняющая резкое беспокойство и значительно нарушающая активность (сон);

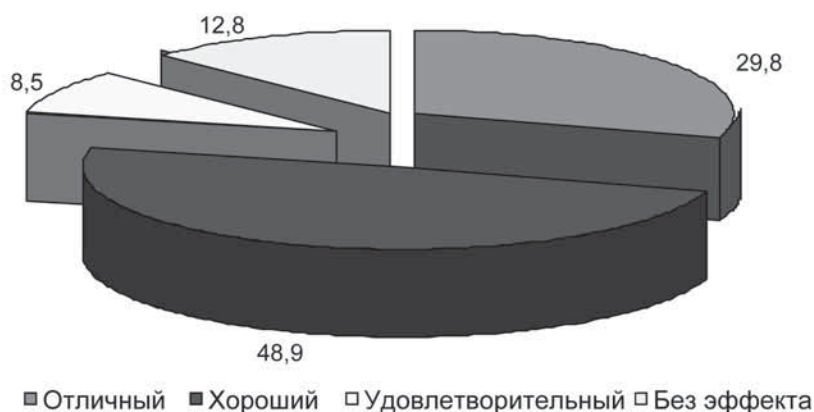


Рис. 1. Клиническая эффективность левоцетиризина (гленцета) у больных КАР, %.

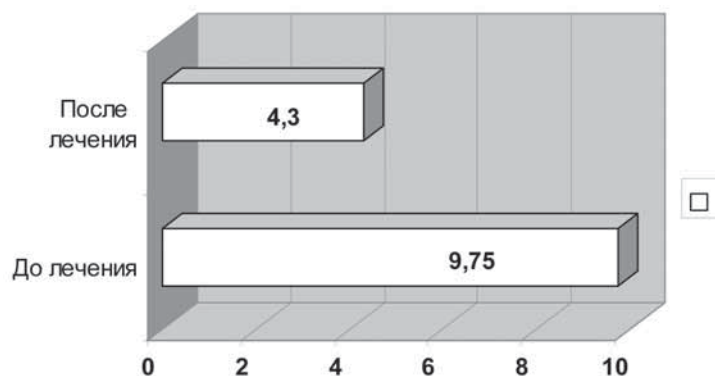


Рис. 2. Средняя суммарная интенсивность симптомов КАР на фоне лечения гленцетом, баллы.

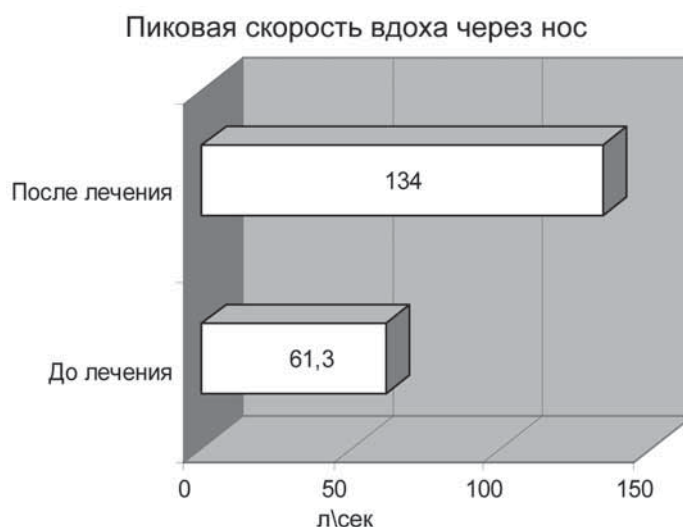


Рис. 3. Изменение пиковой скорости вдоха через нос у больных КАР на фоне лечения гленцетом, л/с.

4 – резко выраженная заложенность, требующая консультации врача.

Зуд в носу:

0 – зуда нет;

1 – слабовыраженный зуд, не причиняющий беспокойства;

2 – умеренный зуд, причиняющий беспокойство;

3 – выраженный зуд, причиняющий резкое беспокойство и значительно нарушающий активность (сон);

4 – резко выраженный зуд, требующий консультации врача.

Чихание:

0 – чихания нет;

1 – чихание слабо выражено, не причиняет беспокойства;

2 – чихание умеренно выражено, причиняет беспокойство;

3 – чихание выражено резко, причиняет резкое беспокойство и значительно нарушает активность (сон);

4 – чихание резко выражено, требует консультации врача.

При статистической обработке проводили вычисление среднего арифметического значения соответствующего параметра и его стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Группы сравнивали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (для парных сравнений показателей внутри групп), различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Из 50 включенных в исследование пациентов 47 полностью прошли запланированный курс лечения. Трое пациентов досрочно завершили ис-



следование в соответствии с критериями исключения (в связи с заболеванием ОРВИ на ранних этапах исследования) и не учитывались при дальнейшем анализе результатов.

