

Sherwin Gillman¹, Michel Gillard², Margherita Strolin Benedetti³

¹CHOC PSF, St. Joseph Hospital, California, USA

²UCB Pharma SA, Brussels, Belgium

³UCB Pharma SA, Nanterre Cedex, France

Концепция замещения рецепторов как предиктор клинической эффективности препарата: сравнительный анализ блокаторов H₁-рецепторов второго поколения

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты, хроническая идиопатическая крапивница, дезлоратадин, фексофенадин, гистамин, H₁-антагонисты, левоцетиризин, степень замещения рецепторов, результаты лечения.

Применение H₁-блокаторов является стандартом [1] при лечении аллергических расстройств и терапией первой линии при аллергическом рините и хронической идиопатической крапивнице легкой и средней степени [2–4]. Данные вещества являются обратными агонистами H₁-гистаминовых рецепторов, уменьшая за счет этого зуд, сосудистую проницаемость, кожные высыпания, а также чрезмерную назальную секрецию и заложенность носа, обусловленные влиянием гистамина.

Антигистаминные препараты должны обладать такими свойствами, как быстрое начало действия, продолжительность эффекта не менее 24 часов, высокая и воспроизводимая эффективность, отсутствие взаимодействия с другими препаратами и определенного количества побочных эффектов [5]. Антигистаминные препараты первого поколения обладали седативными и антихолинергическими побочными эффектами. К тому же, для достижения необходимого терапевтического эффекта необходимо было их частое введение [6]. В стремлении уменьшить эти побочные эффекты были разработаны антигистаминные препараты второго поколения. Первые представители этого поколения (астемизол и терфенадин) при определенных условиях имели негативное влияние на сердечно-сосудистую систему и поэтому были сняты с производства [1, 7]. Терфенадин был заменен безопасным метаболитом фексофенадином (рис. 1) [1, 8]. В настоящее время к препаратам второй линии, используемым в США и Европе, относятся цетиризин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин и мизоластин [1].

В литературе описаны основные фармакокинетические свойства этих препаратов: абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция (табл. 1) [1, 5], но для определения общего действия препаратов не менее важно определить их клинический и потенциальный

эффект. Потенциальный эффект – это мера активности препарата, основанная на его концентрации в плазме крови [9]. При приеме препаратов с высоким потенциалом необходимый эффект достигается при более низких плазменных концентрациях. Клинический эффект является совокупным показателем действия препарата и зависит от фармакокинетических и фармакодинамических параметров (абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция).

Понятие клинического эффекта – комплексное, поэтому ошибочно мнение, что препарат с более высоким потенциалом будет обладать большей эффективностью [9].

Предположительная эффективность препарата с позиций его потенциала и продолжительности действия часто основана на измерении аффинности рецепторов *in vitro* и времени полураспада вещества в организме (табл. 2) [1, 10, 11]. Однако отсутствует прямая связь этих параметров с такими проявлениями аллергии, как сыпь и воспаление. Так, дезлоратадин обладает большей аффинностью к H₁-рецепторам и характеризуется большим временем полувыведения, чем фексофенадин и левоцетиризин, но степень подавления аллергических реакций при приеме дезлоратадина хуже, чем у двух других препаратов [12].

К сожалению, аффинность и время полураспада неточно отображают концентрацию свободного вещества на поверхности рецепторов *in vivo*. Для наибольшей эффективности агонист должен связаться с рецептором, что происходит лишь при соблюдении двух условий – высокой концентрации вещества и его аффинности к рецептору. Показатель замещения рецепторов (RO) отражает оба фактора – аффинность вещества и его концентрацию в плазме крови [12].

Показателем клинической эффективности препарата, его потенциальной эффективности и продолжительности антигистаминного блока является способность

