

# Применение левоцетиризина в терапии крапивницы: обновленные данные

21.01.2020

Крапивница – широко распространенное полиэтиологическое гетерогенное заболевание, существенно снижающее качество жизни пациента, особенно при длительном и тяжелом течении. Патогенетической основой крапивницы является активация тучных клеток, поэтому антигистаминные препараты 2-го поколения рекомендуются как наиболее эффективный и безопасный метод лечения. Изучение и совершенствование этой группы лекарственных средств продолжается. Наиболее перспективным направлением сегодня считается поиск более активных энантиомеров – оптических изомеров уже существующих и хорошо изученных молекул. Таким примером может служить левоцетиризин – левовращающий изомер цетиризина. Его эффективность и безопасность в лечении крапивницы во всех возрастных группах доказаны в большом количестве рандомизированных исследований. Однако появление целого ряда генерических препаратов и новой шкалы оценки качества клинических данных в системе GRADE потребовало обновления информации по левоцетиризину. За последние несколько лет клинические руководства по диагностике и лечению крапивницы были пересмотрены с внесением некоторых изменений [1, 2].

Особую медико-социальную значимость представляет хроническая крапивница. Ее распространенность в общей популяции составляет от 0,1 до 0,5% со средней продолжительностью течения заболевания 3-5 лет. У 80% пациентов не удается выявить триггер, а почти у половины из них рецидив патологии может развиваться даже после длительной ремиссии. Кроме этого, наличие различных субтипов крапивницы усложняет лечение и обуславливает резистентность к терапии.

За последние 5-7 лет был проведен целый ряд новых рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых легли в основу пересмотра гайдлайнов и позволили оптимизировать фармакотерапию крапивницы с достижением быстрого и продолжительного эффекта. Центральную роль в получении этих результатов сыграли антигистаминные препараты.

«Пространственная химия» и стереоизомеры как путь к повышению эффективности

Для многих химических соединений и природных веществ свойственно явление хиральности, или зеркальности, – когда разные молекулы одного и того же вещества могут существовать в виде двух симметричных зеркальных изомеров: правовращающих (D) и левовращающих (L) – энантиомеров. Они одинаковы по строению, имеют идентичную молекулярную массу, но отличаются своей пространственной ориентацией, соответственно, имеют различную биохимическую активность.

Органические лекарственные средства в большинстве своем представлены рацемическими смесями L- и D-энантиомеров, первые из которых проявляют наибольшую активность за счет того, что в человеческом организме все белки и рецепторы являются левовращающими [3]. Поэтому стереохимическая структура молекулы – это важный параметр при создании новых лекарственных средств, и он обязательно должен учитываться.

Одним из примеров эквимолярной рацемической смеси энантиомеров является цетиризин, который появился в 90-е годы прошлого века. Это антигистаминный препарат 2-го поколения, показавший высокую эффективность, безопасность, противовоспалительное и противоаллергическое действие [4]. Однако, как выяснилось, его основная антигистаминная активность была обусловлена L-энантиомером – левоцетиризином. Декстроцетиризин оказался в 30 раз слабее и в очень незначительном количестве связывался с H<sub>1</sub>-рецепторами, оказывая непродолжительное действие. Таким образом, влияние энантиомеров

на одни и те же клетки может сильно отличаться, поэтому важно уметь их изолировать и получать в чистом виде, что было продемонстрировано в целом ряде двойных слепых РКИ. Левоцетиризин, в отличие от других молекул, не проникает внутрь клетки, а остается на ее мембране, где как раз и расположены гистаминовые рецепторы. Такой низкий объем распределения обуславливает более высокую эффективность препарата при низкой токсичности. Его эффекты легко прогнозируются из-за низкой терапевтической вариабельности, а вероятность взаимодействия с пищей и другими лекарственными препаратами ничтожно мала. Существенным преимуществом является отсутствие кумуляции в жизненно важных органах [5].

