

Новый оригинальный антигистаминный препарат биластин в лечении аллергического ринита

А.А.Кривопалов[✉], О.И.Коноплев, С.В.Шервашидзе, В.А.Шаталов

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

[✉]krivopalov@list.ru

Аллергический ринит – одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, связанное с серьезными ограничениями как в физических, психологических, так и социальных аспектах жизни, являющееся причиной снижения качества жизни. Препаратами 1-го выбора у пациентов с симптомами сезонного и круглогодичного аллергического ринита, как интермиттирующего, так и персистирующего течения, являются антигистаминные препараты II поколения, обладающие высоким сродством к H₁-рецепторам. В статье представлен обзор нового представителя указанной группы лекарственных средств – препарата Никсар® (биластин).

Ключевые слова: аллергический ринит, риноконъюнктивит, антигистаминные препараты, биластин.

Для цитирования: Кривопалов А.А., Коноплев О.И., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Новый оригинальный антигистаминный препарат биластин в лечении аллергического ринита. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 87–90.

Original research

Bilastine is a new antihistamine using in the treatment of allergic rhinitis

А.А.Кривопалов[✉], О.И.Коноплев, С.В.Шервашидзе, В.А.Шаталов

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaya, d. 9

[✉]krivopalov@list.ru

Abstract

Allergic rhinitis is one of the most common human diseases associated with severe restrictions on physical, psychological and social aspects of life and is the cause of the reduction in quality of life. The drug of first choice in patients with symptoms of seasonal and year-round allergic rhinitis, associated as well with intermittent and persistent currents is the second-generation antihistamines having a higher affinity for H₁-receptors. The article deals with the overview of new drug among the second-generation antihistamines – bilastine (Nixar®).

Key words: allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, antihistamines, bilastine.

For citation: Krivopalov A.A., Konoplev O.I., Shervashidze S.V., Shatalov V.A. Bilastine is a new antihistamine using in the treatment of allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 87–90.

Аллергический ринит (АР), независимо от тяжести его проявлений, – это первичное хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежит каскад патологических процессов, вызванных попаданием на слизистую оболочку причинных аллергенов. В основе этого заболевания лежит IgE-обусловленная реакция слизистой оболочки полости носа, возникающая после контакта с аллергеном и проявляющаяся ринореей, заложенностью носа, приступами чиханья, жжением в полости носа, слезотечением. Актуальность данной проблемы связана еще и с тем, что АР может провоцировать развитие других заболеваний дыхательных путей и уха. АР часто сопровождается симптомами конъюнктивита: зуд глаз, слезотечение, ощущение песка в глазах [1, 2]. АР – это самое распространенное атопическое заболевание, поражающее от 20 до 40 млн человек в США ежегодно, включая 10–30% взрослых и более 40% детей [3].

Фармакотерапия АР включает антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), стабилизаторы мембран тучных клеток, сосудосуживающие лекарственные средства (ЛС). В определенных ситуациях могут использоваться М-холиноблокаторы и антилейкотриеновые ЛС. В связи с явно выраженной сезонностью цветения всех растений, продуцирующих аэроаллергены в нашей стране, национальные клинические рекомендации по лечению АР считают деление на сезонную и круглогодичную формы более удобным для документации и соответствующим международным классификациям болезней. Традиционно выбор лечения зависит от тяжести (легкая, среднетяжелая или тяжелая), варианта течения (интермиттирующий или

персистирующий, сезонный или круглогодичный), сопутствующей патологии и предпочтений врача [4].

Как известно, основными этиологическими факторами АР являются аллергены, которые содержатся во вдыхаемом воздухе. Можно выделить следующие основные группы аллергенов: аэроаллергены внешней среды (пыльца растений), аэроаллергены жилищ (клещей домашней пыли, животных, насекомых, домашних растений, плесени), профессиональные аллергены.

Главными участниками аллергического воспаления, которое развивается в слизистой носа в результате взаимодействия аллергена со специфическими IgE-антителами, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергического ответа [5].

В раннюю фазу АР аллергенспецифические IgE-антитела, фиксируемые на высокоаффинных рецепторах к ним, расположенных на тучных клетках, приводят к дегрануляции последних и высвобождению медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, кининов, лейкотриенов, простагландина D₂). Действие именно этих медиаторов на нейрорецепторы и сосуды слизистой оболочки полости носа вызывает симптомы ринита. Поздняя фаза аллергического ответа характеризуется вторичным повышением медиаторов воспаления, а также увеличением количества эозинофилов и базофилов в собственном слое слизистой оболочки полости носа.

