

І.В. Гогунська, д. мед. н., професор, Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів  
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

# Чи існує взаємозв'язок між профілем безпеки антигістамінних препаратів і небезпечними наслідками їх застосування



І.В. Гогунська

**Антигістамінні препарати (АГП) широко застосовують у клінічній практиці в усьому світі, але сучасні публікації фіксують нашу увагу на тому, що АГП можуть бути небезпечними, адже вони стали причиною як випадкових, так і навмисних смертей.**

**Ключові слова:** алергічний риніт, антигістамінні препарати, смертність від психоактивних речовин, гемато-енцефалічний бар'єр, біластин.

У США дифенгідрамін (Димедрол) є одним із 10 препаратів, які найчастіше спричиняють смерть від передозування, що відповідає понад 2 тис (3%) усіх смертей від передозування ліками. Це також третій найпоширеніший препарат, що його використовують у самогубствах, пов'язаних із одним препаратом (Hedegaard H. et al., 2017).

АГП на постійній основі приймають для контролю алергічних реакцій або седатії. Проте зростає занепокоєння щодо неправильного використання седативних АГП. Саме через це було ініційовано дослідження (Ouekan P.J. et al., 2021), мета якого оцінити смертність, пов'язану з АГП, в Англії протягом 2000-2019 років.

Оцінювалися випадки, зареєстровані Національною програмою зі смертності від передозування психоактивними речовинами в Англії в 2000-2019 роках, із виявленням АГП у ході посмертного аналізу. Останній продемонстрував, що з 2009 по 2019 рік неухильно зростає смертність на тлі прийому безрецептурних АГП. Усього зафіксовано 1524 смерті, спричинені прийомом АГП I покоління, третина з яких припадає на дифенгідрамін і гідроксизин та інші (рис. 1, табл.).

Попри те що АГП II покоління вважаються повністю безпечними, їх прийом також був асоційований із загибеллю 140 пацієнтів. Звичайно, ця цифра незрівнянно нижча за попередні, однак варто враховувати, що в список потрапили такі поширені препарати, як цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин (рис. 2).

**Результати дослідження продемонстрували:**

- загалом у 1537 випадках посмертно було виявлено вміст 1666 АГП, тобто один пацієнт приймав  $\geq 2$  АГП одночасно;
- сліди седативних АГП, які можна придбати без рецепта, виявляли в переважній більшості випадків (85,2%;  $p < 0,01$ );
- гостре передозування було найпоширенішою основною причиною ненавмисних смертей (94,1% випадків;  $n=956/1016$ );
- ще в 1,8% випадків ненавмисних смертей ( $n=18/1016$ ), наприклад унаслідок утоплення, падіння з висоти, ДТП, їх причину патологоанатоми пов'язували із седативною дією АГП.

Отже, це перший за більш як 40 років звіт про смертність, пов'язану з прийомом АГП, в Англії. Зростаюча тенденція

до смертельних випадків, спричинених застосуванням АГП, може бути зумовлена їх дедалі більшою доступністю та незначною, на думку як пацієнтів, так і спеціалістів, небезпекою. Усвідомлення небезпечних седативних властивостей деяких АГП підвищується серед осіб, які навмисно шукають цих ефектів. Необхідний терміновий перегляд фармакологічної класифікації седативних АГП, щоб зменшити шкоду від них.

Лікарям, які все ще застосовують у своїй практиці АГП I, треба нагадати, що ці

препарати легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і окупають  $H_1$ -рецептори, розташовані на постсинаптичних мембранах гістамінергічних нейронів по всій центральній нервовій системі (ЦНС).