В ходе многочисленных исследований были показаны высокие фармакодинамические и фармакокинетические характеристики левовращающего изомера цетиризина и целесообразность его изоляции. Левоцетиризин быстро абсорбируется, избирательно и длительно связывается с H<sub>1</sub>-рецепторами, его антигистаминное действие предсказуемо, биодоступность близка к 100%, при этом он имеет минимальный метаболизм и малый объем распределения, не взаимодействует с изоферментами системы цитохрома CYP450, превосходя по этим параметрам любые другие блокаторы гистаминовых рецепторов [6]. Получение индивидуальных левовращающих энантиомеров носит название «хиральное переключение» [7, 8], является более простым и менее затратным методом разработки лекарственных средств по сравнению с синтезом новых молекул.

Любые энантиомеры, в том числе и левоцетиризин, рассматриваются как новые химические соединения, поэтому их свойства, эффективность и безопасность тщательно изучаются во всех возрастных группах.

## Критерии качества клинических исследований

По общепринятой рейтинговой оценке клинических исследований [9] уровень рекомендаций по использованию левоцетиризина среди больных крапивницей относится к категории IA.

Эффективность и безопасность препарата в терапевтических дозах (5 мг) были доказаны в ходе проведения большого количества двойных слепых РКИ с выборками >300-500 пациентов разных возрастных групп, включая детей младшего возраста и пожилых в течение ≥26 недель.

В последние годы большое распространение приобрела более новая шкала оценки убедительности и силы клинических рекомендаций – GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [10], основанная на литературных данных и результатах вновь опубликованных исследований. Согласно данной шкале рекомендации могут быть сильными или слабыми в зависимости от соотношения рисков и пользы (табл. 1).

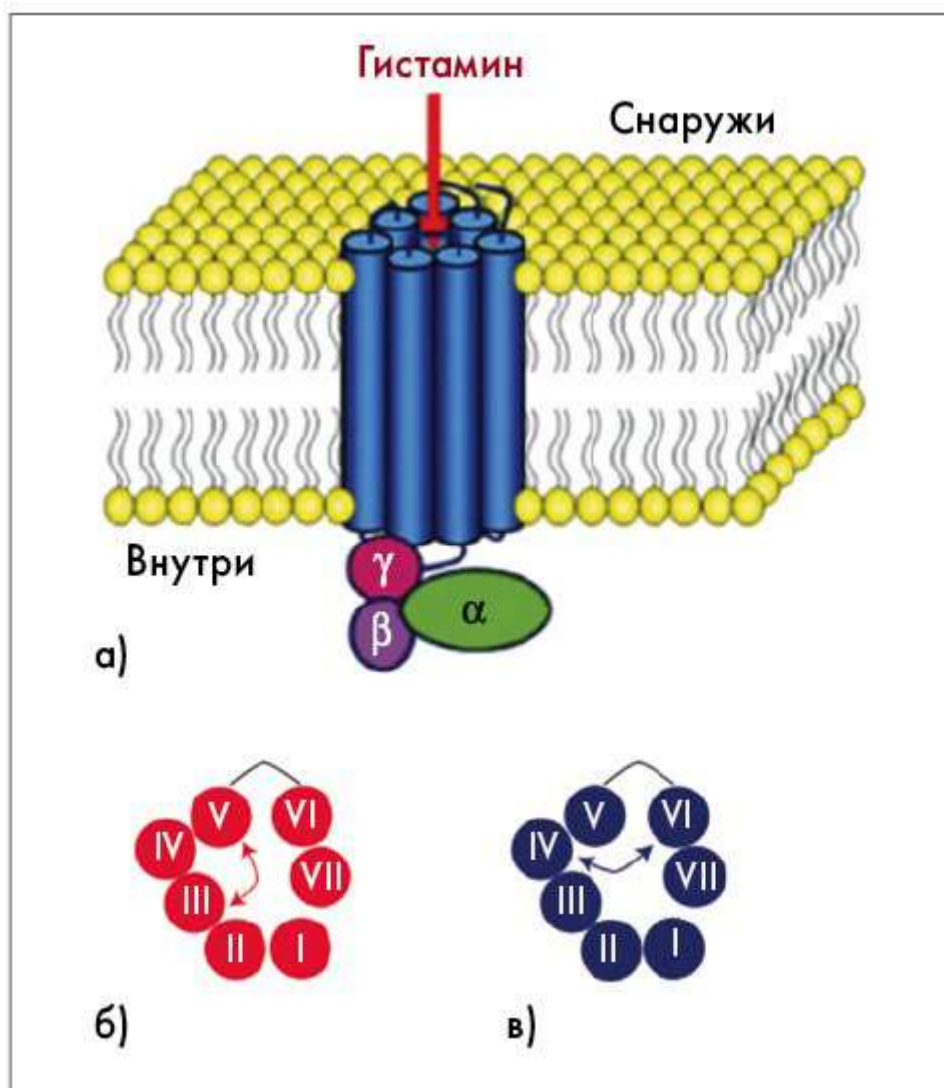
| Таблица 1. Сила рекомендаций и ее практика |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Значение для группы лиц                    | Сильная рекомендация.<br>Описание по системе GRADE<br>«Мы рекомендуем (следует использовать)»                                                                                                                         |                                                                          |
| Для больных                                | Большинство больных в данной ситуации предпочтут именно этот вариант, и лишь малая часть выберет другой. Нет необходимости помогать пациенту в принятии решения, так как оно соответствует его интересам и пожеланиям | Больше вариантов                                                         |
| Для лечащих врачей                         | Большинство врачей применяют данный вариант у своих пациентов. Следование этой рекомендации может быть критерием качества оказания медицинской помощи                                                                 | Врачи могут выбирать вариант в зависимости от ситуации                   |
| Для администраторов                        | Следование данной рекомендации может быть официальной терапевтической стратегией и одним из критериев качества оказания медицинской помощи в большинстве ситуаций                                                     | Выражены сомнения в широком применении рекомендаций для принятия решений |