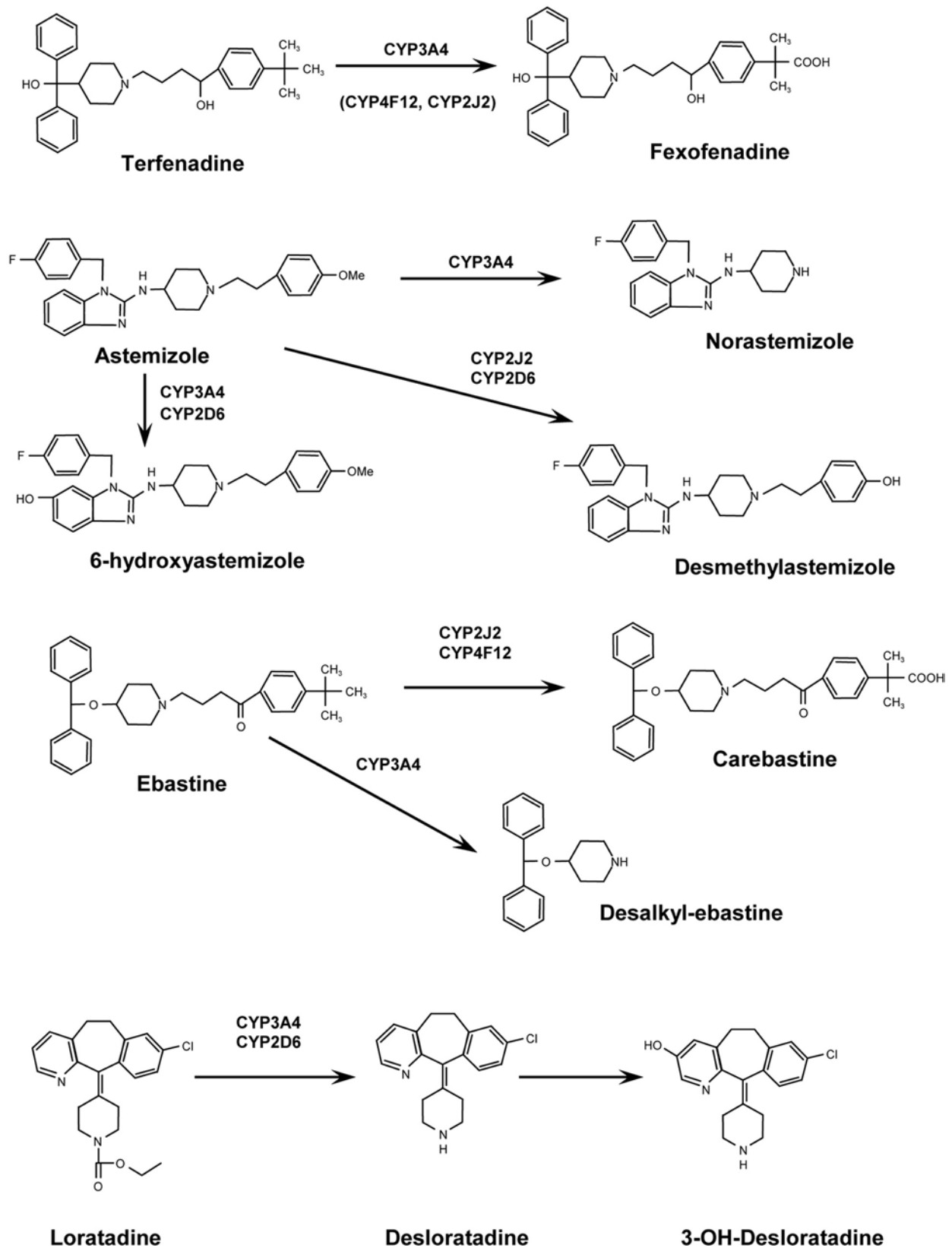


Рис. 1. Химическая структура и основные пути метаболизма некоторых антигистаминных препаратов второго поколения

препарата уменьшать или блокировать такие проявления аллергии, как отек и гиперемия – локализованный отек вследствие экстравазации жидкости и нейрососудистой рефлекторной реакции в виде гиперемии. В данной статье указывается, что определение показате-

ля *RO in vivo* является более точным и надежным методом прогнозирования потенциальной эффективности препарата и продолжительности его действия, чем определение аффинности и времени полувыведения *in vitro*.

Основные фармакокинетические и метаболические характеристики 7 антигистаминных препаратов, не обладающих седативным действием

Таблица 1

Характеристика	Параметры	Цетиризин	Дезлоратадин	Эбастин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин	Мизоластин
Абсорбция	T _{max} , ч	1	3	3–6	2–3	0–9	1,5	1,5
Распределение	Vz/F, л/кг	0,5	49	>100	5,4–5,8	0,4	119	1,0–1,2
	Связываемость с белками плазмы, %	88–90	82–87	(–4,3–2,0)	60–70	91	97–99	98
Метаболизм	Метаболиты, % дозы препарата	NA (слабый метаболизм)	NA (экстенсивный метаболизм)	NA (экстенсивный метаболизм)	5	14	NA (экстенсивный метаболизм)	>65
	Задействованные ферменты	CYP3A4 и другие неопределенные изоформы CYP	Ферменты, принимающие участие в формировании 3-гидрокси-дезлоратадина. На данный момент не определены	В основном CYP3A4, а также CYP2J2 и 4F12	Не определено	CYP3A4 и различные неопределенные изоформы CYP	В основном CYP3A4, а также CYP1A1, 2C19, в меньшей степени – CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 3A5	В основном UGTs, CYP3A4
Экскреция	Почечный путь, % радиоактивной дозы	70	41	71	11	85	40	8–15
	Печеночный путь, % радиоактивной дозы	10	47	28	80	13	42	84–95

Примечания: T_{max} – время достижения пиковой концентрации неметаболизированного вещества в плазме, Vz/F – объем распределения CYP – цитохром P450; UGT – глюкуронилтрансфераза; NA – нет данных.

Материалы и методы исследования

Авторами были обработаны данные медицинской базы MEDLINE, опубликованные за весь период с апреля 2008 года. Поисковые запросы включали: аллергия, аллергический ринит, эффективность лекарственных средств, патентованные лекарственные средства, многолетний аллергический ринит, сезонный аллергический ринит, второе поколение антигистаминных препаратов, хроническая идиопатическая крапивница, результаты лечения. Была изучена информация, поданная как в самих статьях, так и в списках литературы, обработаны исходные данные исследований, представленных в них. Также была использована информация конференций и съездов со сходной тематикой.

Результаты и их обсуждение

Подсчет показателя RO *in vivo*

Для подсчета RO может быть использована следующая формула (RO %):

$$RO\% = B_{\text{Max}} \times \frac{[L]}{([L] + K_i)}, \quad (1)$$

где B_{Max} – максимальное количество сайтов связывания (принимается как 100 %), L – свободная концентрация препарата на поверхности рецепторов, K_i – константа ингибирования препарата [12, 13].

Показатель RO в значительной степени зависит от условий *in vitro*, при которых определяется аффинность

лекарственного вещества к рецепторам (K_i) [12]. Поэтому определение аффинности лекарственного вещества в экспериментальных условиях, максимально приближенных к натуральным, требует особо точного подхода. Параметры, которые необходимо учитывать, включают температуру, время инкубации (достаточное для достижения равновесного связывания), состав буфера (солевые растворы), pH и биологический материал, на котором экспрессированы человеческие H_1 -рецепторы (аффинность лекарственного средства видоспецифична) [14]. Как было представлено выше, определение RO учитывает не только аффинность препарата к рецепторам, но и концентрацию лекарственного вещества на поверхности рецепторов [12, 13, 15].

Свободная плазменная концентрация (исходя из плазменной концентрации и степени связывания с белками) обычно используется для установления концентрации лекарственного вещества на поверхности рецепторов, поскольку только несвязанное вещество может свободно проникать и покидать плазменные и тканевые компартменты (предполагается отсутствие активного транспорта, по крайней мере, в целевых тканях, содержащих H_1 -рецепторы) [15]. Для установления концентрации вещества на поверхности рецепторов также может быть использован другой подход, подразумевающий, что известна общая концентрация вещества в целевых тканях (например, в коже). Этот альтернативный подход основан на соотношении между объемом распределения и несвязанной фракцией в тканях и плазме крови, что

Основные понятия и определения [9, 10]

