

# Сучасні можливості антигістамінної терапії алергічного риніту та кропив'янки

А.Р. Хиць

Редакція журналу «Український медичний часопис»

**Анотація.** У статті розглянуті основні аспекти патогенезу алергічного риніту та кропив'янки, які є одними з найбільш поширених захворювань у структурі алергопатології. Розглянуто особливості терапії сучасними антигістамінними препаратами II покоління та їх вплив на ланки запального процесу. Наведено дані досліджень ефективності і безпеки застосування біластину — сучасного  $H_1$ -антигістамінного препарату II покоління, показаного для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту та кропив'янки.

**Ключові слова:** алергічні захворювання, алергічний риніт, гістамін, кропив'янка, алергопатологія, біластин.

## Алергічні захворювання: епідеміологія, етіологія, патогенез та клінічні прояви

Алергічні захворювання (АЗ) — важлива клінічна проблема медицини, значимість якої обумовлена зростанням поширеності АЗ як в розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. Сучасні епідеміологічні дані свідчать, що сьогодні алергії становлять групу найпоширеніших хронічних захворювань в Європі, які уражують понад 150 млн осіб, і цей показник продовжує зростати [1]. При цьому поширеність АЗ в країнах Європи досягає 30% серед міського і сільського населення, а близько 10% пацієнтів мають хронічні захворювання алергічного генезу [2]. Відповідно до статистичних даних щорічно в світі 12,7–28,5% осіб звертаються за медичною допомогою з приводу сезонних алергічних реакцій: алергічного риніту (АР) та кропив'янки, які є одними з найбільш поширених АЗ та однією з найчастіших причин відвідування пацієнтом лікаря загальної практики, алерголога або дерматолога. Так, за даними різних досліджень, у структурі алергопатології АР становлять 60–70%, кропив'янка — 15–18,5% [3].

АР — АЗ, що характеризується імунoglobulin E (IgE)-опосередкованим запаленням слизової оболонки порожнини носа, що розвивається під дією алергенів. Основними симптомами АР є набряк слизової оболонки порожнини носа, рясна ринорея, утруднене носове дихання, свербіж у порожнині носа, напади чхання і порушення нюху. Зазначені симптоми зазвичай супроводжуються проявами алергічного ринокон'юнктивіту: свербіжем, почервонінням очей, слезотечею та припухлістю повік. Відповідно до консенсусного документа ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) сучасна класифікація АР базується на тривалості симптомів та визначає два типи: інтермітуючий АР, який характеризується тривалістю симптомів  $\leq 4$  днів протягом тижня або  $\leq 4$  тиж протягом року, та персистуючий АР, при якому симптоми захворювання тривають  $> 4$  днів протягом тижня або  $> 4$  тиж протягом року [4]. Портрет пацієнта з АР є досить характерним та включає типові клінічні симптоми захворювання — утруднення носового дихання, ринорея, свербіж у носі чи в очах та чхання, які зумовлені комплексом дії тих чи інших медіаторів. Так, ключовим медіатором алергічної відповіді є IgE, що міститься на поверхні опасистих клітин і базофілів. Взаємодія алергену з IgE і рецепторним комплексом призводить до активації цих клітин і вивільнення ряду субстанцій, включно з гістаміном, викликаючи алергічні симптоми.

АР є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки суттєво погіршує якість життя пацієнта, впливаючи на сон, настрій, соціальну взаємодію, а також позначається на особистому розвитку пацієнта, професійних планах та способі життя. Пацієнтів з АР часто спостерігають лікарі первинної ланки, диференціюючи АР з іншими захворюваннями, включно з гострим риносинуситом. Проблемаю також є той факт, що АР часто супроводжує інші алергічні захворювання, зокрема дані літератури пові-

домляють про наявність асоціації АР з гострим риносинуситом, кон'юнктивітом та полінозом і бронхіальною астмою (табл. 1) [5]. Так, статистичні дані свідчать, що АР виявляють у 75% хворих на бронхіальну астму.

Таблиця 1 Супутні захворювання та ускладнення АР

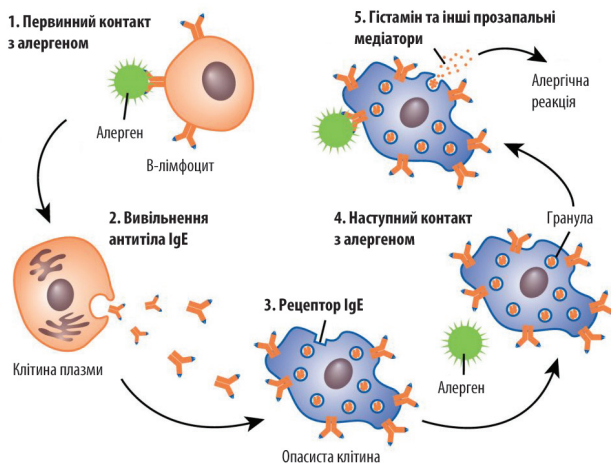
АР: супутні захворювання та ускладнення		
Супутні захворювання та ускладнення	Поширеність серед дорослих	Поширеність серед дітей
Розвиток бронхіальної астми	✓	✓
Загострення atopічного дерматиту	–	✓
Гіпосмія	✓	✓
Аномалії прикусу	–	✓
Поліпи носа	✓	✓
Екзудативний отит	✓	✓
Синусит	✓	✓
Порушення когнітивних функцій	✓	–