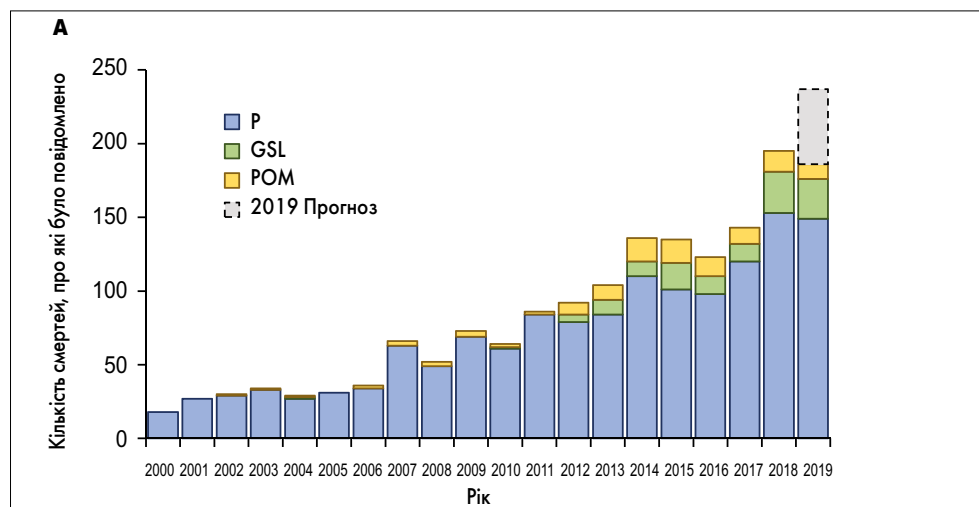
**Ризики, пов'язані з  $H_1$ -АГП I покоління: позиційний документ GA<sup>2</sup>LEN**

- зменшують фазу швидкого сну;
- погіршують процес навчання та знижують ефективність роботи;

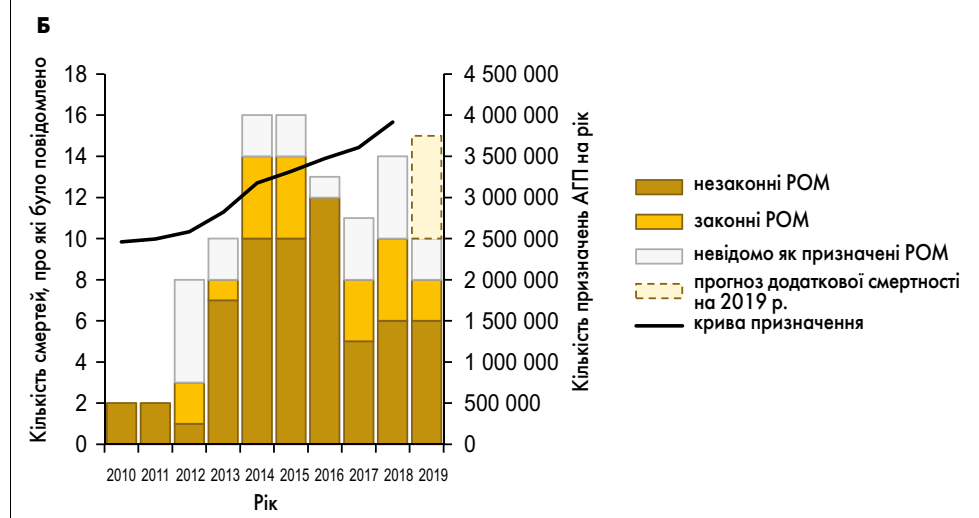
**Таблиця. Кількість смертельних випадків унаслідок застосування АГП різних типів, про які було повідомлено Національній програмі зі смертності від передозування психоактивними речовинами (Англія, 2000-2019), і категорія відпуску лікарського засобу, за якою було отримано кожен АГП.**

АГП	Кількість випадків	Категорія відпуску лікарського засобу
<b>I покоління</b>	<b>1524</b>	
Прометазин	416	P
Дифенгідрамін	411	P
Циклізин	400	P
Хлорфенірамін	174	P
Гідроксизин	97	POM
Доксиламін	13	P
Триметазидін	5	POM
Цинаризин	4	P
Бромфенірамін °	1	-
Ципрогептадин	1	P
ізотипендил °	1	-
Триполідин	1	POM
<b>II покоління</b>	<b>140</b>	
Цетиризин	101	GSL
Лоратадин	25	GSL
Фексофенадин	7	POM
Дезлоратадин	6	POM
Мізоластин	1	POM
Невідомі		