Таблица 2

Термин	Определение
Потенциал	Мера активности препарата, зависящая от его концентрации в плазме крови [9]. При приеме препаратов с высоким потенциалом необходимый эффект достигается при более низких плазменных концентрациях
Эффективность	Степень и профиль клинического улучшения состояния пациента при приеме лекарственного препарата, определенные в клиническом исследовании
Эффективное действие	Способность препарата воспроизводить ожидаемый, обещанный эффект
Аффинность к рецепторам	Концентрация препарата, необходимая для создания значительного числа комплексов рецептор–лекарственное средство. Максимальный эффект лекарственного препарата может быть ограничен количеством рецепторов
Степень замещение рецепторов	Предиктор фармакодинамики и силы антигистаминного действия препарата, учитывающий аффинность препарата к рецепторам и его плазменную концентрацию
K _i	Константа равновесного ингибирования определяется как концентрация лиганда в условиях конкуренции за рецептор, при которой 50 % рецепторов будут заняты данным лигандом при отсутствии радиолиганда
Плазменное время полураспада	Время, за которое концентрация исходного вещества в плазме крови уменьшается вдвое; время метаболизма препарата зависит от его концентрации в плазме, а время полувыведения отражает, насколько быстро препарат элиминируется из плазмы
L	Свободная концентрация препарата на поверхности рецепторов
Свободная плазменная концентрация	Фракция препарата, распределенная в плазме и не связанная с белками. Уровень плазменных белков и объем распределения влияют на свободную плазменную концентрацию препарата; более высокая плазменная концентрация может оказывать более выраженный терапевтический эффект
Время полувыведения	Время, за которое организм элиминирует или выводит половину введенной дозы препарата
Время полураспределения	Время, необходимое для распределения половины дозы препарата в тканях организма и внеклеточной жидкости
Объем распределения	Объем, в котором следует распределить лекарственное вещество для получения необходимой концентрации. Используется для подсчета распределения лекарственного средства в организме после перорального или парентерального введения. Доза обычно рассчитывается на массу тела пациента и выражается в литрах на килограмм
Несвязанная фракция	Фракция препарата, не связанная с протеинами, которая остается активной

позволяет предположить, что несвязанная тканевая фракция представляет собой тканевую концентрацию [15]. Высокая общая концентрация дезлоратадина предполагает существенное распределение препарата в тканях, но не на поверхности рецепторов. Высокая концентрация препарата в коже является необходимым условием для высокого показателя RO [15]. Следует заметить, что данные о концентрациях левоцетиризина и дезлоратадина на поверхности рецепторов, полученные методом классического вычисления, учитывая объем распределения, являются умеренно точными, что позволяет использовать эти показатели для вычисления приближенных значений RO антигистаминных препаратов [15].

Основной целью является вычисление RO для антигистаминных препаратов с помощью обычной функции, которая описывает связывание лиганда и рецептора. Данное уравнение может быть расширено, поскольку необходимо учитывать связанный с рецепторами гистамин. На самом деле, гистамин и антигистаминные

препараты конкурируют за связывание с H₁-рецепторами [12].

$$RO\% = B_{\text{Max}} \times \frac{[L]}{[L] + \{K_i \times (1 + [H]/K_h)\}}, \quad (2)$$

где [H] – свободная концентрация гистамина, K_h – константа равновесного ингибирования гистамина. В случае отсутствия гистамина ([H] = 0) данное равенство превращается в исходное. Как видно из уравнения, степень влияния гистамина на RO антигистаминных препаратов зависит от соотношения [H]/K_h. В исследованиях, описанных позже, использовалась упрощенная формула, так как точная концентрация циркулирующего гистамина неизвестна. Принимается, что аффинность гистамина к H₁-рецепторам достаточно низкая, и циркулирующий гистамин не оказывает существенного влияния на RO антигистаминных препаратов.

Концентрации гистамина на поверхности рецепторов тканей при физиологических и патологических

состояниях неизвестны. В литературных источниках сообщается, что концентрации гистамина в тканях у здоровых испытуемых составляют приблизительно 8 мг/кг в ткани слизистой оболочки носа [17] и приблизительно 20 нМ в коже (получено из диализных перфузатов тканей, таким образом отражает внеклеточный компартмент кожи) [18]. У людей с высокой чувствительностью уровень гистамина в плазме крови повышается от начального уровня 190–905 нг/мл в течение 2 минут после укуса пчелы [19]. Аналогично, уровень гистамина в слезной жидкости у пациентов с аллергическим ринитом был значительно выше (23,61 нг/мл), чем у здоровых испытуемых (2,26 нг/мл) [20]. Возможно, вышеупомянутые концентрации гистамина в тканях превышают значения концентрации гистамина на специфических рецепторах, поскольку большая часть гистамина содержится в тучных клетках [21].

Когда действующее вещество метаболизируется (эбастин метаболизируется до каребастина, гидроксазин – до цетиризина, лоратадин – до дезлоратадина), для вычисления RO необходимо учитывать концентрацию и аффинность исходного вещества и его метаболита. Несмотря на то, что метаболит будет конкурировать с основным действующим веществом (и гистамином) за связь с рецептором, это не имеет значения, потому что в обоих случаях рецептор будет защищен от гистамина. Следующее уравнение позволяет вычислить RO, учитывая наличие исходного препарата, метаболита и гистамина:

$$RO\% = B_{\max} \times \left[\frac{[L]}{[L] + \left\{ K_i \times \left(1 + \frac{[H]}{K_h} + \frac{[M]}{K_m} \right) \right\}} + \frac{[M]}{[M] + \left\{ K_m \times \left(1 + \frac{[H]}{K_h} + \frac{[L]}{K_i} \right) \right\}} \right], \quad (3)$$

где [M] и K_m – свободная фракция и равновесная константа ингибирования метаболита.

Недавно Simons и соавторы, используя данный метод (концентрация гистамина принималась за 0), вычислили RO гидроксазина (исходного вещества) и цетиризина (активного метаболита) у здоровых испытуемых [22]. Результаты показывают, что рецепторы были заняты, в основном, активным метаболитом цетиризином, и в сравнении с гидроксазином соотношение RO составило 4:6 во время основного курса.

RO в головном мозге

In vivo RO антигистаминных препаратов может быть измерен с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), неинвазивного метода визуализации [23, 24]. Данный метод обычно используется для определения связывания лекарственных средств в головном мозге. С помощью ПЭТ было установлено, что второе поколение антигистаминных препаратов хуже проникает сквозь гематоэнцефалический барьер и поэтому в меньшей степени воздействует на постсинаптические H_1 -рецепторы по сравнению с препаратами первого

поколения [24]. В отличие от вычислительного метода определения RO, описанного выше, при использовании ПЭТ – RO определяется в равной степени для исходного вещества и для метаболита.

Исследования RO *in vivo*

В последнее время было проведено несколько исследований с целью определения и сравнения показателя RO антигистаминных препаратов второго поколения.

Сравнение показателя RO

левоцетиризина, дезлоратадина и фексофенадина в различных исследованиях

Показатель RO левоцетиризина, дезлоратадина и фексофенадина был вычислен на основании данных, полученных в различных исследованиях, после однократного применения и после повторного введения. В вычислениях учитывалось только основное действующее вещество, так как левоцетиризин и фексофенадин не имеют активных метаболитов, а достоверные данные об активном метаболите дезлоратадина (3-ОН-дериват) отсутствуют.

