

# Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом

О.С.Бодня<sup>1</sup>✉, Н.М.Ненашева<sup>1</sup>, Г.В.Андренова<sup>1</sup>, Д.О.Синявкин<sup>2</sup>, Я.В.Бодня<sup>3</sup>, Э.Т.Кубанова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы. 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5

✉os.bodnya@yandex.ru

Аллергический ринит занимает в структуре аллергических заболеваний одно из ведущих мест. Для лечения аллергического ринита, в том числе его сезонных проявлений активно используются антигистаминные препараты II поколения. В данной статье обсуждаются результаты сравнительного открытого рандомизированного клинического исследования эффективности, безопасности и влияния на качество жизни больных сезонным аллергическим ринитом, терапии оригинальным антигистаминным препаратом II поколения эбастин (Кестин®) и генерическими антигистаминными препаратами II поколения цетиризином и лоратадином. Продемонстрирована их эффективность и безопасность в контроле легких назальных и неназальных симптомов сезонного ринита у взрослых пациентов. Отмечено, что скорость наступления эффекта и его выраженность в отношении назальных и неназальных симптомов была значимо выше у пациентов, получавших эбастин 20 мг (Кестин®), по сравнению с цетиризином 10 мг и лоратадином 10 мг.

**Ключевые слова:** сезонный аллергический ринит, эбастин (Кестин®), антигистаминные препараты II поколения.

**Для цитирования:** Для цитирования: Бодня О.С., Ненашева Н.М., Андренова Г.В. и др. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (3):

## Comparative efficacy of different antihistamines II generation in adult patients with seasonal allergic rhinitis

O.S.Bodnya<sup>1</sup>✉, N.M.Nenasheva<sup>1</sup>, G.V.Andrenova<sup>1</sup>, D.O.Sinyavkin<sup>2</sup>, Y.V.Bodnya<sup>3</sup>, E.T.Kubanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow №52. 123182, Russian Federation, Moscow, ul. Pekhotnaia, d. 3;

<sup>3</sup>M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, korp. 5

✉os.bodnya@yandex.ru

Allergic rhinitis plays leading role in the structure of allergic diseases. The second generation of antihistamines are frequently used to cure allergic rhinitis, including seasonal manifestations. In the following paper the comparative results of open, randomize clinical studies of efficiency, safety and influence on quality of life of patients, suffered from seasonal allergic rhinitis, treated by original AGP II ebastine and generic AGP II cetirizine and loratadine are discussed. Its efficiency and safety providing control on mild nasal and non-nasal symptoms of seasonal rhinitis in mature patients have been demonstrated. It is noticed that the rate of onset of effect and its expression in relation to nasal and non-nasal symptoms were much efficient in patients, obtained ebastine 20 mg comparing with cetirizine 10 mg and loratadine 10 mg.

**Key words:** Seasonal allergic rhinitis, ebastine, the second generation of antihistamines.

**For citation:** Bodnya O.S., Nenasheva N.M., Andrenova G.V. et al. Comparative efficacy of different antihistamines II generation in adult patients with seasonal allergic rhinitis *Consilium Medicum*. 2017; 19 (3):

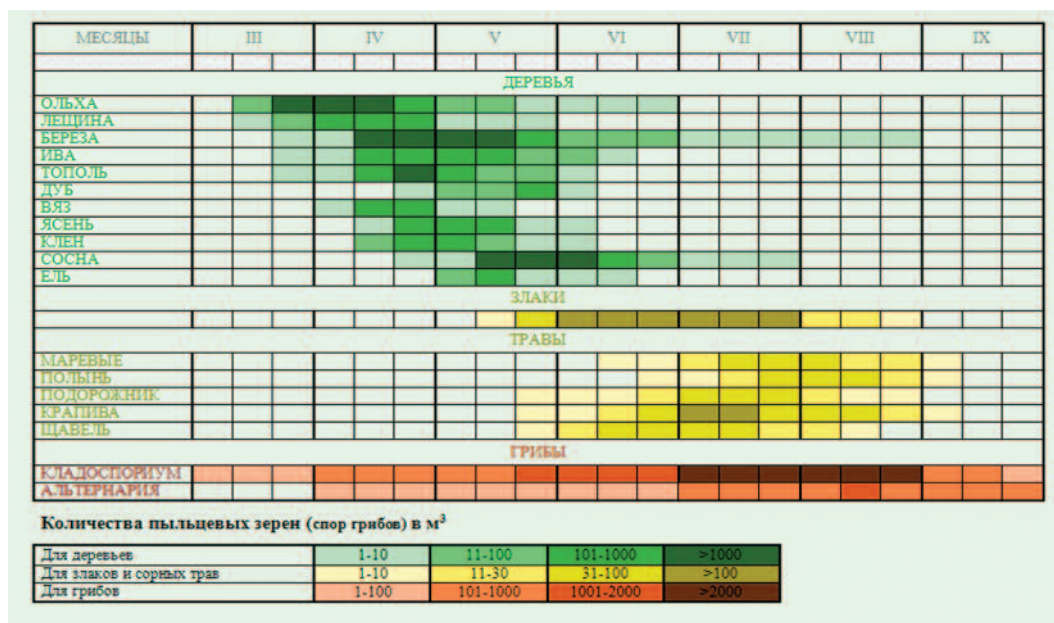
Аллергический ринит (АР) занимает в структуре аллергических заболеваний одно из ведущих мест. Во многих странах мира отмечается тенденция к росту распространения этой болезни. По данным разных авторов, АР страдает от 10 до 25% населения, достаточно часто (в 50–90% случаев) имеют место сочетанные проявления АР с симптомами аллергического конъюнктивита и атопической бронхиальной астмы (БА) [1].

