C.I. Bocsan; A.I. Bujor; N. Miron; S.C. Vesa; D. Deleanu; A.D. Buzoianu, Румыния

Противовоспалительный эффект антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированного клинического исследования

Аллергический ринит (АР) представляет собой IgE-опосредованный процесс, вызывающий воспаление слизистой оболочки полости носа (J. Bousquet et al., 2008; V. Bauchau, S.R. Durham, 2004). Клинически АР характеризуется такими признаками, как чихание, ринорея, заложенность носа и назальный зуд, иногда могут появляться глазные симптомы (особенно при поллинозе).

До 30% пациентов с тяжелым персистирующим АР подвержены риску развития бронхиальной астмы – БА (B. Leynaert et al., 2004). Патогенетически АР является следствием нарушения баланса Т-лимфоцитов Th1/Th2 с преобладанием Th2-ответа, развивающегося после воздействия аллергена (J. Bousquet et al., 2008; B. Leynaert et al., 2004). Аллергическое воспаление при АР представляет собой каскад процессов, возникающих при участии большого числа иммунных клеток и медиаторов. Основной клеткой ранней стадии воспаления является макрофаг. Последовательно вырабатываемые макрофагами цитокины наряду с эозинофилами ответственны за развитие хронического аллергического воспаления (B. Leynaert et al., 2004).

Фактор некроза опухоли (TNF) является основным цитокином, синтезируемым и депонируемым макрофагами (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006). Макрофаги также продуцируют интерлейкины, такие как IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 и IL-13 (C. Prussin, D.D. Metcalfe, 2003; K. Amin, 2012). Все эти цитокины наряду с гистамином провоцируют нарушение проницаемости сосудов и процессов адгезии, пролиферации и дифференцировки активированных В-лимфоцитов, стимуляцию роста и дифференцировки эозинофилов (P. Bradding et al., 1994; P. Bradding, 2003). Эозинофилы являются еще одним мощным источником цитокинов, особенно в поздней фазе аллергического воспаления. Они могут синтезировать и высвобождать такие цитокины, как IL-1, TNF, IL-3, IL-4, IL-5 и IL-8 (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006; N.A. Lee, E.W. Gelfand, J.J. Lee, 2001). При АР (как сезонном, так и персистирующем) в назальной слизи после провокации аллергеном обнаруживаются повышенные уровни IL-1, TNF, IL-6 и IL-8 (M. Wagenmann et al., 2005; M. Benson et al., 2004; C. Bachert et al., 1995).

Сегодня основной целью лечения АР является устранение симптомов, улучшение качества жизни пациентов и предотвращение развития БА (J. Bousquet et al., 2008). Терапевтические стратегии также направлены на снижение количества провоспалительных медиаторов, высвобождаемых из активированных клеток, в том числе макрофагов. Доказано, что наличие аллергического воспаления в слизистой оболочке полости носа может увеличить риск возникновения БА, особенно у больных с персистирующим АР (J. Bousquet et al., 2008). H_1-антигистаминные препараты повсеместно рекомендованы при всех типах АР независимо от тяжести симптомов или сезонности. Они потенциально способны контролировать все проявления АР. Препараты последней генерации, такие как левоцетиризин и дезлоратадин, обладают также противовоспалительными свойствами, снижают выраженность аллергического воспаления (C. Bachert, 2009; G. Ciprandi et al, 2004).

Цель исследования состояла в изучении цитокинового профиля пациентов с персистирующим АР с определением содержания таких медиаторов, как IL-1, IL-6, IL-8 и TNF, на момент инициации испытания, а также спустя 4 недели от начала лечения левоцетиризином или дезлоратадином при естественном воздействии аллергенов. Мы также изучили возможную прогностическую роль этих цитокинов в возникновении БА у этих же пациентов спустя 1,5 года.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 85 пациентов с персистирующим АР, диагностированным в соответствии с международными критериями (World Health Organization, GA²LEN, 2008). Средний возраст пациентов составил 29,91±9,92 года, а соотношение мужчин и женщин – 1:1,07. В качестве контрольной группы было обследовано 30 здоровых участников, средний возраст которых составил 28,92±8,91 года, соотношение мужчин и женщин – 1:1. Пациенты наблюдались в отделении аллергологии Регионального института гастроэнтерологии и гепатологии Prof. Dr. Octavian Fodor (г. Клуж-Напока, Румыния) с февраля 2009 г. по ноябрь 2011 г. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Университета медицины и фармации им. Iuliu Hasieganu, каждый участник подписал информированное соглашение до начала исследования.

