

T. HORIGUCHI, S. TASHIKAWA, J. KASAHARA, M. SHIGA, R. KONDO, J. MIYAZAKI, M. SUGIYAMA, Y. SASAKI, M. HIROSE,
Отделение заболеваний органов дыхания, Вторая клиническая база для медицинского образования,
Медицинский университет Департамента здравоохранения Фуджита, Япония

ВЛИЯНИЕ ЭБАСТИНА НА КОНЦЕНТРАЦИИ КАТИОННОГО БЕЛКА ЭОЗИНОФИЛОВ

В СЫВОРОТКЕ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ЦЕЛЬ. Настоящее исследование было посвящено оценке влияния эбастина на концентрации катионного белка эозинофилов (КБЭ) в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой. **ПАЦИЕНТЫ.** В исследование были включены двадцать пациентов с бронхиальной астмой и низкой эффективностью текущей терапии (11 пациентов с atopической формой заболевания и 9 – с неатопической формой). **МЕТОДЫ.**

В соответствии с открытым дизайном исследования все пациенты получали эбастин в дозе 10 мг/сут в течение 4 нед., во время которых до и после применения препарата определялись концентрации КБЭ в сыворотке, количество эозинофилов в периферической крови, утренняя максимальная объемная скорость выдоха (МОСВ) и пороговые значения для гиперреактивности дыхательных путей (D_{min} при астграфии). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было отмечено достоверное снижение концентраций КБЭ в сыворотке и количества эозинофилов в периферической крови. У пациентов с неатопической формой заболевания не было обнаружено достоверных изменений, в то время как у пациентов с atopической астмой было отмечено достоверное снижение ($p < 0,001$) концентраций КБЭ в сыворотке. Более того, у пациентов с atopической формой заболевания не было выявлено существенных изменений D_{min}, но отмечалось значительное ($p < 0,019$) увеличение МОСВ. **Заключение.** Эбастин не только подавляет аллергические реакции 1-го типа, но также может ингибировать воспаление в дыхательных путях за счет снижения концентраций КБЭ в сыворотке, особенно у пациентов с atopической бронхиальной астмой.

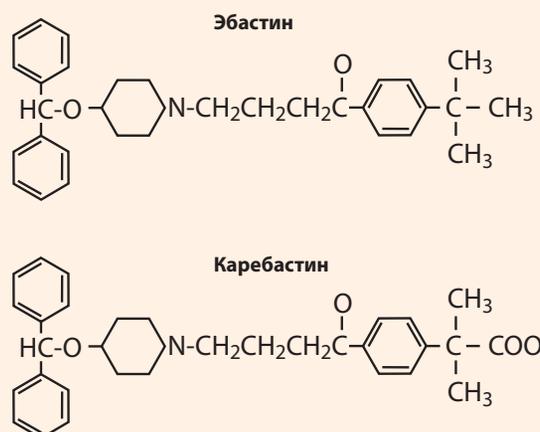
Ключевые слова: бронхиальная астма, катионный белок эозинофилов, эбастин

Эбастин (рис. 1) представляет собой антагонист гистаминовых H₁-рецепторов, разработанный компанией Almirall Prodesfarma (Испания). Известно, что этот лекарственный препарат быстро метаболизируется в кишечнике и печени до активного соединения каребастина (рис. 1), которое и сопровождается соответствующими эффектами препарата. Этот препарат характеризуется высоким аффинитетом к гистаминовым H₁-рецепторам, слабой центральной угнетающей и антихолинергической активностью и более длительным действием по сравнению с антигистаминами предыдущего поколения. Более того, было продемонстрировано, что эбастин обладает противоаллергической активностью, в частности ингибирует высвобождение гистамина из перитонеальных тучных клеток крысы и базофилов периферической крови человека и ингибирует возникновение экспериментальной астмы у морских свинок [1, 2].

