

## БЛОКАТОР H<sub>1</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЕЗЛОРАТАДИН В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ

В начале 1990-х годов достигнут существенный прогресс в исследовании механизмов и медикаментозном лечении аллергии. Понимание патофизиологии аллергии сместилось на молекулярный уровень, что позволило открыть новые мишени для лечения и разработать новые способы оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Исследования, проведенные на стыке эпидемиологии и генетики, дали возможность выявлять риск возникновения болезни на основе оценки генетических профилей и неблагоприятных факторов внешней среды. Работы в области фармакоэкономики позволили дать комплексную оценку стоимости лечения и качества жизни больных.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В настоящее время аллергию считают системным воспалительным заболеванием. Идентифицированы многочисленные медиаторы воспаления. К ним относятся цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13), которые способствуют образованию иммуноглобулина E (IgE), гиперчувствительности дыхательных путей, гиперпродукции слизи и появлению эозинофилов. К другим воспалительным медиаторам (хемокинам) относятся: 1) эотаксины; 2) RANTES; 3) белки хемоаттракции моноцитов (MCP-1 и MCP-2); 4) хемокин TARC. Эти хемотаксичные цитокины имеют способность притягивать и активировать лейкоциты. Молекулы адгезии, такие как молекула межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), молекула сосудистой клеточной адгезии 1-типа (VCAM-1) и селектины, являются поверхностными лигандами, через которые опосредуются межклеточная адгезия и диапедез. Хемокины привлекают эозинофилы и базофилы, а молекулы адгезии способствуют накоплению воспалительных клеток. Эти процессы являются центральными в поддержании хронического аллергического воспаления.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

Распространенность аллергического ринита колеблется в пределах 1–40 %, в зависимости от обследованной популяции, условий и методов оценки, принадлежности к той или иной географической зоне. Среди детей в возрасте 6–7 лет этот показатель составляет 0,8–14,9 %, а среди подростков 13–14 лет — 1,4–39,7 %. Частота и распространенность аллергии возрастает в большинстве стран.

Системная природа аллергии подтверждается тем фактом, что у пациентов, которые уже имеют аллергические заболевания, возрастает риск другой аллергической патологии. Одним из примеров сочетания этих заболеваний является высокая распространенность астмы у пациентов с аллергическим ринитом. В результате масштабных эпидемиологических исследований установлено, что аллергический ринит очень часто предшествует развитию астмы — 30–80 % больных астмой болеют аллергическим ринитом, а 20–40 % больных ринитом страдают астмой.

Географические различия в распространенности аллергии и нарастание ее частоты со временем позволяют думать о влиянии внешних факторов. Предполагается, что улучшение условий гигиены, использование вакцинации и антибиотиков для контроля инфекций в раннем возрасте могут оставить иммунную систему без экспози-

ции бактериальных аллергенов, необходимых для стимуляции Th1-лимфоцитов, что обуславливает доминирование в иммунной системе Th2-лимфоцитов. Атопические (IgE-опосредованные) аллергические заболевания характеризуются иммунопатологическим доминированием Th2-лимфоцитов. На основе допущения, что старший брат или сестра являются источником микробной экспозиции для маленьких детей, "гигиеническая" теория подтверждается теми фактами, что маленькие дети при наличии у них старших братьев или сестер реже страдают атопическими аллергическими заболеваниями или астмой. Доминирование Th2-лимфоцитов также может поддерживаться неонатальной сенсibilизацией аллергенами через диету или при рождении во время сезона цветения растений.

В дополнение к факторам внешней среды, в развитии атопических аллергических заболеваний имеют значение генетические факторы, которые могут быть неоднородными в различных этнических группах. Более того, у лиц, которые имеют генетическую предрасположенность к аллергии и чувствительность к факторам внешней среды, для манифестации заболевания могут быть необходимы триггерные кофакторы. К последним относятся респираторные вирусные инфекции, экспозиция к аллергенам, курение и загрязнение воздушной среды.

### ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Экономические потери вследствие аллергии огромны. Аллергические заболевания причиняют не только существенные убытки системе здравоохранения (прямые убытки), но и обуславливают затраты государства вследствие снижения эффективности труда и увеличения количества невыходов на работу (непрямые убытки). Более того, аллергические заболевания значительно ухудшают психосоциальное самочувствие людей.

Ежегодная стоимость лечения аллергического ринита для государства оценивается миллиардами долларов/евро. Негативное экономическое влияние астмы также огромно. Ежегодно прямые и непрямые убытки от астмы достигают 1 млрд долларов в Швейцарии (1997), 3 млрд долларов в Германии (1996) и превышают 10 млрд долларов в США (1994). По данным европейских исследований последних лет, общие прямые и непрямые убытки в расчете на одного пациента с астмой составляют приблизительно 2000–3000 долларов/евро ежегодно.

### ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ

В идеале противоаллергический препарат должен быть нацелен против системного аллергического каскада, демонстрируя широкую клиническую эффективность при различных проявлениях аллергии, иметь более высокую эффективность в сравнении с существующими препаратами без снижения уровня безопасности, а также оказывать положительное влияние на клинические параметры качества жизни больных.

### ПРИЦЕЛ НА СИСТЕМНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КАСКАД

В последнее время разработан целый ряд препаратов, оказывающих влияние на специфические воспалительные медиаторы аллергического каскада, особенно IgE, цитокины, интегрины, хемокины и нейрокины. Вместе с тем, основными средствами, доступными для лечения аллергии, остаются антагонисты H<sub>1</sub>-рецепторов, альфа- и

бета-симпатомиметики, глюкокортикостероиды (местного действия, системные, эндоназальные, ингаляционные) и стабилизаторы тучных клеток (мастоцитов).

Маловероятно, чтобы агонисты бета-адренорецепторов были нацеленными на аллергический каскад или уменьшали хроническое аллергическое воспаление *in vivo*, несмотря на их ингибиторный эффект *in vitro*. Скорее всего, эти препараты и агонисты альфа-адренорецепторов действуют на конечные проявления аллергического воспаления — на бронхиальную гиперреактивность и заложенность носа. Как стабилизаторы мастоцитов, так и глюкокортикостероиды воздействуют путем угнетения аллергического каскада. Однако глюкокортикостероиды не являются селективными, они оказывают выраженное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие на весь организм, которое реализуется через влияние на циркуляторную кинетику и функцию лейкоцитов, а также на воспалительные медиаторы. Это может привести к хорошо известным осложнениям глюкокортикостероидной терапии.

Основным механизмом действия антагонистов  $H_1$ -рецепторов при аллергических заболеваниях является блокирование влияния гистамина на  $H_1$ -рецепторы. Однако эксперименты *in vitro* наводят на мысль, что некоторые антагонисты  $H_1$ -рецепторов могут иметь дополнительные свойства. Например, дезлоратадин (Эриус компании "Шеринг-Плау") угнетает освобождение или образование медиаторов воспаления мастоцитами, базофилами и другими клетками. Мало того, исследования *in vitro* свидетельствуют, что дезлоратадин снижает хемотаксис и активацию эозинофилов и нейтрофилов, существенно угнетает экспрессию CD11 на полиморфноядерных лейкоцитах, что указывает на уменьшение трансиграторных способностей. У больных сезонным аллергическим ринитом (САР), которым назначали дезлоратадин по 20 мг в день на протяжении недели выявлено в мононуклеарах периферической крови повышение экспрессии интерферона-гамма (цитокин I типа) и снижение экспрессии ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 (цитокины II типа), по сравнению с плацебо. Кроме того, у пациентов в группе с дезлоратадином выявлено повышение активности природных клеток-киллеров и снижение уровня циркулирующих базофилов, эозинофилов и сывороточной VCAM-1.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ АЛЛЕРГИИ

Дезлоратадин в дозе 5 мг 1 раз в день является эффективным в лечении как сезонного, так и круглогодичного аллергического ринита. У лиц с САР и с симптомами астмы дезлоратадин облегчает симптомы астмы и уменьшает объем неотложной терапии при обострении астмы. Дезлоратадин также уменьшает выраженность симптомов хронической идиопатической крапивницы (рис. 1).

У пациентов с САР было выполнено два многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования с использованием метода параллельных групп. Одно — во время весеннего сезона аллергии (172 и 174 пациента, соответственно, в группах с дезлоратадином и плацебо), второе — во время осеннего сезона аллергии (164 пациента в каждой группе).

Пациенты в возрасте 12 лет и старше с анамнезом САР не менее 2 лет были рандомизированы на прием дезлоратадина 5 мг или плацебо один раз в день на протяжении 14 дней. Назальные симптомы (зуд, заложен-

ность носа, ринорея и чихание) и внезальные симптомы (зуд или жжение глаз, зуд неба и ушей, покраснение глаз и слезотечение) оценивали за предшествующие 12 часов вечером и утром. Дезлоратадин уменьшил общую сумму симптомов (ОСС) на 28 % (весна) и на 30 % (осень), что было существенно больше по сравнению с плацебо (соответственно, 13 и 22 %) (рис.2).

Подобные результаты получены при лечении круглогодичного аллергического ринита дезлоратадином по 5 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 недель. Установлено существенное уменьшение общей суммы симптомов в группе больных с дезлоратадином по сравнению с группой с плацебо (рис.3).

У больных с САР и астмой легкого и среднетяжелого течения дезлоратадин уменьшает выраженность симптомов обеих патологий. Два многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследования было выполнено у 613 пациентов с двухлетним и более анамнезом САР и сопутствующей астмой легкой и средней степени тяжести. Пациентов рандомизировали на прием дезлоратадина 5 мг или плацебо один раз в день на протяжении 4 недель. У больных, которые принимали дезлоратадин, достигнуто значительно более выраженное уменьшение ОСС аст-

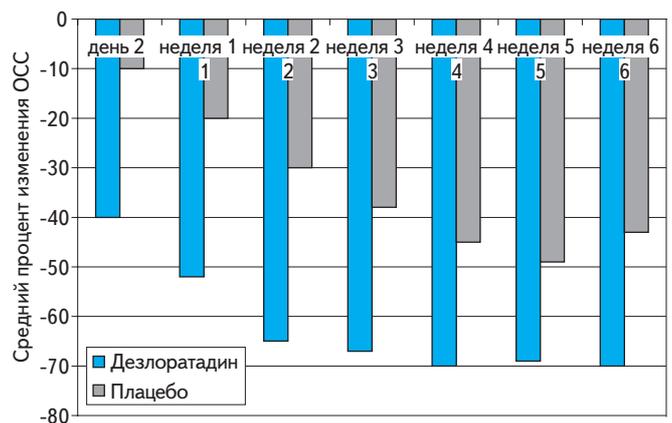


Рис. 1. Лечение дезлоратадином при хронической идиопатической крапивнице (ХИК) в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании, которое включает 190 пациентов в возрасте 12 лет и старше минимум с 6-недельным анамнезом ХИК и высыпаниями средней тяжести. Средний процент снижения общей суммы симптомов (ОСС) по сравнению с исходным уровнем. \* $p < 0,001$ ; \*\* $p = 0,002$ .

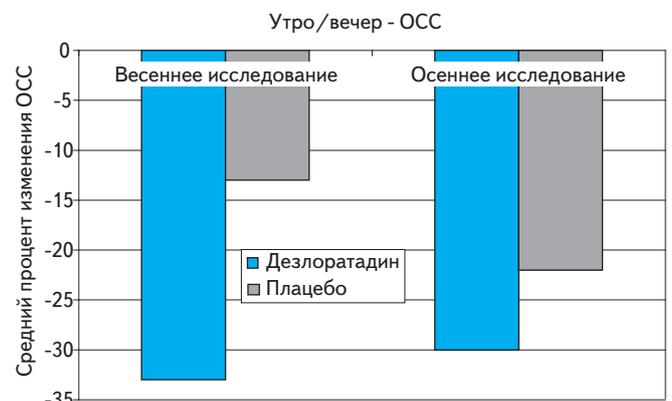


Рис. 2. Лечение дезлоратадином сезонного аллергического ринита. Средний процент снижения ОСС (утро/вечер) по сравнению с исходной ОСС. \* $p < 0,001$ ; \*\* $p = 0,002$ .

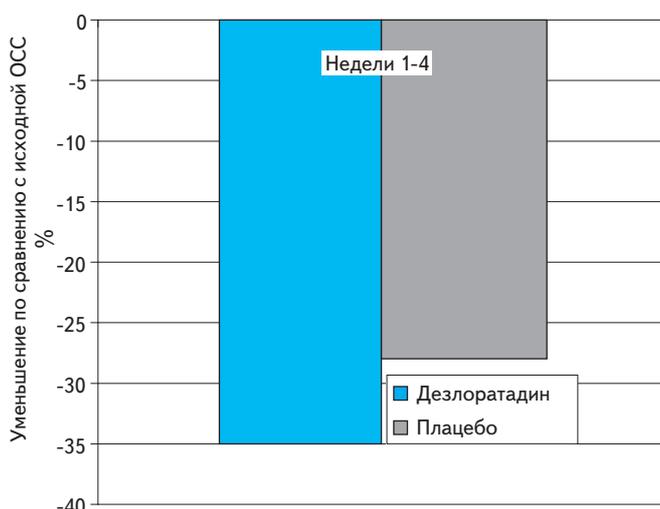


Рис. 3. Эффективность дезлоратадина при лечении круглогодичного аллергического ринита: средний процент снижения ОСС (утро /вечер) по сравнению с исходной ОСС. \* $p=0,005$ ;

мы, по сравнению с плацебо, на протяжении первых 2 недель ( $p=0,003$ ) и всех 4 недель исследования ( $p=0,002$ ). Прием дезлоратадина один раз в день также уменьшал использование альбутерола для контроля симптомов астмы ( $p<0,003$  по сравнению с плацебо), поддерживая уровень объема форсированного выдоха за первую секунду.

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В отличие от многих антагонистов  $H_1$ -рецепторов 2-го поколения, дезлоратадин дополнительно уменьшает заложенность носа, независимо от того, оценивают ее субъективно или объективно с помощью риноманометрии. Это подтверждено результатами многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований у больных с САР или с САР и астмой в период цветения растений.

Три исследования одноразового приема 5 мг дезлоратадина свидетельствовали о его эффективности в отношении субъективного уменьшения заложенности носа: назначение дезлоратадина после провокации аллергеном привело к существенному облегчению носового дыхания по сравнению с плацебо. Еще одно плацебо-контролируемое исследование у больных с САР оценивало способность дезлоратадина 95 мг один раз в день на протяжении 7 дней) предупреждать заложенность носа во время проведения провокационного теста с аллергеном. Заложенность носа фиксировали объективно как поток воздуха через нос, измеренный методом риноманометрии перед экспозицией и через каждые 30 минут во время экспозиции аллергена. Назначение дезлоратадина ассоциировалось с существенно меньшим снижением носового воздушного потока на протяжении первых 30 минут экспозиции к аллергену, и этот эффект препарата сохранялся в течении 6 часов экспозиции.

Для выяснения влияния цетиризина, фексофенадина, лоратадина и дезлоратадина на степень заложенности носа использовали оценку двойных слепых, плацебо-конт-

ролируемых исследований. Дезлоратадин был единственным препаратом, который последовательно улучшал носовое дыхание в значительно большей мере, чем плацебо, во всех анализированных исследованиях.

#### БЕЗОПАСНОСТЬ

Дезлоратадин характеризуется хорошей переносимостью. В контролируемых исследованиях частота антихолинергических и седативных побочных эффектов была подобной плацебо. Кроме того, не выявлено клинически значимых изменений в электрокардиографических параметрах, лабораторных показателях или проявлениях жизнедеятельности.

#### УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Дезлоратадин улучшает качество жизни больных путем уменьшения влияния аллергических симптомов на сон и ежедневную активность. Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 190 пациентов с хронической идиопатической крапивницей позволяло установить, что дезлоратадин (5 мг 1 раз в день) улучшает сон и дневную активность, нарушенные болезнью. Аналогичные результаты получены у больных САР: умеренное или выраженное нарушение ежедневной активности наблюдалось у 40 % пациентов до лечения и у 3 % — на протяжении лечения дезлоратадином. Умеренные и выраженные нарушения сна отмечались, соответственно, у 34,3 % и 2,6 % больных.

#### ВЫВОДЫ

Результаты генетических, эпидемиологических и фармакоэкономических исследований позволили определить новые направления исследований и новые возможности для лечения аллергических заболеваний. Изменились конечные точки эффективности противоаллергического лечения. Новые противоаллергические препараты должны внедряться в системный аллергический воспалительный каскад, имея широкую клиническую эффективность при различных аллергических заболеваниях, преимущества в сравнении с существующими препаратами, оказывая положительное влияние на нарушенное болезнью качество жизни.

Реферативный обзор подготовлен ст. науч. сотр., к.м.н. Т. В. Яхницей по материалам публикаций: Anthes J., Richard C., West R. E. Functional of desloratadine and other antihistamines in human histamine  $H_1$  receptors. Presented at XIX Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 15 July, 2000, Lisbon, Portugal. ♦ Baena — Cagnani C. E. Desloratadine activity in concurrent and seasonal allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — P. 21–27. ♦ Kreutner W., Hey J. A., Anthes J. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine  $H_1$  — receptor — antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects // *Arzneimittelforschung / drug Res.* — 2000. — Vol. 50. — P. 345–352. ♦ Togiás A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105 (Pt2). — P. S 599–S 604. ♦ Van Cauwenberge P. Advances in allergy management // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — Suppl. 75. — P. 29–36