Клиническая картина при АР хорошо известна и включает четыре основных симптома: жжение и/или зуд в носу,

Симптомы заболевания	Биохимические медиаторы	Функциональные нарушения
Чувство щекотания в носу, зуд	Гистамин, простагландины	Повышенная сухость, гиперемия слизистой оболочки
Чиханье	Гистамин, лейкотриены	Раздражение нервных окончаний
Заложенность носа, изменение тембра голоса	Гистамин, лейкотриены, брадикинин, фактор активации тромбоцитов	Отек слизистой носа, повышенная проницаемость сосудов
Ринорея	Гистамин, лейкотриены	Гиперсекреция слизистых желез

приступообразное чиханье, выделения из носа, заложенность носа. Рассмотрим медиаторы, образующиеся при АР, возможные симптомы и функциональные нарушения в табл. 1 [5].

Как мы видим в табл. 1, чрезвычайно важную роль в развитии симптомов АР играет *гистамин* – физиологический регулятор тканевого и метаболического гомеостаза и одна из наиболее изученных молекул в медицине. Основными депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови – базофилы. Гистамин участвует в сложном бинаправленном взаимодействии между цитокинами и воспалительными клетками или их предшественниками, способствует миграции клеток в область воспаления, стимулирует лимфоцитарную активность, регулирует работу эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток и непосредственно участвует в генерации основных аллергических симптомов, таких как насморк, чиханье, заложенность носа, кожный зуд, крапивница. Он является ключевым медиатором при всех клинических симптомах аллергии, активизирующим клеточные поверхностные специфические рецепторы. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов, но действие гистамина на слизистую оболочку полости носа преимущественно обусловлено его контактом с рецепторами 1-го типа (H_1) [6–9].

Препаратами 1-го выбора у пациентов с симптомами сезонного и круглогодичного АР, как интермиттирующего, так и персистирующего течения, являются антигистаминные препараты II поколения, обладающие высоким сродством к H_1 -рецепторам.

Новейшим представителем этой группы ЛС является Никсар® (биластин), оригинальный неседативный антигистаминный препарат II поколения, недавно появившийся на рынке, который был разработан для лечения аллергического риноконъюнктивита и крапивницы. Никсар® (биластин) обладает высоким сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам, оказывает быстрый и пролонгированный эффект. Он не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не претерпевает значительного метаболизма в организме человека, что обуславливает очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также не требует коррекции дозы при почечной недостаточности. Так как Никсар® (биластин) не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизменном виде, то при печеночной недостаточности повышение его системной биодоступности выше безопасного уровня маловероятно. Никсар® продемонстрировал такую же эффективность, как цетиризин и дезлоратадин, у пациентов с сезонным АР. Он также продемонстрировал значительную эффективность (сходную с таковой для цетиризина) и безопасность для долгосрочной терапии круглогодичного АР. Никсар® продемонстрировал такую же эффективность, как и левоцетиризин, у пациентов с хронической идиопатической крапивницей и может с безопасностью использоваться в дозах до 80 мг/сут однократно (в 4 раза больше среднетерапевтической дозы). Доза в 4 раза выше стандартной является приемлемым видом терапии крапивницы 2-й линии по международным рекомендациям. В большинстве случаев Никсар® обладает хорошей переносимостью; как в стандартной, так и в супратерапевтической дозе он обладает менее выраженным седативным потенциалом по

Таблица 2. Процент связывания (среднее) с H_1 -рецепторами в головном мозге после перорального приема антигистаминных препаратов по данным позитронно-эмиссионной томографии [15].

	Доза, мг	Среднее значение связывания с H_1 -рецепторами по данным позитронно-эмиссионной томографии, %
Биластин	20	-3,92
Фексофенадин	120	-0,1
Эбастин	10	9,9–14,4
Терфенадин	60	12,1–17,2
Азеластин	1	20,3
Цетиризин	20	26,0
d-Хлорфенирамин	1	40,4
Гидроксизин	25	53,95
d-Хлорфенирамин	2	60,4–76,8
d-Хлорфенирамин	5	85,5

сравнению с другими антигистаминными препаратами II поколения, а также не обладает кардиотоксическим эффектом [10–12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в Европе, Аргентине и Южной Африке, сравнивалась эффективность препарата Никсар® (биластин), по сравнению с цетиризином и плацебо, в течение 4 нед у 651 пациента с круглогодичным АР. В открытой фазе дополнительного лечения 513 пациентов получали Никсар® (биластин) в дозе 20 мг в течение 12 мес, что является самым длительным исследованием антигистаминного препарата на настоящий момент. Статистически значимых отличий между группами с 1-го по 28-й день исследования не выявлено. Несмотря на это, наблюдался регионзависимый эффект: первичная эффективность была значительно выше для антигистаминного препарата по сравнению с плацебо в Европе и Аргентине ($p=0,039$). И наоборот, в Южной Африке не наблюдалось значимых отличий, где пациенты показали достаточно высокий уровень ответа на плацебо. Длительная фаза последующего лечения в данном исследовании также показала, что Никсар® (биластин) является безопасным и хорошо переносится при длительном применении [13, 14].

Никсар® обладает относительно ограниченным потенциалом прохождения через гематоэнцефалический барьер и взаимодействия с H_1 -рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС). На основании опубликованных данных для других ЛС можно сделать вывод о том, что Никсар® обладает наиболее низким уровнем связывания с H_1 -рецепторами в головном мозге из всех доступных антигистаминных препаратов (табл. 2). Таким образом, он обладает минимальной способностью вызывать побочные эффекты, связанные с ЦНС [15].

Выводы

Согласно международным и национальным согласительным документам, в качестве 1-й линии медикаментозной терапии АР и поллиноза рекомендуется применение

ние неседативных антигистаминных препаратов II поколения.

Доказанная эффективность и профиль безопасности нового оригинального препарата Никсар®, его низкий потенциал нарушения функций ЦНС при одновременном назначении с алкоголем и низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также отсутствие потребности в коррекции дозы при нарушении функций почек и печени подтверждает тот факт, что данный лекарственный препарат занимает лидирующую позицию среди всех H₁-антигистаминных препаратов II поколения в терапии крапивницы и АР, включая аллергический риноконъюнктивит (интермиттирующий и персистирующий) [16].

Исходя из всего сказанного, мы бы хотели рекомендовать назначение нового оригинального неседативного препарата Никсар® при АР в следующих случаях:

- лечение интермиттирующего и легкого персистирующего АР;
- лечение среднетяжелого и тяжелого персистирующего АР в комбинации с топическими ГКС при недостаточном контроле над симптомами заболевания монотерапией назальными стероидами или при выраженных побочных эффектах последних;
- для профилактики развития выраженных симптомов сезонного АР в период цветения причинно-значимых растений.

Литература/References

1. Lucero ML, Gonzalo A, Mumford R et al. An overview of bilastine metabolism during pre-clinical investigations. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35 (Suppl. 1): 18–24.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA₂LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
3. Василевский И.В. Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими болезнями в условиях поликлиники. Минск: БелМАПО, 2007: с. 157–71. / Vasilevskii I.V. Reabilitatsiia detei i podrostkov s zabolevaniiami organov dykhaniia, pishchevareniia, pochek, serdechno-sosudistoi sistemy i allergicheskimi bolezniami v usloviiakh polikliniki. Minsk: BelMAPO, 2007: s. 157–71. [in Russian]
4. Горячкина Л.А., Кашкин Е.П., Терехова Е.П. и др. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А.Горячкиной и Е.П.Кашкина. М.: Миклош, 2009. / Goriachkina L.A., Kashkin E.P., Terekhova E.P. i dr. Klinicheskaia allergologiya i immunologiya: rukovodstvo dlia praktikiuiushchikh vrachei. Pod red. L.A.Goriachkinoi i E.P.Kashkina. M.: Miklosh, 2009. [in Russian]
5. Graff C, Struijk JJ, Kanters JK et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Invest* 2012; 32: 339–51.
6. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1988; 94: 187–91.
7. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol* 1940; 30: 121–45.
8. Brocklehurst W. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151: 416–35.
9. Sadaba B, Gomez-Guiu A, Azanza JR et al. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Invest* 2013; 33: 375–81.
10. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H₁-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Exp Opin Drug Saf* 2011; 10 (5): 779–93.
11. Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A et al. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H₁ receptor antagonist. *Drugs R D* 2006; 7: 219–31.
12. Sastre J, Mulla J, Valero A. 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* 2012; 28: 121–30.
13. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2010; 65: 516–28.
14. Prepageran N, Wangde Y, Nair G, Maurer M. The status quo and unmet needs in the management of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: a Malaysian perspective. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 142–8.
15. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H₁-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 890–900.
16. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478–518.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривопапов Александр Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: krivopalov@list.ru

Коноплев Олег Иванович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по клинической работе ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: oikonoplev@mail.ru

Шервашидзе Софья Виссарионовна – врач-оториноларинголог ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: shesophia@yandex.ru

Шаталов Владислав Андреевич – врач-оториноларинголог ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: mdshateau@yandex.ru