

Алергія як форма запалення

Чи мають антигістамінні препарати протизапальний ефект?

Згадаймо, що таке запалення. Це комплексний місцевий і загальний захисно-приспосувальний процес, що виникає у відповідь на пошкодження або дію патогенного подразника та проявляється в реакціях, спрямованих на усунення продуктів, а якщо можливо, то й агентів, і забезпечує максимальне відновлення в зоні ушкодження. Механізм запалення є спільним і для людини, і для тварин (зокрема нижчих), незалежно від локалізації, виду подразника та індивідуальних особливостей організму [1].

Ключові слова: алергія, протизапальний ефект, антигістамінні препарати, простагландини, левоцетиризин.

Патогенні подразники (пошкоджувальні фактори) за своєю природою можуть бути:

- **Фізичними** (травма, обмороження, опік).
- **Хімічними** – луки, кислоти, подразнювальні і токсичні речовини.
- **Біологічними** – збудники інфекційних захворювань: паразити, бактерії, віруси. До біологічних пошкоджувальних факторів належать також імунні комплекси, які складаються з антигена, антитіла і комплементу і спричинюють імунне запалення (алергія, аутоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, системний васкуліт).

Треба зазначити, що будь-яка алергічна реакція призводить до пошкодження тканин. За певних умов відбувається сенсibilізація організму пацієнта, що супроводжується виробленням імуноглобуліну Е та прикріпленням його на внутрішній поверхні кровоносних судин майбутніх органів-мішеней, що ушкоджуються алергічними реакціями негайного типу внаслідок виходу медіаторів запалення. Таким чином, алергія – це одна з форм переважно хронічного запалення, можливо, найпоширеніша. Чому ж тоді в лікуванні алергії не застосовують нестероїдні протизапальні засоби, які поряд із гормонами рекомендовані при всіх інших формах запалення? Можливо, протиалергічні засоби, передусім антигістамінні препарати (АГП), мають як протиалергічні, так і протизапальні властивості? Давайте розбиратися.

Формування алергічного запалення

Алергічний риніт (АР) характеризується запальною інфільтрацією слизової оболонки порожнини носа різними клітинами. У разі постійного впливу алергенів запалення персистує упродовж усього року, у разі сезонного – має інтермітуючий характер, поступово згасаючи з припиненням дії алергену.

Доведено, що навіть за відсутності симптомів у пацієнтів із персистуючим АР зберігається запалення слизової оболонки порожнини носа – мінімальне персистуюче запалення (рис.). Симптоми персистуючого АР є результатом складної взаємодії тригерних факторів і запальної реакції, що триває. У процесі алергічного запалення формується підвищена неспецифічна реактивність слизової оболонки носа [2]. Алергени, потрапляючи в порожнину носа, частково осідають на війчастому епітелії. Надалі в слизовій оболонці носа утворюються патологічні комплекси «антиген–антитіло», і таким чином розвивається сенсibilізація.

У разі повторного потрапляння алергенів вже на сенсibilізовану слизову оболонку запускається алергічна реакція типу I згідно з класифікацією R.R.A. Coombs і P.G.H. Gell (1963). Патогенетично АР є наслідком порушення балансу Т-лімфоцитів Th1/Th2 з переважанням Th2-відповіді, що розвивається після дії алергену [3, 4].

Алергічне запалення при АР являє собою каскад процесів, що виникають за участю великої кількості імунних клітин і медіаторів. Основною клітиною ранньої стадії запалення є макрофаг. Цитокіни, які послідовно продукуються макрофагами, разом з еозинофілами відповідальні за розвиток хронічного алергічного запалення [4]. Клітинна відповідь полягає в хемотаксисі клітин, секретії цитокінів, активації та диференціації еозинофілів, епітеліальних клітин, зміні складу лімфоцитів, зменшенні популяції CD₄-клітин. Надалі відбувається вивільнення активованими клітинами медіаторів запалення, переважно гістаміну і лейкотрієнів, і складна передача сигналів за допомогою месенджерів іншим клітинам для їх активації.

Медіатори алергічного запалення

- **Гістамін** є біологічно активною речовиною, що синтезується з гістидину шляхом його декарбоксилювання в апараті Гольджі. Гістамін міститься в більшості тканин організму (у гранулах опасистих клітин, базофілів, гістамінергічних нервових клітинах та ін.) і виконує функцію посередника різноманітних фізіологічних і патологічних реакцій. Стимуляція H₁-гістамінових рецепторів призводить до скорочення гладеньких м'язів (особливо трахеї та бронхів); посилення виділення слизу в дихальних шляхах; дилатація і підвищення проникності капілярів; уповільнення атріовентрикулярної провідності; негативний інотропний ефект; зниження артеріального тиску; рефлекторний викид катехоламінів; посилення вивільнення медіаторів запалення з нейтрофілів.

- **Фактор некрозу пухлини (TNF)** є основним цитокіном, що синтезується і депонується макрофагами [6]. Макрофаги також продукують інтерлейкіни (IL), такі як IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 та IL-13 [6, 7]. Усі ці цитокіни, так само як і гістамін, провокують порушення проникності судин і процесів адгезії, проліферації та диференціювання активованих В-лімфоцитів, стимуляцію росту та диференціювання еозинофілів [8]. Еозинофіли є ще одним потужним джерелом цитокінів, особливо в пізній фазі алергічного запалення. Вони можуть синтезувати та вивільняти такі цитокіни, як IL-1, TNF, IL-3, IL-4, IL-5 та IL-8 [5, 9]. На тлі АР (як сезонного, так і персистуючого) в назальному слизу після провокації алергеном виявляють підвищені рівні IL-1, TNF, IL-6 та IL-8 [10].

- **Лейкотрієни** синтезуються з арахідонової кислоти, яка вивільняється під час імунологічної стимуляції різних клітин, що беруть участь у запаленні, за допомогою ферментної системи 5-ліпоксигенази. У ході функціонування останньої природним проміжним продуктом є лейкотрієн A₄ – нестабільний епоксид, який, з'єднуючися з водою, може перетворюватися неензиматичним шляхом на дигідроксикислий лейкотрієн B₄ (LTB₄) або,

з'єднуючися з глутатионом, – на цистеїніл-лейкотрієн C₄ (LTC₄). LTC₄ за допомогою γ-глутамілтрансферази перетворюється на LTD₄ і потім, за допомогою дипептидази, – на LTE₄, який зазнає подальшого метаболізму.

Таким чином, під впливом найважливіших медіаторів – гістаміну і лейкотрієнів – починається хемотаксис клітин і формування запальної інфільтрації в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. Далі відбувається взаємодія з імунною системою, розвиток проліферативно-фібропластичної реакції, хронізація запалення.

Коли виникає запалення, організм отримує больові сигнали від нервових рецепторів. Ці сигнали виникають у результаті складних реакцій і взаємодій між клітинами і хімічними речовинами в організмі за участю простагландинів. Цих медіаторів немає при алергічному запаленні.

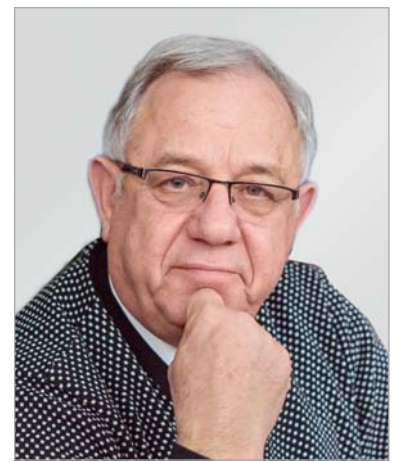
- **Простагландини** – це гормоноподібні хімічні речовини, які виробляються клітинами організму та виконують кілька важливих функцій. Вони сприяють запаленню, необхідному для загоєння, але також є причиною болю і високої температури. Простагландини виробляються у клітинах організму під впливом ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Є два ферменти ЦОГ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Обидва ферменти сприяють виробленню простагландинів, які спричиняють запалення. Тут важливо зазначити, що ЦОГ-1 сприяє виробленню важливих простагландинів, які сприяють згортанню крові і захищають шлунок від дії кислоти. Засоби з групи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не є стероїдами, тобто вони працюють не за стероїдним механізмом, що імітує гормон кортизон, а за механізмом зменшення вироблення простагландинів. Ще наприкінці 1980-х було виявлено, що НПЗП блокують ферменти ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і знижують рівень простагландинів по всьому тілу. Тому їх широко застосовують у лікуванні всіх видів запалення, крім імунного, у тому числі алергічного [11].

- **H₁-антигістамінні препарати** повсюдно рекомендовані при всіх типах АР незалежно від тяжкості симптомів або сезонності. Вони потенційно здатні контролювати усі прояви АР. Препарати останнього покоління мають також протизапальні властивості, знижують вираженість алергічного запалення [12, 13]. Сьогодні основною метою лікування АР є усунення симптомів, покращення якості життя пацієнтів і запобігання розвитку бронхіальної астми (БА) [3]. Терапевтичні стратегії також спрямовані на зниження кількості прозапальних медіаторів, що вивільняються з активованих клітин, у тому числі макрофагів. Ефективність АГП оцінюють не лише за здатністю блокувати гістамінові рецептори, але й протизапальною активністю, що, на думку багатьох дослідників, підвищує клінічний ефект від їх застосування.

Протизапальні властивості АГП: фокус на левоцетиризин

Одним із ефективних і безпечних блокаторів H₁-рецепторів гістаміну II покоління є левоцетиризин. Крім потужного антигістамінного ефекту левоцетиризин має відчутні протизапальні властивості. Останні спостерігають у разі застосування клінічно значущих концентрацій, які можуть посилити терапевтичну користь препарату. Левоцетиризин – ефективний АГП, про що свідчить його здатність інгібувати свербіж шкіри, спричинений гістаміном, а також пухирі та гіперемію [14-16]. Модель індукованих гістаміном пухирів і запалення на шкірі людини є широко використовуваною відтворюваною стандартизованою методологією, яка дає об'єктивну оцінку ефективності АГП у пацієнтів, у тому числі виявляє будь-які відмінності в початку і тривалості дії.

Левоцетиризин усуває закладеність носа [17, 18], що є вкрай важливою обставиною, оскільки багато АГП у цьому відношенні є недостатньо ефективними.



С.М. Пухлік



Рис. Часові терміни розвитку алергічного запалення

Насправді вважається, що причиною закладеності носа є не гістамін, а інші медіатори опасистих клітин, у тому числі простагландин D2 і лейкотрієни, що діють узгоджено [19]. **Позитивний ефект левоцетиризину на цей важливий симптом АР, імовірно, пояснюється додатковими протизапальними властивостями препарату. Значний інтерес має вплив протизапальних препаратів на прозапальні процеси, відповідальні за прояви алергічних захворювань.**

Протизапальні ефекти, які не залежать від блокади H₁-рецепторів, були описані для більшості АГП, тоді як вихідна сполука левоцетиризину має значущі добре задокументовані протизапальні властивості як *in vivo*, так і *in vitro* [20].

У низці недавніх досліджень *in vitro* проводилась оцінка того, чи має левоцетиризин подібні властивості. Левоцетиризин *in vitro* інгібував індуквану еотаксином трансендотеліальну міграцію еозинофілів крізь моношари ендотеліальних клітин дерми або легень людини в таких самих концентраціях, що досягаються в клінічних умовах, або нижчих [21]. Фізіологічно значущі концентрації левоцетиризину пригнічували експресію ICAM-1 і секретію IL-6 і IL-8 у первинних клітинах носового епітелію людини, інфікованих риновірусом людини. Епітеліальні клітини носа, оброблені левоцетиризином, також демонстрували значно менші титри риновірусів і слабшу активацію NF-κB [22]. Ці дослідження демонструють *in vitro* протизапальну дію левоцетиризину на різні типи клітин у низьких фізіологічно значущих концентраціях. Проте очевидне питання полягає в тому, яке клінічне значення мають протизапальні властивості цього АГП на додаток до ефекту, що забезпечується блокадою H₁-рецепторів. Відповісти на це питання можуть лише добре проведені дослідження *in vivo*.

Чипранді та співавт. [23] порівнювали вплив лікування левоцетиризином, дезлоратадином або плацебо на рівні маркерів запалення в носі, назальні симптоми і швидкість потоку повітря в пацієнтів із сезонним АР (САР) у сезон пилку. Учені продемонстрували, що левоцетиризин, але не дезлоратадин або плацебо, значно знижував кількість еозинофілів, нейтрофілів і рівні IL-8 у зразках назального змиву в сезон пилку, тоді як лікування будь-яким з АГП значно знижувало рівні IL-4. Крім того, левоцетиризин також був значно ефективнішим, ніж дезлоратадин і плацебо, у полегшенні назальних симптомів і збільшенні швидкості носового потоку в цих пацієнтів порівняно з вихідним рівнем. Такі дані свідчать про те, що опосередковане левоцетиризином

поліпшення назальних симптомів і потоку повітря у пацієнтів із САР може бути пов'язане зі зменшенням рівнів запальних маркерів у носових ходах у цих людей. Нещодавно левоцетиризин і дезлоратадин порівнювали за їх здатністю інгібувати спровоковані алергеном пухирі і гіперемію в подвійному сліпому рандомізованому перехресному плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з алергією [24]. Це цікавий підхід, оскільки використання провокації алергеном імітує ситуацію *in vivo*. Таким чином, спричинена відповідь полягає в дегрануляції опасистих клітин і вивільненні численних вазоактивних і прозапальних медіаторів на додаток до гістаміну. Секретія цитокінів лімфоцитами, особливо Th2-клітинами, імовірно, відіграє центральну роль у розвитку й підтриманні алергічної запальної реакції. Тому цікаво, що в недавньому дослідженні в пацієнтів із САР вивчали вплив лікування левоцетиризином як на симптоми, так і на кількість еозинофілів у периферичній крові, а також профілі субпопуляції лімфоцитів. Якщо порівнювати з плацебо, лікування левоцетиризином мало значний позитивний вплив на симптоми, зменшило кількість еозинофілів і прозапальних Т-клітин, а саме: CD⁴⁺CD²⁹⁺, CD⁴⁺CD²¹²⁺ і CD⁴⁺CD³⁴⁺. Треба зазначити, що автори також повідомили про збільшення у периферичній крові числа CD⁴⁺CD²⁵⁺, субпопуляції Т-клітин, до якої можуть належати захисні імунорегуляторні клітини [25].

S.I. Vocsan та співавт. (2015) [26] встановили, що пацієнти з персистуючим АР мають високі рівні прозапальних цитокінів TNF і IL-8 у плазмі крові.

Левоцетиризин здатний ефективно контролювати симптоми АР, у тому числі закладеність носа. Тривала терапія левоцетиризином дає можливість достовірно знижувати рівні деяких маркерів алергічного запалення в плазмі крові.

Таким чином, є переконливі результати лабораторних і клінічних досліджень, що підтверджують протизапальні властивості АГП, особливо левоцетиризину. А чи можна його призначати при застуді?

Систематичні огляди Кокранівської співпраці неодноразово були присвячені різним методам лікування застудних інфекцій, у тому числі застосуванню цинку, кортикостероїдів, вітаміну С, НПЗП, парацетамолу й іпратропію броміду. Імовірно, дія цих препаратів ґрунтується на пригніченні запалення, що спостерігається при застуді. Під час поширення вірусу збільшується вироблення цитокінів із подальшим залученням у процес

інших медіаторів запалення. Цитокіни та медіатори запалення відповідальні за підвищення температури тіла, почервоніння шкіри, закладеність носа, ринорею, сльозотечу і чхання. Унаслідок пригнічення алергічних реакцій за участю імуноглобуліну Е АГП можуть зменшувати запалення і відповідні симптоми застуди.

A.I.M. De Sutter та співавт. (2015) опублікували узагальнювальні результати багатьох досліджень на цю тему. За цими даними, у групі АГП на 26% пацієнтів більше відчували полегшення симптомів застуди протягом перших 2 днів порівняно з групою плацебо. Коли порівнювали симптоми окремо, достовірні відмінності зазначали для закладеності носа і чхання. Однак усі ці засоби ніяк не впливали на тривалість захворювання.

Висновки

✓ Алергія – це одна з форм переважно хронічного запалення, можливо, найпоширеніша.

✓ Доведено, що навіть за відсутності симптомів у пацієнтів із персистуючим АР зберігається запалення слизової оболонки порожнини носа – мінімальне персистуюче запалення.

✓ Дослідження з вивчення механізмів, що лежать в основі ефектів H₁-АГП, показали, що крім потужної антигістамінної дії левоцетиризину має протизапальні/протизапальні властивості, з яких не всі можуть бути пов'язані з блокадою H₁-рецепторів. Ці протизапальні властивості спостерігають у разі застосування клінічно значущих концентрацій як *in vitro*, так і *in vivo*. Важливо зазначити, що в низці тривалих досліджень (6-18 міс) повідомляли про довгострокові переваги левоцетиризину в дорослих і дітей щодо не лише зменшення вираженості симптомів, таких як закладеність носу, а й покращення якості життя.

✓ Сьогодні є значна кількість належним чином проведених клінічних випробувань, результати яких демонструють, що левоцетиризин є ефективним засобом із хорошою переносимістю для лікування алергічних захворювань у дорослих і дітей. На сучасному фармацевтичному ринку України левоцетиризин представлений препаратом Алерзин®, виробництва фармацевтичної компанії Egis (Угорщина). Препарат доступний у двох формах випуску: таблетки по 5 мг та оральний розчин в дозуванні 5 мг/мл, що його дозволено до застосування дітям від 2 років. Алерзин® рекомендований при симптомах алергічного риніту та кропив'янки. При хронічних захворюваннях (хронічний алергічний риніт, хронічна кропив'янка) тривалість лікування становить до 1 року.

Список літератури – у редакції.



Алерзин

левоцетиризин

Відчувай барви життя



ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

<p>Діти 2–6 років</p> <p>Дорослі та діти старші 6 років:</p>	<p>5 крапель (1,25 мг)</p> <p>2 рази на добу</p> <p>20 крапель (5 мг) або</p> <p>1 таблетка 1 раз на добу</p>
--	---

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. **Діюча речовина:** левоцетиризин дигідрохлорид. Код АТХ R06A E09. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного риніту та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). **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. РП. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. **Умови відпуску:** без рецепта. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38 (044) 496-05-39, факс: +38 (044) 496-05-38.