

НОВЫЙ БЛОКАТОР H₁-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЕЗЛОРАТАДИН В ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И АСТМЫ

Результаты эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что сезонный аллергический ринит (САР) и астма представляют собой аллергические заболевания, характеризующиеся гиперреактивностью дыхательных путей. Верхние и нижние дыхательные пути тесно связаны друг с другом анатомически и физиологически, а воспаление слизистой оболочки носа может вызвать усиление бронхиальной гиперреактивности системным путем [5]. Следовательно, симптомы САР и астмы можно рассматривать как местные проявления системного воспалительного процесса, который называют "аллергическим каскадом".

Симптомы АР наблюдаются примерно у 60–80 % больных астмой [14]. С другой стороны, доля больных АР, страдающих астмой (38 %), значительно превышает частоту встречаемости астмы в общей популяции [14]. Неадекватное лечение АР может привести к развитию ряда воспалительных осложнений, включая средний отит и синусит, а также астмы [5].

Связь между АР и астмой была четко подтверждена в Международном исследовании астмы и аллергии у детей (ISAAC), в рамках которого был обследован 463801 ребенок в возрасте 13–14 лет в 56 странах. С помощью множественного регрессионного анализа вопросников, которые заполнялись детьми из разных географических регионов, было показано, что наличие АР в 1,7 раза повышает вероятность последующего установления диагноза астмы. Риск развития приступов удушья и тяжелых приступов удушья у детей с ринитом был повышен примерно в 3 раза [10].

При анализе результатов ISAAC были выявлены две тревожные тенденции: 1) увеличение распространенности астмы и приступов удушья по сравнению с таковыми в предыдущих эпидемиологических исследованиях; 2) значительное расхождение между частотой встречаемости симптомов астмы и диагностики этого состояния.

Дополнительным подтверждением связи АР и астмы являются результаты скандинавских эпидемиологических исследований [15]. По данным сотрудников группы Linna [10], у 13 % финских детей в возрасте 3–17 лет, страдавших САР, в течение последующих 11 лет развились астма или приступы удушья. Среди шведов, которых наблюдали более 10 лет после установления диагноза АР, в 40 % случаев развилась астма или появились другие симптомы со стороны нижних дыхательных путей [15]. Отмечена тесная хронологическая связь между симптомами астмы и АР. Так среди датчан, страдавших АР и/или астмой, у 25 % симптомы двух заболеваний появились в один год, а у 49 % больных с сочетанием АР и астмы симптомы со стороны носа предшествовали развитию астмы. У 3/4 больных, страдавших АР или астмой, в течение 2 лет развилось второе заболевание.

У американских студентов, которых наблюдали в течение 23 лет, частота развития астмы у пациентов, страдавших АР на момент начала исследования, была почти в 3 раза выше (10,5 %), чем у пациентов, у которых симптомы этого заболевания отсутствовали (3,6 %) [5].

О наличии связи САР и астмы свидетельствуют также анатомические и физиологические особенности. Верхние и нижние дыхательные пути имеют общую слизистую оболочку. Дыхание через рот при наличии обструкции носа, а также аспирация или подтекание назального секрета способствуют попаданию аллергенов и воспалительных клеток в нижние дыхательные пути [14].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании назальные провокационные пробы с сезонным аллергеном вызывали значительное повышение реактивности бронхов на метахолин как через 30 мин, так и 4,5 ч [12]. Быстрое развитие бронхиальной гиперреактивности после ингаляции назального аллергена свидетельствует о на-

личии назально-бронхиального рефлекса [14].

При провокации метахолином у 33 % больных САР выявлена гиперреактивность бронхов, выраженность которой соответствовала таковой у больных астмой в период цветения; полученный показатель примерно в 2 раза превышал долю больных с бронхиальной гиперреактивностью вне сезона САР [16]. И, наоборот, с помощью биопсий бронхов было показано, что сегментарная провокация бронхов индуцирует назальные (и бронхиальные) симптомы, а также накопление эозинофилов в слизистой оболочке, как бронхов, так и носа у больных АР, не страдающих астмой.

И, наконец, гистамин участвует в развитии не только АР, но и астмы. Тучные клетки у больных астмой характеризуются более высокой активностью и склонностью к выбросу гистамина, чем клетки, выделенные у пациентов без астмы: после эндобронхиальной провокации аллергеном в бронхоальвеолярной жидкости больных atopической астмой выявили повышенные уровни гистамина [5].

