

Біластин: новий H_1 -антигістамінний препарат з оптимальним профілем для менеджменту кропив'янки високими дозами

Вступ

Кропив'янка — одне з найбільш поширених дерматологічних захворювань, яке характеризується висипаннями на шкірних покриттях із наявністю пухирів, що супроводжуються свербіжем різної інтенсивності. При цьому шкірна реакція зазвичай асоціюється з набряком. Через те що гістамін, який вивільняється опастистими клітинами, є базовим медіатором патогенезу кропив'янки, основою сучасної терапії вважаються H_1 -антигістамінні препарати (АГП) 2-го покоління. Однак стандартні дози АГП далеко не завжди виявляються достатніми для повного усунення симптомів кропив'янки. Це пов'язано з тим, що гістамін може досягати дуже високих концентрацій саме в шкірі внаслідок його поганої здатності до дифузії в дермі. Для таких ситуацій рекомендації EAACI/GA2LEN/EDF/WAO радять збільшувати дозу АГП у 2-4 рази. При цьому навіть при чотириразовому збільшенні стандартної дози контролю над симптомами вдається досягти у 78% пацієнтів. Крім того, хоча АГП 2-го покоління, на відміну від препаратів 1-го покоління, лише в невеликих концентраціях проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), більшість із них можна назвати тільки «мінімально седативними», але не «неседативними». Наприклад, у дослідженнях суб'єктивної реакції пацієнтів на лікування було показано, що седативні ефекти АГП 2-го покоління при хронічній спонтанній кропив'янці (ХСК) виявлялися в понад 20% пацієнтів. Таким чином, призначаючи АГП для лікування кропив'янки, треба враховувати наявність у них двох принципово важливих характеристик. По-перше, це оптимальний профіль безпеки, а саме — мінімальна седативна дія; по-друге, це клінічна ефективність, тобто швидкий початок і тривалість дії.

У цьому огляді будуть розглянуті опубліковані раніше дані про застосування біластину в менеджменті кропив'янки.

In vitro та фармакокінетичні дослідження біластину

Біластин, 2- [4- (2- (4- (1- (2-етоксі-етил) бензimidazol-2-іл) піперидин-1-іл) етил) феніл] -метилпропанова кислота, є новим АГП, показаним для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки. Як і інші АГП, біластин є зворотним агоністом. Доклінічні дослідження показали, що препарат є високоселективним щодо гістамінових

H_1 -рецепторів, практично не має спорідненості з іншими рецепторами, включаючи інші підтипи рецепторів гістаміну, мускаринові та серотонінові рецептори. Біластин швидко всмоктується після перорального прийому, далі відбувається експоненціальне зниження рівня в плазмі протягом наступних 48 годин. Після введення одноразової пероральної дози 20 мг здоровим добровольцям біластин досягає середньої пікової концентрації в плазмі 220 нг/мл за 1,3 год; обсяг розподілу становить 1,29 л/кг, а період напіввиведення — 14,5; зв'язування білками плазми досягає 84-90%.

Ефективність біластину в доклінічних дослідженнях на моделях кропив'янки

R. Corcostegui та співавт. здійснили низку доклінічних досліджень ефективності біластину в шурів і морських свинок. Так, пероральне введення біластину показало дозозалежне інгібування індукованої гістаміном капілярної проникності 50% дози (ED50) 2,4 мг/кг. Зіставні результати були отримані щодо цетиризину, а ось фексофенадин виявився менш ефективним з ED50 приблизно 10 мг/кг. У разі використання з'єднання гістаміну 48/80 для індукції капілярної проникності пероральні значення ED50 для біластину і цетиризину склали 3,47 і 5,32 мг/кг відповідно. На моделі IgE-залежної шкірної анафілактичної реакції в шурів пероральний прийом біластину показав значну активність з ED50 7,6 мг/кг, у той час як цетиризин був більш ефективним (ED50 2,2 мг/кг). Проте, коли реакція була викликана моноклональними IgE-антитілами, біластин і цетиризин були порівнянними за ефективністю зі значеннями ED50 6,0 і 4,3 мг/кг відповідно. Фексофенадин при цьому був приблизно в 10 разів менш ефективним за біластину в обох дослідженнях. При шкірній реакції в мишей, викликаній антитілами IgE і IgG, ефективність цетиризину виявилася незначущою вищою, ніж така біластину. Обидва препарати були ефективнішими за фексофенадин.

Результати доклінічних досліджень *in vivo* виявилися зіставними з даними, що були отримані в експериментах *in vitro*, проведених раніше. Це підтверджує той факт, що на доклінічних моделях кропив'янки, індукованої гістаміном, біластин продемонстрував антигістамінні та антиалергічні властивості з активністю, що аналогічна такій у цетиризину і перевищує у фексофенадину.

Клінічна фармакокінетика біластину

Перш ніж аналізувати порівняльні дослідження з вивчення ефективності усунення симптомів кропив'янки, варто звернути увагу на такі характеристики біластину, як абсорбція і розподіл. У той час як присутність Р-глікопротеїну (Р-гр) в ГЕБ допомагає запобігати проникненню біластину в мозок, цей транспортер також присутній у кишечнику і впливає на швидкість абсорбції. Беручи до уваги гідрофобність Р-гр, теоретично можна припустити, що абсорбція біластину буде низькою. Однак середня пероральна біодоступність біластину була оцінена в 61% здорових добровольців. Цей парадокс (рис. 1) пояснюється тим, що біластин також є субстратом для транспортера кишечника людини OATP1A2. Той же принцип пояснює високий рівень абсорбції фексофенадину. Це пояснення додатково підтверджується зниженням рівня абсорбції біластину в разі спільного застосування з грейпфрутовим соком, який є інгібітором OATP1A2. Необхідні подальші дослідження транспортерів для виявлення причини швидкої та ефективної абсорбції біластину.

Ефективність біластину на моделі кропив'янки

Мабуть, найбільш релевантною моделлю для оцінки потенціалу ефекту H_1 -АГП при кропив'янці є реакція на викликані гістаміном пухирі та висип (wheal and flare response — W&F). На сьогодні відомі 4 подібні дослідження. У першому з них порівнювали швидкість початку дії після одноразової пероральної дози 20, 40 та 80 мг біластину та 25 мг гідроксизину у 20 здорових добровольців. Відповідь W&F була індукована внутрішньошкірною ін'єкцією гістаміну 5 Іг. Результати показали, що біластин досягав максимальної активності протягом 1 год після прийому 40 та 80 мг та протягом 2 год — 20 мг проти 4 год у гідроксизину. Прийом препаратів продовжували щодня протягом 7 днів, після чого тест повторювали. Повторне дослідження було завершено з аналогічними результатами.

У другому дослідженні здорові добровольці (n=21, чоловіки) були рандомізовані в групи для прийому разових пероральних доз біластину 20 мг, цетиризину 10 мг або плацебо до провокації 100 мг/мл гістаміну шляхом шкірного прік-введення через 1; 5; 4; 8; 12 та 24 години. Результати показали, що біластин (20 мг) на 1,5 год діє швидше за цетиризин (10 мг), при цьому гальмує обидві реакції

W&F ($p<0,02$) (рис. 2). Значущих відмінностей між цими двома препаратами не було в більш пізні часові періоди дослідження. Ефективність препаратів також оцінювали за кількістю пацієнтів, які відчували усунення понад 70% викликаних гістаміном симптомів. Через 1,5 год в 11 з 12 осіб, які приймали біластин, зникло понад 70% пухирів та висипів; при цьому лише в 3 з 11 хворих на тлі прийому цетиризину ($p=0,003$; точний тест Фішера) відбувалося покращання на такому рівні. Водночас не було виражених відмінностей у показниках відповідей на лікування в обох групах у більш пізні часові періоди.

У третьому дослідженні здорових добровольців розподілили по групах для отримання разової дози біластину 20 мг, дезлоратадину 5 мг, рупатадину 10 мг або плацебо (рис. 3). W&F реакції були індуковані внутрішньошкірною ін'єкцією гістаміну 5 мкг і оцінені перед лікуванням та через 0,5; 1; 2; 4; 6; 9; 12 і 24 години. Свербіж також оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали. Результати показали, що біластин має більш швидку дію, ніж два інші препарати ($p<0,001$). До того ж біластин помітно зменшував як висип, так і пухирі вже за 1 годину. У цей же час інгібування W&F дезлоратадином та рупатадином відбувалося лише на 4-й годині. Також максимальне пригнічення розміру пухирів на тлі прийому біластину відбувалося на 6-й год (на 83%), що було значно кращим за показники дезлоратадину (на 38%) та рупатадину (на 37%). Подібні результати були зафіксовані й для висипу. Біластин також значно зменшив свербіж між 2-ю і 12-ю годинами. На відміну від цього ані дезлоратадин, ані рупатадин суттєво не зменшували свербіж порівняно з плацебо. Отже, дослідження показало, що біластин є більш швидким за дією і більш ефективним, ніж два конкурентні H_1 -антигістамінні препарати.

У четвертому дослідженні цієї серії оцінювалися можливі етнічні відмінності ефективності біластину в 60 здорових японців, які погодилися взяти участь в експерименті. Після прийому разових пероральних доз максимальні концентрації в плазмі крові були досягнуті через 1-1,5 години. Максимальна концентрація в плазмі збільшувалася пропорційно дозі (10-50 мг). Біластин у дозах 20 та 50 мг виявляв значуще пригнічення індукованої гістаміном реакції W&F (прік 10 мг/мл) через 1,5 год після введення, ефект зберігався протягом 24 годин.

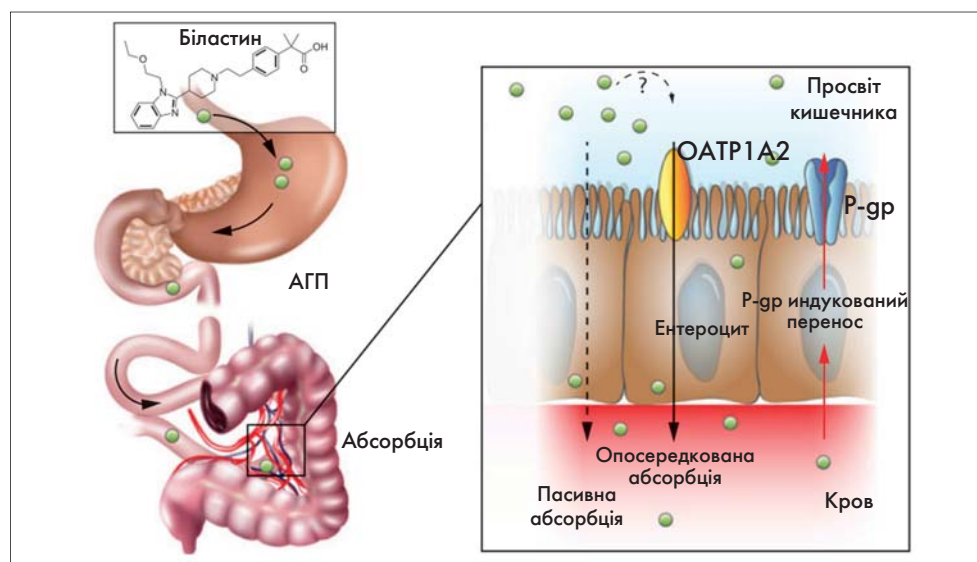


Рис. 1. Вірогідна схема кишкової абсорбції біластину за участю Р-гр та OATP1A2

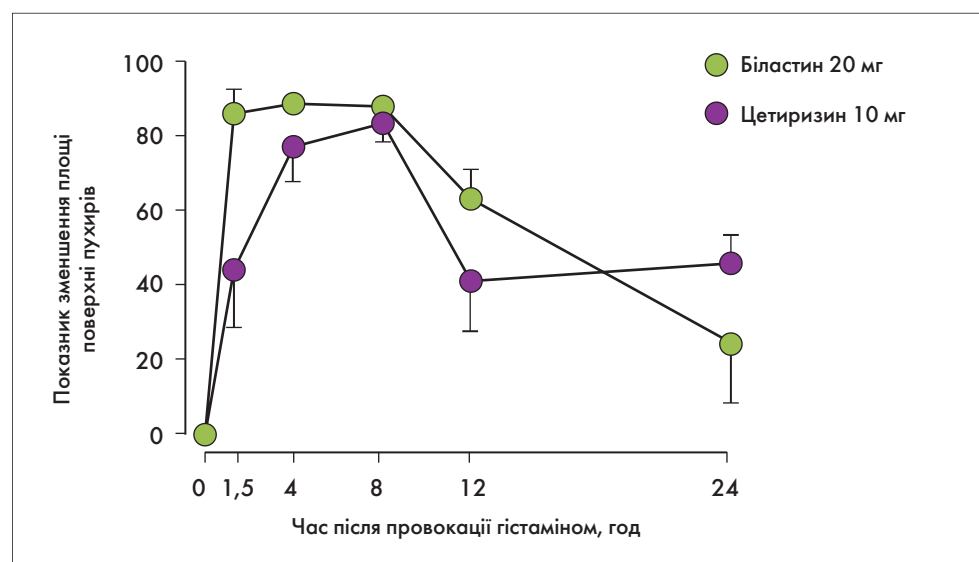


Рис. 2. Гальмування гістамін-індукованої реакції на тлі прийому біластину 20 мг та цетиризину 10 мг

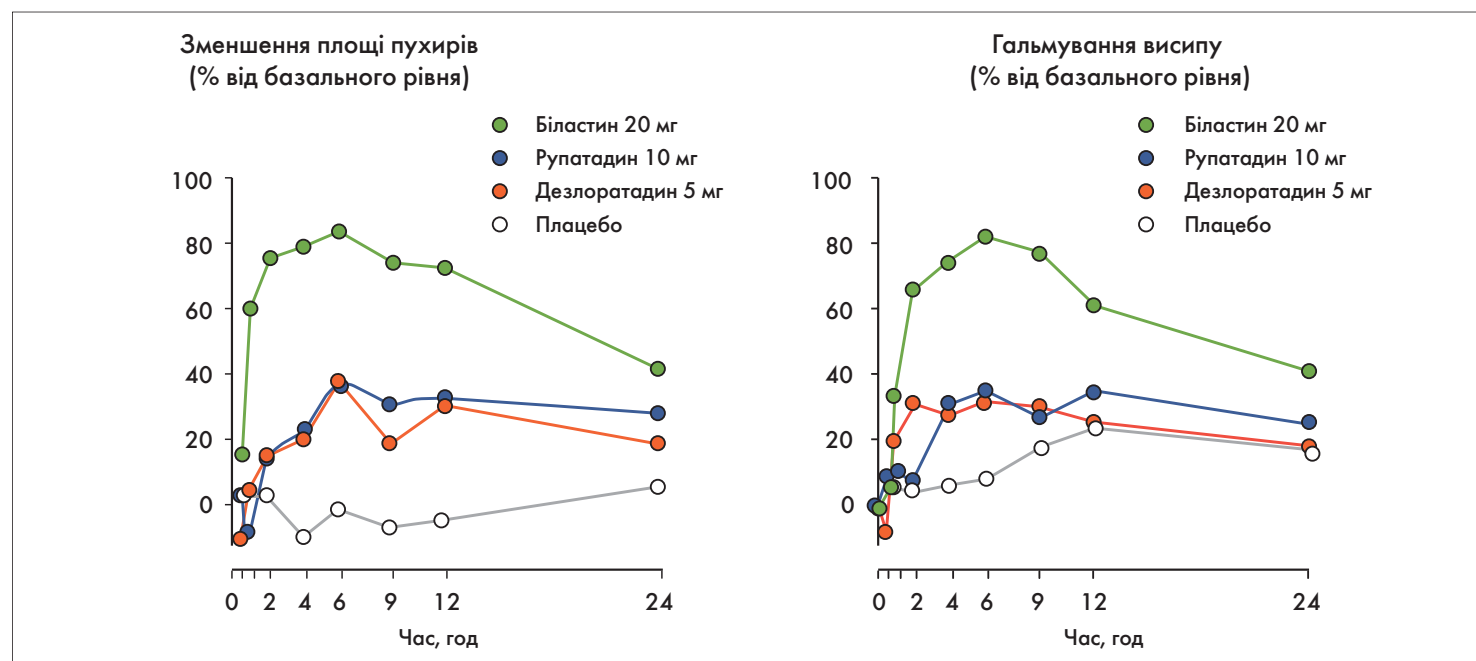


Рис. 3. Відсоткове гальмування площі пухирів та висипу на тлі прийому біластину 20 мг, дезлоратадину 5 мг, рупатадину 10 мг або плацебо

Біластин у терапії кропив'янки

Біластин та ХСК

Ефективність біластину вивчали при ХСК у дозах 10, 20 та 30 мг порівняно з плацебо в дослідженні II фази (n=222). Зменшення висипу та свербіж брали за первинні кінцеві точки. Результати в групах всіх дозувань біластину статистично відрізнялися від плацебо. Хоча існувала певна тенденція, пов'язана з дозою, не було статистично значущих відмінностей між результатами в групах пацієнтів, які отримували різні дози біластину.

Нещодавно в багатоцентровому дослідженні, яке проводилося в Європі та Аргентині за участю 525 хворих на кропив'янку, біластин 20 мг порівнювали з левоцетиризином 5 мг та плацебо. Препарати призначали щодня протягом 28 днів. Біластин значуще ($p<0,001$) зменшив загальну кількість симптомів уже з другого дня прийому. Результати достеменно відрізнялися від плацебо. Дерматологічний індекс якості життя (DLQI) також був значуще покращений. Біластин і левоцетиризин виявилися однаково результативними та безпечними, обидва добре переносилися.

Важливим тестом для АГП є тест на здатність полегшувати симптоми ХСК тоді, коли інші АГП, наприклад лоратадин, цетиризин, рупатадин, ебастин, фексофенадин та дезлоратадин, виявилися неефективними. Таке дослідження провели й для біластину. До участі в роботі було залучено 31 пацієнта з ХСК, які раніше приймали різні АГП у ліцензованих дозах. Ці пацієнти до лікування біластином мали середній рівень $UAS7 \pm SD 24,7 \pm 8,0$. Протягом 2 тиж пацієнти отримували біластин 20 мг щодня. Якщо симптоми захворювання не зникали повністю, хворих переводили на схему з дозуванням 40 мг щодня протягом 2 тиж, а потім (у разі неповного контролю симптомів) — на схему з 80 мг щодня протягом ще 2 тижнів. Ця процедура відповідала настанові EAACI/GA2LEN/EDF/WAO щодо лікування кропив'янки. Результати показали, що в 6 (19%) пацієнтів спостерігалось повне полегшення ($UAS7 \leq 3$) з біластином у дозі 20 мг та ще в 3 (10%) — з біластином 40 мг. 7 (23%) хворих опанували свербіж із біластином 20 мг і ще 3 (10%) — з 40 мг. Якщо мінімальну уртикарну симптоматику ($UAS7 \leq 6$) взяти за кінцеву точку, то кількість пацієнтів, які відповіли на 20, 40 та 80 мг біластину, склала 8 (26%), 2 (6%) та 1 (3%) відповідно. Аналогічно, якщо за кінцеву точку було взято свербіж ($7 \leq 3$), то кількість пацієнтів, які відповіли на 20, 40 та 80 мг біластину, склала 10 (32%), 5 (16%) і 1 (3%) відповідно. Був зроблений висновок, що біластин ефективний та безпечний

при помірно-тяжкому перебігу ХСК у пацієнтів, які не реагували на лікування іншими АГП.

Можливі етнічні відмінності в ефективності та безпеці біластину оцінювали в дослідженні за участю японських пацієнтів із ХСК. Протягом 14 днів 101 хворий отримував щоденно 20 мг біластину, 100 пацієнтів — 10 мг біластину та 103 пацієнти — плацебо. Сумарна оцінка симптомів для обох доз біластину значуще ($p<0,001$) покращувалася з 1-го дня та зберігалася протягом наступного 2-тижневого періоду лікування. Результати DLQI також достеменно покращалися на тлі лікування біластином. Обидві дози біластину були безпечними і добре переносилися. У подальшому довгостроковому дослідженні за участю 122 японських пацієнтів із ХСК хворі приймали 20 мг біластину щодня протягом 52 тижнів. Оцінка симптомів значуще ($p<0,001$) покращалася на 2-му тиж спостереження та залишалася стабільною протягом лікування. Подібні результати ефективності спостерігалися за показниками висипу та свербіж. Асоційовані з біластином побічні дії виникли лише у 2,5% пацієнтів. Усі небажані явища були помірними. Повідомлення про седативні ефекти, пов'язані з біластином, були зафіксовані лише у двох пацієнтів. Автори дійшли висновку, що тривале лікування біластином 20 мг 1 раз на день протягом 52 тиж є ефективним, безпечним і добре переноситься пацієнтами з ХСК.

Біластин та холодова кропив'янка

У подвійному сліпому перехресному дослідженні (n=20) оцінювався вплив біластину на зменшення симптомів холодової кропив'янки при стандартній дозі 20 мг і дозах 40 і 80 мг. Результати

показали (рис. 4), що кропив'янка, яка розвивалася при температурі 4 °C, повністю нівелювалася біластином (20 мг) у 7 (35%) пацієнтів. Дози біластину 40 та 80 мг повністю усували симптоми в 11 (55%) та 12 (60%) хворих відповідно. Авторами було зроблено два основні висновки. Передусім, щодо високої ефективності стандартної дози біластину. Другий — можливе значне підвищення ефективності зі збільшенням дозування біластину за відсутності сонливості. Вторинною кінцевою точкою в дослідженні був рівень свербіж. За умови лікування біластином 20 мг щодня середній бал свербіж (з 75% ДІ) був зменшений від плацебо до рівнів від 2,0 (1,25-3,0) до 0 (0-1) ($p=0,001$); 13 із 20 пацієнтів повідомили, що свербіж припинився. Не було значного покращання результатів при збільшенні дозування до 40 і 80 мг біластину. Ці результати свідчать про те, що навіть у стандартній дозі 20 мг щодня біластин особливо ефективний проти свербіж.

Профіль безпеки біластину

Основні дослідження безпеки біластину, включаючи відсутність серцево-судинних явищ та нетоксичність, добре описані в науковій літературі. Проте необхідно особливо виділити відсутність седативного ефекту, що є головною ознакою біластину. Встановлено, що внаслідок ліпофільної природи H_1 -АГП 1-го покоління легко проникають крізь ГЕБ, провокуючи сонливість, слабкість і втому, що призводить до порушення когнітивної функції, погіршення пам'яті та психомоторики. Цетиризин, лоратадин і левоцетиризин через їхню більшу гідрофільність меншою мірою перетинають ГЕБ. Однак

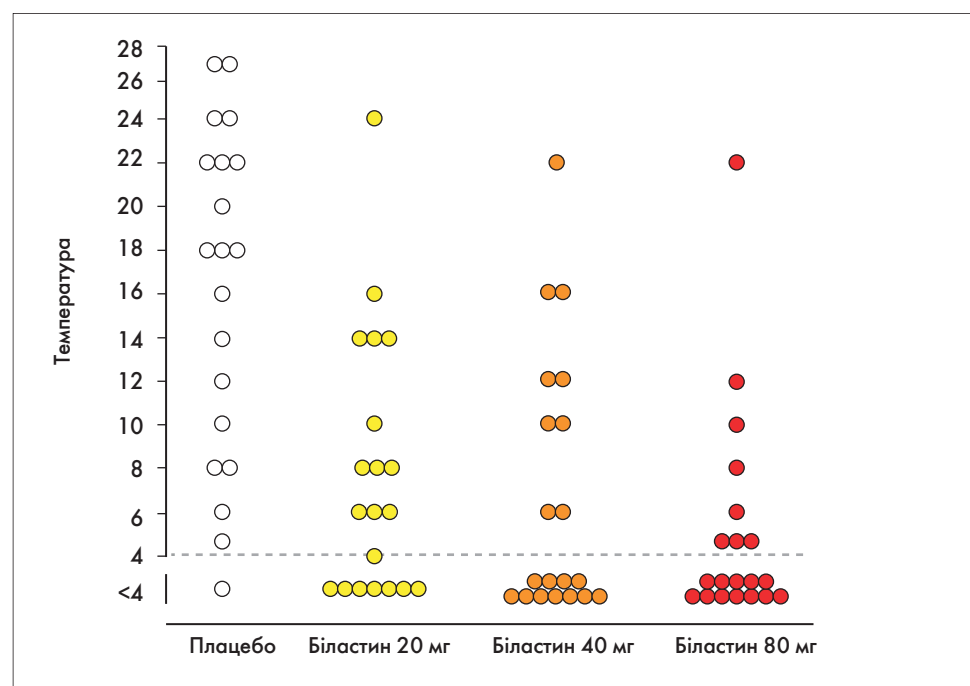


Рис. 4. Вплив біластину на прояви холодової кропив'янки

вони позначаються лише як «мінімально седативні», а не «неседативні», причому седативні ефекти прямо корелюють із дозою вказаних препаратів.

Недавні дослідження показали, що однієї гідрофільності АГП недостатньо для того, щоби препарати не потрапляли в мозок. На сьогодні вивченими є механізми залучення транспортерів Р-gr та OATP1A2 (див. «Клінічна фармакокінетика біластину»). Відсутність дії біластину на центральну нервову систему (об'єктивне та суб'єктивне) була підтверджена в кількох дослідженнях. Ці роботи, включаючи взаємодію з лоразепамом і алкоголем, детально описані раніше, показали, що біластин у дозволений дозі 20 мг на добу є «неседативним» АГП. Зовсім недавно ефекти біластину досліджувалися у двох ситуаціях, дуже важливих для потенційного використання препарату в реальному житті. Це вплив на здатність водіїв керувати автомобілем та на реакцію пілотів авіакомпанії. У першому плацебо-контрольованому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні біластин у дозах 20 та 40 мг та гідроксизин у дозі 50 мг вводили 22 здоровим добровольцям щодня протягом 8 днів. У 1-й і 8-й дні кожного періоду лікування проводили тестування на шосе, а саме — оцінювали здатність рухатися траєкторією прямої лінії. Результати показали, що, на відміну від гідроксизину, біластин не спричиняв жодних порушень водіння після одиної або повторної дози. Автори дослідження дійшли висновку, що біластин може бути використаний у дозах 20 та 40 мг у лікуванні осіб, що керують авто. У другому дослідженні порівнювали дію біластину 20 мг і гідроксизину 50 мг у 24 здорових добровольців, допущених до польотів в якості пілотів. Оцінки проводилися до прийому препаратів і 6 год потому. Для оцінки використовували завдання на пильність та концентрацію уваги, шкалу сонливості Стенфорда. Результати показали, що, на відміну від гідроксизину, біластин 20 мг не викликав сонливості або погіршення якості виконання завдань, пов'язаних із польотом. Отримані результати свідчать, що біластин може забезпечити ефективну протиалергічну терапію для пілотів, які страждають на алергічний риніт або кропив'янку.

Висновки

Цей огляд призначений для оцінки результатів опублікованих раніше робіт із деталізацією ефективності біластину на шкірних моделях та в лікуванні кропив'янки. Важливим аспектом огляду була безпека лікування біластином, у тому числі — високими дозами. Висновок полягає в тому, що біластин має сприятливий профіль як ефективності, так і безпеки. Біластин є високоефективним АГП навіть за умов його прийому в дозі 20 мг щодня. Біластин практично не проникає крізь ГЕБ, майже не виявляє седативної та снодійної дії. Причому практично ці ствердження можна екстраполювати на збільшені дози препарату — 40 та 80 мг. Можливість безпечно використовувати біластин навіть у 4-кратній дозі, як це зазначено в рекомендаціях EAACI/GA2LEN/EDF/WAO для лікування тяжкої форми кропив'янки, симптоми якої не купуються стандартними дозами АГП, є вагомою перевагою біластину перед іншими антигістамінними засобами. Однак наразі залишається необхідність у подальших контрольованих клінічних дослідженнях ефективності біластину щодо усунення такого симптому кропив'янки, як свербіж.

M.K. Church, L. Labeaga.
Bilastine: a new H_1 -antihistamine with an optimal profile for up dosing in urticarial // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. — 2017. DOI: 10.1111/jdv.14305

Переклад з англ. Ірини Романової



Неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



**Біластин покращує
якість життя¹⁻³**

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019.

¹ Jáuregui I et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23.

² Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

³ Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функцій нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13,

01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Лі'Аква (АК), Італія.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01

UA_NIX-009-2019_V1_Press. Затверджено до друку 09.10.2019.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**