

## ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЕКСОФЕНАДИНА ГИДРОХЛОРИДА И АММОНИЯ ГЛИЦИРРИЗИНАТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Позднякова А.Е., Поздняков Д.И., Лежнева Л.П., Рыбалко И.Е.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, Пятигорск, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru*

Цель исследования – оценить дозозависимое действие фексофенадина гидрохлорида и аммония глицирризината у мышей с экспериментальным аллергическим ринитом. Работа выполнена на мышцах-самцах линии Balb/c, которым моделировали аллергический ринит путем интраназального введения овальбумина после двухнедельной алергизации. Фексофенадина гидрохлорид и моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты вводили интраназально в виде раствора в дозах 1 мг/мл – 10 мг/мл. В качестве препарата сравнения использовали левокабастин в дозе 5 мкг/ноздря. Определяемыми параметрами служили количество актов чихания и параназального груминга. В итоге было установлено, что введение фексофенадина гидрохлорида в интервале доз 1 мг/мл – 10 мг/мл устраняло проявления аллергического ринита у мышей, при этом наиболее эффективной дозой можно считать 3 мг/мл. В случае использования аммония глицирризината также отмечена выраженная редукция назальной симптоматики аллергического ринита без повышения терапевтической эффективности при увеличении прогрессии вводимой дозы. Наиболее оптимальным интраназальным вариантом дозирования моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты можно считать 1 мг/мл. Исходя из полученных результатов предполагается, что совместное интраназальное применение H<sub>1</sub>-гистаминолитика – фексофенадина гидрохлорида и аммония глицирризината – в эффективных дозах может являться перспективным направлением лечения аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты, фексофенадина гидрохлорид, аммония глицирризинат.

## DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE AND AMMONIUM GLYCYRRHIZINATE IN EXPERIMENTAL ALLERGIC RHINITIS

Pozdnyakova A.E., Pozdnyakov D.I., Lezhneva L.P., Rybalko I.E.

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru*

The aim of the study was to evaluate the dose-dependent effect of fexofenadine hydrochloride and ammonium glycyrrhizinate in mice with experimental allergic rhinitis. The work was performed on male Balb/c mice that were modeled for allergic rhinitis by intranasal administration of ovalbumin after two weeks of allergization. Fexofenadine hydrochloride and the monoammonium salt of glycyrrhizic acid were administered intranasally as a solution in doses of 1 mg/ml – 10 mg/ml. Levocabastine at a dose of 5 µg/nostril was used as a reference drug. The determined parameters were the number of acts of sneezing and paranasal grooming. As a result, it was found that the administration of fexofenadine hydrochloride in the dose range of 1 mg/ml – 10 mg/ml eliminated the manifestations of allergic rhinitis in mice, while the most effective dose can be considered 3 mg/ml. In the case of the use of ammonium glycyrrhizinate, there was also a marked reduction in the nasal symptoms of allergic rhinitis without increasing the therapeutic effectiveness with an increase in the progression of the administered dose. The most optimal intranasal option for dosing the monoammonium salt of glycyrrhizic acid can be considered 1 mg/ml. Based on the obtained results, it is assumed that the combined intranasal use of H<sub>1</sub>-histaminolytic – fexofenadine hydrochloride and ammonium glycyrrhizinate in effective doses may be a promising direction for the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, H<sub>1</sub>-antihistamine drugs, fexofenadine hydrochloride, ammonium glycyrrhizinate.