Однократная доза

На протяжении 24 часов левоцетиризин характеризуется более высоким показателем RO и в большей степени уменьшает проявления аллергии по сравнению с другими препаратами (табл. 3) [12]. Несмотря на то, что дезлоратадин обладает большей чувствительностью к рецепторам и характеризуется более длительным временем полураспада, чем левоцетиризин, уменьшение проявления кожных симптомов через 4 часа после приема составляло 34 % и 100 % соответственно. Более того, несмотря на то, что левоцетиризин характеризуется наиболее коротким временем полураспада, степень уменьшения кожных симптомов через 24 часа после приема составила 60 %, в то время как после приема дезлоратадина – 32 %, а фексофенадина – 15 % (табл. 3) [12]. Данный факт можно объяснить тем, что свободная фракция препарата в плазме через 24 часа после приема выше, чем его аффинность к H_1 -рецепторам. Данное утверждение не подтверждается для дезлоратадина и фексофенадина. Плазменное время полураспада для антигистаминных препаратов приближается к времени полувыведения. Это время может быть продолжительным и сопровождаться низкими плазменными концентрациями при условии, что препарат характеризуется коротким временем полураспределения. Данные вычисления доказывают, что показатель RO более точно отражает кинетические свойства и степень уменьшения аллергических проявлений по сравнению с отдельными показателями аффинности и времени полураспада.

Повторные введения

Не менее важным является измерение RO после повторных введений препарата, поскольку при этом плазменные концентрации вещества поддерживаются вследствие его аккумуляции. Учитывая то, что RO зависит от времени полураспада и аккумуляции препарата, для каждого антигистаминного препарата этот показатель разный.

Таблица 3

Сравнение степени замещения рецепторов (RO) со степенью уменьшения проявления кожных высыпаний и воспаления через 4 и 24 часа после приема антигистаминных препаратов второго поколения

Параметры	Дезлоратадин, 5 мг	Фексофенадин, 120 мг	Левосетиризин, 5 мг
Время полураспада, ч	27	14	8
Аффинность, нМ	0,4	10	3
Связывание с протеинами плазмы крови	85	65	91
Концентрация свободного вещества через 4 часа	1	174	28
RO через 4 часа	71	95	90
Уменьшение кожных проявлений через 4 часа	34	100	100
Уменьшение воспаления через 4 часа	19	83	89
Концентрация свободного вещества через 4 часа	0,3	1,4	4
RO через 24 часа	43	12	57
Уменьшение кожных проявлений через 24 часа	32	15	60
Уменьшение воспаления через 24 часа	41	35	74

Показатель RO у левосетиризина выше, чем у дезлоратадина и фексофенадина, не только после однократного приема, но и после повторных введений с соблюдением суточной дозы левосетиризина 5 мг, фексофенадина 120 мг и дезлоратадина 5 мг [25]. Более того, показатель RO для левосетиризина через 24 часа после приема дневной дозы 5 мг (60 % при рН = 7,4; 78 % при рН = 5,8) был выше, чем данный показатель для фексофенадина через 24 часа после приема суточной дозы 120 мг (17 % при рН 7,4; 20 % при рН 5,8) и суточной дозы 180 мг (23 % при рН 7,4; 28 % при рН 5,8) [26].

Частные исследования, проведенные для сравнения потенциалов и RO

Левосетиризин против дезлоратадина

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом одноцентровом трехсторонне перекрестном исследовании с участием 18 пациентов, страдающих аллергией (возраст 18,5–48,1 года, 50 % из них – женского пола, 100 % – европеоидной расы) левосетиризин в значительно большей степени угнетал кожные проявления аллергии в сравнении с дезлоратадином ($p = 0,001$; рис. 2) [27]. В течение 24 часов после приема левосетиризина у пациентов наблюдались минимальные кожные и воспалительные проявления аллергии. Оба препарата проявляли выраженное антиаллергическое действие по сравнению с плацебо ($p = 0,001$). Через 1,5 часа после приема левосетиризина наблюдалось значительное уменьшение проявлений аллергических реакций по сравнению

с плацебо ($p = 0,001$), в то время как значительный эффект дезлоратадина проявлялся лишь через 4 часа после приема. Максимальный эффект наблюдался через 7 часов после приема дезлоратадина (23 %) и плацебо (11 %) и через 4 часа после приема левосетиризина (72 %). Максимальное уменьшение воспалительных проявлений наблюдалось через 24 часа после приема дезлоратадина (6 %) и плацебо (33 %) и через 7 часов после приема левосетиризина (87 %).

В данном исследовании также были точно измерены плазменные и кожные концентрации левосетиризина и дезлоратадина, что позволило вычислить RO, используя полученные данные [27]. Показатели плазменной концентрации общей и несвязанной фракции левосетиризина через 12 и 24 часа после приема по сравнению с дезлоратадином были выше. Через 24 часа RO, вычисленное на основании показателя несвязанной кожной фракции, было выше для левосетиризина (54 %), чем для дезлоратадина (34 %, табл. 4) [27, 28]. Данное исследование подтверждает тесную корреляцию показателя RO и активности препарата *in vivo*.

Фексофенадин против дезлоратадина

В двуцентровом двойном слепом двухмодельном полностью перекрестном исследовании с участием 45 пациентов (средний возраст – 30,9 года; пациенты женского пола – 64,4 %; пациенты европеоидной расы – 68,9 %) противоаллергический эффект фексофенадина (180 мг) был значительно более выражен, чем у дезлоратадина 5 мг ($p < 0,0001$). Предполагается, что фексофенадин