Положительный клинический эффект получен у 41 (87,2%) пациента КАР из 47, завершивших исследование (рис. 1).

В том числе отличный результат (при суммарной интенсивности симптомов от 0 до 2 баллов) получен у 14 человек (29,8%) из 47 обследованных, хороший (интенсивность симптомов в сумме 3–4 балла) – у 23 (48,9%), удовлетворительный (интенсивность симптомов в сумме 5–6 баллов) – у 4 (8,5%).

Появление значимого клинического эффекта у большинства больных отмечено в течение первых суток приема препарата.

Наиболее выраженное влияние левоцетиризина дигидрохлорида (гленцета) отмечено на все основные клинические проявления АР, такие как ринорея, зуд, чихание и заложенность носа.

Снижение интенсивности ринореи, чихания и зуда носа отмечено у 41 (87,2%) пациента из 47 обследованных через 24–48 ч после начала приема гленцета.

Снижение заложенности носа фиксировалось у 28 (59,6%) пациентов на 5-е сутки приема препарата и у 19 (40,4%) на 7-е сутки приема препарата.

У 6 (12,8%) больных АР отмечалось отсутствие клинического эффекта на фоне приема левоцетиризина дигидрохлорида (не отмечено снижения интенсивности симптомов АР).

Перед началом лечения средний балл интенсивности симптомов у 47 анализируемых пациентов составил в сумме по четырем симптомам 9,75 балла (от 8 до 13 баллов у отдельных больных), после лечения – 4,3 балла (от 0 до 12 баллов), $p < 0,05$ при сравнении двух зависимых групп до и после лечения (рис. 2).

Клинический эффект по динамике симптомов подтверждался объективным осмотром (передней риноскопией), цитологическим исследованием назального секрета и положительной динамикой показателей пиковой скорости вдоха через нос.

При цитологическом исследовании назального секрета до начала лечения повышенный уровень эозинофилов (7% и более) определялся у 43 (91,5%) и 47 пациентов, по окончании терапии – у 18 (38,3%) из 47.

При исследовании пиковой скорости вдоха через нос отмечалось достоверное увеличение показателей с $61,3 \pm 11$ до $134 \pm 38,2$ л/с ($p < 0,05$ при сравнении двух зависимых групп до и после лечения) (рис. 3).

В дневниках самооценки эффективности гленцета больные отметили значительное улучшение носового дыхания, отсутствие чихания и ринореи.

У всех больных отмечалась хорошая переносимость препарата и каких-либо нежелательных явлений в период приема гленцета не наблюдалось. Тем не менее у 4 пациентов зафиксирован седативный эффект, проявляющийся в легкой сонливости, слабости, заторможенности, которые не потребовали отмены препарата, и все эти больные изъявили желание продолжить прием гленцета. Более того, появление легкой сонливости на фоне приема гленцета больные оценивали как положительный эффект, так как до этого у них отмечалась бессонница, связанная с затруднением носового дыхания.

Влияния Гленцета на показатели общеклинического обследования (общий и биохимический анализы крови, ЭКГ) не установлено.

Выводы

1. Высокая клиническая эффективность препарата гленцет в лечении КАР отмечена у 87,2% пациентов.

2. Выявлены хорошая переносимость и безопасность использования гленцета.

3. Слабый седативный эффект, не требующий отмены препарата, выявлен только у 8,5% пациентов.

4. Блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения левоцетиризина дигидрохлорида – гленцет – может быть рекомендован для лечения больных аллергическим круглогодичным ринитом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина Н. И., Польшнер С. А. Круглогодичный аллергический ринит // Consilium medicum. 2001. – Т. 3, № 8. – С. 384–393.
2. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update // Allergy, 2008.
3. Хаитов Р. М., Богова А. В., Ильина Н. И. Эпидемиология аллергических заболеваний России // Иммунология. 1998. – № 3. – С. 4–9.

Царев Сергей Владимирович – докт. мед. наук, вед. н. с. ГНЦ «Институт иммунологии». 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2, e-mail: SW-Tsarev@yandex.ru; **Цыпкина** Анастасия Александровна – канд. мед. наук, аллерголог-иммунолог, «ГНЦ «Институт иммунологии». 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2, e-mail: tsnastia@inbox.ru; **Лусс** Людмила Васильевна – докт. мед. наук, профессор, зав. научно-консультативным отделением «ГНЦ «Институт иммунологии». 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2, e-mail: lusslv@yandex.ru