**Примітка.** ° – не зареєстрований у Великій Британії.

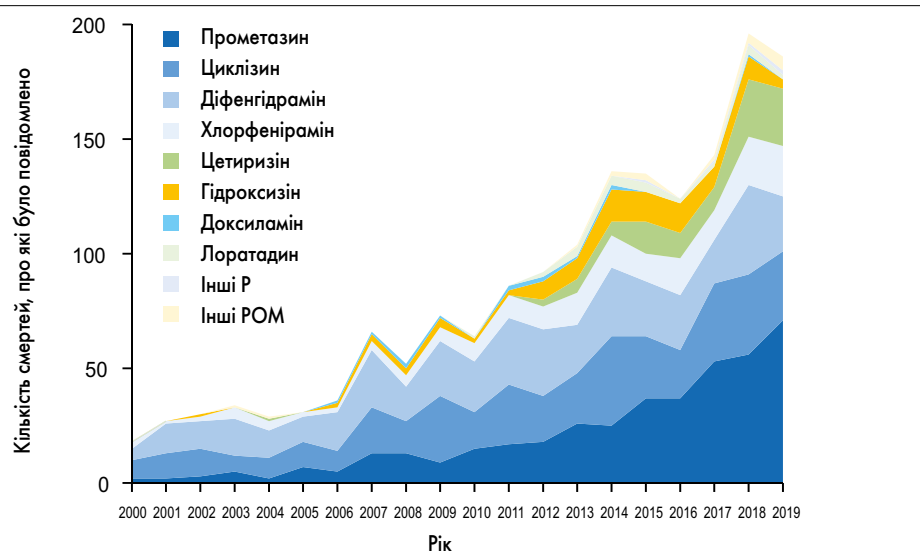


**Примітки.** Місця, де були придбані АГП: P (pharmacy) – тільки аптечна мережа – АГП; GSL (General sale list) – безрецептурні медикаменти, дозволені до продажу через загальну торговельну мережу – АГП; POM (prescription-only medication) – ліки, що відпускаються тільки за рецептом – АГП; 2019 Прогноз – прогнозована кількість смертей, яка ще буде і яка була розрахована на основі попередніх тенденцій.



**Рис. 1. А) Кількість смертей, про яку було повідомлено в органи Національної програми зі смертності від передозування психоактивними речовинами в Англії (2000-2019), категорія тих, хто отримував АГП.**

**Б) Джерела АГП, які відпускаються лише за рецептом лікаря, що їх було виявлено під час патологоанатомічного дослідження у випадках, про які було повідомлено Національній програмі зі смертності від передозування психоактивними речовинами в Англії (2000-2019; Ouekan J. et al., 2020)**



**Примітки.** Кожен АГП було класифіковано відповідно до категорії отримання: аптечні АГП (P) – блакитний; АГП загальної ліцензії на продаж (GSL) – зелений і АГП, що відпускаються лише за рецептом (POM) – жовтий. Інші P – АГП, у тому числі ципрогептадин. Інші POM – АГП, у тому числі фексофенадин, дезлоратадин, мізоластин і тримепразин (алімепазин) і триполідин.

**Рис. 2. Кількість смертельних випадків унаслідок застосування АГП різних типів, про які було повідомлено Національній програмі зі смертності від передозування психоактивними речовинами (Англія, 2000-2019) (Ouekan J. et al., 2020)**

