

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ЦЕТИРИЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЦЕТИРИЗИНА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ**

***Е. Е. Некрасова, А. В. Разваляева\*, Е. Н. Вергейчик\*\*, Л. Б. Губанова\*\*, Н. В. Малюжинская***

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ, Волгоградский медицинский научный центр РАМН\*, Пятигорская государственная фармацевтическая академия\*\**

В работе приведены результаты сравнительного клинического и биофармацевтического исследования оригинального и генерических препаратов цетиризина, применяемых для лечения хронических крапивниц у взрослых. В результате проведенного исследования было выявлено преимущество оригинального препарата цетиризина, что позволяет именно его рекомендовать для более эффективного лечения тяжелых и среднетяжелых форм хронической крапивницы. Генерические препараты «Парлазин» и «Цетрин» показали большую эффективность, чем «Цетиризин-гексал» и «Зодак». Результаты клинической части исследования коррелируют с результатами проведенного фармацевтического анализа.

*Ключевые слова:* хроническая крапивница, цетиризин, фармацевтический анализ.

## **COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF CETIRIZINE IN THE TREATMENT OF CHRONIC URTICARIA AND BIOPHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS OF CETIRIZINE IN THE DOSAGE FORM OF DIFFERENT MANUFACTURERS**

***E. E. Nekrasova, A. V. Razvalyaeva, E. N. Vergeichik, L. B. Gubanova, N. V. Malyuzhinskaya***

Results of comparative clinical and biopharmaceutical research of original and generic «cetirizine» used for treatment of chronic urticaria in adults are proposed. The study revealed the advantage of the original drug «cetirizine», which allows it to be recommended for more effective treatment of severe and moderate forms of chronic urticaria. Generic drugs «Parlazin» and «Cetрин» showed a higher efficiency than «Cetirizine-Hexal» and «Zodac». Results of clinical studies correlate with the results of pharmaceutical analysis.

*Key words:* chronic urticaria, «cetirizine», pharmaceutical analysis.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями неседативные антигистаминные препараты 2-го поколения (АГП2), при отсутствии противопоказаний, являются обязательными в терапии крапивницы [1, 2]. Среди АГП 2 при лечении хронических форм крапивницы важное место занимает цетиризин, который селективно блокирует периферические гистаминовые H1-рецепторы, а также обладает антихолинергическим и антисеротониновым действием.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России существует более 10 препаратов цетиризина различных производителей, в связи с чем возникает вопрос об их взаимозаменяемости и терапевтической эквивалентности с брендом. Клиническая практика показывает, что все они проявляют антигистаминное действие, однако время наступления терапевтического эффекта, длительность и эффективность у всех препаратов различны, несмотря на одинаковый качественный и количественный состав действующего вещества. Причинами такого явления могут быть различные факторы. Прежде всего, это касается состава вспомогательных веществ, которые могут оказывать влияние на скорость растворения, всасывания фармакологически активного вещества, а следовательно, на биодоступность.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Проведение сравнительного клинического исследования, которое позволило бы выявить препарат цетиризина с оптимальной клинической эффективностью для рекомендации включения его в протоколы ведения пациентов с хронической крапивницей (ХК) на территории Волгоградской области. Проведение фармацевтического анализа путем сравнительного изучения скорости растворения и скорости высвобождения через полупроницаемую мембрану цетиризина из препаратов различных производителей.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Клиническая часть работы выполнена в дизайне открытого сравнительного краткосрочного исследования в параллельных группах с оценкой эффективности препаратов цетиризина различных производителей. Предварительно проводился анализ объема и структуры розничных продаж препаратов из группы цетиризина с целью определения наиболее распространенных торговых марок. Таковыми явились: оригинальный препарат «Зиртек» UCB, Швейцария, «Цетрин» Dr. Reddy's Laboratories, Индия, «Цетиризин-Гексал» Hexal AG, Гер-

мания, «Парлазин» Egis, Венгрия, «Зодак» Zentiva, Чешская республика.

В исследование было включено 117 больных (39 мужчин и 78 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет [(32,41 ± 1,02) года] с верифицированным диагнозом ХК [5]. Критериями включения являлись: возраст от 18 до 50 лет, неэффективность предшествующей специфической терапии в зависимости от ранее выявленного этиологического фактора, пациенты, способные адекватно оценивать свое состояние, наличие согласия пациента участвовать в данном исследовании. Критерии исключения: наличие острой крапивницы и/или отека Квинке, наличие декомпенсированной сочетанной патологии, регулярный прием системных кортикостероидов, в том числе депо-стероидов, или иммуносупрессантов, беременность и лактация, гиперчувствительность к любому из изучаемых препаратов.

