

# Влияние эбастина на концентрации катионного белка эозинофилов в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой

T.Horiguchi, S.Tachikawa, 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

**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 девять – 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 астмаграфии). **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 I 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.

## Effect of ebastine on serum eosinophil cationic protein levels in patients with bronchial asthma

T.Horiguchi, S.Tachikawa, J.Kasahara, M.Shiga,  
R.Kondo, J.Miyazaki, M.Sugiyama, Y.Sasaki,  
M.Hirose

Department of Respiratory Diseases, Second  
Hospital for Medical  
Education, Fujita Health University  
of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

**Objective:** This study evaluated the effects of ebastine on serum eosinophil cationic protein (ECP) levels in patients with bronchial asthma.

**Patients:** Twenty patients with bronchial asthma (11 patients with atopical disease and nine with non-atopical disease) were enrolled in the study.

**Methods:** In an open-label design, all patients received ebastine 10 mg/day for 4 weeks and serum ECP levels, peripheral blood eosinophil counts, morning peak expiratory flow rate (PEFR) and thresholds for airway hyper-responsiveness ( $D_{min}$  in asthography) were determined before and after treatment.

**Results:** Serum ECP levels and peripheral blood eosinophil counts were significantly decreased. By disease type, no significant change was found in the non-atopical patients, while the serum ECP level was significantly ( $p < 0,001$ ) decreased in the atopical patients. Furthermore, no significant change in  $D_{min}$  was found, but PEFR was significantly ( $p < 0,019$ ) increased in the atopical type.

**Conclusion:** Ebastine not only inhibits type I allergic reactions, but may also inhibit airway inflammation by reducing serum ECP levels, particularly in patients with atopical bronchial asthma.

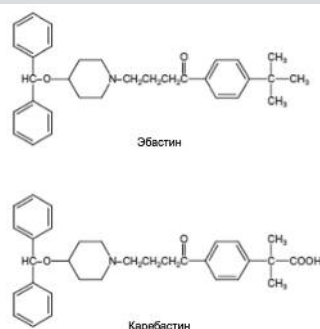
**Keywords:** ebastine, eosinophil cationic protein, bronchial asthma.

Эбастин (рис. 1) представляет собой антагонист гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, разработанный компанией Almirall Prodesfarma (Испания). Известно, что этот лекарственный препараты быстро метаболизируется в кишечнике и печени до активного соединения каребастина (см. рис. 1), которое и сопровождается соответствующими эффектами препарата. Этот препарат характеризуется высоким аффинитетом к гистаминовым  $H_1$ -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.

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



## Пациенты и методы

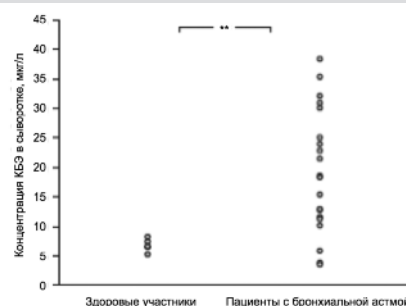
Группа участников исследования состояла из 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) с бронхиальной астмой взрослых, в возрасте от 23 до 72 лет, которые обратились или были госпитализированы в Отделение заболеваний органов дыхания Второй клинической базы для медицинского образования, Медицинского университета 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 девять – 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 аспирации). МОСВ определялась по общему из трех измерений с использованием пикфлоуметра Mini-Wright (Kere Kerement Clark, Великобритания), из которых использовалось максимальное значение. Допускалось применение пациентами теофиллина или  $\beta$ -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 затем отстаивалась при комнатной температуре в течение 60 мин, после чего центрифугировалась при 1500 g в течение 10 мин. Полученная сыворотка хранилась при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  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

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



оценку гиперреактивности бронхов с использованием метахолина на аппарате аспираграф (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 рис. 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 рис. 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 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 рис. 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 рис. 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  $417,3 \pm 47,8/\text{мм}^3$  ( $p<0,0253$ ).