Недавно было показано, что патогенез бронхиальной астмы заключается в хроническом персистирующем воспалении дыхательных путей с вовлечением эозинофилов, и участием воспалительных химических медиаторов уделяется все больше внимания [3]. Катионный белок эозинофилов (КБЭ) представляет собой один из белков эозинофильных

гранул, и поскольку он активизирует эозинофилы и индуцирует тяжелое повреждение тканей дыхательных путей, концентрация этого белка может считаться критерием оценки активности эозинофилов и маркером воспаления дыхательных путей при терапии бронхиальной астмы [4–6]. В настоящем исследовании мы применяли эбастин у 20 пациентов с бронхиальной астмой и изучали эффект препарата на концентрации КБЭ в сыворотке.

Рисунок 1. Химические структуры эбастина и его активного карбоксикислого метаболита, каребастина



ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Группа участников исследования состояла из 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) с бронхиальной астмой, в возрасте от 23 до 72 лет, которые обратились или были госпитализированы в Отделение заболеваний органов дыхания Второй клинической базы для медицинского образования Медицинского университета Департамента здравоохранения Фуджита (Department of Respiratory Diseases, Second Hospital for Medical Education, Fujita Health University of Medicine). Причиной госпитализации являлась низкая эффективность текущих методов терапии и необходимость в подборе новых методов терапии. Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

■ Пациенты были разделены по типу заболевания на две группы: 11 пациентов с atopической формой заболевания и 9 – с неатопической формой заболевания. В группу контроля вошли пять здоровых участников без анамнеза курения и без atopических заболеваний

Пациенты были разделены по типу заболевания на две группы: 11 пациентов с atopической формой заболевания и 9 – с неатопической формой заболевания. В группу контроля вошли пять здоровых участников без анамнеза курения и без atopических заболеваний. В исследование были включены пациенты с бронхиальной астмой легкой или средней тяжести по критериям тяжести бронхиальной астмы Комитета Японского общества аллергологов [7], а пациенты, у которых отмечались приступы длительностью до 2 дней или более до начала отбора в исследование, а также пациенты, получавшие стероиды и/или противоаллергические препараты, исключались из исследования. Пациенты получали эбастин в дозе 10 мг/сут в течение 4 нед., во время которых до и после применения препарата определялись концентрации КБЭ в сыворотке, количество эозинофилов в периферической крови, утренняя максимальная объемная скорость выдоха (МОСВ) и пороговые значения для гиперреактивности дыхательных путей (D_{min} при астмаграфии). МОСВ определялась по общему из трех измерений с использованием пикфлоуметра MiniWright (Kere Kerement Clark, Великобритания), из которых использовалось максимальное значение.

Допускалось применение пациентами теофиллина или β -миметиков.

Забор анализов крови осуществлялся из локтевой вены утром в период с 9 ч до полудня. Для анализа был взят образец крови объемом 3 мл в пробирку SST (Beckton Dickinson), которая отстаивалась при комнатной температуре в течение 60 мин, после чего центрифугировалась при 1500 g в течение 10 мин. Полученная сыворотка хранилась при температуре -20°C или ниже. Концентрации КБЭ определялись с помощью набора для анализа RIA (Pharmacia). Одновременно определялось количество эозинофилов в периферической

крови с использованием автоматического прибора для подсчета лейкоцитов (Technicon H-1). Кроме того, выполнялся тест на оценку гиперреактивности бронхов с использованием метахолина на аппарате астграф (Chest TLK-6000CV), а также определялось значение D_{min} до и после применения эбастина.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Результаты представлены в виде средних \pm стандартная ошибка (СтО). Для статистического анализа использовался парный t-критерий для сравнения значений, полученных до и после применения препарата, а также непарный t-критерий для сравнения двух групп. Статистически значимым было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение концентраций КБЭ в сыворотке и количества эозинофилов в периферической крови до применения эбастина у пациентов с бронхиальной астмой и у здоровых участников. Концентрации КБЭ в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой и у здоровых участников до терапии эбастинотом представлены на *рисунке 2*. Концентрации КБЭ в сыворотке оказались значительно выше у пациентов с бронхиальной астмой, чем у здоровых участников ($19,3 \pm 2,4$ мг/л по сравнению с $6,7 \pm 0,4$ мг/л) ($p < 0,001$). Количество эозинофилов в периферической крови также было достоверно выше у пациентов с бронхиальной астмой, чем у здоровых пациентов ($390,0 \pm 35,8/\text{мм}^3$ по сравнению с $124,0 \pm 5,1/\text{мм}^3$) ($p < 0,001$).