Ще однією поширеною алергічною патологією є кропив'янка — захворювання, що характеризується розвитком сверблячих пухирів та/або ангіоневротичного набряку (приблизно у половини хворих) або їх поєднання. Сьогодні відсутня єдина загальноприйнята класифікація захворювання, і один з існуючих варіантів класифікації кропив'янки — за тривалістю захворювання. Розрізняють гостру (тривалість  $< 6$  міс) і хронічну персистуючу кропив'янку, для якої характерне постійне «оновлення» уртикарного висипу, і хронічну рецидивуючу ( $> 6$  міс або у випадку рецидиву), перебіг якої супроводжується періодичними рецидивами. Гостра кропив'янка розвивається внаслідок алергічної реакції на харчові продукти (горіхи, яйця, риба, морепродукти) або медикаменти (пеніцилін, ацетилсаліцилова кислота та інші нестероїдні протизапальні препарати). У дітей гостра кропив'янка може бути пов'язана з вірусною інфекцією, зокрема інфекціями верхніх дихальних шляхів. У пацієнтів із хронічною кропив'янкою захворювання часто є ідіопатичним (55–80% випадків; описується як хронічна спонтанна кропив'янка). Решта випадків визначаються як хронічна індуквана кропив'янка, викликана різними стимулами (холодом, теплом, сонячним світлом, тиском та ін.). Кропив'янка, як і АР, значно знижує якість життя пацієнтів, впливаючи на такі параметри, як сон, загальний рівень активності та соціальне функціонування. Як наслідок, захворювання асоціюється зі значними прямими і непрямими втратами. Багато пацієнтів з кропив'янкою отримують неадекватне лікування, наприклад повторні курси пероральних кортикостероїдів, пов'язані з вираженими побічними ефектами. При всьому різноманітті етіологічних факторів кропив'янки симптоми захворювання виникають в результаті вивільнення медіаторів опасистих клітин і базофілів, зокрема гістаміну, що викликає підвищену проникність капілярів і розширення судин, призводячи до утворення пухирів [6].

## IgE-опосередковані алергічні реакції: роль гістаміну в патофізіології розвитку алергічного запалення

Загальновідомо, що гістамін відіграє ключову роль у патофізіології розвитку алергічного запалення. Так, після дії алергену у генетично схильних осіб починають продукуватися специфічні антитіла класу IgE, взаємодія яких з рецепторами на поверхні базофілів та опастистих клітин призводить до активації каскаду внутрішньоклітинних реакцій, який завершується екзоцитозом і вивільненням гістаміну та інших прозапальних медіаторів (фактор активації тромбоцитів та цитокіни) (рис. 1).

Рисунок 1 IgE-опосередковані алергічні реакції



Гістамін являє собою біогенний амін, який є важливим медіатором розвитку алергічних реакцій серед всіх медіаторів, що беруть участь у патофізіології алергічної симптоматики. Молекулярні механізми дії гістаміну на чутливі клітини реалізуються через активацію 4 різних гістамінових рецепторів ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  і  $H_4$ ), які поєднані з G-білком (G-protein-coupled receptors — GPCR).  $H_1$ - та  $H_2$ -рецептори широко представлені у всьому організмі,  $H_3$ -рецептори розташовані переважно в центральній нервовій системі (ЦНС), а  $H_4$ -рецептори — в гемопоетичних тканинах (табл. 2). При алергічних реакціях, опосередкованих через IgE, із стовбурових клітин в тканини надходить велика кількість гістаміну.

Таблиця 2 Характеристика різних типів гістамінових рецепторів [8]

Характеристика гістамінових рецепторів: локалізація, ефекти стимуляції та роль при алергічному запаленні			
Тип рецептора	Локалізація	Ефекти стимуляції	Роль в алергічному запаленні і регуляції імунної системи
$H_1$	Широко представлені в організмі, включаючи гладкі м'язи бронхів і гастроінтестинальний тракт, серце, судини, головний мозок	<ul style="list-style-type: none"> <li>Скорочення гладких м'язів, підвищення судинної проникності, свербіж шкіри</li> <li>Зниження атріовентрикулярної провідності</li> <li>Подразнення аферентних волокон блукаючого нерва</li> <li>Стимуляція кашльових рецепторів</li> <li>Посилення гіпотензії</li> <li>Гіперемія</li> <li>Посилення головного болю</li> <li>Стимуляція тахікардії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Підвищення вивільнення гістаміну та інших медіаторів</li> <li>Підвищення експресії адгезивних молекул, хемотаксису еозинофілів і нейтрофілів</li> <li>Активация антигенпрезентуючих клітин, костимуляція В-лімфоцитів, індукція <math>Th_1</math>-імунітету</li> <li>Підвищення продукції ІНФ-гамма</li> <li>Гальмування гуморального імунітету та продукції IgE</li> </ul>
$H_2$	Широко представлені в організмі, включаючи слизову оболонку шлунка, матки, головний мозок	<ul style="list-style-type: none"> <li>Посилення судинної проникності</li> <li>Стимуляція шлункової секреції</li> <li>Підвищення скоротливості міокарда</li> <li>Розслаблення гладких м'язів бронхів</li> <li>Посилення секреції слизу</li> <li>Посилення гіпотензії</li> <li>Стимуляція тахікардії</li> <li>Посилення головного болю</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гальмування хемотаксису еозинофілів і нейтрофілів, індукція ІЛ-10, гальмування продукції ІЛ-12</li> <li>Вивільнення гістаміну з базофілів, активація гуморального і пригнічення клітинного імунітету</li> <li>Гальмування <math>Th_2</math>-клітин і цитокінів</li> <li>Непряма роль в розвитку алергії, аутоімунних реакцій, пухлинних захворювань, реакцій відторгнення трансплантату</li> </ul>
$H_3$	Переважно гістамінергічні нейрони	Попередження надмірної вазоконстрикції, свербіж (без участі опастистих клітин)	Можлива роль у розвитку нейрогенного запалення, прозапальна активність, підвищення антигенпрезентуючої активності
$H_4$	Переважно кістковий мозок і клітини периферичної крові	Диференціація мієлобластів і промієлоцитів	Підвищення концентрації цитозольного кальцію, хемотаксису еозинофілів, продукції ІЛ-16

ІНФ — інтерферон;  $Th_1$  — Т-хелпери 1-го типу; ІЛ — інтерлейкін.

Спектр біологічних ефектів гістаміну досить широкий та включає спазм гладких м'язів, розширення капілярів і зниження артеріального тиску; застій крові в капілярах і підвищення проникності їх стінок; викликає набряк навколишніх тканин і згущення крові. Крім медіаторної активності при ранній алергічній відповіді, гістамін також стимулює пізнішу алергічну відповідь, викликаючи продукцію молекул клітинної адгезії, антигенів II класу і цитокінів [7]. На слизову оболонку носової порожнини гістамін чинить дію переважно через  $H_1$ -рецептори, які, як відомо, є убіквітарними за рахунок того, що експресуються в мозковому шарі надниркових залоз, ЦНС, ендотеліальних та епітеліальних клітинах, серці, імунних клітинах, сенсорних нервах і гладких м'язях.

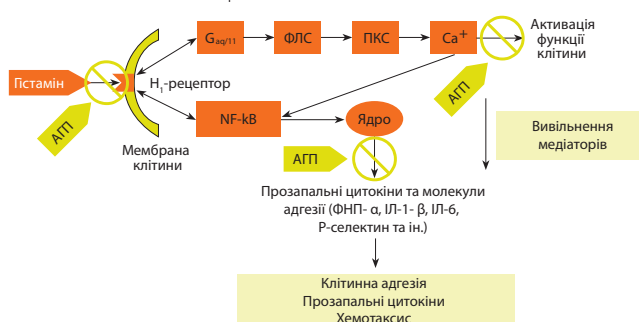
## Місце антигістамінної терапії при лікуванні АЗ

Терапія АЗ підрозділяється на три основних напрямки: елімінаційна терапія, імунотерапія (алергенспецифічна імунотерапія — АСИТ) і медикаментозна терапія. Ключова задача елімінаційної терапії полягає в усуненні алергенів і контролі за станом навколишнього середовища, що спрямовано на зменшення проявів і розвитку запальних реакцій. АСИТ — метод специфічної імунотерапії, який характеризується введенням хворому розчину алергену з поступовим титруванням дози відповідно до реакцій організму пацієнта. У разі успішного результату АСИТ призводить до розвитку резистентності слизових оболонок носа до дії алергенів. І хоча ефективність АСИТ підтверджена результатами численних досліджень, цей метод терапії має свої обмеження, зокрема для його проведення необхідно виконання ряду важливих умов, включно з виявленням причинного алергену, точного встановлення IgE-опосередкованої природи запалення та комплаєнтності до лікування самого пацієнта.

Враховуючи ключову роль гістаміну в розвитку алергічної відповіді при багатьох АЗ, для лікування цих станів показані антигістамінні препарати (АГП), механізм дії яких полягає у взаємодії з іншими (відмінними від гістаміну) сайтами  $H_1$ -рецепторів і, по суті, АГП є зворотними агоністами гістаміну. Зв'язуючись з  $H_1$ -рецепторами, АГП запобігають впливу гістаміну на чутливі нейрони і малі кровоносні судини і таким чином пригнічують алергічне запалення. Ця пригнічувальна регуляція також здійснюється опосередковано через ядерний транскрипційний фактор NF-каппа-B (NF-kB) і кальцієві іонні канали (рис. 2) [9]. Відповідно до даних літератури симптоматична медикаментозна терапія із застосуванням АГП — найбільш поширена тактика

усунення симптомів алергії, що має тривалу історію застосування [10]. Так, перші згадки про антигістамінну терапію з'явилися в середині минулого століття і до сьогодні АГП залишаються основною групою фармакологічних препаратів при лікуванні алергії. Сьогодні існують дві групи АГП: I (седативні) і II покоління (неседативні), які мають різну хімічну структуру [11].

**Рисунок 2** Ефекти взаємодії агоніста (гістамін) та зворотного агоніста (АГП) з  $H_1$ -рецептором



Caq/11 —  $\alpha$ -субодиниця Gq; ФЛС — фосфоліпаза С; ПКС — протеїнкіназа С; ФНП- $\alpha$  — фактор некрозу пухлини- $\alpha$ ; ІЛ — інтерлейкін.

АГП I покоління за рахунок їх низької специфічності до  $H_1$ -рецепторів характеризуються рядом побічних ефектів (сухість слизових оболонок, затримка сечі, тахікардія, підвищення апетиту та ін.), нетривалою дією (потребують 2–4-кратного застосування), розвитком тахіфілаксії (швидке звикання і зниження ефекту), ліпофільністю і проходженням через гематоенцефалічний бар'єр (виражена седативна дія). Останній факт пов'язаний з тим, що в ЦНС більшість постсинаптичних ефектів гістаміну опосередковується  $H_1$ -рецепторами, що і пояснює вплив АГП на цикл «сон — неспання» та седативні ефекти, які властиві АГП I покоління. Відповідно, терапія із застосуванням АГП I покоління обмежена їх побічними ефектами, а також потенціуючою взаємодією з алкоголем, психотропними і снодійними препаратами. Результати попередніх досліджень демонстрували, що прийом пероральних АГП I покоління призводив до почастішання випадків дорожньо-транспортних пригод і авіакатастроф [12].

Побічні ефекти терапії АГП I покоління:

- дія на серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт, зір і сечовидільну систему;
- анестезувальний ефект на слизові оболонки, що викликає їх сухість;
- седативна дія;
- формування тахіфілаксії і необхідність заміни одного препарату іншим в процесі курсового лікування.

У 1970–1980-ті роки на зміну АГП I покоління прийшли високоспецифічні й високоафінні АГП II покоління, які на відміну від АГП I покоління позбавлені недоліків своїх попередників, включно з седативним ефектом. АГП II покоління характеризуються високою спорідненістю з  $H_1$ -рецепторами, швидким початком дії, високою ефективністю та профілем безпеки, тривалис-

тю дії до 24 год, відсутністю блокади інших рецепторів, а також відсутністю побічних ефектів, включно з седативним ефектом та тахіфілаксією. АГП II покоління не лише запобігають виникненню алергічних реакцій і полегшують їх перебіг, а й перешкоджають розвитку ефектів гістаміну, інгібують простагландини, триптазу, лейкотрієни, ІЛ (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13), ФНП- $\alpha$ , гальмують виділення прозапальних хемокинів, пригнічують адгезію і хемотаксис еозинофілів, ІgЕ-обумовлену активацію базофілів. Завдяки власне антиалергічній дії АГП II покоління ефективні як в ранній, так і в пізній фазі алергії, що значно розширює сферу їх клінічного застосування (bronхіальна астма, atopічний дерматит, поліноз, АР та кропив'янка) [13, 14].

## Що являє собою оптимальний АГП?

Перші АГП II покоління дозволили значно вдосконалити антигістамінну терапію, однак внаслідок відмінностей в специфічності до транспортних білків гематоенцефалічного бар'єру, зокрема Р-глікопротеїну (Р-ГП), деякі АГП II покоління можуть більшою мірою проникати в ЦНС. Так, цетиризин, дезлоратадин і лоратадин, особливо у високих дозах, є потенційно більш седативними порівняно з іншими препаратами цієї групи. Ще одним істотним недоліком ряду АГП II покоління є кардіотоксичність. Так, у 1990-х роках встановлено, що астемізол і терфенадин асоційовані з подовженням інтервалу Q–T та розвитком небезпечних для життя аритмій, таких як torsades de pointes. Відповідно, на даний час астемізол і терфенадин відкликані з ринку в більшості країн світу. Досвід застосування АГП II покоління дозволив Європейській академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology — EAACI) в погоджувальному документі ARIA (EAACI/ARIA) визначити основні вимоги до блокаторів  $H_1$ -рецепторів (табл. 3). З усіх властивостей найбільш фундаментальними є:

- потужне і селективне блокування активності  $H_1$ -рецепторів;
- швидкий початок і достатня тривалість дії;
- ефективність при АР, алергічному ринокон'юнктивіті та кропив'янці;
- відсутність взаємодії з продуктами харчування та цитохромом P450;
- відсутність седативних, антихолінергічних, когнітивних і психомоторних побічних ефектів;
- безпека для серця і відсутність тахіфілаксічного потенціалу.

У 2011 р. в арсеналі клініцистів з'явився принципово новий представник АГП II покоління — біластин — похідний піперидину, який має високу селективність по відношенню до  $H_1$ -рецепторів. Біластин, на відміну від інших препаратів цього класу, являє собою окрему хімічну речовину, а не є структурним похідним від інших з'єднань цього класу. Результати нещодавнього дослідження визначили, що біластин відповідає найбільшій кількості вищевказаних характеристик «ідеального» АГП (табл. 4). Далі будуть розглянуті основні характеристики препарату біластин, фокусуючи увагу на визначенні того, чи відповідає біластин критеріям, висунутим EAACI/ARIA щодо застосування пероральних АГП.

**Таблиця 3** Вимоги до «ідеального» АГП

«Ідеальний» АГП			
Фармакологічні властивості	Ефективність	Побічні ефекти	Фармакодинаміка
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Висока і селективна активність щодо <math>H_1</math>-рецепторів</li> <li>• Додаткова антиалергічна активність</li> <li>• Відсутність клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій з їжею, лікарськими препаратами і кишковими протеїнами</li> <li>• Відсутність взаємодій з цитохромом P450</li> <li>• Відсутність взаємодій з іншими захворюваннями (немає ризику розвитку токсичних реакцій)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ефективні при АР та кропив'янці</li> <li>• Ефективні щодо всіх назальних симптомів, включаючи назальну обструкцію</li> <li>• Зменшення вираженості очних симптомів</li> <li>• Наявність досліджень з оцінки ефективності у дітей молодшого віку і пацієнтів літнього віку</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність седації, когнітивних і психомоторних порушень</li> <li>• Відсутність антихолінергічної активності</li> <li>• Відсутність збільшення маси тіла</li> <li>• Відсутність кардіотоксичної дії (подовження інтервалу Q–T/Q–Tc)</li> <li>• Можливість застосування у період вагітності та годування грудьми</li> <li>• Наявність досліджень з оцінки безпеки у дітей молодшого віку і літніх пацієнтів</li> <li>• Наявність проспективних постмаркетингових досліджень з оцінки безпеки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Швидкий початок дії</li> <li>• Швидке купірування клінічної симптоматики, що забезпечує можливість застосування препарату у разі гострої необхідності</li> <li>• Тривала дія, що забезпечує збереження клінічних ефектів протягом <math>\geq 24</math> год, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу</li> <li>• Відсутність потенціалу розвитку толерантності (тахіфілаксія)</li> </ul>

Таблиця 4 Відмінності в клінічних профілях АГП II покоління

Порівняння АГП II покоління							
Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Ебастин	Фексофенадин	Левоцетиризин	Лоратадин
Селективність щодо $H_1$ -рецепторів	+++	+	++	++	+	++	+
Афінність до $H_1$ -/ $H_2$ -рецепторів	±	±	±	+	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	+++	±	++	+++
$t_{max}$ , год	1,3	1,0	3,0	2,6–4,0	1–3	0,9	1,0–1,5
$t_{1/2}$ , год	14,5	14,5	14,5	15–19	11–15	7,9	8,4
Показаний при алергічному ринокон'юнктивіті	✓	✓/– (деякі лікарські засоби)	–	–	–	–	–
Показаний при АР	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Показаний при кропив'янці	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Застосування в педіатрії	Проводяться дослідження	✓ (діти 6–12 років)	✓ (діти ≥1 року)	✓ (діти ≥2 років)	✓ (діти ≥3 років)	✓ (діти ≥2 років)	✓ (діти ≥2 років)
Зміна дози при нирковій дисфункції	–	✓ (при помірній та тяжкій дисфункції)	3 обережністю при тяжкій дисфункції печінки	3 обережністю	–	✓ (при помірній та тяжкій дисфункції)	–
Зміна дози при печінковій дисфункції	–	✓ (при помірній та тяжкій дисфункції)	Не вказано	–	–	✓ (при помірній та тяжкій дисфункції)	–
Зміна дози у пацієнтів літнього віку	–	✓ (при нормальній нирковій функції)	Не вказано	–	–	✓ (при помірній та тяжкій дисфункції)	–
Взаємодія з продуктами харчування	✓ (приймати натще)	–	–	–	Не вказано	–	–
Застосування у період вагітності та годування грудьми	3 обережністю	3 обережністю	–	–	–	3 обережністю	–
Клінічно значущі лікарські взаємодії	–	–	–	3 обережністю	Так (антациди)	Малоймовірно (відсутні дані)	Можливі (з інгібіторами CYP 3A4 і CYP 2D6)
Взаємодія з алкоголем	–	3 обережністю	–	–	Не вказано	3 обережністю	–
Можливість керувати автомобілем і управляти механізмами під час лікування (відсутність седативного ефекту)	✓	✓ (перевірити реакцію на препарат перед кермуванням)	✓ (з обережністю, можлива сонливість)	✓ (з обережністю, можлива сонливість)	✓ (порушення малоймовірно)	✓ (перевірити реакцію на препарат перед кермуванням)	✓ (з обережністю, можлива сонливість)
Протипоказання	Відсутні	Тяжка ниркова недостатність	Відсутні	Тяжка ниркова недостатність	Відсутні	Тяжка ниркова недостатність	Відсутні
Кількість властивостей АГП, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	6,5	9,5	6,5	6,5

## Біластин — «ідеальний» АГП II покоління

### Фармакологічні властивості

#### Активність по відношенню до $H_1$ -рецепторів

При вивченні будь-яких нових засобів з потенційним клінічним застосуванням в обов'язковому порядку проводяться доклінічні дослідження *in vitro* та *in vivo* з метою максимально повного опису фармакологічного профілю. У випадку нових АГП II покоління специфічною метою дослідження *in vitro* було підтвердження їх високої селективності щодо  $H_1$ -рецепторів. У доклінічних дослідженнях *in vitro* встановлено, що біластин виявляє сильну  $H_1$ -антигістамінну активність з високою специфічністю до  $H_1$ -рецепторів і слабкою афінністю або її відсутністю — до 30 інших рецепторів [15]. Так, результати попередніх досліджень продемонстрували, що біластин, який володіє константою інгібування ( $K_i$ ) 44 нмоль дозозалежно пригнічував зв'язування 3H-піриламіну з  $H_1$ -рецепторами мозочка морських свинок з афінністю, яка втричі перевищувала таку цетиризину ( $K_i$  143 нмоль) і 4 рази — фексофенадину ( $K_i$  246 нмоль). Аналогічні результати отримані на лінії клітин нирки ембріона людини — HEK-293 ( $K_i$  64 нмоль). Результати інших досліджень *in vitro* продемонстрували, що біластин не демонструє антагоністичної активності по відношенню до серотонінових, брадикінінових,  $D_4$ -лейкотрієнових, кальцієвих, мускаринових,  $\alpha_1$ -адренорецепторів та  $\beta_2$ -адренорецепторів.

В експериментах з вивчення антигістамінної активності *in vivo* виявлено, що біластин виявляє протизапальну активність,

пригнічуючи вивільнення гістаміну, IL-4 та ФНП- $\alpha$  з мастоцитів та гранулоцитів людини [16]. Продемонстровано, що ефективність біластину аналогічна ефективності цетиризину і перевершує таку фексофенадину.

#### Фармакокінетична взаємодія з продуктами харчування, лікарськими засобами або білками-транспортними в кишечнику

Абсолютна біодоступність препарату біластин становить 61%, однак при його прийомі разом з їжею з низьким та високим вмістом жирів, його максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) знижується на 25 та 33% відповідно порівняно з прийомом натще. Окрім того, результати дослідження K. Seden та співавторів (2010) продемонстрували, що одночасне вживання грейпфрутового соку також знижує біодоступність біластину на 30% [17]. Така різниця в біодоступності препарату пов'язана з тим, що харчові продукти, зокрема грейпфрутовий, апельсиновий та яблучний соки, здатні впливати на транспортні поліпептиди органічних аніонів (OATP), які експресуються на люмінальній мембрані ентероцитів, нирок і гематоенцефалічного бар'єру та потенційно опосередковують перенесення лікарських препаратів на цих ділянках. Таким чином, біластин рекомендується приймати натще.

#### Взаємодія з цитохромом P450

Деякі пероральні АГП піддаються печінковому метаболізму через систему цитохрому P450 і трансформуються в активні метаболіти. Зокрема, ізоферментний цитохром P450 3A (CYP 3A) бере участь у метаболізмі багатьох лікарських засобів з різною



хімічною структурою, що застосовуються людиною, і може призводити до міжлікарських взаємодій. На сьогодні доведено, що біластин не індукує і не пригнічує ізоферментну активність CYP 3A *in vitro* і в основному не піддається метаболізму в організмі людини, що обумовлює дуже низький потенціал лікарських взаємодій.

#### *Корекція дози біластину при захворюваннях нирок та печінки*

У характеристиці щодо застосування біластину вказується про відсутність необхідності в корекції дози у пацієнтів з нирковою недостатністю при застосуванні його у вигляді монотерапії. Проте у пацієнтів із помірним і тяжким ступенем ниркової недостатності комбіноване призначення інгібіторів Р-ГП (наприклад кетоконазолу, еритроміцину, циклоспорину А, ритонавіру або дилітазему) може підвищувати сироваткову концентрацію біластину і частоту розвитку його побічних ефектів. Таким чином, біластин не рекомендовано призначати пацієнтам з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, які приймають інгібітори Р-ГП.

Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо застосування біластину у хворих з печінковою недостатністю, остання навряд чи чинить клінічно значимий вплив на фармакокінетику препарату, оскільки біластин, як відомо, не метаболізується в печінці. Відповідно, пацієнтам з печінковою недостатністю не потрібно коригувати дозу біластину.

#### *Ефективність та безпека застосування біластину в дітей та осіб літнього віку*

Оскільки в даний час відсутні конкретні дані про застосування біластину в дітей віком <12 років, його призначення цій групі поки не рекомендовано, хоча дослідження ефективності препарату у дітей тривають.

Відповідно до характеристики щодо застосування біластину, необхідність в корекції дози препарату у пацієнтів літнього віку відсутня, проте досвід його застосування у хворих віком ≥65 років обмежений. У даний час триває проспективний постреєстраційний аналіз безпеки даного препарату.

#### *Початок і тривалість дії біластину*

У дослідженні F. Horak та співавторів (2010), в якому проводився порівняльний аналіз біластину в дозі 20 мг, цетиризину в дозі 10 мг і фексофенадину в дозі 120 мг з метою купірування симптомів АР, продемонстровано, що біластин має швидкий початок дії (протягом 1 год) і стійку дію (перевищує 26 год) [18].

#### **Ефективність біластину при лікуванні АР та кропив'янки**

##### *Сезонний АР*

У пацієнтів із сезонним АР проведені два ключових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження в паралельних групах. У першому дослідженні проводилася порівняльна оцінка ефективності і безпеки терапії біластином в дозі 20 мг, плацебо або дезлоратадином в дозі 5 мг протягом 2 тиж (n=720 пацієнтів; вік 12–70 років) при лікуванні сезонного АР [19]. Результати першого дослідження продемонстрували, що біластин у дозі 20 мг більш ефективно купірував симптоми АР порівняно з плацебо та дезлоратадином. Частота побічних ефектів, потенційно пов'язаних з проведенням лікуванням, була схожою в усіх трьох групах. Результати іншого дослідження, в якому порівнювалася ефективність біластину з плацебо та цетиризином (n=683 пацієнти), продемонстрували, що біластин більш ефективно зменшував прояви як назальної, так і неназальної симптоматики сезонного АР та асоціювався з меншою частотою побічних ефектів, включно з седативною дією [20]. Таким чином, отримані результати свідчать, що біластин ефективно купірує симптоми сезонного АР, включно з назальною обструкцією та симптомами ринокон'юнктивіту.

##### *Цілорічний АР*

У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному в паралельних групах у пацієнтів з АР з трьох регіонів світу (Аргентина, Європа і Південна Африка) (n=650), порівнювалися ефективність і безпека

застосування біластину в дозі 20 мг, цетиризину в дозі 10 мг і плацебо протягом 4-тижневого курсу терапії. Початковий загальний аналіз не виявив статистично значущих відмінностей, однак при вторинному аналізі встановлені статистично значущі відмінності між активними терапевтичними групами і групою плацебо в середніх показниках щодо загальної (6 пунктів, p<0,05) та ретроспективної (4 пунктів, p<0,05) оцінки. Між всіма трьома групами не відзначено статистично значущих відмінностей щодо відношення частоти побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. Подальше відкрите додаткове дослідження, в якому пацієнти протягом 1 року отримували терапію біластином в дозі 20 мг (n=513), підтвердило безпеку його застосування протягом більш тривалого періоду [21].

#### *Кропив'янка*

У 4-тижневому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні порівнювали ефективність біластину і левоцетиризину у 525 пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'янкою. Біластин і левоцетиризин були однаково ефективними і значно перевершували плацебо (p<0,001) відносно зниження середньої оцінки таких симптомів, як тяжкість свербіж, кількість і максимальний розмір пухирів, протягом 2 і 4 тиж. Крім того, порівняно з плацебо біластин і левоцетиризин достовірно покращували якість життя пацієнтів, що оцінювалася за допомогою Дерматологічного індексу якості життя (The Dermatology Life Quality Index — DLQI) [22].

#### **Безпека**

##### *Седативні, когнітивні і психомоторні ефекти і вплив на управління транспортними засобами*

Як відомо, найбільш несприятливим побічним ефектом АГП I покоління є їх седативна дія, що визначається як загальне порушення психомоторної діяльності і суб'єктивно — як схильність до засинання. Седативний ефект АГП пов'язаний з почастішанням випадків дорожньо-транспортних пригод і авіакатастроф, що обмежує застосування препаратів цієї групи. У ряді досліджень, в яких в якості контрольної групи застосовувався гідроксизин, біластин в стандартній дозі (20 мг 1 р/добу) і в більш високих дозах (40 мг 1 р/добу, 80 мг одноразово) не впливав на різні психомоторні параметри і здатність керувати автомобілем. При комбінованій терапії біластином та лоразепамом ступінь психомоторних порушень була такою ж, що і при монотерапії лоразепамом.

Дані літератури також свідчать, що застосування біластину в стандартних дозах не посилює ефекти алкоголю. Так, в плацебо-контрольованому дослідженні об'єктивне тестування показало, що психомоторні порушення при прийомі біластину 20 мг + алкоголь не відрізнялися від таких при вживанні тільки алкоголю, тоді як гідроксизин і цетиризин в стандартних дозах значно посилювали негативні ефекти алкоголю на психомоторну функцію [23].

##### *Кардіотоксичність (подовження інтервалу Q–T)*

Кардіальна безпека біластину підтверджена результатами численних досліджень, в тому числі при одночасному призначенні з інгібіторами CYP і Р-ГП [24].

## **Висновок**

Таким чином, доведені ефективність і безпека, низький потенціал щодо розвитку побічних ефектів з боку ЦНС, відсутність значущих лікарських взаємодій і потреби в корекції дози підтверджують, що препарат біластин є «ідеальним» АГП, який відповідає всім критеріям EAACI/ARIA щодо застосування пероральних АГП і може призначатися як препарат першої лінії при терапії таких АЗ, як кропив'янка та АР.



#### **Список використаної літератури/References:**

1. Yuksel H., Dinc G., Sakar A. et al. (2008) Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 18(1): 31–35.
2. Orhan F., Karakas T., Cakir M. et al. (2009) Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey. *J. Clin. Exp. Allergy*, 39(7): 1027–1035. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x.

3. Chistik T. (2016) Modern possibilities in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria: focus on bilastine (Nixar®). *News of Medicine and Pharmacy*, 5(574): 3–4. (in Rus.).
4. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. (2017) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 140(4): 950–958.
5. Bodnia O.S. (2016) Fenotypy rinita: differentsial'nyi diaгноз. Effektivnaia farmakoterapiia. *Allergologiya i immunologiya*, 1 (6): 50–62. (in Rus.).
6. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. (2018) The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 73(7): 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
7. Knight J., Nigam Y. (2021) The lymphatic system 4: allergies, anaphylaxis and anaphylactic shock. *Nursing Times*, 117: 54–58.
8. Shabanov D.V., Lutkovskaya Ju.E. (2020) Actual Antihistamine Therapy. *Medical Council*, 16: 26–35. doi: 10.21518/2079–701X-2020–16–26–35. (In Rus.).
9. Terekhova Ye.P. (2017) Current Approaches for Treating Seasonal Allergy: a Role for Antihistamines. *Allergology and Immunology*, 1(7): 14–24. (In Rus.).
10. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N. et al. (2016) Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 12: 585–597. doi:10.2147/TCRM.S105189.
11. Bousquet J., Ansótegui I., Canonica G.W. et al. (2012) Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review, *Current Medical Research and Opinion*, 28: 131–139. DOI: 10.1185/03007995.2011.648263.
12. Church M.K., Maurer M., Simons F.E. et al. (2010) Risk of first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*, 65: 459–66.
13. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 63(Suppl. 86): 8–160.
14. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108(Suppl. 5): S147–S334.
15. Corco 'stegui R., Labeaga L., Innera 'rity A. et al. (2005) Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist: receptor selectivity and *in vitro* antihistaminic activity. *Drugs*, 6: 371–384.
16. Corco 'stegui R., Labeaga L., Innera 'rity A. et al. (2006) In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist. *Drugs*, 7: 219–231.
17. Seden K., Dickinson L., Khoo S. et al. (2010) Grapefruit-drug interactions. *Drugs*, 70: 2373–2407.
18. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R. et al. (2010) The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm. Res.*, 59: 391–398.
19. Bachert C., Kuna P., Sanquer F. et al. (2009) Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. desloratadine 5mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*, 64: 158–165.
20. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z. et al. (2009) Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin. Exp. Allergy*, 39: 1338–1347.
21. Sastre J.N., Mullol J., Valero A. et al. (2011) On behalf of Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr. Med. Res. Opin.*, Nov. 13.
22. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. et al. (2010) Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. levocetirizine 5mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*, 65: 516–528.
23. Conen S., Theunissen E.L., Van Oers A.C. et al. (2010) Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J. Psychopharmacol.*, Sep. 20.
24. Tyl B., Kabbaj M., Azzam S. et al. (2011) Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a Thorough QT Study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J. Clin. Pharmacol.*, Jun. 3.