Проблема классификации и рационального лечения различных форм АР активно обсуждается в последние годы. Обобщенные результаты этих исследований изложены коллективами экспертов в рекомендательных документах: Международном консенсусе по лечению АР (версия Европейской академии алергологии и клинической иммунологии, 2000) и программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [2, 3]. Таким образом, современная классификация АР представлена двумя вариантами. Согласно последней версии Международного консенсуса по лече-

нию АР (P. van Cauwenberge и соавт., 2000) предлагается выделение трех форм ринита: сезонного (САР), круглогодичного и профессионального [2]. В основу классификации ARIA (ARIA, 2001, 2008, 2010) положена длительность персистирувания симптомов АР (периодические или персистирующие), а также тяжесть течения заболевания в соответствии с влиянием на качество жизни (легкое или умеренное/тяжелое течение).

Интермиттирующий АР характеризуется симптомами продолжительностью менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году. Персистирующий АР характеризуется более частым появлением симптомов: более 4 дней в неделю и более 4 нед в году. АР различаются по степени тяжести: Легкий АР – нормальный сон, физическая активность, профессиональная деятельность. Среднетяжелый и тяжелый АР – наличие хотя бы одного из следующих признаков: нарушение сна, повседневной активности, профессиональной деятельности, нормального отдыха, ограничение физической активности, мучительные симптомы [3].

Рис. 1. Календарь цветения в центральной полосе России.



На сегодняшний день в клинической практике используются обе классификации, как этиологическая, подразделяющая АР на сезонный и круглогодичный, так и основанная на длительности и выраженности симптомов.

Круглогодичный АР развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при постоянном их приеме.

САР вызывает пыльца разных растений (деревьев, злаковых и сорных трав), споры грибов. Симптомы заболевания рецидивируют из года в год в период цветения определенных видов растений [1–5] (рис. 1). Интенсивность клинических проявлений зависит от концентрации пыльцы в воздухе, хотя иногда она может переноситься ветром на значительные расстояния и вызывать появление симптомов САР в необычное для цветения данного растения время. По окончании сезона цветения симптомы исчезают. Максимальная концентрация пыльцы, которую в огромных количествах вырабатывают растения, как правило, приходится на ранние утренние часы. Благоприятными условиями для палинации являются теплая солнечная погода и достаточная влажность.

В соответствии с рекомендациями международных согласительных документов лечение АР должно быть эффективным, безопасным и доступным для пациентов. Для достижения контроля над симптомами АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Каждая из них включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Принцип ступенчатого подхода к лечению АР, равно как и БА, заключается в увеличении объема терапии/переходе на ступень вверх (step up) при отсутствии контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (step down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР [5].

Основу фармакотерапии АР в настоящее время составляют лекарственные средства, действие которых направлено на главные патогенетические механизмы аллергического воспаления [4]. Фармакотерапия АР предусматривает использование Н1-блокаторов (как оральных форм, так и интраназальных), топических глюкокортикоидов, сосудосуживающих средств и антилейкотриеновых препаратов.

Средствами первого выбора терапии АР являются современные антигистаминные препараты (АГП) II поколения, обладающие высокой эффективностью, быстротой наступления и продолжительностью (до 24 ч) лечебного действия, высоким уровнем безопасности (редкими и слабовыраженными побочными эффектами). При легком течении АР данную группу препаратов назначают в качестве монотерапии. АГП II поколения не только блокирует эффекты гистамина, но и снижают синтез некоторых медиаторов поздней фазы аллергического ответа, с чем связано их противовоспалительное действие. Эти и другие фармакокинетические преимущества современных АГП (высокая степень сродства к Н1-рецепторам, быстрый и длительный эффект, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности) обуславливают предпочтение их другим лекарственным средствам. АГП II поколения эффективны в уменьшении выраженности таких симптомов, как зуд, чиханье, ринорея, заложенность носа. Кроме этого, пероральные АГП уменьшают проявление неназальных симптомов (конъюнктивита), нередко сопутствующих АР.