Изменения концентраций КБЭ в сыворотке после применения эбастина. Изменения концентраций КБЭ в сыворотке до и после 4-недельной терапии эбастинотом у пациентов с бронхиальной астмой отображены на *рисунке 3*. Отмечалось достоверное снижение концентраций КБЭ в сыворотке с $19,3 \pm 2,4$ мг/л до $14,0 \pm 1,7$ мг/л ($p < 0,014$). У пациентов с неатопической формой заболевания не было обнаружено

Рисунок 2. Концентрации катионного белка эозинофилов (КБЭ) в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой и у здоровых участников до применения эбастина ($p < 0,01$)

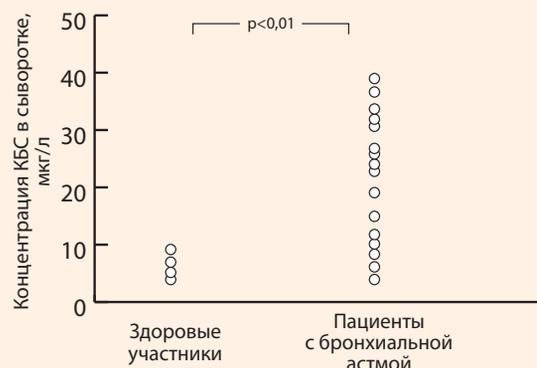
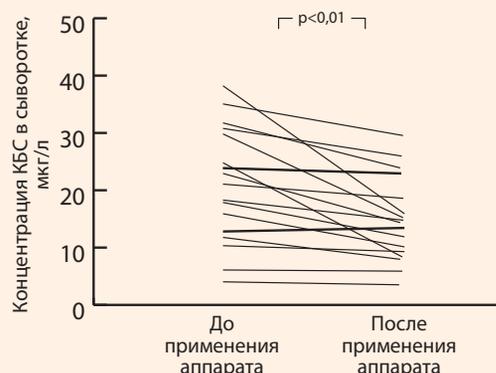


Рисунок 3. Изменение концентраций катионного белка эозинофилов (КБЭ) в сыворотке до и после 4 нед. терапии эбастинном у пациентов с бронхиальной астмой ($p < 0,01$)



достоверных изменений ($12,3 \pm 2,1$ мг/л по сравнению с $11,2 \pm 1,9$ мг/л), в то время как у пациентов с atopической формой астмы концентрации КБЭ в сыворотке, показанные на *рисунке 4*, значительно снизились с $25,0 \pm 3,0$ мг/л до $16,3 \pm 2,4$ мг/л ($p < 0,0014$).

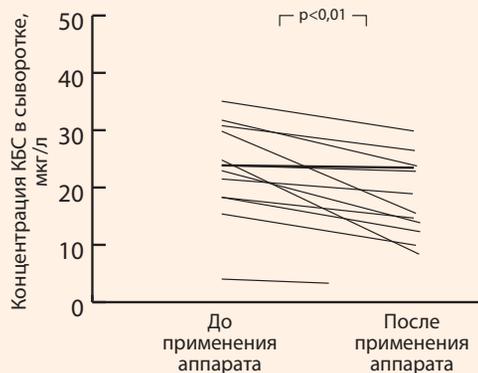
Изменения в количестве эозинофилов в периферической крови после применения эбастина. Изменения в количестве эозинофилов в периферической крови до и после 4 нед. применения эбастина у пациентов с бронхиальной астмой показаны на *рисунке 5*.

Количество эозинофилов в периферической крови значительно снизилось с $390,0 \pm 35,3/\text{мм}^3$ до $353,0 \pm 35,9/\text{мм}^3$ ($p < 0,0105$). У пациентов с неатопической формой заболевания не было обнаружено достоверных изменений ($294,4 \pm 38,7/\text{мм}^3$ по сравнению с $274,4 \pm 43,7/\text{мм}^3$), но у пациентов с atopической формой астмы было отмечено значительное снижение количества эозинофилов $468,2 \pm 44,4/\text{мм}^3$ до $417,3 \pm 47,8/\text{мм}^3$ ($p < 0,0253$).