Устранение контакта с аллергенами и лечение САР антигистаминными средствами, местными кортикостероидами или иммунотерапия могут предотвратить или подавить бронхиальную гиперреактивность или явную астму [13]. Результаты исследований в сочетании с иммуногистопатологическими и другими экспериментальными данными позволяют предположить, что некоторые симптомы САР и астмы связаны с общими составляющими механизмами аллергического каскада, в том числе эффекторными клетками и воспалительными медиаторами, которые вызывают ранний и поздний астматический ответ.

Аллергический каскад при САР и астме

Сложность аллергического каскада открывает многочисленные возможности для вмешательства, которое может быть направлено на эффекторные клетки или медиаторы. Аллергены, попадающие в дыхательные пути больных САР и астмой, проникают через эпителий слизистой оболочки и связываются с IgE на поверхности тучных клеток в подслизистой оболочке. Затем происходит быстрая дегрануляция этих эффекторных клеток, а высвобождающиеся гистамин, брадикинин и другие воспалительные медиаторы, включая лейкотриены и простагландины, вызывают локальный ответ острой фазы.

Клинические последствия этого процесса являются двоякими. Во-первых, в острую фазу медиаторы вызывают сокращение гладких мышц бронхов, повышают секреторную активность подслизистых желез, оказывают действие на нервную ткань (высвобождение фактора роста нервов), повышают кровоток в бронхиальных венах и их проницаемость. Указанные эффекты в сочетании с сужением бронхов приводят к хиханию, отеку слизистой оболочки и повышению секреции слизи, которые могут вызвать дальнейшее ухудшение дыхательной функции, препятствуя нормальному газообмену в легких [3].

Во-вторых, поздний ответ, связанный с выбросом цитокинов и хемокинов, таких как эотаксин и RANTES, подслизистыми тучными клетками, стимулирует пролиферацию, дифференциацию и хемотаксис эозинофилов и хелперных Т клеток 2 типа (Th2). Th2 клетки, выделяющие цитокины, включая интерлейкин 5 (ИЛ 5), поддерживают хроническое воспаление [3].

Для дегрануляции эозинофилов и развития гиперреактивности дыхательных путей под действием ингибиторных аллергенов необходимы CD4⁺ клетки, ИЛ 5 и эотаксин. Хемотаксис эозинофилов, вызванный эотаксином, усиливается также под влиянием ИЛ 5.

Характерное воспаление дыхательных путей, наблюдающееся при астме, можно связать главным образом с хронической эозинофилией и Th2 клетками. Ферменты и токсические

продукты, выделяющиеся при дегрануляции эозинофилов, такие как основной белок, белок X и катионный белок, могут оказывать прямое или непрямо повреждающее действие на ткани и усиливать гиперреактивность дыхательных путей. Протеолитические ферменты опосредуют потенциально необратимое ремоделирование нижних дыхательных путей, а основной белок прямо вызывает гиперреактивность дыхательных путей [20].

Ключевая роль эозинофилов, а также тучных клеток, в развитии гиперреактивности бронхов была продемонстрирована в исследовании у больных САР и астмой [17]. У этих пациентов PD₂₀ метакхолина обратно коррелировала с числом эозинофилов ($r=-0,52$, $p<0,005$) и тучных клеток ($r=-0,44$, $P<0,02$) в мокроте. Определенные нейропептиды (например, вазоактивный интестинальный пептид) расширяют бронхи, поэтому ферментативное разрушение этих веществ может способствовать развитию бронхиальной гиперреактивности [8]. И наконец, дополнительные воспалительные эффекты могут давать вещество P и другие нейропептиды, секретируемые чувствительными нейронами [3]; этот процесс называют нейrogenным воспалением.

Эффекты дезлоратадина на аллергический каскад

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что дезлоратадин ослабляет воспалительные функции эффекторных клеток и их медиаторов и поддерживает функцию легких. В доклинических исследованиях у приматов дезлоратадин значительно подавлял бронхоспазм и оказывал благоприятное действие на растяжимость и сопротивление дыхательных путей при провокационных пробах [5].

Кроме того, дезлоратадин подавлял важные эффекты эозинофилов, которые инкубировали с фармакологическими концентрациями (10 мкМ) этого мощного препарата [2]. Во-первых, выявлено значительное снижение хемотаксиса, индуцированного фактором агрегации тромбоцитов (по сравнению с буфером), максимум на 36 % (± 8 %). Во-вторых, дезлоратадин вызывал значительное уменьшение индуцированной ФНО- α адгезии эозинофилов к эндотелиальным клеткам, которая является первым этапом диапедеза этих эффекторных клеток.

В-третьих, отмечен выраженный ингибирующий эффект дезлоратадина на спонтанную и стимулированную генерацию токсических кислородных радикалов [2].

И, наконец, дезлоратадин, который обладает максимальным сродством к H₁-гистаминовым рецепторам среди существующих сегодня антигистаминных средств [32], значительно уменьшал выброс многочисленных воспалительных медиаторов. Дезлоратадин вызывал значительное уменьшение выброса хемокина RANTES, цитокинов (ИЛ 6, ИЛ 8), эйкозаноидов (типа простагландина D2) и гистамина, а также экспрессии ICAM-1 [18].

Эффективность дезлоратадина при САР/астме: клинические исследования

По данным ряда клинических исследований у больных с сочетанием САР и астмы, дезлоратадин уменьшал симптомы обоих заболеваний. Критериями включения в эти многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования были возраст не менее 15 лет, наличие САР и астмы в течение, по крайней мере, 2 лет и легко или умеренно выраженные симптомы астмы, которые нарастали в аллергический сезон осенью/зимой.

В исследование были включены больные, у которых имелись клинические симптомы САР (умеренно выраженная ринорея), симптомы астмы, контролируемые только агонистами β_2 -адренорецепторов (по потребности), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) по крайней мере 70 % от должного и положительная кожная проба на сезонный аллерген в течение предыдущего года. Из исследования исключали больных, получавших кортикостероиды, антигистаминные средства или деконгестанты любым путем, пользовавшихся альбутеролом более 12 раз в сутки, а также пациентов, страдавших серьезными сопутствующими заболеваниями помимо САР и астмы.

Каждое 4-недельное исследование включало в себя 3–4-дневный вводный период, в течение которого пациенты оценивали исходные симптомы по 4 балльной шкале от 0 (нет) до 3 (выраженный). Непосредственная оценка симптомов в конце интервала дозирования перед приемом утренней дозы позволяла определить эффект препарата в конце 24-часового интервала дозирования, когда эффективность некоторых препаратов снижается. Кроме того, симптомы оценивали утром и вечером за предыдущие 12 ч. Исследования проводили осенью и зимой.

Симптомы астмы включали в себя кашель, приступы удушья и затруднение дыхания. На основании индексов отдельных симптомов рассчитывали суммарный индекс. Симптомы САР разделяли на "назальные" (ринорея, зуд, заложенность носа и чихание) и "неназальные" (зуд/жжение в глазах, слезотечение, покраснение глаз и зуд в ушах и/или небе). Главным критерием эффективности была динамика суммарного индекса симптомов астмы и суммарного индекса симптомов САР после 2–4-недельной терапии дезлоратадином (5 мг один раз в сутки) или плацебо по сравнению с исходными показателями. Во всех клинических исследованиях основная и контрольная группы были сопоставимы по демографическим и другим исходным характеристикам.

Симптомы САР

Применение дезлоратадина один раз в сутки привело к значительному уменьшению симптомов САР в исследовании у 311 больных с сочетанием САР и астмы. По сравнению с группой плацебо у больных, получавших дезлоратадин, на 1–2 и 1–4 неделях выявлено значительно более выраженное уменьшение суммарных индексов назальных ($P<0,013$) и неназальных ($P<0,001$) симптомов [5].

В группе дезлоратадина на 1–2 и 1–4 неделях суммарный индекс симптомов САР за предыдущие 12 ч снизился на 31–35 %, а в контрольной группе — на 20–25 % ($P<0,001$ для каждого сравнения между группами). Уже в течение 12 ч после приема первой дозы дезлоратадина на первый день выявлено снижение суммарного индекса симптомов САР на 20,6 % по сравнению с исходным против 7,2 % в контрольной группе ($P<0,001$).

Сходные данные получены при оценке влияния дезлоратадина на заложенность носа у 613 больных с не менее чем 2-летним анамнезом САР или астмы, у которых в течение 3 последних дней сохранялись симптомы обоих заболеваний. В группе дезлоратадина снижение суммарного индекса симптомов САР и индекса назальных симптомов на 1–2 и 1–4 неделях по сравнению с исходными было более выраженным, чем в контрольной группе. Выраженный деконгестивный эффект проявлялся уже на первый день после назначения дезлоратадина.

Симптомы астмы

Результатов двух многоцентровых исследований дезлоратадина у больных САР и астмой легкой или средней тяжести показали, что препарат эффективно уменьшает симптомы астмы. Дезлоратадин (5 мг один раз в сутки) не только подавлял симптомы САР, включая заложенность носа, но и вызывал более выраженное уменьшение суммарного индекса симптомов астмы на 1–2 ($P=0,003$) и 1–4 неделях ($P=0,022$), чем плацебо. Выраженный противоастматический эффект дезлоратадина наблюдался уже в первый день лечения в течение 12 ч после приема первой дозы препарата [5].

По сравнению с плацебо применение дезлоратадина один раз в сутки значительно снижало потребность в ингаляциях агонистов β_2 -адренорецепторов с целью контроля симптомов астмы и при этом поддерживало ОФВ₁. Среднее число ингаляций β_2 -адреномиметиков в группе дезлоратадина на 1–2 неделях снизилось примерно на 14 ($P<0,001$), а на 1–4 неделях примерно на 12 % ($P=0,003$).

Сходные эффекты были зарегистрированы и в 4-недельном исследовании [6] у 208 мужчин и 396 женщин, в течение не менее чем 2 лет страдавших САР в сочетании с легкой или среднетяжелой астмой. В основной группе по сравнению с контролем выявлено достоверное снижение суммарного ин-

декса симптомов астмы за предыдущие 12 ч и числа ингаляций агонистов β_2 -адренорецепторов в сутки на 1–2 и 1–4 неделях по сравнению с исходными показателями без ухудшения ОФВ₁.

В указанных выше клинических исследованиях были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость дезлоратадина. Частота нежелательных явлений была сходной в основной и контрольной группах. Головная боль была единственным нежелательным явлением, наблюдавшимся у 5 % больных, однако частота ее в основной группе не отличалась от таковой в группе плацебо. Клинически значимых изменений показателей ЭКГ (в том числе интервала QTc) или лабораторных параметров не наблюдали.

Деконгестивный эффект, быстро проявляющийся уже на первый день после назначения препарата, и способность уменьшать потребность в ингаляциях агонистов β_2 -адренорецепторов у больных с сочетанием САР и астмы являются необычными свойствами, которые отсутствовали у предыдущих блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов, как первого, так и второго поколения. Уменьшая заложенность носа, терапия дезлоратадином уменьшает также вероятность дыхания через рот и, соответственно, постоянного поступления аллергенов в нижние дыхательные пути.

Терапия цетиризином в дозе 10 мг один раз в сутки у 93 больных с сочетанием САР и астмой показала уменьшение суммарного индекса симптомов САР на 1–4 неделях (всего 6 недель) по сравнению с плацебо ($n=93$). Однако различий индекса заложенности носа между группой цетиризина и плацебо не выявили [19].

В небольшом 26-недельном исследовании [1] у 28 больных АР и астмой терапия цетиризином в дозе 20 мг один раз в сутки эффективно, но не постоянно подавляла различные симптомы АР и астмы (эффект достиг статистической значимости только при отдельных оценках). Например, значимого деконгестивного эффекта цетиризина не было достигнуто вплоть до 7 визита из 13 визитов (1 визит каждые 2 недели).

Ни в одном из этих исследований [19, 1] не выявлено различий частоты ингаляций альбутерола (или спирометрических параметров функции легких) между группами цетиризина и плацебо. Антигистаминные средства помимо дезлоратадина могут воздействовать на функцию легких только в дозах, значительно превышающих терапевтические, или их эффект сопровождается неприемлемыми нежелательными реакциями [9].