В испытание не включались пациенты с диагностированной БА, назальными полипами, острыми и хроническими инфекциями верхних дыхательных путей, а также больные, получавшие интраназально или системно кортикостероиды или H_1-антигистаминные препараты в течение последних 30 дней. После оценки исходного клинического и биологического профиля представители группы исследования были рандомизированы на 2 подгруппы. Пациенты первой подгруппы в качестве лечения получали 5 мг/сут левоцетиризина, второй – 5 мг/сут дезлоратадина на протяжении 4 нед, после чего были обследованы повторно аналогичным образом.

Клиническая оценка. Учитывались следующие демографические данные: возраст, пол и область проживания (село/город). В медицинских картах пациентов фиксировались данные относительно наличия и выраженности симптомов АР (ринорея, заложенность носа, чихание, зуд носа и глаз), а также длительности заболевания. Каждый признак оценивался по шкале от 0 до 3 (0 – отсутствует, 1 – мягкий, 2 – умеренный, 3 – тяжелый) с последующим расчетом общей суммы баллов (total symptoms score – TSS). TSS<6 считается признаком мягкого ринита, в то время как TSS>6 – умеренного или тяжелого АР (World Health Organization, GA²LEN, 2008). Пациенты также осматривались через 1,5 года с целью определения наличия симптомов БА (кашель, хрипы и одышка). Всем участникам дважды проводилась спирометрия для оценки легочной функции: в исходном состоянии и после наблюдения в течение 1,5 года.

Кожные тесты (Skin prick tests – SPT). Диагноз АР устанавливался с помощью SPT. В панель включались аллергены домашних пылевых клещей, пыльца смешанных трав и сорняков, шерсть домашних животных. SPT была выполнена в соответствии с международными рекомендациями (L. Heinzerling et al., 2013), а также с учетом особенностей аллергенов в Румынии.

Общий плазматический IgE. Общий IgE плазмы определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноферментного анализа (ECLIA). Значения представлены в МЕ/мл, с нормальным значением <100 МЕ/мл (World Health Organization, GA²LEN, 2008).

Уровни цитокинов. В плазме крови были определены уровни таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8 и TNF. Кровь отбирали (5 мл без антикоагулянта) перед началом лечения и через 4 нед терапии. Образцы центрифугировали в течение 1 ч. Полученную сыворотку хранили при -80 °C. Содержание цитокинов измеряли с использованием метода ELISA. Образцы и стандартные разведения анализировались в соответствии с инструкциями изготовителя.

Статистический анализ. Для подсчета результатов была использована программа SPSS, версия 21 с использованием стандартных математических критериев для медицинских статистических исследований.

Таблица 1. **Симптомы АР до и после лечения**

Параметр		Дезлоратадин (n=41)	Левоцетиризин (n=44)	p
TSS	Старт	9 (5-11)	8 (6-11,75)	0,4
	Спустя 4 нед	1 (0-4)	0,5 (0-3,75)	
Ринорея	Старт	3 (2-3)	2 (1-3)	0,6
	Спустя 4 нед	0 (0-1)	0 (0-1)	
Назальный зуд	Старт	2 (1-2)	2 (1-2,75)	0,9
	Спустя 4 нед	0 (0-1)	0 (0-1)	
Заложенность носа	Старт	2 (1-3)	2 (1-3)	0,05
	Спустя 4 нед	1 (0-2)	0,5 (0-2)	
Чихание	Старт	2 (1-2)	2 (1-3)	0,2
	Спустя 4 нед	0 (0-0)	0 (0-0)	
Глазной зуд	Старт	1 (0-2)	2 (0,25-2,75)	0,8
	Спустя 4 нед	0 (0-0)	0 (0-0)	