Аллергический ринит – распространенное заболевание, охватывающее людей любого возраста, пик которого приходится на подростковый и трудоспособный возраст. Данную патологию часто игнорируют, недооценивают, неправильно диагностируют, проводят нерациональное лечение, что не только вредит здоровью, но и влечет за собой социальные

издержки [1]. Аллергический ринит является серьезным заболеванием, имеющим большое клиническое значение, поскольку он служит основным фактором риска развития бронхиальной астмы, что влияет на качество жизни и продуктивность на работе или в школе. На сегодняшний день в лечении аллергического ринита применяют лекарственные препараты, относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам. Согласно метаанализу, применение интраназальных кортикостероидов является самым эффективным методом лечения, сопряженным, однако, с развитием многочисленных нежелательных реакций фармакотерапии [2]. Также в лечении аллергического ринита особое место занимают антигистаминные препараты. Гистаминолитики второго поколения из-за их умеренного седативного действия и более значительного и стойкого лечебного эффекта по сравнению с антигистаминными препаратами первого поколения все чаще вытесняют последние в терапевтических стратегиях аллергии. Однако некоторые антигистаминные препараты второго поколения, такие как терфенадин и астемизол, используются редко в силу развития кардиотоксического эффекта. В связи с этим предполагается расширение спектра применения антигистаминов третьего поколения как основных средств в лечении аллергических заболеваний. Высокоселективный антагонист H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов – фексофенадин – в ряду антигистаминов третьего поколения обладает самым выраженным антиаллергическим эффектом, не сочетающимся с кардио- и гепатотоксичностью. Кроме того, фексофенадин, выступая в качестве субстрата Р-гликопротеина, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не нарушает функцию центральной нервной системы [3]. Моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты также характеризуется широким спектром биологической активности, включая наличие антиаллергического действия, что делает данное соединение перспективным в терапии аллергического ринита [4].

Цель исследования. В условиях эксперимента оценить дозозависимое действие фексофенадина гидрохлорида и аммония глицирризината.

**Материалы и методы исследования.** Скрининговое исследование эффективности интраназального введения фексофенадина гидрохлорида и моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты проводилось на модели овальбумин-индуцированного аллергического ринита у 78 мышей линии Balb/c (n=6 в каждой экспериментальной группе). Мышей иммунизировали в течение 14 дней ежедневным интраперитонеальным введением 1%-ного раствора овальбумина (ОВА, *Panreac, Испания*) с гидроокисью алюминия (квасцы) в соотношении 1:1 в количестве 0,2 мл. На 15-й, 16-й и 17-й день эксперимента животным провоцировали острый аллергический ринит путем интраназальной инстилляцией раствора ОВА для иммунизации в объеме 25 мкл в каждую ноздрю. Предварительно (за 30 мин до провокации ринита) осуществляли интраназальное введение изучаемого спрея и препаратов

сравнения [5]. Фексофенадина гидрохлорид и моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты вводили интраназально в виде истинных растворов с pH 7,4 (10 мкл в каждую ноздрю) в конечной концентрации 1 мг/мл – 10 мг/мл с коэффициентом арифметической прогрессии дозы, равным 1 [5]. В качестве препарата сравнения использовали левокабастин («Tyzine® Allergy», Johnson & Johnson) в дозе 5 мкг/ноздря [12]. Введение фексофенадина гидрохлорида, моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты и референта осуществляли за 30 мин до провокации ринита. После последней инстилляцией (на 17-й день эксперимента) у мышей регистрировали число актов чихания и число актов параназального груминга. Оценку эффективности производили путем сравнения показателей с показателями группы негативного контроля (НК) и интактных животных (ИЖ). Анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета «STATISTICA 6.0». Результаты выражали в виде  $M \pm SEM$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Сравнение средних осуществляли методом ANOVA с пост-тестом Ньюмена–Кейлса в случае подчинения данных закону нормального распределения и критерием Краскелла–Уоллиса при распределении данных, отличном от нормального. Отличия между исследуемыми группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате исследования было установлено, что у НК группы мышей наблюдалось увеличение (в сравнении с ИЖ группой) числа актов чихания (рис. 1) в 19,6 раза ( $p < 0,05$ ) и числа актов околоносового груминга (рис. 3) в 8,6 раза ( $p < 0,05$ ). На фоне введения левокабастина отмечено снижение количества эпизодов чихания и груминга по отношению к НК группе мышей на 35,0% ( $p < 0,05$ ) и 30,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При интраназальной инстилляцией животным с аллергическим ринитом фексофенадина гидрохлорида было отмечено, что при увеличении дозы с 1 мг/мл до 3 мг/мл наблюдается повышение терапевтического эффекта, при этом число актов чихания (рис. 1) и груминга (рис. 3) у мышей, которым вводили фексофенадина гидрохлорид в дозе 3 мг/мл, уменьшилось в сравнении с НК группой животных на 58,8% ( $p < 0,05$ ) и 61,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следует отметить, что дальнейшее увеличение дозы фексофенадина гидрохлорида не приводило к существенному изменению терапевтического эффекта (рис. 1, 3). Введение мышам моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты в диапазоне доз 1 мг/мл – 10 мг/мл характеризовалось развитием эквивалентного фармакологического эффекта без преимущественного повышения активности при увеличении вводимой дозы (рис. 2, 4).

