

УДК 616.211-002-056.3-08:615.218

Sherwin Gillman¹, Michel Gillard², Margherita Strolin Benedetti³

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

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

²UCB Pharma SA, Brussels, Belgium

³UCB Pharma SA, Nanterre Cedex, France

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.5(69):29-35

Антигистаминные препараты второго поколения являются терапией первой линии в лечении хронического ринита и хронической идиопатической крапивницы. Большое значение имеет оценка фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов и их клинической эффективности, однако точные модели для прогнозирования последней на данный момент отсутствуют. Показатель степени замещения рецепторов является предиктором фармакодинамики и антигистаминного потенциала препарата, отображает его сродство к рецепторам и плазменную концентрацию. Таким образом, замещение рецепторов может рассматриваться как более точный показатель клинической эффективности препарата. Данное исследование было проведено с целью изучения корреляции показателя замещения рецепторов и клинической эффективности препарата на примере антигистаминных препаратов второго поколения. Обзор литературы проводился с использованием MEDLINE. Поиск осуществлялся по терминам: аллергия, аллергический ринит, эффективность лекарственного средства, запатентованные лекарственные средства, многолетний аллергический ринит, сезонный аллергический ринит, второе поколение антигистаминных препаратов, хроническая идиопатическая крапивница, результаты лечения. Также были использованы тезисы и информационные материалы последних съездов и конференций на тему аллергии. Показатель замещения рецепторов для антигистаминных препаратов второго поколения был получен в сравнительных исследованиях. Показатель замещения рецепторов у левоцетиризина был выше в первые 4 часа после приема по сравнению с дезлоратадином. Данный показатель оставался выше у левоцетиризина через 12 и 24 часов по сравнению с дезлоратадином. Показатель замещения рецепторов этих препаратов коррелировал с показателями фармакодинамики, такими как кожные и общие проявления аллергии. На показатель замещения рецепторов влияет время от момента последнего приема препарата, pH и режим дозирования. Между замещением рецепторов и концентрацией препарата в плазме крови определяется нелинейная зависимость. Результаты исследования указывают, что RO является точным предиктором фармакодинамической активности и клинической эффективности *in vivo*.

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

Введение

Применение H₁-блокаторов является стандартом 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 [4], сыпь, связанную с аллергическими реакциями, 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 минимальное количество побочных эффектов [5]. Антигистаминные препараты второго поколения обладали седативными и антихолинергическими побочными эффектами [1]. К тому же для достижения терапевтического эффекта было необходимо их частое введение. С целью уменьшить или облегчить побочные эффекты этих препаратов были разработаны антигистаминные препараты второго поколения. В настоящее время к препаратам второй линии, используемым в США и Европе, относятся дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин и мизоластин.

В литературе описаны основные фармакокинетические свойства этих препаратов: абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция (табл. 1) [1,5], но для оценки

Таблица 1
Основные фармакокинетические и метаболические характеристики 7 антигистаминных препаратов, не обладающих седативным действием

Характеристика	Параметры	Дезлоратадин	Левоцетиризин
Абсорбция	T _{max} , ч	3	0-9
	V _z /F, л/кг	49	0,4
Распределение	Связываемость с белками плазмы, %	82-87	91
	Метаболиты, % дозы препарата	NA (экстенсивный метаболизм)	14
Метаболизм	Задействованные ферменты	Ферменты, принимающие участие в формировании 3-гидроксидезлоратадина. На данный момент не определены	CYP3A4 и различные неопределенные изоформы CYP
	С мочой, % радиоактивной дозы	41	85
Экскреция		47	13

Примечания: T_{max} — время достижения пиковой концентрации неметаболизированного вещества в плазме, V_z/F — объем распределения в терминальной фазе / биодоступность; CYP — цитохром P450; NA — нет данных.

Таблица 2

Основные понятия и определения

Термин	Определение
Потенциал	Мера активности препарата, зависящая от его концентрации в плазме крови. 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 контролируемых условиях, например, в клиническом исследовании
Эффективное действие	Способность препарата оказывать определенный, заявленный или ожидаемый 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 замещения рецепторов	Предиктор фармакодинамики и силы антигистаминного действия препарата, учитывающий аффинность препарата к рецепторам и его плазменную концентрацию
Ki	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 эффективность 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 фармакологически активной

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. 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).

«Клинический эффект» — комплексное понятие, поэтому ошибочно мнение, что препарат с более высоким потенциалом будет обладать большей эффективностью [9].

Предположительная эффективность препарата у людей, 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].

К сожалению, аффинность и время полураспада неточно отражают 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 [12]. Показатель замещения рецепторов (RO) отражает оба фактора — аффинность вещества и его концентрацию в плазме крови [12]. Он представляет собой новую модель для прогнозирования клинической эффективности, которая предлагается в качестве более точного способа описания клинической эффективности препарата. Показатель замещения рецепторов является предиктором фармакодинамики в организме человека и антигистаминного

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	Левосетиризин, 5 мг
Время полураспада, ч	27	8
Аффинность, нМ	0,4	3
Связывание с протеинами плазмы крови, %	85	91
Концентрация свободного вещества через 4 часа, нМ	1	28
RO через 4 часа, нМ	71	90
Максимальное уменьшение кожных проявлений через 4 часа, %	34	100
Максимальное уменьшение воспаления через 4 часа, %	19	89
Концентрация свободного вещества через 4 часа, нМ	0,3	4
RO через 24 часа, %	43	57
Уменьшение кожных проявлений через 24 часа, %	32	60
Уменьшение воспаления через 24 часа, %	41	74

потенциала, учитывающим как аффинность препарата к рецептору, так и его концентрацию в плазме крови [12].

Показателем клинической эффективности препарата, его потенциальной эффективности и продолжительности антигистаминного блока, является способность препарата уменьшать или блокировать такие проявления аллергии, как отек и гиперемия [12], локализованный отек вследствие экстравазации плазмы (сыпь) и нейрососудистой реакции в виде рефлекторной вазодилатации (гиперемия). В данной статье мы покажем, что определение показателя RO *in vivo*, даже приблизительное, является более точным и надежным методом прогнозирования потенциальной эффективности препарата и продолжительности его действия, чем определение аффинности и времени полувыведения *in vitro*.

Материал и методы исследования

Авторами были обработаны данные медицинской базы MEDLINE, опубликованные за период с апреля 2008 года, в том числе публикации, доступные в электронном виде до выхода в печать. Поиск запросы включали: антигистамины, аллергия, аллергический ринит, эффективность лекарственных средств, безрецептурные лекарственные средства, многолетний аллергический ринит, сезонный аллергический ринит, второе поколение антигистаминных препаратов, хроническая идиопатическая крапивница, результаты лечения, как в виде отдельных слов, так и в различных комбинациях. Была изучена информация, поданная как в самих статьях, так и в списках литературы, обработаны исходные данные представленных в них исследований. 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 %):

$$RO\% = V_{\text{Max}} \times [L] / ([L] + K_i), (1),$$

где V_{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) [12]. Поэтому определение аффинности лекарственного вещества в экспериментальных условиях, максимально приближенных к естественным, требует особо точного подхода. Параметры, которые необходимо учитывать, включают температуру, время инкубации (достаточное для достижения равновесного связывания), состав буфера (солевые растворы), рН 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].

Исследования RO *in vivo*

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

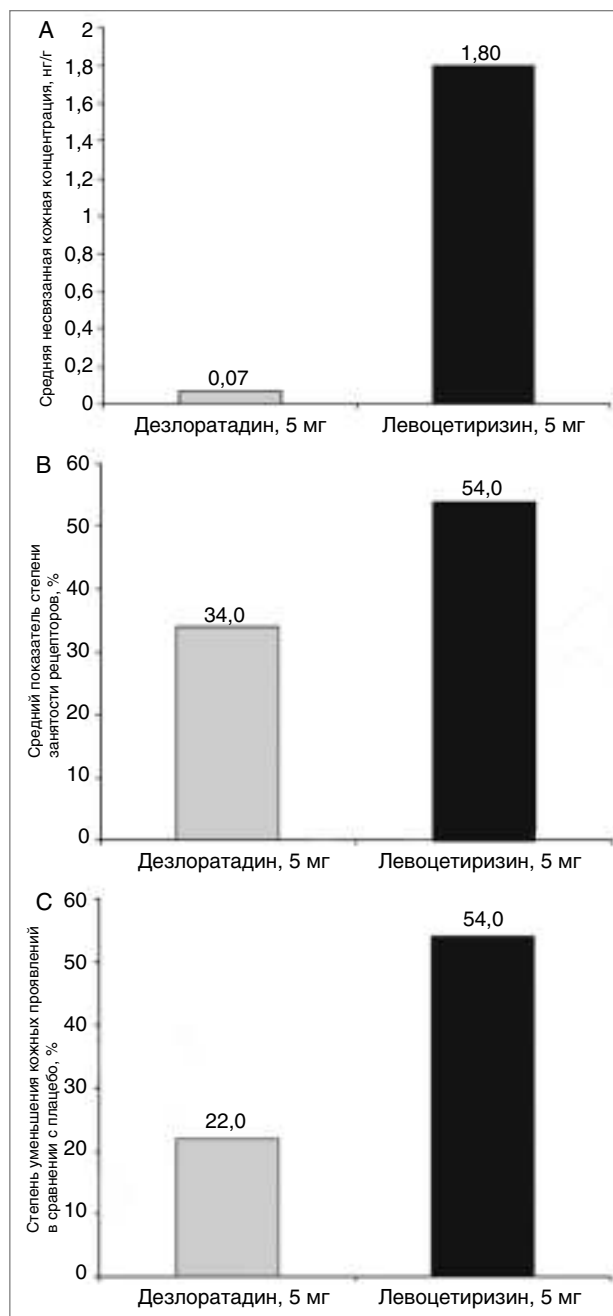


Рис. Сравнение дезлоратадина и левоцетиризина при: А — средней несвязанной кожной концентрации в течение 24 часов после приема препарата (n = 18); В — среднем показателе степени занятости рецепторов через 24 часа после приема препарата (n = 18); С — степени уменьшения кожных проявлений через 24 часа после приема препарата (n = 18) [27]

Сравнение показателя RO левоцетиризина и дезлоратадина в различных исследованиях

Показатель RO левоцетиризина и дезлоратадина был вычислен на основании данных, полученных в различных исследованиях, после однократного применения и после повторного введения.

Однократная доза

На протяжении 24 часов левоцетиризин характеризуется более высоким показателем RO и в большей степени уменьшает проявления аллергии по сравнению с другими препа-

Таблица 4

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

Параметры	Дезлоратадин, 5 мг	Левоцетиризин, 5 мг	Разница 95% ДИ
Время полураспада (t _{1/2}), ч	27	8	–
Степень связывания с белками 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 (СО) 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 (СО) 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, % (± СО), 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)*

При pH 7,4 статистически значимое различие в значении RO для левоцетиризина и дезлоратадина в 30 и 20 единиц наблюдалось через 12 и 24 часа соответственно, это различие достигало 52 и 47 единиц при вычислении показателя RO с помощью значений K_i, полученных при pH 5,8

Примечания: * – статистическая значимость (p < 0,001).

ратами (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% (табл. 3) [12]. Данный факт можно объяснить тем, что свободная фракция препарата в плазме через 24 часа после приема выше, чем его аффинность к H₁-рецепторам. Это не подтверждается для дезлоратадина. 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 [12].

Повторные введения

Не менее важным является измерение RO после повторных введений препарата, поскольку при этом плазменные концентрации вещества поддерживаются вследствие его аккумуляции. Учитывая, что RO зависит от времени полураспада и аккумуляции препарата, для каждого антигистаминного препарата этот показатель разный. Показатель RO у левоцетиризина выше, чем у дезлоратадина, не только после однократного приема, но и после повторных введений с соблюдением суточной дозы левоцетиризина 5 мг и дезлоратадина 5 мг [25].

Частные исследования, проведенные для сравнения потенциала и RO

Левоцетиризин и дезлоратадин

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом одноцентровом трехсторонне-перекрестном исследовании с участием 18 пациентов, страдающих аллергией (возраст 18,5–48,1 года, соотношение мужчин и женщин 50:50, 100% представители европеоидной расы) левоцетиризин в значительно боль-

шей степени угнетал кожные проявления аллергии в сравнении с дезлоратадином (p=0,001; рис.) [27]. В течение 24 часов после приема левоцетиризина 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 левоцетиризина наблюдалось значительное уменьшение 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 левоцетиризина (72%). Максимальное уменьшение воспалительных проявлений наблюдалось через 24 часа после приема дезлоратадина (6%) и плацебо (33%) и через 7 часов после приема левоцетиризина (87%).

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

Эффект pH

Учитывая, 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].

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

АЛЕРГІЯ?

L-цет® сироп

коли ми приймаємо, про алергію швидко забуваємо!



ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ
З 6 МІСЯЦІВ



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм», м. Суми
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Р.П. МОЗ України № UA/8612/02/01 від 03.03.2015 р.
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. **Склад.** Діюча речовина: levocetirizine dihydrochloride; 5 мл сиропу містять левоцетиризину дигідрохлориду 2,5 мг. **Лікарська форма.** Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. **Показання до застосування.** Симптоматичне лікування алергічних ринітів, у тому числі цілорічних алергічних ринітів; хронічна ідіопатична кропив'янка. **Протипоказання.** Гіперчутливість до левоцетиризину, цетиризину або його первинної сполуки – гідразину. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: головний біль, сонливість, стомлюваність, слабкість. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття. З боку органів зору: порушення зору. З боку гепатобіліарної системи: гепатит. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

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 по сравнению с соответствующим потенциальным эффектом дезлоратадина и фексофенадина может

объясняться более высоким и устойчивым показателем RO левоцетиризина. Показатель RO коррелирует со степенью уменьшения проявлений аллерген-индуцированной сыпи, воспаления и симптомов сезонного аллергического ринита у пациентов, которые пребывали в условиях контакта с аллергенами (пыльцой). Данные условия являются хорошей моделью для оценки клинической эффективности.

Выводы

Модель RO как предиктор фармакодинамики и антигистаминного эффекта более точно описывает клинический эффект препарата, чем существующие модели, поскольку учитывает аффинность препарата к рецепторам и его плазменную концентрацию. Для изучения значения показателя RO при разработке новых препаратов и определения доз и кратности их введения необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- 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.
- Zuberbier T. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: Management of urticaria [Text] / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61. P. 321—331.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Markham A. Fexofenadine [Text] / A. Markham, A. J. Wagstaff // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55. — P. 269—274.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jokuti A. Histamine metabolism is altered in nasal polyposis [Text] / A. Jokuti [et al.] // *Inflamm. Res.* 53 (suppl. 1). — 2004. — S93—S94.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pawankar R. Mast cells in allergic airway disease and chronic Rhinosinusitis [Text] / R. Pawankar // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2005. — Vol. 87. P. 111—129.
- 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).
- 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.
- Tashiro M. Brain histamine H₁-receptor occupancy of orally administered-antihistamines measured by positron emission tomography with (¹¹C)-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.
- 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).
- 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, Goteborg, Sweden, June 9—13, 2007 (Abs 76247).
- 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.
- 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 XXVth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. — Goteborg, 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 Gillman¹, Michel Gillard², Margherita Strolin Benedetti³

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

²UCB Pharma SA, Brussels, Belgium

³UCB Pharma SA, Nanterre Cedex, France

Антигістамінні препарати другого покоління є терапією першої лінії у лікуванні хронічного риніту та хронічної ідіопатичної кропив'янки. 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 за термінами: алергія, алергічний риніт, ефективність лікарського засобу, патентовані лікарські засоби, багаторічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, друге покоління антигістамінних препаратів, хронічна ідіопатична кропив'янка, результати лікування. Також було використано тези та інформаційні матеріали останніх з'їздів та конференцій на тему алергії. Показник заміщення рецепторів для антигістамінних препаратів другого покоління було отримано в порівняльних дослідженнях. Показник заміщення рецепторів у левоцетиризину був вищим у перші 4 години після прийому порівняно з дезлоратадином. Даний показник залишався вищим у левоцетиризину через 12 та 24 годин порівняно з 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, pH 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 кропив'янка, дезлоратадин, фексофенадин, гістамин, H₁-антагоністи, левоцетиризин, ступінь заміщення рецепторів, результати лікування.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.5(69):29-35

The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H₁-antihistamines

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

Second generation H₁-antihistamines are considered first-line therapy for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria, largely because of their nonsedating 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 noncomparative and head-to-head studies. Levocetirizine showed similar RO at 4 hours, both higher than that of desloratadine. Levocetirizine established higher RO than 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.