В последних пересмотренных рекомендациях по лечению крапивницы на основе подхода GRADE антигистаминные препараты 2-го поколения являются первой линией терапии данного заболевания (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

## Антигистаминные эффекты левоцетиризина

Основа терапии крапивницы – купирование симптомов, спровоцированных медиаторами тучных клеток, главным образом гистамина, индуцирующего рецепторы группы GPCR (GPCR, от англ. G-protein coupled receptor) – H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> и H<sub>4</sub>.

Эти рецепторы расположены практически во всех органах и тканях, что и обуславливает полиморфизм аллергических реакций. Наибольший интерес представляют H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы. Их активация повышает проницаемость сосудистой стенки, способствует бронхоспазму и вызывает тахикардию, усиливает функцию Th1-клеток, а также является причиной выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, которые, в свою очередь, принимают участие в развитии каскада воспалительных реакций, активации эндотелия сосудов и эпителия, вазоконстрикции.



**Рис. Схема активации  $H_1$ -рецептора и перевода его в неактивное состояние:**  
 а – 7 трансмембранных доменов  $H_1$ -рецептора и проникновение гистамина в его центральную часть; б – связь гистамина с доменами III и IV рецептора с его активацией; в – связь цетиризина с доменами IV и VI рецептора с его деактивацией

рецепторы существуют в двух формах – активной и неактивной, т.е. даже при отсутствии гистамина часть рецепторов проявляет некоторую базальную активность, но она уравнивается неактивными рецепторами. Гистамин, попадая на мембрану клетки, связывается с определенными доменами H<sub>1</sub>-рецептора и «включает» его, быстро смещая равновесие в сторону преобладания активных форм, за счет чего реализуется весь перечень указанных выше симптомов. Антигистаминные препараты, в свою очередь, связывают другие домены H<sub>1</sub>-рецептора, деактивируя его и возвращая равновесие системе или смещая его в неактивную сторону [11] (рис.). Таким образом, антигистаминные препараты являются не блокаторами H<sub>1</sub>-рецепторов, а обратными агонистами.