Таблица 2. **Цитокиновый профиль исследуемых**

Цитокины (пг/мл)	Здоровые участники (n=30)		Пациенты с АР (n=85)	
	Границы значений	Среднее значение	Границы значений	Среднее значение
IL-1β	нет-0,2	0,13 (0-0,25)	нет-1,72	0,122 (0-0,29)
IL-6	0,44-9,96	1,57 (0,95-1,94)	0,37-8,62	1,28 (0,87-1,87)
IL-8	нет-31,2	3,12 (2,35-7,94)	нет-38,67	5,85 (3,22-10)
TNF	0,550-2,816	1,06 (0,73-2)	0,58-7,37	2,32 (1,55-2,92)

Продолжение на стр. 36.

C.I. Bocsan; A.I. Bujor; N. Miron; S.C. Vesa; D. Deleanu; A.D. Buzoianu, Румыния

Противовоспалительный эффект антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированного клинического исследования

Продолжение. Начало на стр. 35.

Результаты

Клиническая оценка. Умеренный или тяжелый персистирующий АР присутствовал у 61 больного (71,8%). 4-недельная терапия антигистаминными препаратами позволила уменьшить выраженность симптомов АР, что подтверждалось значительным снижением TSS ($p<0,001$), причем без существенных различий между группами пациентов, получавших дезлоратадин и левоцетиризин ($p=0,4$). Все симптомы, в том числе глазные, были практически полностью устранены на фоне лечения обоими препаратами, однако носовое дыхание в значительной степени улучшилось в группе левоцетиризина ($p=0,05$) по сравнению с группой дезлоратадина. Результаты оценки TSS приведены в таблице 1.

Общий IgE. Начальный уровень общего плазматического IgE был увеличен без существенных различий между 2 группами ($p=0,3$). Уровень общего IgE был несколько выше у пациентов с поллинозом ($p=0,8$). Через 4 нед оценка показала значительное снижение уровня IgE в плазме ($p<0,001$), особенно у больных с поллинозом ($p=0,006$). Уменьшение общего IgE не зависело от применяемого препарата, возраста пациента, пола и региона проживания, длительности и тяжести АР ($p>0,05$).

Цитокины. Уровни плазматических цитокинов у пациентов с АР были значительно выше по сравнению с соответствующими параметрами у здоровых людей, особенно IL-8 ($p<0,001$) и TNF ($p<0,001$). Исходный цитокиновый профиль пациентов с АР и здоровых лиц отражен в таблице 2.

Была отмечена умеренная положительная корреляция между исходными значениями IL-1 и IL-6 ($p=0,339$, $p=0,001$), IL-1β и TNF ($p=0,360$, $p=0,001$), IL-6 и IL-8 ($p=0,365$, $p=0,001$), IL-6 и TNF ($p=0,395$, $p<0,001$), IL-8 и TNF ($p=0,369$, $p=0,001$), а также слабая – между IL-1β и IL-8 ($p=0,230$, $p=0,03$).

После 4-недельного лечения антигистаминными препаратами плазменные уровни IL-1 ($p<0,01$), IL-6 ($p<0,01$), IL-8 ($p<0,01$) и TNF ($p<0,01$) значительно снизились по сравнению с исходными значениями. Уменьшение концентраций IL-8 и IL-1β было более выражено в группе левоцетиризина по сравнению с группой дезлоратадина. Динамика цитокинового профиля представлена в таблице 3.

БА. 28 (32,9%) пациентов имели симптомы БА при оценке спустя 1,5 года. Важно отметить, что базовые уровни цитокинов не были прогностическим фактором для возникновения БА ($p>0,05$).

Обсуждение

Это исследование описывает динамику изменения цитокинового профиля у больных с впервые выявленным АР на фоне противоаллергической терапии. Мы оценивали эффективность двух современных антигистаминных препаратов второго поколения (левоцетиризина и дезлоратадина), показав, что они достоверно улучшают симптомы АР и вызывают снижение содержания провоспалительных маркеров в плазме крови. В предыдущих работах была широко оценена роль Th2-специфических цитокинов в патогенезе аллергических заболеваний, в частности IL-4 (P. Bradding et al., 1994; C. Bachert et al., 1999; G. Ciprandi et al., 2004; 2005), который играет ключевую роль в стимуляции синтеза IgE (C. Bachert et al., 1999) наряду с IL-6 и IL-1β (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006; K. Amin, 2012; C. Bachert et al., 1999).

