

ПУТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ФАКТОР АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ – ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ МИШЕНЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

А.П. Рубан, И.В. Василевский

Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

Цель. Проанализировать научные материалы о возможности воздействия на фактор активации тромбоцитов – терапевтическую мишень при лечении аллергических реакций.

Материалы и методы. Использованы современные литературные данные по изучаемому вопросу.

Результаты и обсуждение. Проведенное нами исследование подтвердило имеющиеся в литературе данные о том, что фактор активации тромбоцитов (РАФ) и его фермент ацетилгидролаза могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры острых аллергических реакций у детей [1]. Продолжаются исследования по созданию лекарственных средств (ЛС), ингибирующих действие РАФ. Помимо новых молекул (специфических антагонистов РАФ WEB-2086 и гинкголида В) в клинической практике используют традиционные антигистаминные ЛС (АГЛС). В этом плане заслуживает внимания Рупатадин, который является не только антагонистом H₁-рецепторов, но и мощным ингибитором РАФ [2]. Он относится к производным N-алкилпиперидина. Рупатадин – антигистаминный препарат второго поколения, представляет собой селективный антагонист гистамина длительного действия, обладающий активностью в отношении периферических H₁-рецепторов. Дезлоратадин и его гидроксированные метаболиты являются одними из метаболитов рупатадина, которые могут способствовать общей эффективности препарата. Важнейшие пути биотрансформации рупатадина включают окислительные процессы, окисление пиперидин-метильной группы до карбоновой кислоты, N-деалкилирование азота пиперидина и гидроксирование 3-, 5- и 6-положений в трициклической кольцевой системе [3].

РАФ является эндогенным фосфолипидным медиатором воспаления, состоящим из воспалительных клеток, таких как альвеолярные макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, тромбоциты и нейтрофилы, которые высвобождаются в ответ на аллергические/воспалительные реакции. Эти процессы связаны с повышенной проницаемостью сосудов, хемотракцией эозинофилов, бронхоконстрикцией и гиперреактивностью дыхательных путей, все из которых участвуют в патофизиологии ринита, астмы и анафилактических реакций. Рупатадин демонстрирует конкурентоспо-

собную антагонистическую активность в отношении РАФ в субмикромольном диапазоне *in vitro* со значениями IC₅₀ 0,2 и 0,68 мкМ в моделях для оценки агрегации тромбоцитов в отмытых тромбоцитах из плазмы крови кролика или человека, богатой тромбоцитами, соответственно. В этих моделях анти-РАФ-активность рупатадина была ниже, чем у специфических антагонистов РАФ WEB-2086 и гинкголида В, но значительно выше, чем у антигистаминных препаратов лоратадина, цетиризина [4].

Ряд исследований подтвердили, что рупатадин оказывает ингибирующее действие на дегрануляцию тучных клеток и хемотаксис эозинофилов на различных моделях гиперчувствительности 1 типа. Рупатадин блокирует изолированную дегрануляцию тучных клеток у сенсibilизированных собак. Было высказано предположение, что это свойство может играть важную роль на поздней стадии аллергических реакций [5]. Рупатадин также ингибирует хемотаксис нейтрофилов человека, индуцированный РАФ и LTB₄. Было показано, что рупатадин более эффективен, чем другие антигистаминные препараты, такие как цетиризин, фексофенадин, лоратадин и мизоластин [6]. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность рупатадина у пациентов с хронической крапивницей. Особо следует отметить быстрое начало действия рупатадина [7].

Лечение антигистаминными ЛС (АГЛС) установлено с уровнем доказательности 1 и рекомендацией класса А у пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК). Однако при утвержденной дозе полное отсутствие симптомов может быть достигнуто только у небольшого числа пациентов, и более 50% людей с ХСК не достигают полного контроля симптомов при лечении. На основании реальных клинических характеристик пациентов с ХСК можно отнести к одной из трех групп: 1) отвечающие на одобренные в настоящее время дозы АГЛС; 2) лица, не реагирующие на утвержденные в настоящее время дозы, но реагирующие на стратегию повышения дозы АГЛС и 3) отсутствие ответа на АГЛС в любой дозировке [8]. Для пациентов второй группы рекомендуется увеличение дозы в четыре раза по сравнению с утвержденной дозой в качестве основной [9]. Эффективность рупатадина при лечении ХСК средней и тяжелой степени оценивалась в нескольких хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [10]. Эти исследования показали, что рупатадин в дозе 10 мг и 20 мг один раз в день значительно уменьшает симптомы ХСК и улучшает качество жизни.

Поскольку крапивница не является исключительно гистамин-опосредованным заболеванием и в ее патогенезе также участвуют другие медиаторы и воспалительные инфильтраты, различный процент пациентов не реагирует на лечение АГЛС, как упоминалось выше. РАФ может играть ключевую роль в патогенезе хронической крапивницы. Несколько недавних

исследований показали, что уровни PAF в сыворотке могут быть важным предиктором плохой реакции на высокие дозы АГЛС, не указанные в инструкции (применяемые off-label).

Выводы. Фармакологический профиль рупатадина предлагает некоторые преимущества как сильного антагониста как гистаминовых H1-рецепторов, так и PAF-рецепторов. Рупатадин продемонстрировал *in vitro* свою уникальную способность блокировать действие секреции тучных клеток, что обосновывает его применение при лечении аллергических заболеваний, включая острые анафилактические реакции, как терапевтическую мишень воздействия на многочисленные негативные проявления фактора активации тромбоцитов.

Библиографический список

1. Дремук И.А., Рубан А.П., Шамова Е.В. с соавт. Фактор активации тромбоцитов и его фермент ацетилгидролаза как потенциальные биомаркеры острых аллергических реакций у детей. Биохимия и молекулярная биология, 2024, 1(4). Приложение. С. 27.
2. Shamizadeh S. et.al. Rupatadine: efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects. Allergo J Int. 2014; 23(3): 87–95.
3. Katiyar S., Prakash S. Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. Prim Care Respir J. 2009;18:57–68.
4. Mullol J. et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. Allergy. 2008; 63(87):5–28.
5. Merlos M. et.al. Inhibitory effect of rupatadine on TNF alpha release from human monocytes and mast cell line MHC-1. Allergy Clin Immunol. 2000;105:62.
6. Ramis I. et.al. Inhibition of PAF- and LTB4-induced human neutrophil chemotaxis by rupatadine using a new fluorescent chemotaxis assay. Allergy. 2000;55(63):94–95.
7. Gimenez-Arnau A. M. et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebocontrolled multicentre study. Allergy. 2007; 62:539–546.
8. Maurer M. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. Allergy. 2011;66:317–330.
9. Zuberbier T. et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022; 77(3):734–766.
10. Hide M. et al. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. Allergol Int. 2019; 68(1):59–67.

**РОО «Профессиональная медицинская
Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга»**

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Правительство Санкт-Петербурга

**СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический
специализированный центр высоких медицинских технологий»**

СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

**РАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
«ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ»**

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

**XIX Международного научного конгресса
«Рациональная фармакотерапия»**

Санкт-Петербург

17–19 октября 2024 года

*Под общей редакцией
А.К. ХАДЖИДИСА*

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ЭКОНОМИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
2024**