Эффективность антигистаминного препарата и его способность длительное время фиксировать H<sub>1</sub>-рецептор в неактивном состоянии зависят от аффинности или сродства лекарственного средства к рецепторам и его концентрации в локусах связи с рецептором. И среди всех наиболее изученных антигистаминных препаратов левоцетиризин показал наилучшие характеристики по этим двум факторам [11]. Это было продемонстрировано на модели индуцированной волдырно-эритемной пробы среди здоровых добровольцев при помощи гистамина и других аллергенов [12]. Угнетение симптомов было стойким и продолжительным. Эффект сохранялся даже спустя сутки при однократном введении [13, 14]. Только на фоне левоцетиризина было отмечено «полное» блокирование уртикарной реакции (на ≥95%) по сравнению с другими препаратами этой группы (табл. 2).

| <b>Таблица 2. Сравнение аффинности к H<sub>1</sub>-рецепторам и крапивницы антигистаминными препаратами в исследовании</b> |                      |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                                                                            | <b>Левоцетиризин</b> | <b>Дезлоратадин</b> |
| <b>Занятость рецепторов через 4 ч (%)</b>                                                                                  | 90                   |                     |
| <b>Занятость рецепторов через 24 ч (%)</b>                                                                                 | 57                   |                     |
| <b>Максимальное подавление волдырей через 4 ч (%)</b>                                                                      | 100                  |                     |
| <b>Подавление волдырей через 24 ч (%)</b>                                                                                  | 60                   |                     |
| <b>Максимальное подавление гиперемии через 4 ч (%)</b>                                                                     | 89                   |                     |
| <b>Подавление гиперемии через 24 ч (%)</b>                                                                                 | 74                   |                     |

Однако кроме мощного и высокоселективного антигистаминного действия левоцетиризина было обнаружено и его влияние на другие патогенетические звенья аллергического ответа, а именно противовоспалительный и противоаллергический эффекты [15-17].

## Противоаллергический эффект

Из всех антигистаминов левоцетиризин обладает наиболее выраженным противоаллергическим и противогистаминным действием и благодаря этому некоторыми авторами рассматривается как эталонный препарат.

Левоцетиризин препятствует высвобождению гистамина из тучных клеток. Кроме этого, подавляет активацию эозинофилов и эпителиальных клеток дыхательных путей, снижает выработку молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), а также уровни RANTES и эотаксина. Замедляет агрегацию тромбоцитов и высвобождение лейкотриенов под действием различных стимулов – как аллергенных, так и неаллергенных.

Механизм противоаллергического действия левоцетиризина:

- Угнетение продукции медиаторов аллергического воспаления и хемотаксиса.
- Снижение количества молекул адгезии и нарушение их функции.

- Торможение активации клеток аллергии и эозинофилов.
  - Подавление процесса формирования супероксидного радикала.
- Подавление гиперреактивности бронхов (в ходе ряда РКИ была продемонстрирована эффективность левоцетиризина у больных разных возрастных групп с аллергическим ринитом (АР) и крапивницей).

## Противовоспалительное действие

При аллергической реакции, на фоне стимуляции  $H_1$ -рецепторов гистамином, в 8 раз увеличивается активность NF- $\kappa$ B – внутриклеточного фактора транскрипции некоторых провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Левоцетиризин, в свою очередь, не только его ингибирует, но и препятствует связыванию с гистамином. Именно этот механизм способствует уменьшению выраженности симптомов у пациентов с бронхиальной астмой [18-20], потому что снижение активности NF- $\kappa$ B подавляет продукцию:

- гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF);
- интерлейкинов -1, -6, -8, -10, -11;
- эотаксина (продолжает пребывание эозинофилов в кровотоке и способствует их адгезии к эндотелию сосудов с последующей миграцией в очаг гранулематозного воспаления);
- RANTES;
- TNF- $\alpha$  и NO;
- молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 (маркеры аллергического воспаления, опосредующие миграцию эозинофилов в очаг воспаления).

Левоцетиризин снижает проницаемость капилляров и спазм гладкомышечной мускулатуры, предупреждает развитие отека. Влияет как на Th1-, так и на Th2-зависимые процессы воспаления [21, 22].

До сих пор остается дискуссионным вопрос – только ли с прямым антигистаминным действием связан противовоспалительный эффект левоцетиризина? И хотя для большинства других представителей этой группы препаратов в условиях *in vitro* были описаны противовоспалительные эффекты, не зависящие от блокады  $H_1$ -рецепторов, в том числе и для цетиризина, эта проблема требует дальнейшего изучения.

Ряд авторов в исследованиях *in vitro*, дополненных долгосрочными (6-18 мес) и краткосрочными клиническими исследованиями у взрослых и детей с аллергическими заболеваниями, показали преимущества левоцетиризина не только в уменьшении симптомов, но и в улучшении качества жизни.

Описывая противовоспалительный эффект левоцетиризина, исследователи подчеркнули, что он реализуется при использовании клинически значимых концентраций и на фоне длительного применения [23]. Но, несмотря на это, даже при острой крапивнице эффективность левоцетиризина настолько высока, что у пациентов без ангиотека нет необходимости в добавлении глюкокортикостероидов, поскольку они не улучшают ответ на лечение, и антигистаминные препараты являются первой линией терапии острой крапивницы [24].

## Безопасность

Левоцетиризин обладает почти 100% биодоступностью, быстрым началом действия, высокой аффинностью к  $H_1$ -рецепторам с их продолжительной оккупацией. Кроме того, имеет ограниченное распространение, минимально метаболизируется в печени и ассоциирован с незначительными неблагоприятными эффектами [11, 25].

Действие левоцетиризина проявляется уже через 20 мин после однократного приема терапевтической дозы, а максимальная концентрация в плазме достигается через 54 мин у 50% пациентов. Период полувыведения – от 6 до 10 часов. Не оказывает токсического воздействия, безопасен у детей, сонливость развивается лишь незначительно или отсутствует вовсе, не повышает вязкости бронхиального секрета [26].

Вещество стабильно – не происходит инверсии с образованием декстротетиризина.

| <b>Таблица 3. Селективность АГП</b><br><b>(соотношение аффинности к H<sub>1</sub>-рецепторам</b><br><b>и сродству к мускариновым рецепторам)</b> |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Препарат</b>                                                                                                                                  | <b>Селективность</b> |
| Цетиризин                                                                                                                                        | >20 000              |
| Левоцетиризин                                                                                                                                    | >20 000              |
| Фексофенадин                                                                                                                                     | >10 000              |
| Терфенадин                                                                                                                                       | 500-3000             |
| Лоратадин                                                                                                                                        | 100-500              |
| Дезлоратадин                                                                                                                                     | 50-125               |

Обладает высокой

аффинностью только к H<sub>1</sub>-рецепторам и практически не связывается с близкими к ним по строению, а именно с мускариновыми рецепторами (табл. 3), соответственно, нежелательные антихолинергические и антисеротониновые эффекты проявляются незначительно или отсутствуют.

Левоцетиризин обладает оптимальным объемом распределения – 0,4 л/кг (идеально 0,1-0,6 л/кг), который свидетельствует о преимущественной локализации препарата в сосудистом русле, где расположены основные клетки-мишени. В тканях обнаруживается только на поверхности клеток, где связывается с H<sub>1</sub>-рецепторами.

Имеет слабый пассаж через гематоэнцефалический барьер и характеризуется низкой оккупацией H<sub>1</sub>-рецепторов центральной нервной системы, поэтому отсутствует или реализуется очень слабый седативный эффект в отличие от антигистаминов 1-го поколения. Левоцетиризин слабо взаимодействует с алкоголем [27] и не ингибирует систему цитохрома P450 CYP3A4, что обуславливает его низкий метаболизм в печени, отсутствие конкурентного взаимодействия с пищей и другими лекарственными препаратами, позволяя применять его у пациентов с сочетанной патологией [28].

Безопасность левоцетиризина во время беременности исследована только на животных. Эмбриотоксического и фетотоксического действия не выявлено, как и влияния на роды и постнатальное развитие. Данные по его применению у беременных ограничены (<300 случаев). Хотя при использовании цетиризина (>1 тыс случаев) не было отмечено пороков развития или токсического воздействия во внутриутробном и неонатальном периодах. Однако назначать левоцетиризин беременным необходимо с большой осторожностью [29].