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

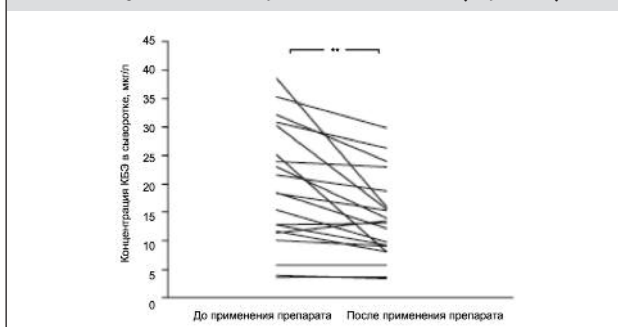
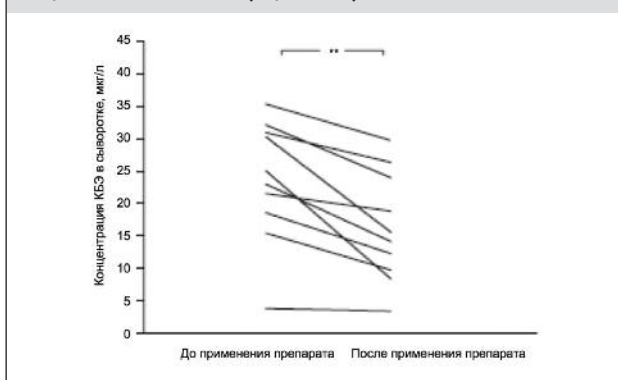


Рис. 4. Концентрации катионного белка эозинофилов (КБЭ) в сыворотке до и после 4 нед терапии эбастинем у пациентов с бронхиальной астмой (\*\* $p<0,010$ ).



Изменения утренней МОСВ после терапии эбастинем. Изменения МОСВ до и после 4 нед терапии эбастинем у пациентов с бронхиальной астмой отображены на рис. 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 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  $D_{\min}$  после терапии эбастинем. Изменения значения  $D_{\min}$  до и после 4 нед терапии эбастинем у пациентов с бронхиальной астмой отображены на рис. 7. Достоверных изменений значе-

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



ния  $D_{\min}$  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 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 I 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,

#### Информация о препарате

КЕСТИН®

эбастин

сироп, 1 мг/мл, 60 мл, 120 мл

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

После приема препарата внутрь выраженное противоаллергическое действие начинается через 1 ч и длится в течение 48 ч. После 5-дневного курса лечения Кестином антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активных метаболитов. Препарат не оказывает выраженного антихолинергического и седативного эффекта. Не отмечено влияния Кестина на интервал QT ЭКГ даже в дозе 80 мг.

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени, превращаясь в активный метаболит карэбастин. После однократного приема 5 или 10 мг препарата максимальная концентрация карэбастина в плазме достигается через 2,8–3,4 ч и составляет 108–209 нг/мл. Жирная пища ускоряет абсорбцию (концентрация в крови возрастает до 50%). Выводится почками – 60–70%, в виде конъюгатов. При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  возрастает до 23–26 ч, при пече-

ночной недостаточности – до 27 ч. Не проникает через гемато-энцефалический барьер.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными аллергенами);
- крапивница (может быть вызвана бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, инсектными, лекарственными аллергенами, воздействием солнца, холода и др.);
- аллергические заболевания и состояния, обусловленные повышенным высвобождением гистамина.

**Разделы:** Противопоказания, Режим дозирования, Передозировка, Побочное действие, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания, – см. в инструкции по применению препарата.

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



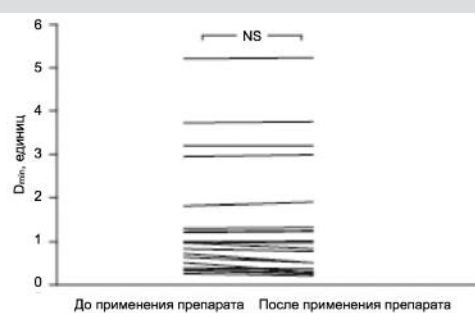
который специфично и активно антагонизирует гистаминовые Н1 рецепторы и оказывает дозозависимый ингибирующий эффект на сужение дыхательных путей в модели экспериментальной астмы у морских свинок [2].

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, достоверно 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, так называемое «ремоделирование». При бронхиальной астме в процесс аллергического воспаления вовлечены не множественные

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



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

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 слушиванию 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 сенсibilизированных морских свинок. Все эти эффекты играют ингибирующую роль в процессе воспаления дыхательных путей. Таким образом, было сделано предположение о возможном снижении  $D_{min}$  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 atopической форме бронхиальной астмы, но не при неатопической форме. Однако между atopической и неатопической формами астмы не было отмечено различий по клинической картине воспаления дыхательных путей. Поэтому различия, выявленные в ходе настоящего исследования между atopической 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 H<sub>1</sub> рецепторов длительного действия, не только подавляет аллергические реакции I 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 atopической бронхиальной астмой.

### Литература

1. Wiseman L.R., Faulds D. Ebastine. Drugs. 1996; 51: 260–77.
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): 801–5.

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: 61–5.

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: 776–81.

7. Japanese Society of Allergology, Diagnosis and Treatment of Adult Asthma. In: 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: 422–36.

10. Kay A.B. Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders. Clin Exp Immunol. 1985; 62: 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: 1143–62.