Заключение

Результаты клинических, доклинических и эпидемиологических исследований убедительно свидетельствуют о том, что САР и астма имеют общие механизмы развития, а их симптомы могут представлять собой местные проявления системного воспалительного процесса. САР и астма часто сопутствуют друг другу, их симптомы нередко появляются в одно время, а назальные провокационные пробы с аллергенами, вызывающими САР, могут индуцировать гиперреактивность бронхов.

Важную роль в развитии астмы у предрасположенных людей может играть эозинофилия дыхательных путей в сочетании с накоплением Th2 клеток. Эозинофилы, являющиеся ключевыми эффекторными клетками, как при САР, так и астме, вызывают гиперреактивность дыхательных путей, повреждение тканей, а также оказывают действие на нервную ткань, что может способствовать усилению воспалительного ответа за счет секреции из гранул токсических белков, ферментов и других медиаторов. Новый неседативный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов дезлоратадин активно подавляет функции эозинофилов и выброс воспалительных медиаторов. Терапия дезлоратадином в дозе 5 мг 1 раз в сутки приводила к значительному уменьшению симптомов САР (включая заложенность носа), астмы и числа ингаляций агонистов β_2 -адренорецепторов у больных с сочетанием САР и астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aaronson D.W. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma // *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* — 1996. — Vol. 76. — P. 440–446.

2. Agrawal D.K., Berro A., Townley R.G. Desloratadine attenuation of eosinophil chemotaxis, adhesion, and superoxide generation. Presented at XIXth Congress of European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 1–5 July 2000, Lisbon, Portugal.
3. Allergy and hypersensitivity. In: Janeway C.A. Jr., Travers P., Walport M., Capra J.D., editors. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. — New York: Elsevier Science/Garland Publishing. — 1999. — P. 461–488.
4. Anthes J., Richard C., West R.E., et al. Functional characterization of desloratadine and other antihistamines in human histamine H1 receptors. Presented at XIXth Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 15 July, 2000, Lisbon, Portugal.
5. Baena-Cagnani C.E. Desloratadine activity in concurrent and seasonal allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — P. 21–27.
6. Baena-Cagnani C. and the Desloratadine Study Group. Desloratadine improved asthma symptoms and decreased beta₂-agonist use in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma. Submitted to the XXth Congress of European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 9–13 May 2001, Berlin, Germany.
7. Barnes P.J. Inflammatory mediator receptors and asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1987. — Vol. 135 Suppl. 6 Pt 2. — P. S26–S31.
8. Barnes P.J. Neuropeptides and asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1991. — Vol. 143, Suppl. 3 Pt 2. — P. S28–S32.
9. Beckman D.B., Grammer L.C. Pharmacotherapy to prevent the complications of allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* — 1999. — Vol. 20. — P. 215–223.
10. Behbehani N.A., Abal A., Syabbalo N.C., Abd A.A., Shareef E., Al Momen J. Prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Kuwait: an ISAAC study. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* // *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 58–63.
11. Braunstahl G.J., Kleinjan A., Overbeek S.E., Prins J.B., Hoogstedten H.C., Fokkens W.J. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 2051–2057.
12. Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89. — P. 611–618.
13. Corren J., Harris A.G., Aaronson D., et al. // Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100, Suppl. 6 Pt 1. — P. 781–788.
14. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. P. S781–S786.
15. Danielsson J., Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — P. 331–334.
16. Di Lorenzo G., Mansueto P., Melluso M., et al. Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season // *Clin. Exp. Allergy*. — 1997. — Vol. 27. — P. 1052–1059.
17. Foresi A., Leone C., Pelucchi A., et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — P. 58–64.
18. Genovese A., Patella V., De Crescenzo G., De Paulis A., Spadaro G., Marone G. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI + cells // *Clin. Exp. Allergy*. — 1997. — Vol. 27. — P. 559–567.
19. Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S.R., et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95, Suppl. 5 Pt 1. — P. 923–932.
20. Gundel R.H., Letts L.G., Gleich G.J. Human eosinophil major basic protein induces airway constriction and airway hyperresponsiveness in primates // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87. — P. 1470–1473.
21. Flavahan NA, Slifman NR, Gleich GJ, Vanhoutte PM. Human eosinophil major basic protein causes hyperreactivity of respiratory smooth muscle. Role of the epithelium // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 138. — P. 685–688.

Реферативный обзор подготовила ст. научн. сотр., кандидат медицинских наук Т.В. Яхница