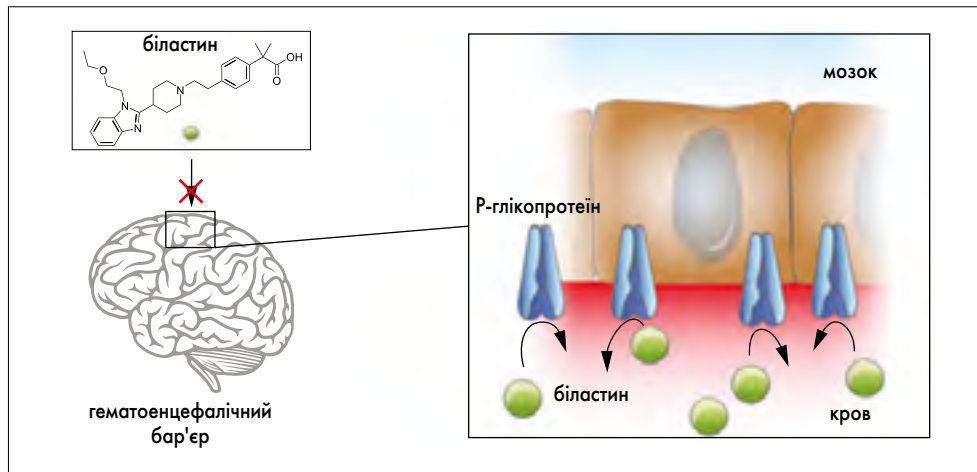


Рис. 3. Р-глікопротеїн – активний ефлюксний транспортер крізь ГЕБ, який запобігає проникненню біластину в мозок (Church M.K., Labeaga L., 2017)

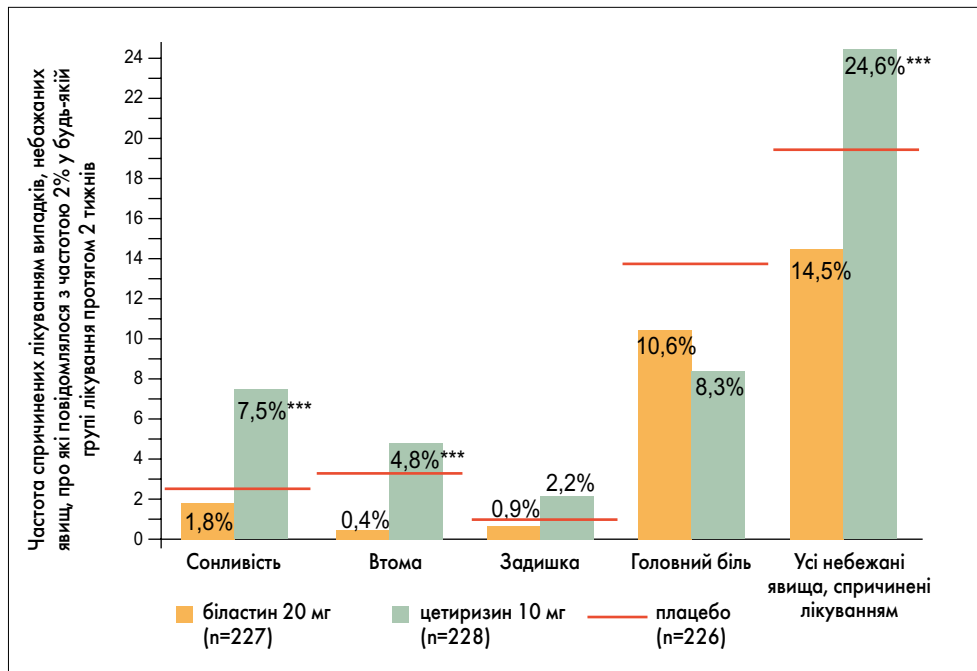


Рис. 4. Переносимість біластину (Ніксар®) у клінічних дослідженнях (Kuna P. et al., 2009)

- можуть стати причиною авіакатастрофи та ДТП;
- пов'язані з випадками смерті немовлят і дітей раннього віку внаслідок випадкового або навмисного передозування;
- пов'язані з випадками самогубств;
- проявляють у деяких випадках кардіотоксичність у разі передозування.

Рекомендовано, щоб  $H_1$ -АГП I покоління не могли бути доступними без рецепта для самостійного лікування алергічних та інших захворювань, коли неседативні  $H_1$ -АГП нового покоління зі значно вищим співвідношенням ризик/користь широко доступні за конкурентними цінами.

#### Дві функціональні групи $H_1$ -АГП

$H_1$ -АГП II не можуть вільно проникати крізь ГЕБ. За допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), яку використовували для підтвердження проникнення  $H_1$ -АГП у мозок людини, було встановлено новий стандарт, згідно з яким окупація  $H_1$ -рецепторів ЦНС може безпосередньо впливати на її функцію.

Седативні властивості (сонливість і порушення працездатності) пов'язані з пригніченням гістамінових рецепторів у ЦНС. Окупація  $H_1$ -рецепторів ЦНС ( $H_1RO$ ) є показником седативного потенціалу, який корелює з даними, отриманими в результаті клінічних досліджень. Важливість  $H_1RO$  як показника неседативних властивостей АГП було також підтверджено Консенсусною групою з питань АГП нового покоління (Consensus Group on New-Generation Antihistamines, CONGA).

Для вимірювання  $H_1RO$  АГП використовують мічений доксерин і ПЕТ. Залежно від показника  $H_1RO$  всі АГП поділяють на:

- неседативні (<20%);
- незначуще седативні (20-50%);
- седативні (250%).

Більшість відомих і використовуваних сьогодні молекул (фексофенадин, ебастин, левоцетиризин та ін.) окупають менш ніж 20% рецепторів, тобто є неседативними.

Серед усіх неседативних АГП лише біластин у дозі 20 мг і олопатадин (очні краплі) не окупають  $H_1$ -рецептори; відповідно, їх можна віднести до препаратів, що не проникають у ЦНС.

До цього дослідження не увійшли дезлоратадин у дозі 5 мг і лоратадин у дозі 10 мг, які окупають 6,47% і 13,8%  $H_1$ -рецепторів відповідно.

Важливо зазначити, що деякі лікарські засоби з низькою молекулярною масою (<400 Да) можуть проникати крізь ГЕБ за допомогою пасивної дифузії. Проникнення крізь ГЕБ зменшується в 100 разів за збільшення молекулярної маси з 300 до 450 Да. А з усіх найширше застосовуваних препаратів молекула біластину має найвищу молекулярну масу.

У низці досліджень (Bosma R. et al., 2018; Jauregizar N. et al., 2009) було продемонстровано, що біластин має високу селективність/спорідненість до  $H_1$ -гістамінових рецепторів з їх тривалим зв'язуванням, що й пояснює його тривалу дію. Біластин швидко всмоктується після прийому всередину і майже не взаємодіє з іншими препаратами (Lucero M.L. et al., 2012; Wang X.Y. et al., 2016). Біластин має високу спорідненість до Р-глікопротеїну, що зумовлює обмеження його транспорту крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), а отже, і зменшення можливості седативної дії. Позитронно-емісійна томографія показала, що біластин здатен окупувати приблизно 0%  $H_1$ -рецепторів мозку, тому його можна розглядати як «АГП, що не проникає в мозок». Коли

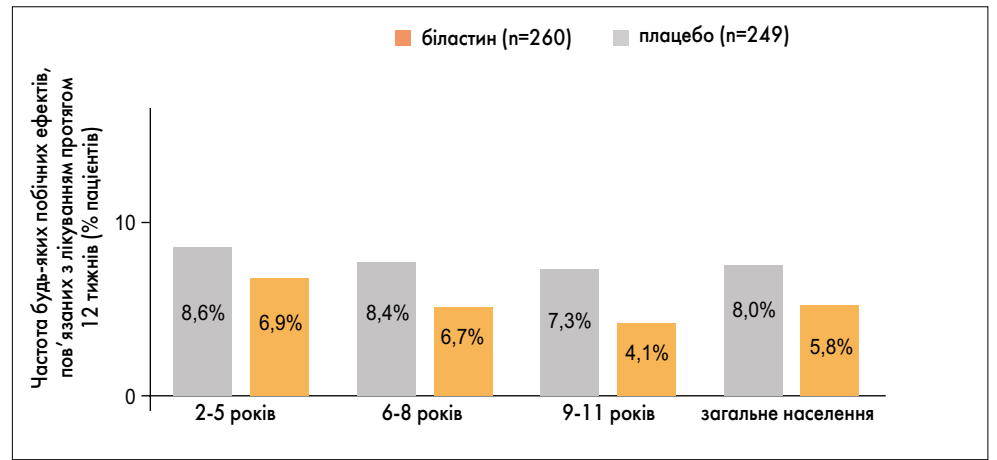


Рис. 5. Переносимість біластину (Ніксар®) в дитячій популяції (Novak Z. et al., 2016)

окупація  $H_1$ -рецепторів становить  $\leq 20\%$ , препарат можна класифікувати як «неседативний» (Papadopoulos N.G. et al., 2019).

#### Залишкові ефекти седативних АГП

Існує феномен залишкових ефектів АГП. Так на прикладі дифенгідраміну (50 мг) і кетотифену (1 мг) було доведено, що період напіврозпаду препаратів у мозку приблизно в 7 разів довший, ніж у плазмі, і становить 30 і 45 год відповідно. Також відомо, що седативні АГП впливають на циркадний цикл сну і бадьорості, затримуючи виникнення фази швидкого сну або скорочуючи її тривалість. Сонливість і порушення працездатності спостерігають на наступний день як післядію (Kawauchi H. et al., 2019).

#### Дослідження ефективності біластину

Біластин (Ніксар) добре переноситься пацієнтами, що показало багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в якому порівнювали ефективність і безпеку біластину в дозі 20 мг 1 раз на добу, цетиризину в дозі 10 мг 1 раз на добу і плацебо при симптоматичному лікуванні пацієнтів (n=683) з алергічним ринітом (АР) упродовж 14 днів. Було продемонстровано, що в пацієнтів із сезонним АР виникнення сонливості та втоми на тлі застосування біластину, на відміну від цетиризину, дорівнювало плацебо. У пацієнтів із цілорічним АР застосування біластину також демонструвало сонливість на рівні плацебо (Kuna P. et al., 2009) (рис. 4). Таким чином, препарат відповідає вимогам до АГП поточних рекомендацій ARIA.

Оскільки пацієнти з алергічними захворюваннями доволі часто потребують тривалого лікування, а саме лікування із застосуванням АГП, було проведено одне з найдовших (протягом 52 тиж) досліджень оцінки ефективності застосування АГП у пацієнтів з АР (Okubo K. et al., 2017). У результаті було показано, що в пацієнтів із сезонним і цілорічним АР тривале застосування біластину характеризувалося хорошою переносимістю, безпекою та ефективністю. Стійке поліпшення симптомів АР спостерігали впродовж усього періоду дослідження без ознак будь-якої втрати ефективності лікарського засобу.

#### Дослідження безпеки використання біластину у водіїв і пілотів

Дослідження впливу біластину в дозі 20 мг на психофізичну працездатність, оцінену за допомогою високошвидкісного симулятора водіння у Формулі-1 (F1), проводилось у 18 пацієнтів з АР і/або хронічною кропив'яркою. Основним змінним параметром була здатність утримувати транспортний засіб у центральному положенні на різних швидкостях (50, 150 і 250 км/год). Біластин у дозі 20 мг продемонстрував хороші профілі безпеки і переносимості стосовно побічних ефектів, лабораторних показників і життєво важливих ознак (Demonte A. et al., 2018).

В іншому дослідженні оцінювали вплив застосування біластину в дозі 20 мг, плацебо і гідроксизину в дозі 50 мг

на пильність і здатність виконувати комплексні завдання в гіпобаричній барокамері у 24 досвідчених пілотів. Біластин не спричиняв сонливості або порушення функцій, необхідних для виконання польотних завдань (Valk P.J. et al., 2022).

#### Безпека застосування біластину в дітей

Є дитяча форма і дозування біластину. У рамках проспективного плацебо-контрольованого рандомізованого подвійного сліпого паралельного групового багаточентрового багатонаціонального клінічного дослідження фази III (Novak Z. et al., 2016) за участю пацієнтів з алергічним ринітом проводили оцінку ефективності й безпеки біластину в дитячій популяції. Учасників віком 2-11 років (n=509) було рандомізовано на 2 групи. Перша група (n=260) приймала біластин у дозі 10 мг 1 раз на день, друга група (n=249) приймала плацебо для лікування симптомів протягом 12 тижнів.

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів без будь-яких побічних ефектів, що виникають під час лікування протягом 12 тижнів.

У результаті було продемонстровано, що побічні ефекти на тлі застосування біластину в дозі 10 мг були подібними до таких при застосуванні плацебо (рис. 5).

#### Висновки

Таким чином, можливо, еволюція АГП ще триватиме, однак останньою створеною молекулою – і найбезпечнішою на сьогодні – є молекула біластину. Згідно з дослідженнями ARIA між АГП II покоління були отримані такі результати:

- біластин не метаболізується;
- не потребує зміни дози в пацієнтів із нирковою та печінковою дисфункцією, а також у літніх пацієнтів;
- не має клінічно значущих лікарських взаємодій та взаємодій з алкоголем;
- не впливає на здатність керування транспортними засобами і різними механізмами.

В Україні оригінальний біластин представлений компанією Berlin-chemie у двох лікарських формах: таблетки 20 мг – Ніксар®, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 10 мг – Ніксар® 10 мг. У двох формах препарату є показання для застосування при симптоматичному лікуванні алергічного ринітокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг, Ніксар® у дозі 20 мг – дорослим і дітям від 12 років. Для полегшення симптомів алергічного ринітокон'юнктивіту та кропив'янки рекомендується застосовувати 1 раз на добу.

За висновком експертів ARIA, завдяки своїм фармакологічним особливостям, ефективності, безпеці та фармакодинамічним властивостям біластин відповідає рекомендованим EAACI/ARIA критеріям для лікарських засобів, що застосовують у лікуванні АР.



# НІКСАР®

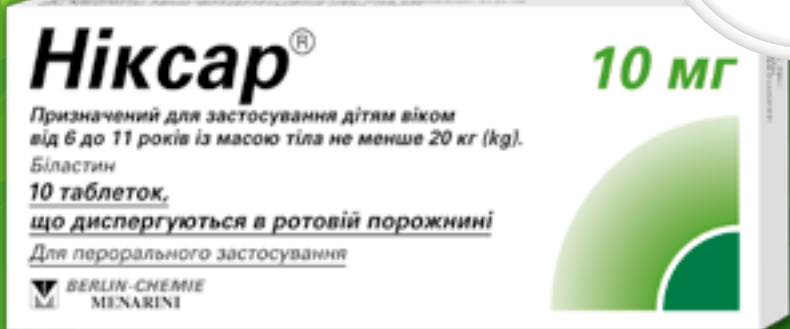
Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки 1,+, 2, ++

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині<sup>1</sup>



1  
таблетка  
НА ДОБУ  
10 мг<sup>1</sup>

1  
таблетка  
НА ДОБУ  
20 мг<sup>2</sup>



ВІД 6 ДО 11 РОКІВ<sup>1</sup>



З 12 РОКІВ<sup>2</sup>

**Біластин 1 раз на добу для дітей (10 мг<sup>1,+</sup>), підлітків та дорослих (20 мг<sup>2,++</sup>)**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). 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 такою 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. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-ліктопротейду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. В'яз Кампо ді П'ле, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.

Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-ліктопротейду. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. В'яз Кампо ді П'ле, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затвердженої Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затвердженої Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01. \* для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу. \*\* для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу.

UA\_NIX-012-2023\_V1\_Print. Затверджено 26.05.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