Больные были разбиты на 5 групп, в каждой из которых проводилась монотерапия соответствующим препаратом цетиризина в дозе 10 мг/сут. Длительность лечения составила 1 месяц. Оценка динамики симптомов проводилась врачом на плановых амбулаторных приемах на 3, 7, 14, 28-е сутки, а также по дневнику самоконтроля пациента. Степень тяжести ХК оценивалась в соответствии с критериями, отраженными в Российском национальном руководстве «Крапивница и ангиоотек» [5]. Эффективность терапии оценивалась по уменьшению количества высыпаний и уменьшению выраженности зуда, а соответственно и снижению степени тяжести ХК.

Фармацевтический анализ препаратов цетиризина проводился на базе кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии. Исследуемые препараты были той же серии, что и принимали пациенты. Анализ по соответствующим нормативным документам «Зодак» — НД 42-12021-06 [2]; «Цетрин» — НД 42-3200-01 [6]; «Цетиризин-гексал» — НД 42-13260-04 [7]; «Зиртек» НД 42-14183-06 [1]; «Парлазин» НД 42-12927-03 [4] показал, что все препараты соответствовали требованиям по содержанию фармакологически активного компонента — цетиризина. Однако обращает на себя внимание тот факт, что тест растворения для всех препаратов проводится по-разному. Для одних средой растворения является вода («Зиртек», «Зодак», «Цетрин»), для «Цетиризина-гексала» — искусственный желудочный сок, а для «Парлазина» — 0,1М кислота хлористоводородная. Эти данные не противоречат ОФС 42-0003-04 [3] и в то же время косвенно указывают на возможность различия в скорости растворения в одинаковых условиях. Поэтому нами были унифицированы условия для сравнительной оценки препаратов по тесту «растворение». Испытание проводилось в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи (ОФС) [3]. В качестве среды растворения для всех препаратов была использована вода очищен-

ная. Сопоставимость полученных профилей растворения оценивали с помощью коэффициентов различия ( $f_1$ ) и подобия ( $f_2$ ) по методике, приведенной в литературе [8]. При таком испытании были получены различные результаты.

Другим критерием биодоступности является скорость высвобождения через полупроницаемую мембрану. Нами проведено исследование скорости высвобождения для всех препаратов по соответствующей методике. Диализ проводился в воду очищенную в термостате при температуре 37 °С в течение четырех часов, пробы отбирались через каждые 30 мин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного клинического исследования наибольшую эффективность показал оригинальный препарат «Зиртек». При оценке критериев эффективности проводимой терапии у 92 % пациентов на фоне приема зиртека отмечено исчезновение зуда, у 75 % — высыпаний и 64 % — исчезновение зуда и высыпаний. Соответственно уменьшению зуда и количества высыпаний изменялась и степень тяжести ХК. На фоне применения «Зиртека» у пациентов с изначально тяжелой ХК в 86 % случаев отмечалось улучшение до легких форм и у 100 % больных со среднетяжелой крапивницей — до легких форм и полной ремиссии или выздоровления. Препараты «Парлазин» и «Цетрин» показали схожую эффективность, они способствовали уменьшению зуда примерно у 70 % пациентов, высыпаний — у 55 %, высыпаний и зуда — примерно у 46—48 % пациентов. Препараты «Парлазин» и «Цетрин» способствовали снижению степени тяжести ХК у пациентов с изначально тяжелыми формами до средней степени тяжести примерно в 50—60 % случаев и в том же проценте случаев до легких форм крапивницы и полной ремиссии. Препараты «Цетиризин-гексал» и «Зодак» имели меньшую клиническую эффективность при лечении больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами ХК.

Результаты сравнительного клинического исследования коррелируют с результатами проведенного фармацевтического анализа.

При проведении теста растворения отбор проб производился через 5, 10, 15, 20, 25, 30 и 35 мин, с последующим анализом спектрофотометрическим методом ( $\lambda_{\max} = 232$ ). По результатам были построены профили растворения, то есть график зависимости величины растворения от времени (рис. 1).

Профили растворения были проанализированы по фактору различия и фактору подобия в сравнении с оригинальным препаратом «Зиртек». Полученные результаты показывают, что профили растворения можно считать подобными для «Зиртека», «Цетрина» и «Парлазина», так как они не выходят за установленные границы. Профили растворения для «Цетиризина-гексала» и «Зодака» отличаются от профиля растворения «Зиртека».

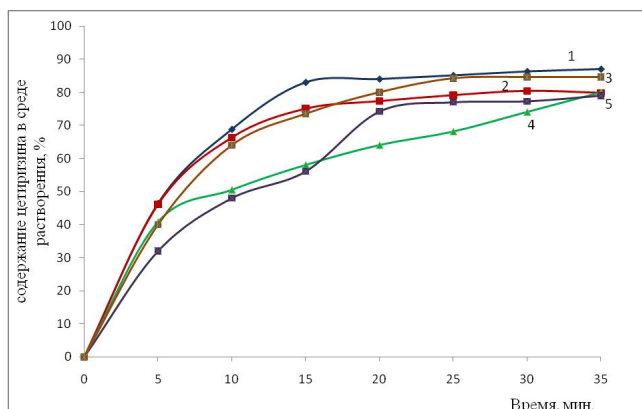


Рис. 1. Зависимость содержания цетиризина в среде растворения от времени (1 — «Зиртек», 2 — «Парлазин», 3 — «Цетрин», 4 — «Цетиризин-гексал», 5 — «Зодак»)

Результаты исследования высвобождения «Цетиризина» из лекарственных средств различных производителей представлены в табл. и графически (рис. 2). Из представленных результатов следует, что полученные различия в скорости высвобождения цетиризина наблюдаются в начальный период диализа. Вероятно, это и определяет быстроту достижения терапевтического эффекта.

### Высвобождение цетиризина из лекарственных средств различных производителей, %

Время, ч	Зиртек	Парлазин	Цетрин	Цетиризин-гексал	Зодак
0,5	50,3	40,2	40,2	42,4	30,1
1,0	69,0	60,3	59,7	58,2	50,4
1,5	76,4	70,0	65,8	66,0	59,4
2,0	85,1	79,2	77,8	75,7	60,2
2,5	88,1	84,0	84,0	80,3	72,0
3,0	89,0	88,2	84,1	83,9	84,0
3,5	89,0	89,3	87,4	85,1	85,0
4,0	89,1	91,1	89,6	88,3	86,1

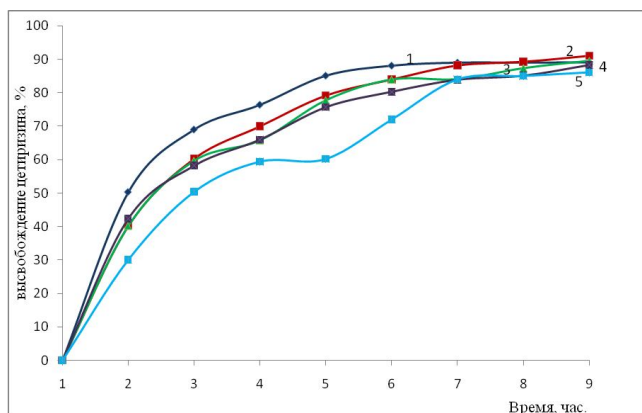


Рис. 2. Зависимость скорости высвобождения цетиризина из различных препаратов (1 — «Зиртек», 2 — «Парлазин», 3 — «Цетрин», 4 — «Цетиризин-гексал», 5 — «Зодак»)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По результатам клинической части исследования самую высокую клиническую эффективность у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами ХК показал оригинальный препарат «Зиртек», что позволяет именно его рекомендовать у данной группы пациентов в качестве базисного противоаллергического препарата для более эффективной терапии.

2. Хорошие показатели эффективности препаратов «Парлазин» и «Цетрин» позволяют рекомендовать их как альтернативу оригинальному препарату пациентам с тяжелыми и среднетяжелыми формами ХК.

3. Результаты клинического исследования коррелируют с результатами проведенного фармацевтического анализа:

- исследование растворения пяти препаратов цетиризина показало, что профили растворения по критериям подобия и различия совпадают для «Зиртека», «Парлазина» и «Цетрина» и не совпадают для «Цетиризина-гексала» и «Зодака».

- исследование высвобождения цетиризина из различных препаратов показало, что в начальный период времени через полупроницаемую мембрану лекарственное вещество быстрее высвобождается из «Зиртека», «Парлазина» и «Цетрина», что, вероятно, и определяет быстроту достижения терапевтического эффекта.

Таким образом, можно судить о том, что клиническая эффективность препаратов цетиризина различных производителей зависит от их биодоступности. Однако необходимо отметить, что данные результаты получены при исследовании препаратов из конкретных серий, взятых в исследование.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зиртек, НД 42-14183-06.
2. Зодак, НД 42-12021-06.
3. ОФС Таблетки, растворение, 42-0003-04.
4. Парлазин, НД 42-12927-03.
5. Российский национальный согласительный документ. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. — М.: Фармарус Принт Медиа, 2007.
6. Цетрин, НД 42-3200-01.
7. Цетиризин-гексал, НД 42-13260-04.
8. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Office of training and communications. Division of communications management the drug information branch, HFD-210, 5600 Fishers Lane Rockville, MD 20857 (1997).
9. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., et al. // Allergy. 2006. — Vol. 61. — P. 321—331.

### Контактная информация:

**Разваляева Анжелика Викторовна** — к. м. н., ассистент курса клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ, заведующая лабораторией клинической фармакологии Волгоградского медицинского научного центра, e-mail: angelvr@yandex.ru