В последних обновленных клинических рекомендациях по крапивнице согласно шкале GRADE применение того же алгоритма лечения у детей и беременных /кормящих женщин имеет слабую рекомендацию [1]. Данные по выделению левоцетиризина с грудным молоком также получены на основании публикаций по рецемату цетиризина и указывают на возможные побочные реакции, поэтому лактирующим женщинам препарат также должен назначаться с осторожностью [30].

У детей и взрослых безопасность левоцетиризина доказана в ходе крупных и длительных исследований – ≥6 месяцев. Было показано, что не отмечается повышения количества побочных эффектов даже при длительном применении препарата в течение полутора лет и более или 4-кратном увеличении дозы при неконтролируемой спонтанной хронической крапивнице.

Резюмируя, можно отметить, что многочисленные клинические и постмаркетинговые исследования показывают высокую эффективность и безопасность левоцетиризина в лечении различных аллергических заболеваний, и крапивницы в частности.

Пересмотренные и обновленные гайдлайны по терапии крапивницы по-прежнему в качестве первой линии терапии рекомендуют антигистаминные препараты 2-го поколения. Доказательность рекомендаций по применению левоцетиризина при крапивнице соответствует уровню IA [1, 31, 32].

## Иные области применения левоцетиризина

Наличие противоаллергического и противовоспалительного эффектов левоцетиризина позволяет использовать его в лечении не только крапивницы, но и других аллергических заболеваний, сопровождающихся высыпаниями и зудом разной интенсивности. И в отличие от других антигистаминных препаратов эти показания прописаны в официальных инструкциях к левоцетиризину. У пациентов с атопическим дерматитом при длительном приеме важно обеспечить нормальную дневную активность и работоспособность, а это возможно только при использовании неседативных антигистаминов [1].

Кроме аллергических дерматозов существуют работы по применению левоцетиризина у пациентов с АР и бронхиальной астмой. У этих двух заболеваний общие медиаторы воспаления, которые в сочетании с гистамином индуцируют одни и те же воспалительные каскады, реализуя множественные патологические аллергические реакции: гиперсекреция слизи, бронхоспазм, вазодилатация, отек и т.д. H<sub>1</sub>-антигистамины в этой ситуации ослабляют эти симптомы как на ранней, так и на поздней стадиях и, согласно результатам некоторых исследований, улучшают качество жизни пациентов с бронхиальной астмой и АР. Однако эти данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

Помимо всего перечисленного выше левоцетиризин обладает дополнительным преимуществом – он подавляет повышенную активность фиброгенных и ангиогенных факторов в фибробластах назальных полипов на фоне риновирусной инфекции, поэтому может быть использован с целью профилактики их развития [33]. Также левоцетиризин подавляет NF-κB и при простудных заболеваниях, снижая синтез ICAM-1 – основного рецептора для риновирусов. Вероятно, именно этот механизм достоверно уменьшает репликацию вируса [25, 34, 35].

## Генерики левоцетиризина

Генерические препараты повышают доступность лекарственной терапии различных заболеваний за счет более низкой стоимости. При этом они не уступают в эффективности оригинальному лекарственному средству при условии полной биоэквивалентности.

Левоцетиризин представлен на украинском рынке в лекарственной форме в виде таблеток для перорального применения. Таблетки выпускаются в терапевтической дозе 5 мг для однократного приема в сутки, что повышает комплаенс пациентов к лечению.

Левоцетиризин соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным антигистаминным препаратам: высокоселективен и эффективен, безопасен, стабилен, обладает дополнительным противовоспалительным и противоаллергическим действием, не оказывает седативного эффекта, действует быстро и в течение продолжительного времени, не вызывает тахифилаксии при длительном применении.

**Левоцетиризин – это современный, эффективный и безопасный препарат. Является первой линией терапии крапивницы, что было подтверждено в последнем пересмотре клинических протоколов и гайдлайнов. А наличие качественных и доступных генериков левоцетиризина позволяет оптимизировать терапию аллергопатологии, расширяя возможности врачей и пациентов.**

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Ирина Чумак**

Тематичний номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія» № 3 (48), 2019 р.