■ В последнее время в результате прогрессивного развития иммунологических и молекулярно-биологических исследований особое внимание уделяется острому и хроническому аллергическому воспалению дыхательных путей, вторичному по отношению к аллергическим реакциям 1-го типа, а также ингибированию воспалительного процесса в дыхательных путях как цели терапии

Изменения утренней МОСВ после терапии эбастинном. Изменения МОСВ до и после 4 нед. терапии эбастинном у пациентов с бронхиальной астмой отображены на *рисунке 6*. Отмечалось достоверное увеличение МОСВ с $385,5 \pm 16,9$ л/мин до $402,5 \pm 18,4$ л/мин ($p < 0,026$). У пациентов с неатопической формой заболевания значимых изменений МОСВ отмечено не было ($354,4 \pm 29,9$ л/мин по сравнению

Рисунок 4. Концентрации катионного белка эозинофилов (КБЭ) в сыворотке до и после 4 нед. терапии эбастинном у пациентов с бронхиальной астмой ($p < 0,010$)



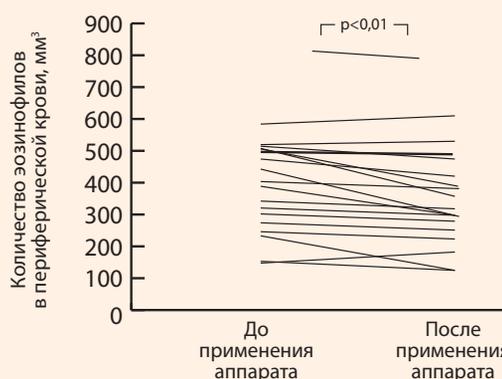
с $356,7 \pm 27,4$ л/мин), но у пациентов с atopической формой астмы было выявлено достоверное увеличение данного показателя с $410,9 \pm 16,1$ л/мин до $440,0 \pm 19,1$ л/мин ($p < 0,0189$).

Изменения значения Dmin после терапии эбастинном. Изменения значения Dmin до и после 4 нед. терапии эбастинном у пациентов с бронхиальной астмой отображены на *рисунке 7*. Достоверных изменений значения Dmin отмечено не было ($1,43 \pm 0,30$ единиц по сравнению с $1,40 \pm 0,31$ единиц). Точно так же не было выявлено значимых изменений в зависимости от формы заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез бронхиальной астмы длительное время считался обусловленным преимущественно развитием реакций немедленного типа и, как следствие, сокращением гладкой мускулатуры бронхов, отеком слизистой оболочки дыхательных путей и повышением секреции в дыхательных путях, вызванных высвобождением химических медиаторов, таких как гистамин, из тучных клеток. Однако в последнее время

Рисунок 5. Изменение количества эозинофилов в периферической крови до и после 4 нед. терапии эбастинном у пациентов с бронхиальной астмой ($p < 0,05$)



в результате прогрессивного развития иммунологических и молекулярно-биологических исследований особое внимание уделяется острому и хроническому аллергическому воспалению дыхательных путей, вторичному по отношению к аллергическим реакциям 1-го типа, а также ингибированию воспалительного процесса в дыхательных путях как цели терапии [8–10].

Считается, что КБЭ, белок эозинофильных гранул, оказывает повреждающее действие на эпителий дыхательных путей и играет значительную роль в развитии гиперреактивности дыхательных путей на фоне стимуляции других воспалительных клеток при непосредственном влиянии на гладкую мускулатуру бронхов. Более того, КБЭ считается белком, отражающим активацию эозинофильного воспаления, эффектора аллергического воспаления [4–6].

Эбастин представляет собой новый антагонист гистаминовых H1-рецепторов длительного действия, который специфично и активно антагонизирует гистаминовые H1-рецепторы и оказывает дозозависимый ингибирующий эффект на сужение дыхательных путей в модели экспериментальной астмы у морских свинок [2].