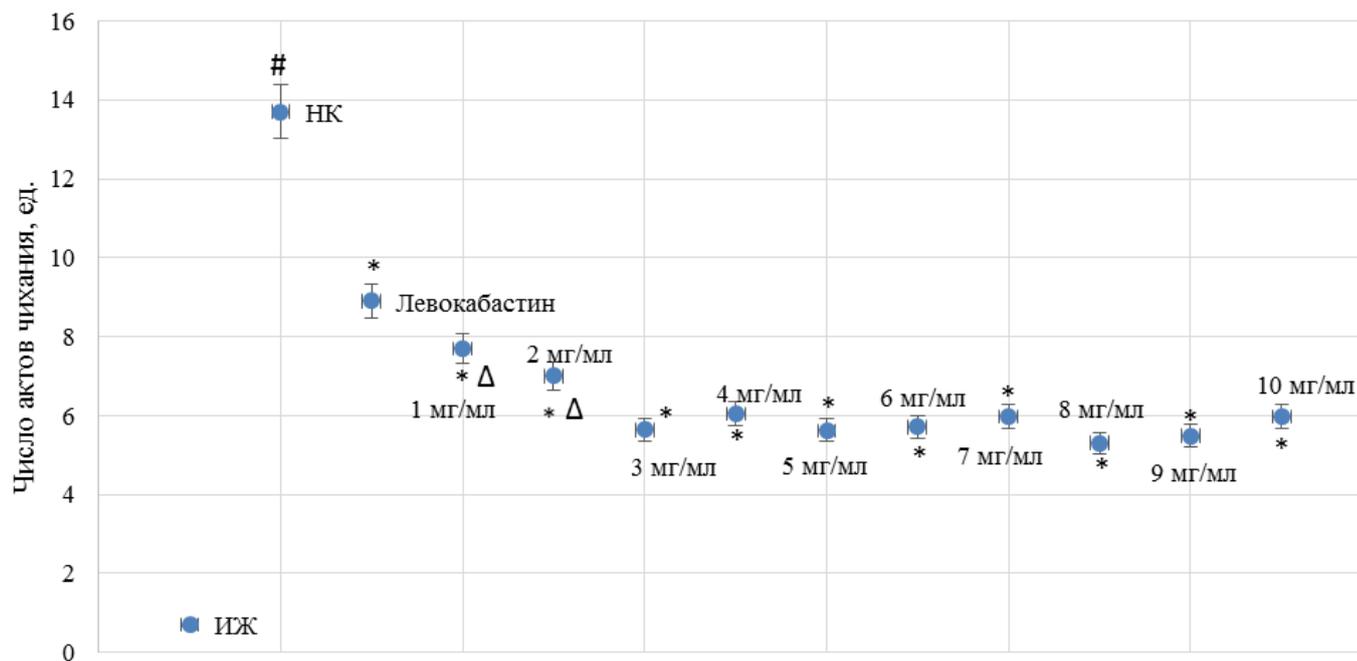


Рис. 1. Влияние различных доз фексофенадина гидрохлорида и левокабастина при интраназальном введении на изменение количества актов чихания у аллергизованных мышей

Примечание: # – достоверно относительно ИЖ группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); \* – достоверно относительно НК группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); Δ – достоверно относительно дозы 3 мг/мл (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )).