В данной статье представлены результаты сравнительного клинического исследования эффективности, безопасности и влияния на качество жизни больных САР, терапии оригинальным АГП II поколения эбастин (Кестин®) и воспроизведенных АГП II поколения цетиризином и лоратадином. В открытом рандомизированном исследовании участвовали взрослые пациенты, подписавшие информированное согласие.

## Методы

### Цель, дизайн исследования, критерии включения и характеристика пациентов

Основной целью исследования явилась оценка эффективности препарата эбастин (Кестин®, лиофилизированные таблетки для рассасывания 20 мг производства компании Alvogen) 20 мг в день, перорально в сравнении с препаратом цетиризин (Цетрин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг производства «Доктор Редди'с Лаботорис Лтд.», Индия) в дозе 10 мг в день, перорально и в сравнении с препаратом лоратадин (Лорагексал®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг производства HEXAL, Германия) в дозе 10 мг в день, перорально в отношении назальных и неназальных симптомов ринита, оцененных по рейтинговым шкалам на протяжении 14-днев-

Таблица 1. Шкала определения тяжести симптомов (TNSS, TNNSS)		
Баллы	Тяжесть симптомов	Определение выраженности симптомов
0	Отсутствуют	Отсутствие симптомов
1	Легкие	Симптомы присутствуют, но легко переносятся, беспокоят минимально
2	Средние	Симптомы беспокоят явно, но переносятся
3	Тяжелые	Симптомы выражены значительно, мешают и переносятся с трудом

ного периода терапии у взрослых пациентов с САР легкого течения.

Открытое рандомизированное сравнительное проводимое в параллельных группах постмаркетинговое исследование (в период с 01.06.2016 по 31.07.2016) выполнялось в одном клиническом центре на территории России (кафедра клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ГКБ №52).

Исследование осуществляли с участием взрослых пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом САР (подтвержденная сенсibilизация к злаковым травам), соответствующих критериям включения/исключения в исследование.

Критерии включения помимо возраста, установленного диагноза САР и подписанного информированного согласия требовали наличия назальных симптомов САР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье): сумма баллов по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score – общая шкала назальных симптомов) – не более 5; заложенность носа – не более 2.

Из исследования исключались беременные женщины, пациенты, страдающие клинически значимым синуситом, анатомическими аномалиями носа, любыми хроническими и декомпенсированными заболеваниями. Также не включались пациенты, имеющие по крайней мере умеренную тяжесть АР в исходный период, определяемую на основании рекомендаций ARIA (ВОЗ, 2010). Не подходили для исследования пациенты, применявшие ингаляционную местную или системную терапию глюкокортикостероидами в течение 21 дня перед периодом скрининга и АГП, модификаторы лейкотриенов в течение 7 дней перед первым приемом исследуемого препарата.

Было отобрано 30 пациентов, соответствующих критериям включения, в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил 28,1±13,1 года, из них женщин 7, мужчин – 23, страдающих (не менее одного года подряд) САР, с положительными кожными пробами на пыльцевые аллергены (злаковые травы), которые в дальнейшем были рандомизированы методом «конвертов» на три группы по 10 человек в каждой в зависимости от назначаемого АГП.

## Дизайн

Исследование было разделено на период скрининга (4–7 дней), период лечения (14 дней) и период наблюдения (7 дней). Общая продолжительность участия в исследовании одного пациента составила от 25 до 28 дней.

Группа А: исследуемый препарат эбастин (Кестин®) сублингвально в дозе 20 мг/сут (1 лиофилизированная таблетка 20 мг) на протяжении 14 последовательных дней.

Группа В: исследуемый препарат цетиризин перорально в дозе 10 мг/сут (1 таблетка 10 мг) на протяжении 14 последовательных дней.

Группа С: исследуемый препарат лоратадин перорально в дозе 10 мг/сут (1 таблетка 10 мг) на протяжении 14 последовательных дней.

Согласно протоколу исследования оценка эффективности и безопасности проводилась на 1, 11, 21-й дни лечения, а также спустя 7 дней после окончания исследования.

## Методы оценки эффективности и безопасности

Критериями эффективности являлась оценка влияния терапии исследуемыми препаратами на назальные и нена-

зальные симптомы САР, которая проводилась по шкалам TNSS и TNNSS (Total Non-Nasal Symptom Score – общая шкала неназальных симптомов); табл. 1.

## Основные параметры оценки эффективности

Выраженность назальных симптомов САР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье), оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNSS после 14 дней применения исследуемых препаратов, по сравнению с исходным значением.

Дополнительные параметры оценки эффективности:

- Выраженность неназальных (зуд/чувство жжения в области глаз, слезотечение, покраснение глаз, зуд в области ушей или неба) симптомов САР, оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNNSS после 14 дней применения исследуемых препаратов, по сравнению с исходным значением.

- Улучшение субъективного состояния пациента по опроснику Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ).

- Изменение содержания эозинофильного катионного протеина (ECP) в назальных смывах.

Первичной конечной точкой эффективности являлось среднее изменение суммы баллов по шкале TNSS (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) после 14 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением. Симптомы ринита (заложенность носа, чиханье, зуд в носу, ринорея) оценивались 2 раза в сутки (утром и вечером) по 4-балльной шкале (0–3 балла). Неназальные симптомы САР оценивались по шкале (TNNSS). На основании полученных данных была проведена оценка степени тяжести САР. Вторичными точками являлись улучшение субъективного состояния пациента по опроснику RQLQ, изменение содержания ECP в назальных смывах.

## Критерий оценки безопасности

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: физикальный осмотр, общеклинический и биохимический анализ крови и мочи, исследовались показатели ECP в назальном лаваже. Лабораторный анализ эозинофильного катионного белка выполнен на иммунохемилюминесцентном анализаторе Beckman Siemens Immulite 2000, биохимические тесты – на анализаторе Beckman Coulter Au 680, показатели гемограммы – на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 2120i Siemens. Во всех случаях использовались оригинальные реагенты. Постановка СОЭ проводилась по методу Вестергрена с визуальным учетом результата. Также в целях оценки безопасности применяемых препаратов всем пациентам проводилось электрокардиографическое исследование, и из исследования исключались больные, имеющие изменения на электрокардиографии в 12 отведениях (по заключению исследователя), включая: интервал QTcB или QTcF>0,444 с (подсчитанный автоматически или вручную).

Оценка безопасности лечения проводилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), которые произойдут с пациентом после приема первой дозы исследуемого препарата и до окончания исследования. Анализировались жалобы больных, их субъективное состояние, изменение основных лабораторных показателей. Если в ходе исследования между визитами симптомы АР не конт-



Лети, лети, лепесток,  
Найди аллергии исток,  
Быстро симптомы сними  
И долго эффект сохрани

Противоаллергическое  
средство

НЕ  
ТРЕБУЕТ  
ЗАПИВАНИЯ  
ВОДОЙ

# КЕСТИН®

Действующее вещество: эбастин

**ПОЯВЛЯЕТСЯ и АЛЛЕРГИЯ РАСТВОРЯЕТСЯ**



- мгновенно растворяется во рту<sup>1</sup>
- действует быстро<sup>1</sup>
- после 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется 72 часа<sup>2,3</sup>
- совместим с алкоголем<sup>1,2,3</sup>
- не вызывает седативный эффект<sup>1,2,3</sup>
- детям с 12 лет<sup>1,2,3</sup>



Реклама

Alvogen

FROM  ICELAND

1. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, лиофилизированные 20 мг №10 ЛП 000789-200314  
2. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг №5 и 10 П №01154/01-200514  
3. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 10 ЛС - 001146-170014

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА»  
123610, г.Москва, Краснопресненская наб., д.12, ЦМТ, подъезд 6, офис 1347  
тел.: +7 (499) 350-13-48; www.alvogen.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ У СПЕЦИАЛИСТА И ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Показатель	M±S	Минимально	Максимально
Возраст, полных лет	28,1±13,1	18,0	65,0
Рост	175,73±9,69	148,0	192,0
Масса тела	74,23±11,02	51,0	109,0
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	117,5±8,38	90,0	130,0
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	76,33±6,01	60,0	85,0
Температура, °C	36,49±0,11	36,3	36,7
Продолжительность АР, годы	17,3±7,51	1,0	40,0
Продолжительность БА, годы	14,67±11,63	0,0	53,0

Препарат	Эбастин (M±S)		Лоратадин (M±S)		Цетиризин (M±S)		Уровень p	
	1-й	4-й	1-й	4-й	1-й	4-й	1-й	4-й
Визиты								
TNSS	3,9±0,32	0,5±0,53	3,8±0,63	1,3±0,82	4±0,47	1,3±1,06	0,6276	0,0303
TNNSS	2±0,94	0,3±0,48	1,8±1,03	1,2±0,63	2,5±0,97	1,1±0,74	0,2042	0,0091
RQLQ	56,7±25,62	10,5±7,74	47,5±20,17	14±11,59	51,9±28,2	15,1±12,34	0,6850	0,8034

Показатель	Динамика, %			Уровень p		
	Эбастин	Лоратадин	Цетиризин	Эбастин	Лоратадин	Цетиризин
TNSS	-87,2	-65,8	-67,5	0,0051	0,0051	0,0077
TNNSS	-85,0	-33,3	-56,0	0,0077	0,1730	0,0180
RQLQ	-81,5	-70,5	-70,9	0,0051	0,0051	0,0117

ролировались или возникали нежелательные лекарственные реакции, то пациент был предупрежден о необходимости обращения к врачу. Во время визита специалист имел возможность продолжить терапию в прежнем объеме или перевести больного на другой препарат. Пациенты предупреждались об ограничениях на применение сопутствующей терапии в течение исследования, а также о необходимости самостоятельного ежедневного заполнения дневника с 1 до 4-го визита. Назальные и неназальные симптомы оценивались в дневниках пациентов утром и вечером, также велись записи о НЯ. В качестве симптоматической терапии больные могли применять сосудосуживающие капли в нос (оксиметазолина гидрохлорид), глазные капли (раствор кромоглициевой кислоты).

### Статистическая обработка полученных результатов

Сравнения трех групп по количественным и балльным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Сравнения между двумя периодами осуществлялось на основе непараметрического критерия Уилкоксона, а для сравнения между тремя периодами – на основе критерия Фридмана. Статистическая значимость различных значений для бинарных показателей определялась с использованием критерия  $\chi^2$ . Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для описания ответов на вопросы использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате M±S.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica 10.

### Общая характеристика пациентов

В табл. 2 представлена общая характеристика пациентов. Согласно данной таблице средний возраст респондентов

28,1±13,1 года, общие физиологические показатели в норме, а продолжительность АР и БА составила от 1 до 40 и от 0 до 53 лет соответственно.

Сравнительный анализ с использованием критерия Краскелла–Уоллиса показал, что по общим показателям группы, где использовались разные препараты, однородны между собой ( $p>0,05$ ). Пациенты всех трех групп не различались по основным клиническим и лабораторным параметрам.

### Результаты исследования

#### Анализ эффективности различных АГП II поколения

При включении в исследование все пациенты имели одинаковую выраженность симптомов САР. На исходном визите продемонстрирована однородность всех трех групп по шкалам TNSS ( $p=0,6276$ ), TNNSS ( $p=0,2042$ ) и опроснику RQLQs ( $p=0,6850$ ); табл. 3. В результате 14-дневного лечения все пациенты проявили значимое клиническое улучшение симптомов САР (табл. 3 и 4). Однако анализ данных шкал после окончания 14-дневного применения АГП выявил лучшие показатели клинической эффективности в группе больных, принимавших эбастин (Кестин®), по сравнению с пациентами, получавшими лоратадин и цетиризин: по шкалам TNSS ( $p=0,0303$ ) и TNNSS ( $p=0,0091$ ). Так, среднее значение TNSS у пациентов, использовавших препарат эбастин (Кестин®), после окончания лечебного периода составило 0,5±0,53 против 1,3±0,82 и 1,3±1,06 для групп больных, лечившихся лоратадином и цетиризином соответственно. Тем не менее при анализе опросника RQLQs на заключительном визите все данные статистически не различаются ( $p>0,05$ ) и демонстрируют улучшение качества жизни у пациентов всех трех групп.

В табл. 4 и на рис. 2–7 представлены динамика средних значений шкал TNSS, TNNSS, RQLQs для каждой группы пациентов. Расчеты уровня p проводились на основе критерия Вилкоксона.

Рис. 2. Сравнительная динамика общего балла назальных симптомов по шкале TNSS.

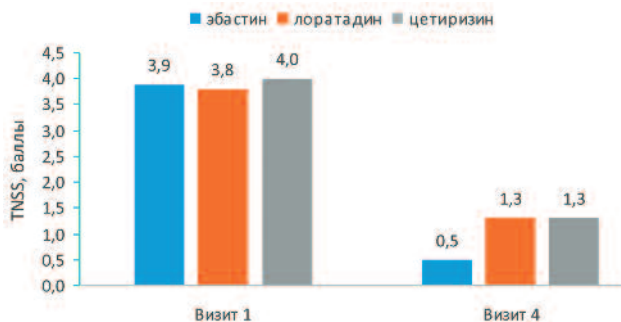


Рис. 3. Редукция общего балла назальных симптомов по шкале TNSS в результате лечения, %.



Рис. 4. Редукция общего балла неназальных симптомов по шкале TNSS в результате лечения, %.

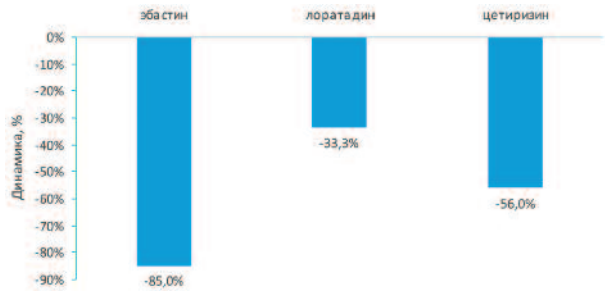


Рис. 5. Сравнительная динамика общего балла по опроснику RQLQ.

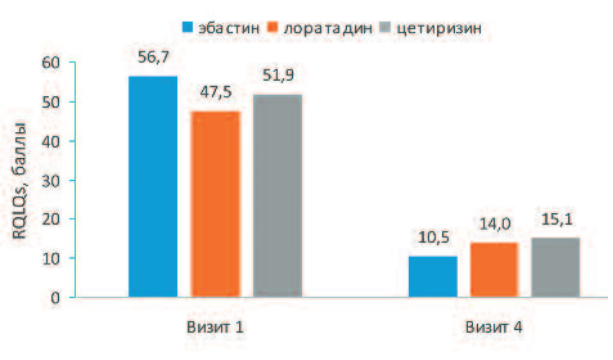
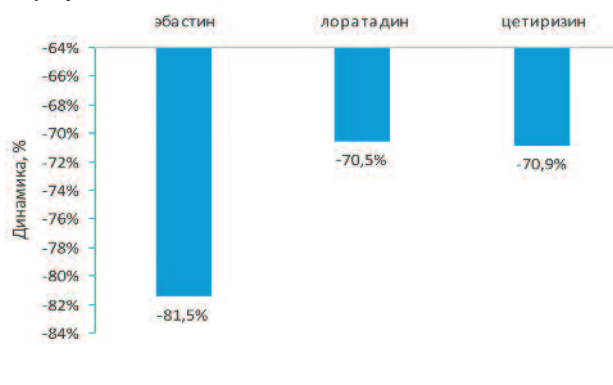


Рис. 6. Редукция общего балла по опроснику RQLQ в результате лечения, %.



Как видно из табл. 4, статистически значимое снижение общего балла как назальных, так и неназальных симптомов наблюдалось в группе пациентов, принимавших эбастин (Кестин®), и составило от 81 до 87% по шкалам TNSS, TNNSS и RQLQ ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов, применявших цетиризин, снижение общего балла симптомов составило от 56 до 70%, а в группе принимавших лоратадин уменьшение общего балла симптомов к 4-му визиту составило от 33 до 70%.

В качестве маркера аллергического воспаления нами был выбран ЕСР, уровень которого в назальном лаваже определяли до назначения фармакотерапии и после окончания 14-дневного курса лечения. В результате проведенного исследования нужно отметить, что у пациентов, получавших препарат эбастин (Кестин®), наблюдалась хотя и не достоверная, но устойчивая тенденция к снижению уровня ЕСР (-37,9% от исходных значений), в то время как при приеме как лоратадина, так и цетиризина изменения в содержании ЕСР оказались совсем невелики (табл. 5). Вероятным объяснением данного факта может быть малый срок наблюдения (14 дней), а более выраженное снижение уровня ЕСР в назальных смывах пациентов, получавших эбастин (Кестин®), возможно объяснить более высокой дозой препарата, содержащего 20 мг эбастина (Кестин®).

### Результаты анализа дневников пациентов и оценка безопасности АГП II поколения

Проводился анализ дневников пациентов, которые они заполняли на протяжении всего лечебного периода, для оценки динамики симптомов и выявления возможных

НЯ. Сравнительный анализ между группами препаратов по каждому дню проводился на основе критерия Краскелла-Уоллиса. Сравнение между тремя периодами осуществлялось на основе критерия Фридмана. На рис. 7, 8 представлен результат динамики назальных и неназальных симптомов по дневникам больных в зависимости от получаемого препарата.

Анализ изменений симптомов САР в 1, 11 и 21-й дни показал статистически значимое снижение их выраженности в результате лечения всеми препаратами. Тем не менее как мы видим на графиках, представленных на рис. 7, 8, уменьшение симптомов САР у пациентов на фоне применения препарата эбастин (Кестин®) происходит быстрее, и значимый клинический эффект отмечается уже к 3-4-му дню применения препарата и нарастает к 10-11-му дню терапии.

Таблица 5. Анализ динамики содержания в назальном лаваже ЕСР, нг/мл

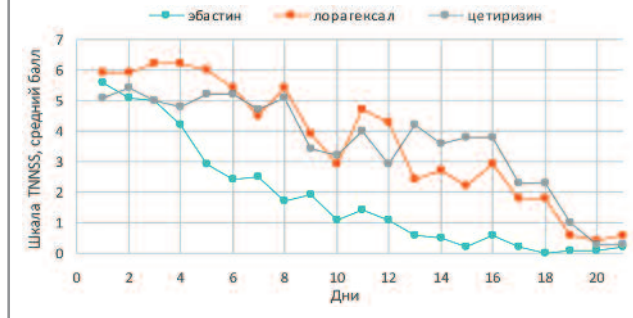
Препарат	М±S 1-й визит	М±S 4-й визит	Динамика, %	Уровень p
Эбастин (Кестин®)	528,53±467,04	328,25±254,05	-37,9	0,1688
Лоратадин	727,24±489,98	701,23±525,75	-3,6	0,6784
Цетиризин	550,01±386,17	499,68±484,4	-9,2	0,7989



Рис. 7. Сравнительная динамика назальных симптомов по дневникам пациентов.



Рис. 8. Сравнительная динамика неназальных симптомов по дневникам пациентов.



Все препараты проявили высокий профиль безопасности, и за время проведения исследования не было зарегистрировано значимых НЯ пациентов. Такие незначительные НЯ, как головная боль, чувство усталости, были отмечены у 2 больных из группы, получавшей лоратадин, и у 1 пациента из группы лечившихся эбастин (Кестин®), чувство повышенной сонливости наблюдалось у 3 пациентов, принимавших цетиризин. На электрокардиографии, выполняемой у всех пациентов до и после исследования, изменений не зафиксировано.

## Обсуждение

АР является наиболее часто встречающимся респираторным аллергическим заболеванием, и хотя он не относится к числу тяжелых болезней, однако остается причиной существенного снижения качества жизни больных, нарушения сна, ограничений в обучении и профессиональной деятельности. Медицинская составляющая проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит. Конъюнктивит развивается у 81% пациентов с аллергией на пыльцу и у 58% пациентов с аллергией на клещи домашней пыли [6]. Пероральные АГП II поколения являются наиболее широко используемыми средствами для лечения АР, которые применяются на всех ступенях терапии АР либо в виде монотерапии, либо в комбинации с интраназальными кортикостероидами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Наше исследование убедительно показало, что легкие симптомы САР, как назальные, так и конъюнктивальные, могут успешно контролироваться монотерапией АГП II поколения. Все исследуемые нами препараты (эбастин (Кестин®), цетиризин и лоратадин) продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность и безопасность при применении в течение 14-дневного лечебного периода у взрослых пациентов с САР. Вместе с тем был отмечен более быстрый и выраженный эффект препарата эбастин (Кестин®). Данный эффект является важным и, вероятно, может быть связан как с применяемой дозой эбастина 20 мг (Кестин®), так и формой препарата – лиофилизированной таблеткой для рассасывания. Леофилизированная форма обеспечивает быстрое начало действия препарата. В исследовании, включившем 100 пациентов с АР, больных попросили оценить время наступления эффекта леофилизированной таблетки эбастина (Кестин®) по сравнению с другими ранее принимаемыми АГП; 85% больных оценили наступление действия леофилизированного эбастина (Кестин®) как быстрое или очень быстрое и 77% отметили, что эффект данной формы эбастина (Кестин®) наступает быстрее, чем других АГП, принимаемых ими раньше [7]. В целом 96% больных были удовлетворены или очень удовлетворены лечением леофилизированным эбастин (Кестин®), 98% хотели бы лечиться этой формой препарата снова. Леофи-

лизированная форма эбастина (Кестин®) была значительно лучше ( $p < 0,001$ ), чем обычные таблетки, по мнению пациентов. Эффективность препарата при АР доказана многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями у подростков и взрослых, причем в дозе 20 мг эбастин (Кестин®) оказался значительно эффективнее 10 мг лоратадина в отношении контроля всех симптомов САР, что было убедительно продемонстрировано метаанализом [8].