В настоящем исследовании были изучены эффекты эбастина в отношении концентраций КБЭ в сыворотке, количества эозинофилов в периферической крови и значений МОСВ и D_{min} у пациентов с бронхиальной астмой. После 4 нед. применения эбастина у пациентов с бронхиальной астмой значения D_{min} не изменились, однако было отмечено достоверное снижение концентраций КБЭ в сыворотке и количества эозинофилов в периферической крови, а также значимое увеличение МОСВ по сравнению с исходными значениями этих параметров до применения препарата. Эти результаты демонстрируют, что изменения концентраций КБЭ в сыворотке и количества эозинофилов в периферической крови, а также МОСВ оказались более чувствительны, чем D_{min}.

Таким образом, по результатам исследования было отмечено, что эбастин снижает концентрации КБЭ в сыворотке и количество эозинофилов в периферической крови, досто-

верно повышает МОСВ и ингибирует процесс воспаления в дыхательных путях у пациентов с бронхиальной астмой. При рассмотрении изменений концентраций КБЭ в сыворотке, количества эозинофилов в периферической крови и значений МОСВ в зависимости от формы заболевания никаких достоверных различий ни по одному из этих параметров до и после применения эбастина у пациентов с неатопической формой заболевания выявлено не было, в то время как у пациентов с atopической формой астмы были выявлены достоверные различия, что указывает на особо выраженный эффект эбастина на процесс воспаления в дыхательных путях у пациентов с atopической бронхиальной астмой.

Патогенез бронхиальной астмы можно грубо разделить на три фазы. Первая фаза включает реакции немедленного типа, возникающие в результате высвобождения химических медиаторов, таких как гистамин, из тучных клеток. Во вторую фазу происходит инфильтрация слизистой оболочки дыхательных путей воспалительными клетками, преимущественно эозинофилами, и повреждение эпителия дыхательных путей химическими медиаторами, такими как КБЭ, выделяемыми воспалительными клетками с последующим развитием нейрогенной воспалительной реакции. В третью фазу происходят репаративные процессы в тканях, подверженных воспалению и фиброзу вследствие нарушения равновесия регенерации, т.н. «ремоделирование». При бронхиальной астме в процесс аллергического воспаления вовлечены не множественные клеточные пролиферации, и в настоящее время осуществляется разработка лекарственных препаратов, ингибирующих соответствующие процессы.

Создается впечатление, что при аллергическом рините в развитие заложенности носа и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки носа отчасти вовлечены реакции второй фазы, т.е. реакции поздней фазы. В двойном слепом исследовании с участием пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом было отмечено, что эбастин в значительной степени превосходит контрольный препа-

Рисунок 6. Изменение максимальной объемной скорости выдоха (МОСВ) до и после 4 нед. терапии эбастинем у пациентов с бронхиальной астмой ($p < 0,05$)

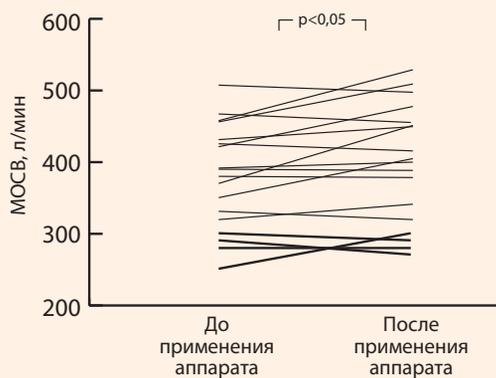
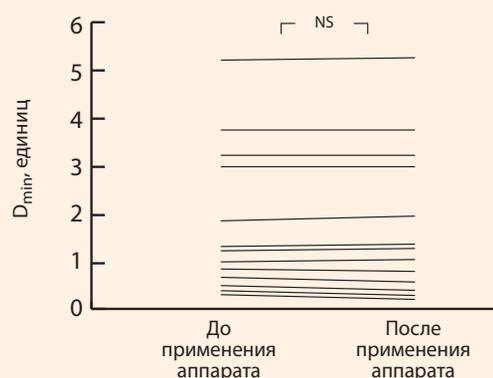


Рисунок 7. Изменение пороговых значений гиперреактивности дыхательных путей (D_{min}) до и после 4 нед. терапии эбастинем у пациентов с бронхиальной астмой



рат, кетотифен, по эффекту в отношении заложенности носа [11]. Это соотносится с влиянием эбастина на процесс развития воспаления дыхательных путей.