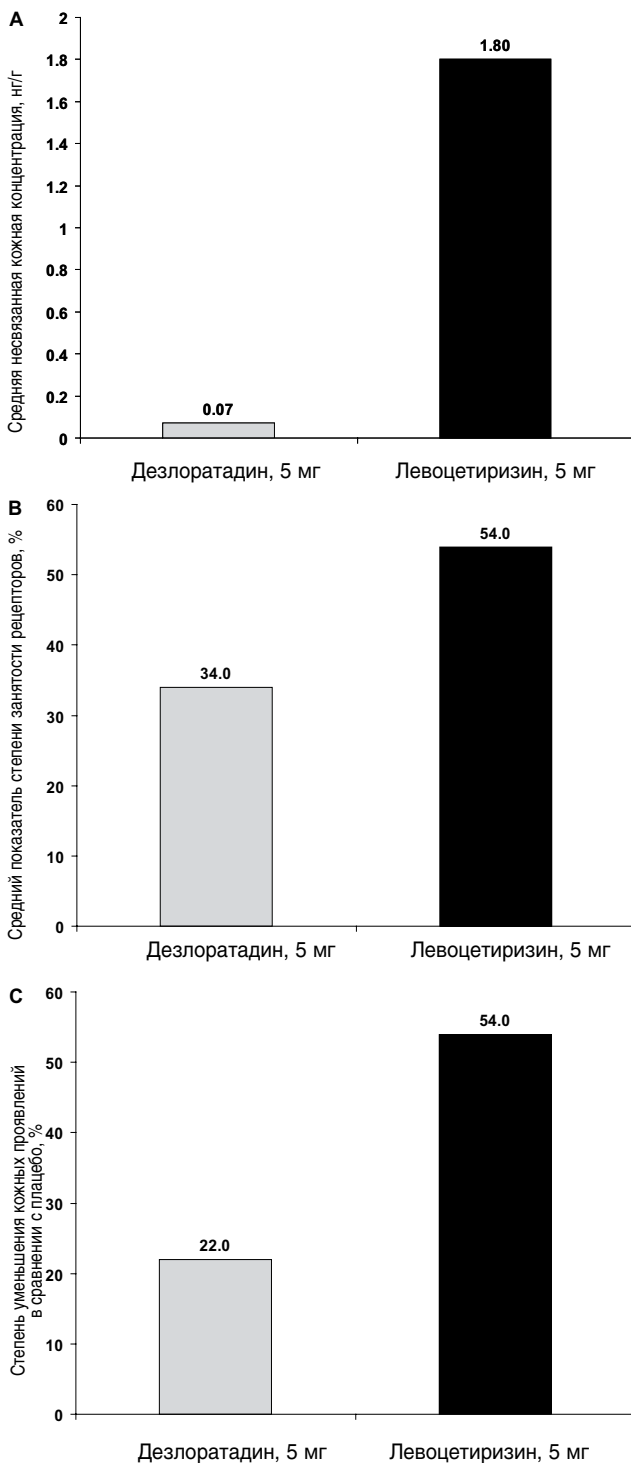


Рис. 2. Сравнение дезлоратадина и левоцетиризина при: **А** – средней несвязанной кожной концентрации в течение 24 часов после приема препарата (n = 18); **В** – среднем показателе степени занятости рецепторов через 24 часа после приема препарата (n = 18); **С** – степени уменьшения кожных проявлений в сравнении с плацебо в течение 24 часов после приема препарата (n = 18)

обладает более высоким энергетическим потенциалом *in vivo* в отношении H_1 -рецепторов по сравнению с дезлоратадином [29].

Антигистаминный эффект фексофенадина значительно более выражен через 2–6 часов после приема

в сравнении с дезлоратадином ($p = 0,005$). Также более выражен в процентном отношении от исходного уровня воспалительных проявлений через 2 часа (61 % против 2 % соответственно), 3 часа (83 % против 18 %), 4 часа (79 % против 3 %), 5 часов (75 % против 27 %) и 6 часов (85 % против 36 %), после лечения ($p = 0,05$) [29].

Фексофенадин уменьшает кожные проявления в большей степени, чем дезлоратадин, через 2–4 часа, 6–9 часов и через 12 часов после приема ($p < 0,05$); более того, противоаллергический эффект фексофенадина наблюдался в течение 5 часов после лечения ($p = 0,05$). В исследовании отсутствовали данные о плазменных концентрациях обоих препаратов, поэтому вычислить RO не представлялось возможным. Однако, учитывая показатели фармакодинамики, представленные в данном исследовании, в работе Gillard и соавторов [12] было указано, что RO фексофенадина через 4 часа выше (95 %), чем у дезлоратадина (71 %; табл. 3).

Эффект pH

Учитывая то, что чувствительность рецепторов зависит от pH среды, а ацидоз характерен для воспалительного процесса при аллергических реакциях [30], показатель RO был вычислен в условиях ацидоза и нейтральной среды [28, 31]. При pH 7,4 показатель RO через 12 часов после приема составил 49 % и 78 % для дезлоратадина и левоцетиризина соответственно, в то время как при pH 5,8 – 38 % против 89 % соответственно (табл. 4) [28].

Показатель RO и симптомы аллергического ринита

В данном исследовании рассматривалась связь между показателем RO и уменьшением симптомов сезонного аллергического ринита при приеме левоцетиризина у 119 пациентов (средний возраст – 34 года) с аллергией на пыльцу амброзии. В этой работе учитывались показатели свободной фракции левоцетиризина, его концентрации в плазме крови, а также проявления основного симптомокомплекса в разные периоды после приема этого препарата (табл. 5) [34]. Свободная плазменная концентрация левоцетиризина не обязательно отражает изменения в рецепторе за конкретно короткий промежуток времени, поэтому рассчитанный показатель RO поначалу может быть переоценен, что говорит о некотором разрыве во времени между положительным показателем RO и наступлением облегчения некоторых симптомов.

Кинетика плазменных концентраций, фармакодинамические эффекты и показатель RO левоцетиризина

Определение кинетических параметров показателя RO может помочь в оценке данных, полученных из фармакодинамических исследований, а также в установлении дозы и кратности введения. Исследование, проведенное с участием 20 здоровых испытуемых,

Таблица 4

Фармакокинетические параметры и показатель RO дезлоратадина и левоцетиризина при исследовании влияния препаратов на кожные высыпания и воспалительные явления

Параметры	Левоцетиризин, 5 мг	Дезлоратадин, 5 мг	Разница 95 % CI
Время полураспада (T _{1/2}), ч	27	8	–
Степень связывания с протеинами плазмы, %	85	91	–
K _i (нМ)			
K _i (t = 37°C, pH 7,4)	0,4	3,0	–
K _i (t = 37°C, pH 5,8)	0,63	1,3	–
Среднее значение свободной фракции препарата (нМ)			
12 ч	0,394 (0,118)	11,3 (2,61)	–
24 ч	0,215 (0,075)	3,90 (1,59)	–
Среднее значение RO для K _i при pH 7,4			
12 ч	48,6 (7,6)	78,3 (4,4)	29,8 (25,7–33,8)*
24 ч	34,0 (7,7)	54,1 (11,7)	20,1 (14,3–25,9)*
Среднее значение RO для K _i при pH 5,8			
12 ч	37,7 (7,0)	89,2 (2,6)	51,5 (48,0–55,0)*
24 ч	24,9 (6,4)	72,2 (10,2)	47,4 (42,3–52,4)*
Примечания: * – статистическая значимость (p < 0,001); при pH 7,4 статистически значимое различие в значении RO в 30 и 20 единиц наблюдалось через 12 и 24 часа соответственно, это различие достигало 52 и 47 единиц при pH 5,8; нМ – наномоли.			

направленное на установление кинетических параметров левоцетиризина, показало, что процентный показатель RO после приема 2,5 или 5,0 мг левоцетиризина в интервале времени между 0,25 и 6 часами после приема – практически одинаковый (минимум 90 %) [32]. Однако между 6 и 24 часами показатель RO после приема 2,5 мг ниже соответствующего показателя после приема 5 мг и был на уровне 72–75 % RO, который регистрировался через 24 часа после приема дозы левоцетиризина 5 мг. Полученные результаты не были неожиданными, поскольку показатель RO нелинейно связан с концентрацией лекарственного вещества. В частности, при уменьшении концентрации препарата вдвое значение RO не уменьшится на ту же величину. Данное исследование указывает на то, что левоцетиризин в дозе 2,5 мг активен, но на более короткий период. Действие на рецепторы проявлялось быстро, и показатель RO составлял 89 % и 80 % через 0,25 часа после приема дозы 5 мг и 2,5 мг соответственно.

Графическая зависимость уменьшения кожных проявлений (выраженная в процентах) от свободной фракции препарата в каждый момент времени представляет собой петлю гистерезиса, направленную против часовой стрелки. То есть, действие препарата слабо выражено (10 %) при определенной его концентрации (5 нМ) через короткое время после приема (5 минут) и хорошо выражено (60 % и более) – через 24 часа. Несмотря на то, что направленный против часовой стрелки гистерезис указывает на возможное

расхождение между плазменными концентрациями и эффектом [32, 33], график может значительно меняться, если одним из параметров становится RO левоцетиризина [32, 33]. Существует вероятность, что свободная плазменная фракция левоцетиризина не оказывает влияния на рецепторы некоторое время после приема препарата, поэтому показатели RO, вычисленные в этот период, могут быть ошибочными. При таких условиях гистерезис практически полностью исчезает.

Показатель RO левоцетиризина у детей, страдающих аллергией

Показатель RO у детей школьного возраста, которые принимали левоцетиризин для лечения аллергии в суточной дозе 5 мг, был сходен с показателем RO у взрослых при приеме препарата в такой же дозе. В исследовании с участием 14 детей, страдающих аллергией (средний возраст – 8,6 ± 0,6 года), при приеме левоцетиризина уровень RO H₁-рецепторов через 4 и 24 часа составлял 94 % и 60 % соответственно, в то время как у взрослых – 90 % и 57 % [35]. Через 4 часа степень уменьшения кожных проявлений и воспаления составила соответственно 100 % и 94 % у детей и 100 % и 89 % – у взрослых. Через 24 часа данные показатели составили соответственно 72 % и 90 % у детей и 60 % и 74 % у взрослых. В другом исследовании сравнивались результаты лечения 9 детей (средний возраст – 1,76 года) с постоянным

Таблица 5
Плазменные концентрации, занятость рецепторов (RO), степень выраженности основного симптомокомплекса (ОСК) в разные периоды после приема левоцетиризина, 5 мг

Время после приема, ч	Средняя плазменная концентрация, нг/мл	Средний показатель свободной фракции, нМ	Среднее значение RO, %	Показатель выраженности ОСК	Среднее отклонение от исходного уровня выраженности ОСК
0,25	124,3	24,2	89	–	–
0,5	230,3	44,9	94	17,11	0,74
1,0	230,9	45,0	94	12,18	4,18
1,5	205,0	39,9	93	9,86	6,51
2,0	189,1	36,8	93	8,71	7,66
2,5	–	–	–	7,53	8,83
3,0	168,4	32,8	92	7,24	9,12
3,5	–	–	–	7,14	9,22
4,0	151,1	29,4	91	7,24	9,13
4,5	–	–	–	6,96	9,40
5,0	–	–	–	7,20	9,16
6,0	110,4	21,5	88	–	–
9,0	75,1	14,6	83	–	–
12,0	54,5	10,6	78	–	–
16,0	35,1	6,8	69	–	–
21,5	–	–	–	8,18	8,17
24,0	18,4	3,6	55	8,82	7,52

Примечание: начальный уровень ОСК – 16,36.

продолжительным кашлем и прочими симптомами аллергии, которым был назначен левоцетиризин в дозе 0,125 мг/кг дважды в сутки, с результатами лечения 20 взрослых (средний возраст – 25,1 года), которые также принимали левоцетиризин в дозе 5 мг в сутки [36]. У детей скорость элиминации препарата была выше (время полувыведения составляло 4,1 часа). Пиковые плазменные концентрации у детей были аналогичны соответствующим показателям у взрослых, в то время как концентрации в период выведения у детей были выше. Через 12 часов после приема дозы левоцетиризина 125 мг/кг (суточная доза – 0,25 мг/кг) показатель RO у детей составлял 81 %. Данные результаты соответствовали фармакодинамическим данным, полученным в том же исследовании, – степень уменьшения гистамин-индуцированной сыпи и воспаления уменьшилась на 95 % и 98 % соответственно через 12 часов после приема дозы левоцетиризина 0,125 мг/кг [37]. Для сравнения: показатель RO составил только 50 % через 24 часа после приема левоцетиризина в дозе 0,25 мг/кг один раз в сутки. Полученные результаты позволяют рекомендовать режим дозирования левоцетиризина 0,125 мг дважды в сутки у детей 1–2 лет.

Обсуждение

Антигистаминные препараты являются препаратами выбора для лечения риноконъюнктивита легкой и средней степени тяжести [38] и хронической крапивницы [39]. Ожидаемая клиническая эффективность данных препаратов часто основана на значении периода полураспада препарата в плазме и аффинности препарата к рецепторам, установленной в экспериментальных условиях *in vitro*. Условия эксперимента существенно отличаются от условий *in vivo*. Исследования, проведенные с целью оценки фармакодинамики антигистаминных препаратов, доказывают, что показатель RO может быть более надежным предиктором фармакодинамики, чем отдельные показатели аффинности и периода полураспада, полученные в экспериментах *in vitro*. Для вычисления RO используются значения концентрации свободной фракции препарата и аффинности препарата к рецепторам, полученные в условиях, максимально приближенных к физиологическим [12]. Эти данные подтверждают гипотезу, что более высокий и устойчивый потенциальный эффект левоцетиризина в отношении гистамин-индуцированной сыпи и воспаления в сравнении с соответствующим потенциальным

ефектом дезлоратадина і фексофенадина може пояснюватися більш високим і стійким показателем РО левоцетиризина. Показатель РО корелює з ступенем зменшення проявлених алерген-індукованої свипи, запалення і симптомів сезонного алергічного риніта у пацієнтів, які перебували в умовах контакту з алергенами (пилецею). Дані умови являються хорошою моделлю для оцінки клінічної ефективності.

Висновки

Моделю РО як предиктор фармакодинаміки і антигістамінного ефекту більш точно описує клінічний ефект препарату, ніж існуючі моделі, оскільки враховує афінність препарату до рецепторів і його плазмічну концентрацію. Дальші дослідження необхідні для вивчення значення показателя РО в розробці нових препаратів і визначення доз і кратності введення препаратів.

Література

1. Whomsley, R. Development of new H₁-antihistamines: The importance of pharmacokinetics in the evaluation of safe and therapeutically effective agents [Text] / R. Whomsley, M. S. Benedetti // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 4. – P. 451.
2. Plaut, M. and Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis [Text] / M. Plaut, M. D. Valentine // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1934–1944.
3. Zuberbier, T. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: Management of urticaria [Text] / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. P. 321–331.
4. Dykewicz, M. S. et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology [Text] / M. S. Dykewicz [et al.] // *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 478–518.
5. Molimard, M. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans [Text] / M. Molimard, B. Diquet, M. S. Benedetti // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 399–411.
6. Paton, D. M. Clinical pharmacokinetics of H₁-receptor antagonists (the-antihistamines) [Text] / D. M. Paton, D. R. Webster // *Clin. Pharmacokinet.* – 1985. – Vol. 10. – P. 477–497.
7. Scheife, R. T. Sedative and cardiovascular profile of newer-antihistamines [Text] / R. T. Scheife, W. R. Cramer // *Consult. Pharm.* – 1996. – Vol. 11. – P. 1037–1053.
8. Markham, A. Fexofenadine [Text] / A. Markham, A. J. Wagstaff // *Drugs.* – 1998. – Vol. 55. – P. 269–274.
9. Waldman, S. A. Does potency predict clinical efficacy? Illustration through an-antihistamine model [Text] / S. A. Waldman // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 7–11.
10. Bourne, H. R. and von Zastrow M. Drug receptors and pharmacodynamics. In *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed. Katzung BG (Ed). – New York : McGraw-Hill Medical, 2007. – P. 11–33.
11. Holford, N. H. G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Rational dosing and the time course of drug action. In *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed. Katzung BG (Ed). – New York : McGraw-Hill Medical, 2007. – P. 34–49.
12. Gillard, M. Histamine H₁-receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H₁-antihistamines [Text] / M. Gillard [et al.] // *Inflamm Res.* – 2005. – Vol. 54. – P. 367–369.
13. Weiland, G.A. Quantitative analysis of drug-receptor interactions: I. Determination of kinetic and equilibrium properties [Text] / G. A. Weiland, P. B. Molinoff // *Life Sci.* – 1981. – Vol. 29. – P. 313–330.
14. Strolin Benedetti, M. Estimation of receptor occupancy. When is this relevant for the efficacy of an H₁-antihistamine? [Text] / M. Strolin Benedetti [et al.] // *Allergy Clin Immunol Int.* – 2006. – Vol. 18. – P. 131–133.
15. Strolin Benedetti, M. et al. Pharmacodynamics of latest generation H₁-antihistamines: Relevance of drug concentrations at receptor sites and of affinity values for H₁-receptors [Text] / M. Strolin Benedetti [et al.] // *Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org.* – 2007. – Suppl. 2. – P. 162–166.
16. Gillard, M. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H₁-histamine receptors: Contribution of Lys(191) and Thr(194) [Text] / M. Gillard [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 61. – P. 391–399.
17. Jokuti, A. Histamine metabolism is altered in nasal polyposis [Text] / A. Jokuti [et al.] // *Inflamm. Res.* 53 (suppl. 1). – 2004. – S93–S94.
18. Petersen, L. J. Histamine is released in the wheal but not the flare following challenge of human skin in vivo: A microdialysis study [Text] / L. J. Petersen [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 1997. – Vol. 27. P. 284–295.
19. Halmerbauer, G. In vivo histamine release during the first minutes after deliberate sting challenges correlates with the severity of allergic symptoms [Text] / G. Halmerbauer [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 53–57.
20. Venza, I. Quantitative determination of histamine in tears during conjunctivitis by a novel HPLC method [Text] / I. Venza [et al.] // *Ophthalmic. Res.* – 2004. – Vol. 36. – P. 62–69.
21. Pawankar, R. Mast cells in allergic airway disease and chronic Rhinosinusitis [Text] / R. Pawankar // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – Vol. 87. P. 111–129.
22. Simons, K. Hydroxyzine and its active metabolite cetirizine: H₁-receptor occupancy in healthy elderly adults [Text] / K. Simons [et al.] // *Allergy* 63 (suppl. 88). – 2008. – 541 (Abs 1495).
23. Tashiro, M. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H₁-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography [Text] / M. Tashiro [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 890–900.
24. Tashiro, M. Brain histamine H₁-receptor occupancy of orally administered-antihistamines measured by positron emission tomography with (11)C-doxepin in a placebo-controlled crossover study design in healthy subjects: A comparison of olopatadine and ketotifen [Text] / M. Tashiro [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 61. P. 16–26.
25. Strolin Benedetti, M. Histamine H₁-receptor occupancy following single and repeated administration of H₁-antihistamines [Text] / M. Strolin Benedetti [et al.] // Presented at the 25th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. – Vienna, Austria, June 10–14, 2006 (Abs 1454).
26. Strolin Benedetti, M. Histamine H₁-receptor occupancy by levocetirizine and fexofenadine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria [Text] / M. Strolin Benedetti [et al.] // Presented at the 26th EAACI Congress, Göteborg, Sweden, June 9–13, 2007 (Abs 76247).
27. Frossard, N. et al. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine [Text] / N. Frossard [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 172–179.
28. Strolin Benedetti, M. Evaluation of the receptor occupancy by desloratadine and levocetirizine in allergic subjects [Text] / M. Strolin Benedetti [et al.] // *World Allergy Org. J.* – 2007 (Abs 514). – S163–S164.
29. Meltzer, E. O. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare [Text] / E. O. Meltzer, S. A. Gillman // *Allergy Asthma Proc.* – 2007. – Vol. 28. – P. 67–73.
30. Vermeulen, M. E. The impact of extracellular acidosis on dendritic cell function [Text] / M. E. Vermeulen [et al.] // *Crit. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 363–384.
31. Gillard, M. Changes in pH differently affect the binding properties of histamine H₁ receptor antagonists [Text] / M. Gillard, P. Chatelain // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 205–514.
32. Strolin Benedetti, M. The degree of receptor occupancy in the interpretation of the pharmacodynamics of levocetirizine [Text] / M. Strolin Benedetti [et al.] // Presented at the XXVIth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. – Göteborg, Sweden, , 2007, June 9–13.
33. Tighe, K. E. Persistently high plasma morphine-6-glucuronide levels despite decreased hourly patient-controlled analgesia morphine use after single-dose diclofenac: Potential for opioid-related toxicity [Text] / K. E. Tighe [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1999. – Vol. 88. – P. 1137–1142.