Кроме этого, в нашем исследовании оценивалось влияние АГП II не только на клинические симптомы САР, но и на один из маркеров аллергического воспаления в назальной слизи – ЕСР, определяемый в назальных смывах до и после 14-дневного лечебного периода. У больных, лечившихся эбастин (Кестин®), уровень ЕСР снизился на 37,9%, что оказалось существенно больше, чем в результате терапии препаратами сравнения – лоратадином и цетиризином, хотя и не достигло значимых значений по сравнению с базальным уровнем. Ранее в исследовании была продемонстрирована способность эбастина (Кестин®) редуцировать высвобождение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в назальном секрете, уменьшать назальную эозинофилию, количество эозинофилов в крови и уровень ЕСР в плазме [9], что свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата. Влияние эбастина (Кестин®) на воспаление в нижних дыхательных путях было изучено T. Horiguchi и соавт. [10] в открытом исследовании, в которое были включены 20 больных астмой (11 – с atopической БА и 9 – с неатопической БА), получавших 10 мг эбастина (Кестин®) в течение 4 нед. Исследовали уровень сывороточного ЕСР, эозинофилы крови, а также функциональные параметры – пиковую скорость выдоха и степень бронхиальной гиперреактивности до начала и после окончания терапии. В результате лечения эбастин (Кестин®) у пациентов с atopической БА было отмечено значимое снижение уровня ЕСР и числа эозинофилов в периферической крови, а пиковая скорость выдоха значительно повысилась у больных atopической БА (с  $410,9 \pm 16,1$  л/мин до  $440 \pm 19,1$  л/мин;  $p < 0,0189$ ). У пациентов с неатопической БА эти изменения были незначительны. Не отмечено влияния на степень бронхиальной гиперреактивности. Безусловно, АГП не применяются для лечения БА, но в этом небольшом пилотном исследовании была показана возможность эбастина (Кестин®) в некоторой степени редуцировать эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях у больных atopической БА, что нашло отражение в снижении маркеров эозинофильного воспаления и увеличении функции дыхания. АГП II поколения не применяются в терапии БА, но они являются препаратами первого выбора в лечении АР, а, как известно, по крайней мере 40% больных АР страдают и БА. Поэтому назначение АГП II поколения, контролирующего симптомы ринита и обладающего потенциальной возможностью уменьшать эозинофильное

воспаление в верхних и, возможно, нижних дыхательных путях, является залогом успешной терапии аллергических респираторных заболеваний.

## Заключение

Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности, безопасности и влияния на качество жизни терапии оригинальным АГП II поколения эбастин (Кестин®) и воспроизведенных АГП II поколения цетиризином и лоратадином больных САР продемонстрировало их эффективность и безопасность в контроле легких назальных и неназальных симптомов САР у взрослых пациентов. Скорость наступления эффекта и его выраженность в отношении назальных и неназальных симптомов была значимо выше у пациентов, получавших эбастин 20 мг (Кестин®), по сравнению с цетиризином 10 мг и лоратадином 10 мг.

## Литература/References

1. Дробик О.С., Насунова А.Ю. Аллергический ринит – взгляд аллерголога. Вестн. отоларингологии. 2014; 2: 82–5. / Drobik O.S., Nasunova A.Iu. Allergicheskii rinit – vzglad allergologa. Vestn. otolaringologii. 2014; 2: 82–5. [in Russian]
2. Van Cauwenberge P, Bachert C, Bousquet J et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI. Positionpaper. Allergy 2000; 55: 116134.
3. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). WHO initiative, 2001–2010.
4. Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Бердникова Н.Г. Эффективность и безопасность пре-

парата Момат Рино (мометазонафурат в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 102–9. / Nenasheva N.M., Il'ina N.I., Berdnikova N.G. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Momat Rino (mometazonafuroat v vide spreia nazal'nogo dozirovannogo) u vzroslykh patsientov s kruglogodichnym allergicheskim rinitom: rezul'taty randomizirovannogo otkrytogo mul'titsentrovogo klinicheskogo issledovaniia. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 102–9. [in Russian]

5. Бодня О.С., Ненашева Н.М. В помощь практикующему врачу: ведение пациентов с аллергическим ринитом на амбулаторном этапе. Астма и аллергия. 2015; 4: 28–34. / Bodnia O.S., Nenasheva N.M. V pomoshch' praktikuiushchemu vrachu: vedenie patsientov s allergicheskim rinitom na ambulatornom etape. Astma i allergia. 2015; 4: 28–34. [in Russian]
6. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. Allergy 2007; 62 (Suppl. 85): 17–25.
7. Forte J, Mora S, Artes M. Ebasstine fast-dissolving tablets versus regular tablets: Acceptability and preference in patients with allergic rhinitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008; 1: 381–9.
8. Ratner P, Falques M, Chuecos F et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Ebastine 20 mg Compared to Loratadine 10 mg and Placebo in the Symptomatic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 2005; 138: 312–8.
9. Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. Drugs 1996; 52 (Suppl. 1): 15–9.
10. Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J et al. Effect of Ebastine on Serum Eosinophil Cationic Protein Levels in Patients with Bronchial Asthma. Clin Drug Invest 1999; 17 (6): 435–40.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бодня Ольга Сергеевна** – канд. мед. наук, каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: os.bodnya@yandex.ru

**Ненашева Наталья Михайловна** – д-р мед. наук, каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Андреева Гэрэла Владимировна** – каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Синявкин Дмитрий Ованесович** – зав. клинко-диагностической лаб. №1 ГБУЗ ГКБ №52

**Бодня Ян Викторович** – аспирант, каф. математической статистики ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова»

**Кубанова Э.Т.** – магистрант, фак-т экономики ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова»