

Эсеналиева А.О.

**АЛЛЕРГИЯГА КАРШЫ ДАРЫ-ДАРМЕКТЕРДИ
АЗЫРКЫ ЭТАПТА КОЛДОНУУ:
НАТЫЙЖАЛУУЛУК ЖАНА ФАРМАКОКООПСУЗДУК МАСЕЛЕЛЕРИ**

Эсеналиева А.О.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ:
ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАРМАКОБЕЗОПАСНОСТИ**

A.O. Esenalieva

**THE USE OF ANTI-ALLERGIC DRUGS
AT THE MODERN STAGE:
ISSUES OF EFFICACY AND PHARMACOSAFETY**

УДК: 615.038 (575.2)(04)

Бул иштин максаты медициналык практикада колдонулган аллергияга каршы препараттардын натыйжалуулугу жана коопсуздугу жөнүндө адабий булактарды изилдөө болгон. Аллергиялык оорулар өнүккөн жана өнүгүп келе жаткан өлкөлөрдө дүйнө жүзү боюнча оорунун олуттуу себеби болуп саналат. Аллергия жана ага байланыштуу оорулар, анын ичинде дүйнө калкынын кеминде 30% ооруйт. Ушуну эске алганда, аллергияга каршы рационалдуу фармакотерапия пациенттердин жашоо сапатын бир кыйла жакшыртып, ал тургай калыбына келүүгө алып келет. Азыркы учурда, аллергияны дарылоочу дары-дармектердин кеңири таралган фармакологиялык топтору антигистаминдер (АГ), глюкокортикоиддер жана клетка мембранасынын стабилизаторлору тарабынан сунушталат. Аллергияга каршы дары-дармектердин дүйнөлүк рыногу 2017-жылы 24, 653, 4 миллион АКШ долларына бааланган жана 2025-жылга чейин 40,360,2 миллион АКШ долларына жетиши күтүлүүдө.

Негизги сөздөр: аллергия, көйгөйдүн актуалдуулугу, аллергияга каршы препараттар, натыйжалуулук, коопсуздук.

Целью настоящего исследования явилось изучение имеющихся литературных источников об эффективности и безопасности антиаллергических препаратов, применяющихся в медицинской практике. Аллергические заболевания представляют собой серьезную причину заболеваемости во всем мире как в развитых, так и в развивающихся странах. Аллергии и связанные с ними заболевания, включая затрагивают не менее 30% населения Земли. Учитывая это, рациональная фармакотерапия аллергии может существенно повысить качество жизни больных, и даже привести к выздоровлению. В настоящее время широко распространенные фармакологические группы препаратов для лечения аллергии представлены антигистаминными препаратами (АГП), глюкокортикоидами и стабилизаторами мембран тучных клеток. Мировой рынок препаратов для лечения аллергии в 2017 году оценивался в 24 653,4 миллиона долларов

США и, как ожидается, к 2025 году может достигнуть 40 360,2 миллиона долларов США.

Ключевые слова: аллергия, актуальность проблемы, противоаллергические препараты, эффективность, безопасность.

The aim of this study was to identify the available sources on the efficacy and safety of antiallergic drugs used in medical practice. Allergic diseases are a significant cause of morbidity throughout the world in both developed and developing countries. Allergies and related diseases, affect at least 30% of the world's population. Rational pharmacotherapy for allergies can significantly improve the quality of life of patients, and even lead to recovery. Currently, the widespread pharmacological groups of drugs for the treatment of allergies are represented by antihistamines (AH), glucocorticoids and mast cell stabilizers. The global market for allergy medications was estimated at US \$ 24,653.4 million in 2017 and is expected to reach US \$ 40,360.2 million by 2025.

Key words: allergy, urgency of the problem, antiallergic drugs, effectiveness, safety.

Введение. Аллергические состояния относятся к наиболее распространенным неинфекционным заболеваниям, они оказывают большое влияние на качество жизни человека и представляют собой весьма существенное и растущее социально-экономическое бремя. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует, что к 2025 году аллергические заболевания будут проявляться у каждого второго жителя Земли. В настоящее время заболевания, связанные с аллергией, включая астму, риносинусит, атопический дерматит, пищевые, лекарственные аллергии, а также аллергические реакции на укусы насекомых, затрагивают не менее 30% населения. Согласно последним исследованиям, их распространенность растет во всем мире.

Но, несмотря на все это, даже в развитых странах помощь пациентам с аллергическими заболеваниями оказывается неполноценно и далека от совершенства. Лишь в отдельных странах ее можно считать адекватной [1, 2, 3, 4, 5, 6].

В России сохраняется неблагоприятная тенденция формирования аллергической заболеваемости, рост которой происходит среди всех возрастных групп населения [7]. Проблему усугубляет и факт увеличения аллергических заболеваний среди детей [8, 9].

Поэтому неудивительно, что с ростом аллергических болезней в человеческой популяции в последнее время растет и интерес к разработке новых терапевтических возможностей, нацеленных на ключевые механизмы развития аллергических состояний. Однако, большинство новых активных веществ по-прежнему оцениваются, прежде всего, по их эффективности с упором на успех в лечении. При этом вопросы безопасности их использования зачастую не привлекают должного внимания.

Цель исследования: изучить имеющиеся литературные источники об эффективности и безопасности антиаллергических препаратов, применяющихся в медицинской практике.

Описания некоторых аллергических заболеваний были обнаружены в древнейших источниках. Клиническое состояние с симптомами, напоминающими астму, было описано 3500 лет назад в египетской рукописи, получившей название «Папирус Эберса». В 1906 году австрийский педиатр Клеменс фон Пирке впервые использовал слово «аллергия» для описания странных, не связанных с заболеванием симптомов, которые развивались у некоторых пациентов с дифтерией при лечении пациентов антитоксинами лошадиной сыворотки [10, 11].

По данным Американской академии аллергической астмы и иммунологии во всем мире рост распространенности аллергических заболеваний продолжается в промышленно развитых странах уже более 50 лет. Уровень сенсибилизации школьников к одному или нескольким распространенным аллергенам в настоящее время приближается к 40-50%. В 2012 году 10,6% или 7,8 миллиона детей сообщили о респираторной аллергии за последние 12 месяцев. Немаловажным является и распространенность лекарственной аллергии, так по последним данным побочные реакции на лекарства могут поражать до 10% населения мира и до 20% всех госпитализированных пациентов, лекарства могут быть причиной до 20% смертельных случаев в следствии анафилаксии [12]. По данным ВОЗ, аллергия является

четвертой по величине патологией в мире после рака, СПИДа и сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Мировой рынок препаратов для лечения аллергии в 2017 году оценивался в 24 653,4 миллиона долларов США и, как ожидается, к 2025 году может достигнуть 40 360,2 миллиона долларов США [14].

Аллергия - это состояние, вызванное гиперчувствительностью иммунной системы к обычно безвредным веществам в окружающей среде, называемым аллергенами. Аллергены могут включать аэроаллергены, такие как пылевой клещ, плесень, сорняки деревьев, пыльца травы, молоко, яйца, соя, пшеница и другие. Эти аллергены могут вызывать различные аллергические заболевания, включая сенную лихорадку или аллергический ринит, астму, атопический дерматит и другие. Основные симптомы аллергических реакций включают зуд в носу, нёбе, горле или глазах, а также чихание, заложенность носа, слезящиеся глаза и другие. Кроме того, пищевая аллергия может вызывать такие симптомы, как рвота, диарея или респираторные симптомы, после проглатывания аллергена.

Общими свойствами, объединяющими все аллергические заболевания, являются следующие [15]:

- ведущая роль различных причинно-значимых аллергенов;
- иммунологический механизм развития;
- повреждающее действие комплекса «антиген – антитело» (АГ-АТ) или антигенсенситизированных лимфоцитов на клетки и ткани.

Однако, несмотря на то, что это серьезная проблема здравоохранения, общественность и учреждения здравоохранения в целом не вполне осознают важность лечения и профилактики аллергических заболеваний, так как отсутствие надлежащего распознавания заболевания часто приводит к неправильному диагнозу и неграмотному лечению, негативным последствиям для качества жизни, повышению заболеваемости и смертности и значительными прямым и косвенным затратам.

Основные фармакологические группы ЛП для лечения аллергии представлены антигистаминными препаратами (АГП), стабилизаторами мембран тучных клеток и глюкокортикоидами.

АГП представляют собой класс лекарств, которые блокируют рецепторы гистамина типа 1 (H_1). Важно отметить, что антигистаминные препараты не блокируют и не снижают высвобождение гистамина, а, скорее, действуют как обратные агонисты гистаминовых H_1 -рецепторов, которые являются членами семейства G-белков [16, 17]. АГП широко используются для лечения симптомов аллергических состояний, включая

зуд, заложенность носа, крапивницу, а также головокружение, тошноту и кашель. На сегодняшний день зарегистрировано большое количество данных препаратов, вследствие чего очень важно знать основные отличительные особенности между каждым АГП для их рационального применения [18].

ВОЗ предъявляет определенные требования для АГП: высокая антигистаминная активность, быстрое начало действия, однократный прием препарата в сутки, минимум нежелательных реакций, отсутствие возникновения толерантности [19].

По классификации, предложенной European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) АГП представлены тремя поколениями препаратов [20].

АГП для терапии аллергических состояний первой линии не должны обладать седативным действием (не должны вызывать сонливость, утомляемость, головокружение, головную боль и снижение работоспособности). Коэффициент оккупационной способности АГП рецепторов H_1 в головном мозге - показатель, который основан на клинических данных, на основании которого препараты подразделяются на ЛП со слабо-выраженным седативным действием (<20%), со слабо-выраженным (20–50%) и выраженным седативным эффектом ($\geq 50\%$). Исследование АГП фексофенадина и цетиризина показало, что оккупационная способность H_1 в головном мозге у фексофенадина (120 мг) была минимальной (0,1%), тогда как у цетиризина (20 мг) была умеренной (26,0%), что позволяет сделать выводы, что фексофенадин практически не обладает седативными побочными проявлениями [21, 22, 23].

Ощущение более быстрого начала действия седативных АГП часто упоминается как причина, по которой пациенты и практикующие врачи выбирают препараты первого поколения, однако это восприятие оказалось неточным. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было обнаружено, что цетиризин и лоратадин обладают значительно более быстрым началом действия, эффективностью и продолжительностью действия по сравнению с хлорфенирамином [24].

В начале 2000-х годов была представлена новая подгруппа препаратов, так называемых активных метаболитов уже известных АГП (дезлоратадин, лево-цетиризин и др.), которые обладают сходными фармакологическими свойствами, превосходят по активности своих предшественников и имеют ряд преимуществ, доказанных в рандомизированных клинических исследованиях [25, 26].

Глюкокортикостероиды (ГК) - наиболее широко применяемые противовоспалительные препараты. С момента своего появления в 1950-х годах ГК сыграли ключевую роль в лечении различных воспалительных, аллергических и иммунологических заболеваний. ГК можно применять местно или системно. Если возможно, местные ГК предпочтительнее системного лечения ГК, так как хорошо известно, что системное лечение ГК связано с широким спектром потенциальных побочных эффектов [27, 28].

ГК относятся к семейству стероидных гормонов и синтезируются в фасцикулярной зоне коры надпочечников, основной функцией которой является поддержание гомеостаза организма. Клиническая потребность в ГК быстро увеличивалась, и были такие ЛП как преднизолон, дексаметазон и триамцинолон [29,30].

Основными факторами, определяющими рост рынка ГК, являются рост числа хронических заболеваний, гериатрического населения. Согласно прогнозу ООН, человеческое население увеличится с 7,2 миллиарда сегодня до 8,2 миллиарда к 2025 году. Это, в свою очередь, увеличит бремя хронических заболеваний во всем мире до 57% по данным ВОЗ к концу 2020 года. Следовательно, эта непрерывная заболеваемость и распространенность хронических заболеваний приведет к росту рынка ГК в течение прогнозируемого периода [31, 32].

Комбинация АГП и ГК является наиболее широко используемым выбором для лечения всех типов аллергического ринита (АР). В обновлении Руководства по аллергическому риниту и его влиянию на астму от 2016 г. рекомендуется использовать комбинацию азеластина и флутиказона для фармакокоррекции сезонного АР. Эффективность данной комбинации приписывается противовоспалительным и противовоспалительным эффектам АГП в ранней фазе и мощному ингибированию поздних фаз аллергических реакций ГК, что приводит к значительным аддитивным эффектам [33].

Ингаляционные ГК (ИГК) являются препаратами первой линии в терапии бронхиальной астмы (БА). Восемь ИГК доступны для клинического использования во всем мире: дипропионат беклометазона, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фураат, мометазона фураат, циклесонид, флунизолид и триамцинолона ацетонид [34].

Помимо клинических последствий, системное использование ГК может также иметь некоторые экономические последствия для здоровья, которые следует учитывать при выборе компромисса между пользой и риском. Как правило, прямые затраты на системные ГК

относятся к самому низкому квартилю цен на лекарства, доступные во всем мире. Однако косвенные затраты, связанные с ПЭ (особенно при длительном применении) системного применения ГК, могут быть более существенными. Терапия обычно связана с большим количеством серьезных ПЭ, включая остеопороз, дислипидемию, перераспределение жировых отложений, истощение и атрофия мышц, инсулинорезистентность, непереносимость глюкозы и даже диабет. Возникновение и тяжесть ПЭ ГК определяется продолжительностью, дозировкой и режимом дозирования, природой и способом введения, а также индивидуальная восприимчивость каждого пациента [35, 36].

Наиболее малочисленной, но широко применяемой группой антиаллергических препаратов являются стабилизаторы мембран тучных клеток (СМТК). До сих пор существует острая необходимость в разработке новых веществ, которые являются более экономически доступными, чем кромогликат динатрия [37]. Данная группа препаратов, а именно кетотифен, стал широко применяться в коррекции бронхиальной астмы в Японии, в 80-х в США были запущены клинические испытания использования препарата в терапии бронхиальной астмы и других аллергопатологий [38, 39, 40].

Вывод. Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что аллергические заболевания представляют собой серьезную причину заболеваемости во всем мире как в развитых, так и в развивающихся странах. Аллергии и связанные с ними заболевания, включая астму, риносинусит, атопический дерматит и другие, затрагивают не менее 30% населения Земли. Учитывая это, рациональная фармакотерапия аллергии может существенно повысить качество жизни больных, и даже привести к выздоровлению.

В настоящее время широко распространенные фармакологические группы препаратов для лечения аллергии представлены антигистаминными препаратами (АГП), глюкокортикоидами и стабилизаторами мембран тучных клеток. Каждая группа представленных препаратов отличается по механизму действия, нежелательным лекарственным реакциям и особенностям применения. Знание их основных фармакологических характеристик и рациональности использования необходимо для содействия безопасному и эффективному применению вышеуказанных лекарственных средств.

Литература:

1. Simon D: Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 177:324-333.
2. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Seydaoğlu G, Erkan A, Yılmaz M. The Trend of Change of Allergic Diseases over the Years: Three Repeated Surveys from 1994 to 2014. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017; 173(3):178–82.
3. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and Nonallergic Asthma Have Distinct Phenotypic and Genotypic Features. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017; 172(3):150–60.
4. Karaulov AV, Garib V, Garib F, Valenta R. Protein Biomarkers in Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 175(4):189–208.
5. Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, El-Gammal A, Tworek D, Smith SG, et al. IL-33 and Its Receptor ST2 after Inhaled Allergen Challenge in Allergic Asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 176(2):133–42.
6. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012 – М: Медицина-Здоровье, -2011. –12с. http://www.isir.ru/files/WAO_WB.pdf
7. Швецова Е.С., Короткова Т.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения липецкой области // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26724> (дата обращения: 10.04.2021).
8. Умаров Д.С. Распространенность и клинические особенности течения аллергических заболеваний у детей в Республике Таджикистан, лечение и профилактика // диссертация доктора медицинских наук ВАК 14.00.09 – Педиатрия // Москва, 2009. с. 258 Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Эпидемиология и коморбидность аллергических заболеваний у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения 2016; 16: 179–181.
9. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64(4): 128–132.
10. Ninabaten D. Dave, Lianbin Xiang, Kristina E. Rehm, Gailen D. Marshall, Stress and Allergic Diseases *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Volume 31; Issue 1, 2011: 55-68.
11. Bukantz SC. Clemens von Pirquet and the concept of allergie. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr; 109(4):724–726.
12. Allergy Statistics [Электронный ресурс] / American Academy of Allergy Asthma and Immunology – Режим доступа: <https://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>.
13. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. *Aust Prescr*. 2018 Apr; 41(2):41-45.
14. Allergy Treatment Market Overview [Электронный ресурс] / Allied Market Research – Режим доступа: <https://www.alliedmarketresearch.com/allergy-treatment-market>.
15. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*. 2013 May;58(3):219-24.
16. Howarth P. Antihistamines in rhinoconjunctivitis. *Clin Allergy Immunol*. 2002; 17:179–220.
17. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1 antihistamines. In: Adkinson JN, et al., editors. Middleton's allergy principles

- and practice. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2014. p. 1503–33.
18. del Cuvello A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Comparative pharmacology of the H₁ antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16 Suppl 1:3-12.
 19. Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnecka-Operacz MM, Pawliczak R, Woroń J, Moniuszko M, Emeryk A. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management - expert opinion. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Dec;33(6):397-410.
 20. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb; 152 (1 Suppl): S1-43.
 21. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):213.
 22. Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. *Allergy Asthma Proc*. 2009 Jul-Aug; 30(4):366-76.
 23. Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, Tashiro M. *Pharmacol Ther*. 2017 Oct; 178:148-156.
 24. Fein M.N., Fischer D.A., O'Keefe A.W. *et al.* CSACI position statement: Newer generation H₁-antihistamines are safer than first-generation H₁-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 15, 61 (2019).
 25. Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev*. 2015 Jul; 67(3):601-55.
 26. Cataldi M, Borriello F, Granata F, Annunziato L, Marone G. Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications. *Chem Immunol Allergy*. 2014; 100: 214-26.
 27. Liberman AC, Budzinski ML, Sokn C, Gobbini RP, Steininger A, Arzt E. Regulatory and mechanistic actions of glucocorticoids on T and inflammatory cells. *Front Endocrinol*. 2018; 9:235.
 28. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *New Engl J Med*. 2005; 353:1711-1723.
 29. Sundahl N, Bridelance J, Libert C, De Bosscher K, Beck IM. Selective glucocorticoid receptor modulation: new directions with non-steroidal scaffolds. *Pharmacol Ther*. 2015; 152:28-41.
 30. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002; 96:23-43.
 31. Corticosteroids Market - Growth, Trends, and Forecast (2020-2025) [Электронный ресурс] / Research and Markets – Режим доступа: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5012633/corticosteroids-market-growth-trends-and-forecast>.
 32. De Bosscher K, Haegeman G. Minireview: latest perspectives on antiinflammatory actions of glucocorticoids. *Mol Endocrinol*. 2009; 23:281-291.
 33. Zappia CD, Monczor F. Therapeutic utility of glucocorticoids and antihistamines cotreatment. Rationale and perspectives. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Dec;7(6): e00530.
 34. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 10;6(6): CD010126.
 35. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):29–43.
 36. Busillo JM, Cidlowski JA. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(3):109–19.
 37. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol*. 2013 Sep;170(1):23-37.
 38. Oka, T., Kalesnikoff, J., Starkl, P. *et al.* Evidence questioning cromolyn's effectiveness and selectivity as a 'mast cell stabilizer' in mice. *Lab Invest* 92, 1472–1482 (2012).
 39. St-Pierre J.P., Kobric M., Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticarial // *Ann Allergy*. – 1985. – No 55. – P. 840–843
 40. Phanuphak P., Locharnkul C. Double-blind placebo-controlled study of ketotifen in chronic urticarial // *J Allergy Clin Immunol*. – 1986. - No 77. – P. 187.