34. *Strolin Benedetti, M.* Relationship between histamine H₁ receptor occupancy (RO) and reduction of symptoms of seasonal allergic rhinitis (SAR) by levocetirizine (L) in subjects exposed to pollen in an environmental exposure unit (EEU). [Text] / M. Strolin Benedetti [et al.] // Presented at the 20th World Allergy Congress. – Bangkok, Thailand, 2007, December 2–6 (Poster 252).

35. *Simons, K. J.* Levocetirizine: H₁-receptor occupancy in allergic children age 6–11 years [Text] / K. J. Simons [et al.] // Poster Presented at the 62nd Annual American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Meeting. – Miami Beach, FL, 2006, March 3–7.

36. *Le Lamer, S.* Pharmacokinetics of levocetirizine in children of 1–2 years and rationale for dosing regimen [Text] / S. Le Lamer, M. Strolin Benedetti // Allergy 62 (Suppl 83). – 2007. – P. 306–307.

37. *Cranswick, N.* Levocetirizine in 1–2 year old children: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile [Text] / N. Cranswick [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 43. – P. 172–177.

38. *Bousquet, J.* Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) [Text] / J. Bousquet [et al.] // Allergy. – 2008. – 63 (suppl. 86):8–P. 160.

39. *Powell, R. J.* BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema [Text] / R. J. Powell [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2007. – Vol. 37. – P. 631–650.

**КОНЦЕПЦІЯ ЗАМІЩЕННЯ РЕЦЕПТОРІВ ЯК ПРЕДИКТОР
КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ:
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БЛОКАТОРІВ H₁-РЕЦЕПТОРІВ
ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ**

*Sherwin Gillman, Michel Gillard,
Margherita Strolin Benedetti*

Резюме

Антигістамінні препарати другого покоління є терапією першої лінії в лікуванні хронічного риніту та хронічної ідіопатичної кропивниці. Велике значення має оцінка фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей препаратів та їх клінічної ефективності, але точні моделі для прогнозування останньої на даний момент відсутні. Показник ступеня заміщення рецепторів є предиктором фармакодинаміки та антигістамінного потенціалу препарату, відбиває його спорідненість до рецепторів та плазмову концентрацію. Таким чином, заміщення рецепторів може розглядатися як більш точний показник клінічної ефективності препарату. Дане дослідження було проведено з метою вивчення кореляції показника заміщення рецепторів та клінічної ефективності препарату на прикладі антигістамінних препаратів другого покоління. Огляд літератури проводився з використанням MEDLINE. Пошук здійснювався по термінах: алергія, алергічний риніт, ефективність лікарського засобу, патентовані лікарські засоби, багаторічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, друге покоління антигістамінних препаратів, хронічна ідіопатична кропивниця, результати лікування.

Також було використано тези та інформаційні матеріали останніх з'їздів та конференцій на тему алергії.

Показник заміщення рецепторів для кількох антигістамінних препаратів другого покоління було отримано в порівняльних дослідженнях. Показник заміщення рецепторів у фексофенадину та левоцетиризину

був вище в перші 4 години після прийому порівняно з дезлоратадином. Даний показник залишався вищим у левоцетиризину через 12 та 24 годин порівняно з фексофенадином і дезлоратадином. Показник заміщення рецепторів цих препаратів корелював з показниками фармакодинаміки, такими як шкірні та загальні прояви алергії. На показник заміщення рецепторів впливає час від моменту останнього прийому препарату, рН і режим дозування. Між заміщенням рецепторів і концентрацією препарату в плазмі крові визначається нелінійна залежність. Результати дослідження вказують, що RO є точним предиктором фармакодинамічної активності та клінічної ефективності *in vivo*.

Ключові слова: алергічний риніт, антигістамінні препарати, хронічна ідіопатична кропивниця, дезлоратадин, фексофенадин, зістамін, H₁-антагоністи, левоцетиризин, ступінь заміщення рецепторів, результати лікування.

Allergy Asthma Proc 30:366–376, 2009

**THE CONCEPT OF RECEPTOR OCCUPANCY TO PREDICT
CLINICAL EFFICACY: A COMPARISON OF SECOND
GENERATION H₁-ANTIHISTAMINES**

*Sherwin Gillman, Michel Gillard,
Margherita Strolin Benedetti*

Summary

Second generation H₁-antihistamines are considered first-line therapy for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria, largely because of their non-sedating effects. Evaluating pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters and clinical efficacy of a drug is important, but models to predict clinical efficacy are lacking. Receptor occupancy (RO), a predictor for human pharmacodynamics and antihistamine potency that takes into account the affinity of the drug for the receptor and its free plasma concentration, may be a more accurate way to predict a drug's clinical efficacy. This study was designed to assess the concept of RO as a surrogate for clinical efficacy, using examples of second generation oral antihistamines. A literature review was conducted using MEDLINE. Search terms included allergy, allergic rhinitis, drug efficacy, over-the-counter drugs, perennial allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, second generation antihistamines, chronic idiopathic urticaria, and treatment outcomes. Abstracts and posters from recent allergy-related society meetings were also used. RO of several second generation H₁-antihistamines was derived from non-comparative and head-to-head studies. Fexofenadine and levocetirizine showed similar RO at 4 hours, both higher than that of desloratadine. Levocetirizine established higher RO than fexofenadine or desloratadine at 12 and 24 hours. RO for these agents appeared to correlate with pharmacodynamic activity in skin wheal and flare studies and with efficacy in allergen challenge chamber studies. Parameters affecting RO included time from dosing, pH, and dosing regimen. RO did not appear to be linearly related to drug concentration. Results indicate that RO is an accurate predictor of *in vivo* pharmacodynamic activity and clinical efficacy.

Key words: Allergic rhinitis, antihistamine, chronic idiopathic urticaria, desloratadine, fexofenadine, histamine H₁-antagonists, levocetirizine, receptor occupancy, treatment outcome

Allergy Asthma Proc 30:366–376, 2009