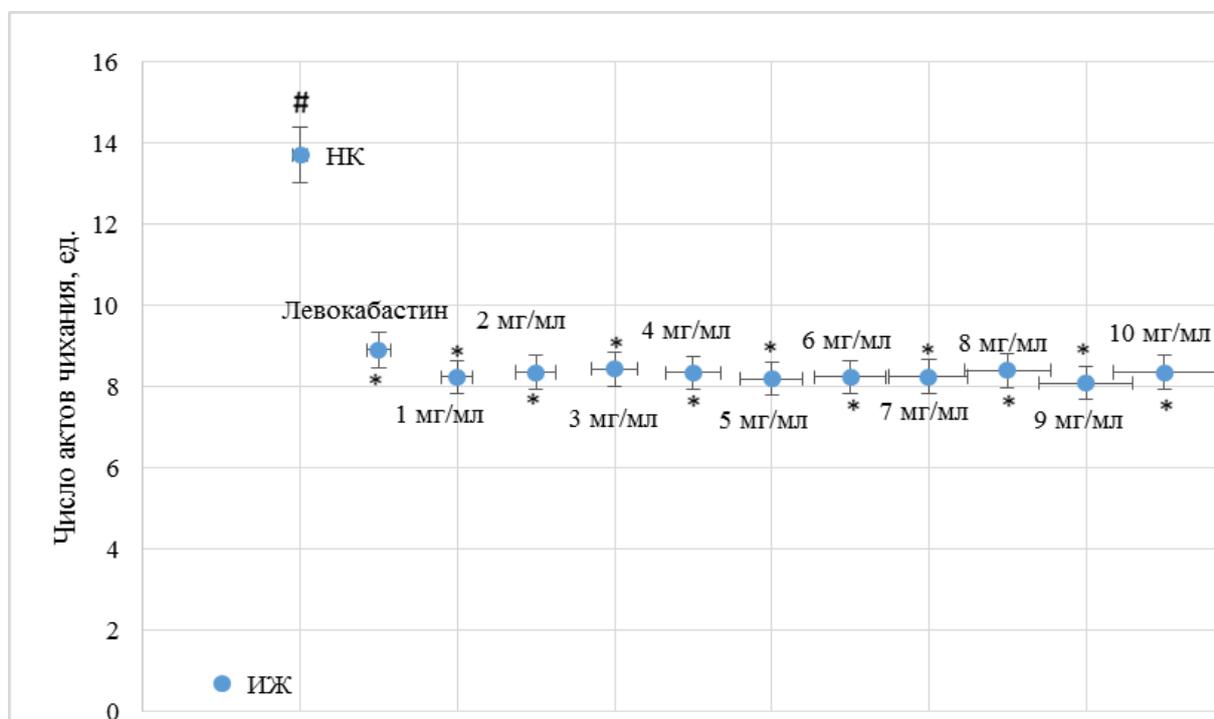
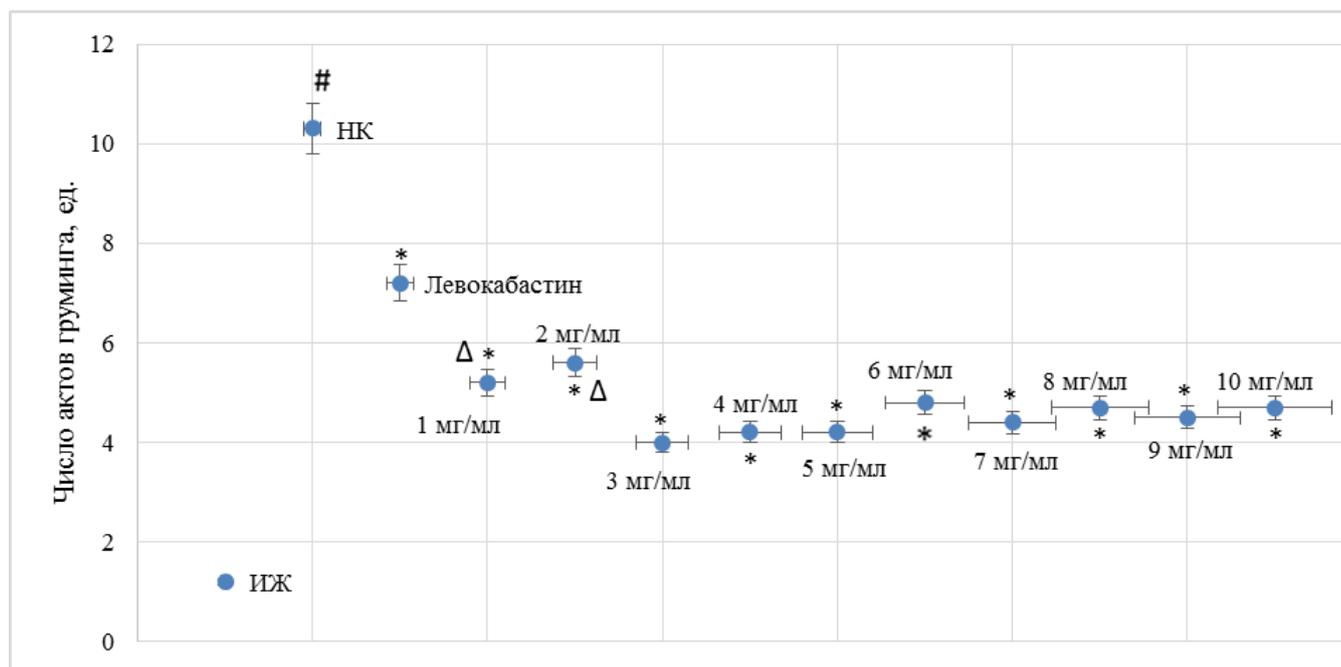


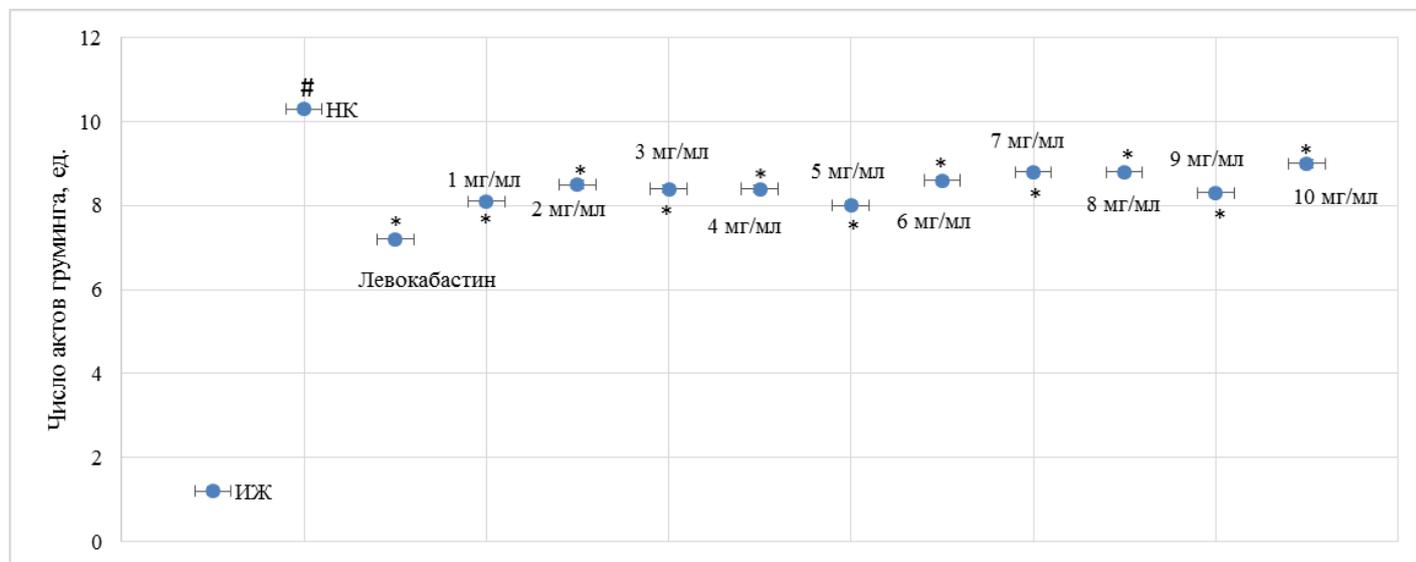
Рис. 2. Влияние различных доз моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты и левокабастина при интраназальном введении на изменение количества актов чихания у аллергизованных мышей

Примечание: # – достоверно относительно ИЖ группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); \* – достоверно относительно НК группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); данные ИЖ, НК групп и группы мышей, получавших левокабастин, аналогичны таковым на рисунке 1.



*Рис. 3. Влияние различных доз фексофенадина гидрохлорида и левокабастина при интраназальном введении на изменение количества актов параназального груминга у аллергизованных мышей*

Примечание: # – достоверно относительно ИЖ группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); \* – достоверно относительно НК группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); Δ – достоверно относительно дозы 3 мг/мл (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )).



*Рис. 4. Влияние различных доз моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты и левокабастина при интраназальном введении на изменение количества актов параназального груминга у аллергизованных мышей*

Примечание: # – достоверно относительно ИЖ группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); \* – достоверно относительно НК группы (критерий Ньюмена–Кейлса ( $p < 0,05$ )); данные ИЖ, НК групп и группы мышей, получавших левокабастин, аналогичны таковым на рисунке 1.

Аллергический ринит (АР) является распространенной патологией респираторной системы с высоким текущим уровнем заболеваемости и неблагоприятными прогностическими выкладками, показывающими неуклонный рост числа случаев АР как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Кроме того, АР характеризуется значительной коморбидностью с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, синуситом, что значительно снижает качество жизни населения [7].

Имеющиеся на сегодняшний день стратегии фармакотерапии АР предусматривают как системное, так и местное воздействие на организм человека. Часто терапия АР может ограничиться гигиеническими мероприятиями, направленными на элиминацию причинных факторов (ограничение контакта с аллергеном, орошение слизистой оболочки носа солевыми растворами). Однако, как правило, данные методы либо не оказывают должного эффекта, либо их выполнение не представляется возможным (в ряде случаев не удастся прервать контакт пациента с аллергеном) [8]. В случае неэффективности/невыполнимости гигиенических мероприятий лечение АР проводят фармакотерапевтическими методами. Основные принципы подбора лекарственных средств с целью терапии АР базируются на оптимальном соотношении эффективности и безопасности применения. Исходя из этого системное лечение АР, как правило, ограничивается пероральным введением антигистаминных препаратов, преимущественно избирательного противоаллергического действия (фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин), которые эффективно элиминируют основные назальные симптомы АР – чихание, зуд и ринорею [9]. Однако длительное латентное время действия данных средств не позволяет использовать пероральные антигистаминные препараты с должной терапевтической эффективностью в лечении острых форм АР, что может являться предпосылкой создания интраназальных форм антигистаминных препаратов [10]. Преодолеть существующие недостатки лекарственных средств групп блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и глюкокортикоидов возможно за счет рационального комбинированного использования средств данных групп. Доступный на сегодняшний день назальный спрей «Димиста» (флутиказона пропионат/азеластин), хотя и показывает достаточный уровень терапевтической эффективности, но не обеспечивает должной безопасности использования, при этом частота и степень проявления побочных реакций препарата не отличаются от таковых у интраназальных глюкокортикоидов [11]. Проведенное исследование показало, что фексофенадина гидрохлорид и аммония глицирризинат при интраназальном введении способствуют устранению основных назальных симптомов АР. При этом в ряде работ установлено, что аммония глицирризинат имеет свойства эффективного пенетратора и, кроме того, сам обладает антиаллергической активностью. Противоаллергическое действие моноаммонийной соли глицирризиновой

кислоты реализуется посредством торможения реакций тканеспецифичных иммунных реакций, а также за счет подавления рилизинга медиаторов аллергии [12].

Таким образом, можно предположить, что при совместном введении фексофенадина гидрохлорида и аммония глицирризината будет отмечаться синергетический эффект с увеличением противоаллергической активности обоих компонентов. В то же время отсутствие увеличения терапевтической эффективности при повышении вводимой дозы фексофенадина гидрохлорида и аммония глицирризината может объясняться активацией системы Р-гликопротеина и уменьшением степени пенетрации веществ через слизистую оболочку носа в силу высокой молекулярной массы.

### **Заключение**

Проведенное скрининговое исследование показало, что интраназальное введение фексофенадина гидрохлорида и моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты способствовало устранению симптомов аллергического ринита у мышей. В случае применения фексофенадина гидрохлорида наиболее эффективной дозой можно считать 3 мг/мл, так как повышение вводимой дозы в интервале 4 мг/мл – 10 мг/мл не приводило к значимому увеличению терапевтического эффекта, тогда как введение фексофенадина гидрохлорида в дозах 1 мг/мл и 2 мг/мл оказывало меньшее воздействие на течение аллергического ринита у мышей. Эффективная доза моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты составляла 1 мг/мл, поскольку, как и в случае применения фексофенадина гидрохлорида, повышение дозы не сопровождалось увеличением эффективности.

### **Список литературы**

1. Incorvaia C., Cavaliere C., Frati F., Masieri S. Allergic rhinitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018 .Vol. 32. P. 61-66.
2. Kakli H.A., Riley T.D. Allergic Rhinitis. *Prim Care*. 2016 . Vol. 43. P. 465-475.
3. Huang C.Z., Jiang Z.H., Wang J., Luo Y., Peng H. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019. Vol. 20. no. 1. P. 72.
4. Крушева А.В., Колесникова О.П. Изучение иммуностропной активности глицирама и экстракта корня солодки // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки. 2018. С. 35.
5. Позднякова А.Е., Хаджиева З.Д., Загорская Н.С., Поздняков Д.И. противоаллергическое действие нового комбинированного назального спрея в условиях экспериментального

- аллергического ринита // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. Т. 22. № 9. С. 47-51.
6. Yang J., Xi K., Gui Y., Wang Y., Zhang F., Ma C., Hong H., Liu X., Meng N., Zhang X. [The effect of 18 $\beta$ -sodium glycyrrhetic acid on the nasal mucosa epithelial cilia in rat models of allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 Vol. 29. no. 23. P. 2060-2064.
  7. Rudack C. Actual therapeutic management of allergic and hyperreactive nasal disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2004. Vol. 3. P. 4.
  8. Small P., Frenkiel S., Becker A., et.al. The Canadian Rhinitis Working Group Rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J. Otolaryngol*. 2007. Vol. 36. P. 25-27.
  9. Recto M.T., Gabriel M.T., Kulthanan K., et al. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clin Mol Allergy*. 2017. Vol. 15. P. 19.
  10. Kim H., Kaplan A. Treatment and management of allergic rhinitis [feature]. *Clin Focus*. 2008. P. 1-4.
  11. Recto M.T., Gabriel M.T., Kulthanan K. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clin Mol Allergy*. 2017. Vol. 15. P. 19.
  12. Mösges R., Spaeth J., Klimek L. Efficacy and tolerability of levocabastine and azelastine nasal sprays for the treatment of allergic rhinitis. *Mediators Inflamm*. 1995. Vol. 4. no. 7. P. 11-15.