■ При бронхиальной астме в процесс аллергического воспаления вовлечены не множественные клеточные пролиферации, и в настоящее время осуществляется разработка лекарственных препаратов, ингибирующих соответствующие процессы

У пациентов с бронхиальной астмой повреждающие ткани медиаторы, такие как КБЭ и МВР (главный основной белок), высвобождаются из активированных эозинофилов, что приводит к повреждению и слущиванию респираторного эпителия. Вследствие этого чувствительные нервные окончания подвергаются воздействию и стимуляции гистамином с последующим высвобождением из нервных окончаний нейропептидов, таких как субстанция Р и нейрокинин А, что приводит к сужению (констрикции) дыхательных путей, отеку дыхательных путей, повышению сосудистой проницаемости и секрета слизи, что еще больше способствует развитию воспаления дыхательных путей.

Противоаллергические эффекты эбастина включают ингибирование пассивной кожной анафилактической реакции у морских свинок, уменьшение под действием препарата гистамин-индуцированного сокращения выделенной трахеи

морской свинки и подавление реакций Шульца – Дейла в препаратах подвздошной кишки, выделенных у сенситивизированных морских свинок. Все эти эффекты играют ингибирующую роль в процессе воспаления дыхательных путей. Таким образом, было сделано предположение о возможном снижении Dmin и уменьшении количества эозинофилов в периферической крови, вызванном применением эбастина вследствие подавления процесса воспаления дыхательных путей как результата упомянутых выше эффектов. Специфические IgE антитела, вырабатываемые в ответ на аллерген, присутствующий в окружающей среде, могут быть выделены при атопической форме бронхиальной астмы, но не при неатопической форме. Однако между атопической и неатопической формами астмы не было отмечено различий по клинической картине воспаления дыхательных путей. Поэтому различия, выявленные в ходе настоящего исследования между атопической и неатопической формами бронхиальной астмы, требуют дальнейшего изучения в исследованиях с участием большего числа пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было сделано заключение, что эбастин, разработанный как селективный антагонист гистаминовых H1-рецепторов длительного действия, не только подавляет аллергические реакции I-го типа, но также помогает ингибировать воспаление в дыхательных путях за счет снижения концентраций КБЭ в сыворотке и количества эозинофилов в периферической крови, особенно у пациентов с атопической бронхиальной астмой.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wiseman L.R., Faulds D. Ebastine // Drugs. 1996. №51. P. 260–277.
2. Data on file at Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.
3. NIH International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Publication No.92–3091. Bethesda, Md.
4. Motojima S., Frigas E., Loegering D.A. et al. Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro // Am. Rev. Respir. Dis. 1989. №139 (3). P. 801–805.
5. Suzuki H., Akizawa T., Narushima M. et al. A study of the specific gravity and electron microscopic picture of eosinophils and serum eosinophil cationic protein (ECP) // Allergy Pract. 1991. №11. P. 61–65.
6. Gleich G.J., Flavahan N.A., Fujisawa T. et al. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hyperactivity // J. Allergy Clin. Immunol. 1988. №81. P. 776–781.
7. Japanese Society of Allergology, Diagnosis and Treatment of Adult Asthma // Makino S. Life Science Medica, 1995.
8. Venge P., Dahl R., Fredens K. et al. Epithelial injury by human eosinophils // Am. Rev. Respir. Dis. 1988. №138. S54–57.
9. Gleich G.J., Dahl R., Peterson C.G. et al. The eosinophil and bronchial asthma. Current understanding // J. Allergy Clin. Immunol. 1990. №85. P. 422–436.
10. Kay A.B. Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders // Clin. Exp. Immunol. 1985. №62. P. 1–12.
11. Baba S., Sakakura Y., Baha K. et al. Clinical trial of LAS-90 on perennial allergic rhinitis: a double blind study in comparison with ketotifen fumarate // Rinsho Iyaku. 1994. №10. P. 1143–1162.