С другой стороны, TNF реализует плейотропные функции при аллергическом воспалении и является важным посредником в обеих фазах аллергического воспаления (P. Gosset et al. 1997). IL-8, синтезируемый макрофагами, является основным фактором хемоаттракции нейтрофилов (G. Ciprandi et al., 2004; P. Gosset et al. 1997). С учетом всех этих наблюдений оценка цитокиновой модуляции в ходе лечения является процессом, который может помочь в управлении аллергическим воспалением.

Базовые уровни общего плазматического IgE были выше у пациентов с АР независимо от его тяжести или типа сенсибилизации. Это наблюдение доказывает причастность IgE и эозинофилов к аллергическому воспалению (M. Groger et al., 2012). В нашем исследовании общий IgE был выше у больных с пыльцевой аллергией, так как они были включены в исследование во время сезона опыления. Известно, что уровень IgE зависит от концентрации аллергена в окружающей среде (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006). Стоит отметить, что концентрация IgE быстро снижается под воздействием антигистаминных препаратов, как использованных нами левоцетиризина и дезлоратадина, так и менее популярных молекул, например рупатадина (R. Maiti et al., 2010).

В исследовании мы наблюдали высокие уровни IL-8 и TNF в плазме пациентов с АР по сравнению со здоровыми лицами. Существуют исследования, показывающие, что содержание IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF увеличивается в назальной слизи больных с АР после провокационных тестов (M. Wagenmann et al., 2005; K. Ohkubo et al., 1998; M. Benson et al., 2004) или в естественных условиях воздействия аллергенов (C. Bachert et al., 1999; P. Gosset et al., 1997; M. Groger et al., 2012). Насколько нам известно, наше исследование является первым, в ходе которого вышеуказанные цитокины измерялись в сыворотке крови. Мы обнаружили высокие уровни провоспалительных IL-8 и TNF у пациентов с АР, что может объяснить склонность АР к хронизации и присоединение со временем БА (B. Leynaert et al., 2004).

В своем исследовании Ohkubo и соавт. (1998) наблюдали, что основными источниками IL-6 и IL-8 являются мигрирующие и эпителиальные клетки, при этом синтез указанных цитокинов стимулируется под воздействием аллергена. В нашем исследовании высокий уровень IL-8 может свидетельствовать о превалирующей роли мигрирующих клеток в синтезе этого цитокина, обнаруживаемого не только в назальной слизи, но и в плазме крови.

4-недельное лечение левоцетиризином и дезлоратадином позволило значительно снизить выраженность симптомов АР, включая заложенность носа. Это уже отмечалось в более ранних исследованиях (C. Bachert, 2009; G. Ciprandi et al., 2005). Левоцетиризин уменьшает заложенность носа в большей степени, чем дезлоратадин, что отмечено не только в нашем исследовании, но и в других работах (G. Ciprandi et al., 2004; 2005; C. Deruaz et al., 2004). Второе поколение H_1-антигистаминных препаратов известно своими противовоспалительными свойствами, что было продемонстрировано в ряде исследований in vitro (R. Leurs et al., 2002; M. Gillardet al., 2003). Однако данные in vitro, как известно, не всегда удается экстраполировать на человеческий организм. Наше исследование подтвердило, что противовоспалительные эффекты современных антигистаминных средств – далеко не миф. Левоцетиризин и дезлоратадин значительно снижают плазменные уровни IL-1, IL-6, IL-8 и TNF после 4-недельного лечения. Противовоспалительный эффект значительно выше у левоцетиризина в связи с более выраженным снижением содержания IL-1 и IL-8. Это можно объяснить различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами левоцетиризина и дезлоратадина. Левоцетиризин имеет более низкий объем распределения и более высокое сродство к H_1-рецепторам (R. Leurs et al., 2002; M. Gillard et al., 2003). Данные, полученные в нашем исследовании, аналогичны результатам, продемонстрированным Ciprandi и соавт. (2004), показавшим по истечении 2-недельного лечения, что левоцетиризин обладает более выраженным противовоспалительным действием, чем дезлоратадин, у пациентов с сезонным АР. Deruaz и соавт. (2004) показали, что уровни IL-4, IL-5, IL-8 в назальной слизи не изменяются после однократного введения дезлоратадина или левоцетиризина, но они рассматривали возможный противовоспалительный эффект при длительном применении. В нашем исследовании антигистаминные препараты вводились непрерывно в течение 4 недель, а полученные результаты подтвердили гипотезу Deruaz и соавт.

Примерно у 30% больных с тяжелым течением АР со временем развивается БА, что подтверждает теорию о том, что эти 2 состояния – проявление одной болезни (J. Bousquet et al., 2008). Наши данные говорят в пользу этой теории, поскольку 32,9% пациентов с АР через 1,5 года имели симптомы БА. Тем не менее нами не выявлено корреляции между исходными уровнями цитокинов и риском развития БА. Более того, не существует корреляции между типом антигистаминных препаратов, применяемых для лечения АР, и вероятностью возникновения симптомов БА.

Безусловно, наше исследование не является эталонным, так как не учитывались вид аллергена, сезонность АР, а сроки и масштабность испытаний были ограничены. Однако результаты показывают, что АР не является локальной проблемой, а противовоспалительная активность противоаллергических препаратов играет потенциально важную роль в торможении процессов аллергического воспаления.

Выводы

Пациенты с персистирующим АР имеют высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF и IL-8 в плазме крови. Левоцетиризин и дезлоратадин способны эффективно контролировать симптомы АР, включая заложенность носа. Продолжительная терапия левоцетиризином и дезлоратадином позволяет достоверно снижать уровни некоторых маркеров аллергического воспаления в плазме крови. Левоцетиризин обладает более мощным противовоспалительным эффектом, что проявляется в более выраженном снижении уровней сывороточных провоспалительных цитокинов. Базовые уровни провоспалительных цитокинов, по всей вероятности, не являются прогностическими маркерами в отношении развития БА у пациентов с АР, что подтверждено в результате наблюдения в течение 1,5 лет.

Таблица 3. **Динамика цитокинового профиля (до и после лечения)**

Показатель, пг/мл		Дезлоратадин (n=41)	Левоцетиризин (n=44)	p
Общий IgE	Старт	115 (44,5-280)	151,6 (50,8-287,5)	0,9
	Спустя 4 нед	75 (31,1-154,5)	79,5 (34,5-166)	
IL-1β	Старт	0,03 (0-0,29)	0,12 (0,02-0,26)	0,04
	Спустя 4 нед	0,005 (0,00-0,13)	0,03 (0-0,10)	
IL-6	Старт	1,4 (0,8-2,6)	1,2 (0,8-1,7)	0,8
	Спустя 4 нед	1,2 (0,5-1,8)	0,9 (0,6-1,1)	
IL-8	Старт	5,3 (3,1-9,4)	6,3 (3,3-11,1)	0,02
	Спустя 4 нед	4,6 (2,5-6,4)	3,8 (1,6-6,3)	
TNF	Старт	2,1 (1,4-2,7)	2,4 (1,76-3,2)	0,8
	Спустя 4 нед	1,4 (1,1-1,7)	1,5 (1,08-2,4)	

Статья печатается в сокращении.

Bocsan C.I.; Bujor A.I.; Miron N. et al. Balkan Med J. 2015 Oct; 32 (4): 352-358.

Перевела с англ.
Александра Меркулова

Алерзин

левоцетиризин

попереджає розвиток та полегшує перебіг алергічних реакцій

- приймати 1 раз на добу
- можна застосовувати протягом року
- для дорослих та дітей від 6 місяців

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс:	1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу
Діти 1–6 років:	1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу
Дорослі та діти старші 6 років:	5 мг або 20 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин.

Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS