



АЛЕРГОЛОГІЯ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

К. Бахерт, отделение оториноларингологии Университетского госпиталя, г. Гент, Бельгия; **П. Куна**, отделение внутренней медицины, астмы и аллергии Университетского госпиталя, г. Лодзь, Польша; **Т. Цубербир**, кафедра дерматологии и аллергии, Университетская клиника Шарите, г. Берлин, Германия

Биластин при аллергическом риноконъюнктивите и крапивнице

В развитых странах заболеваемость аллергическим риноконъюнктивитом (АРК) и крапивницей стабильно увеличивается. По разным данным, АРК присутствует у 10–40% общемировой популяции. Крапивница на протяжении жизни наблюдается примерно у 20% людей. Точные причины такой неблагоприятной тенденции не известны. В соответствии с гигиенической гипотезой, сниженная экспозиция к аллергенам в детском возрасте повышает риск развития аллергии. Последняя также может усиливаться под действием поллютантов окружающей среды. Влияние аллергических заболеваний на качество жизни пациентов огромно, поскольку они могут вызывать головную боль, приводить к расстройствам сна, патологической усталости, раздражительности и утрате способности концентрироваться. Эти симптомы, в свою очередь, оказывают выраженное негативное влияние на учебу в школе или профессиональную деятельность. Высокая распространенность аллергической патологии, в частности АРК, объясняет большие социально-экономические потери от этих заболеваний. Таким образом, существует потребность в новых эффективных и безопасных методах лечения, способных не только обеспечивать облегчение симптомов, но и повышать качество жизни, улучшать индивидуальное функционирование, снижать частоту посещений клиники, повышать продуктивность и в итоге – уменьшить нагрузку на здравоохранение и общество в целом.

На сегодняшний день в патогенезе аллергических заболеваний доказана роль гистамина, реализующего свои эффекты через гистаминовые рецепторы H_1 , H_2 , H_3 и H_4 . При аллергических реакциях биологические эффекты гистамина опосредуются H_1 -рецепторами, активация которых вызывает увеличение сократимости гладких мышц, бронхоспазм, повышение проницаемости эндотелия, стимуляцию чувствительных нервных окончаний и кашлевых рецепторов. Следовательно, агенты, блокирующие H_1 -рецепторы гистамина (антигистаминные препараты), играют ключевую роль в ведении аллергических заболеваний, включая АРК и крапивницу.

АРК – хроническое респираторное заболевание, характеризующееся заложенностью и зудом в носу, ринореей, чиханием и часто – повышенным слезоотделением, покраснением и зудом в глазах. В таблице 1 представлена разработанная Рабочей группой по аллергическому риниту и его влиянию на астму (ARIA) новая классификация АРК, основанная на продолжительности и тяжести симптомов. АРК часто ассоциируется с другими респираторными заболеваниями, такими как астма, синусит, назальный полипоз и инфекции нижних дыхательных путей, что подчеркивает значимость эффективного лечения данной популяции больных.

Таблица 1. Система классификации АРК ARIA	
Классификация	Определение
Интерmittирующий АРК	Симптомы присутствуют <4 дней в неделю или <4 нед
Персистирующий АРК	Симптомы присутствуют >4 дней в неделю или >4 последовательных недель
Легкий АРК	Заболевание не влияет на сон, повседневную активность, досуг, занятия спортом, учебу в школе или профессиональную деятельность. Тяжелые симптомы отсутствуют
Среднетяжелый и тяжелый АРК	Заболевание нарушает, повседневную активность, досуг, занятия спортом, учебу в школе или профессиональную деятельность и/или присутствуют тяжелые симптомы

Термин «крапивница» включает физические уртикарии, острую крапивницу, хроническую идиопатическую крапивницу и уртикарный васкулит, определяемый как спонтанное появление волдырей и/или ангионевротического отека. Согласно руководству EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, при лечении крапивницы следует избегать аллергических стимулов и применять неседативные антагонисты H_1 -рецепторов. Пациентам, не отвечающим на терапию, рекомендуются более высокие дозы антигистаминных препаратов (в 2–4 раза выше доз, применяемых при АРК). По этой причине и с учетом часто возникающей необходимости длительного ежедневного приема препарата (недели, месяцы и даже годы) антагонисты H_1 -рецепторов должны иметь хороший профиль переносимости.

Во всех современных руководствах антигистаминные препараты рассматриваются как 1-я линия терапии АРК и крапивницы. H_1 -Антагонисты I поколения обеспечивают эффективный контроль симптомов аллергии, но вызывают выраженные побочные эффекты, в частности седацию. Препараты II поколения благодаря более низкой липофильности меньше проникают через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, практически не вызывают седативных эффектов. Целью их создания было улучшение терапевтического индекса, тем не менее некоторые H_1 -антагонисты II поколения ассоциируются с побочными эффектами, включая увеличение массы тела, лекарственные взаимодействия и опасная для жизни кардиотоксичность. Биластин – новый антигистаминный препарат II поколения, разработанный для лечения АРК и крапивницы. В настоящем обзоре описаны основные фармакологические свойства биластина и представлены результаты исследований, посвященных изучению его эффективности и безопасности.

Доклиническая и клиническая фармакология

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована высокая аффинность биластина к H_1 -рецепторам. По этому показателю биластин в 5 раз превосходит фексофенадин и в 3 раза – цетиризин. По сравнению с цетиризином биластин является в 5,5 раз более сильным конкурентным антагонистом и в 10 раз более сильным неконкурентным антагонистом H_1 -рецепторов. Аффинность биластина к H_1 -рецепторам является высокоспецифичной; на другие типы рецепторов гистамина препарат не влияет (в целом показано отсутствие воздействия биластина более чем на 30 типов рецепторов, включая рецепторы серотонина, брадикинина, лейкотриена D₄, M₃-мускариновые рецепторы, α_1 -адренорецепторы, β_2 -адренорецепторы).

Помимо эффектов, связанных с блокадой H_1 -рецепторов, антигистаминные препараты II поколения обладают другими благоприятными эффектами, связанными с противовоспалительной активностью. В исследованиях *in vitro* было показано, что биластин ингибирует спонтанное и гистамининдуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли.

При токсикологическом изучении биластина на протяжении периода до 2 лет было установлено, что препарат в дозе 2 г/кг/сут по влиянию на выживаемость сопоставим с плацебо и не обладает канцерогенным потенциалом.

Биластин является субстратом для р-гликопротеина, что предотвращает его проникновение через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, минимизирует воздействие на центральную нервную систему.

В исследованиях *in vivo* биластин снижал гистамининдуцированное увеличение проницаемости капилляров так же эффективно, как цетиризин (рис. 1), и значительно эффективнее фексофенадина.

У здоровых добровольцев биластин в широком диапазоне доз эффективно подавлял гистамининдуцированное образование волдырей сопоставимо с цетиризином 10 мг. В то же время биластин в дозах 20 и 50 мг действовал значительно быстрее цетиризина (рис. 2).

В исследованиях с участием здоровых добровольцев биластин демонстрировал стабильную фармакокинетику без существенных гендерных различий. После перорального приема препарат быстро всасывается, максимальная

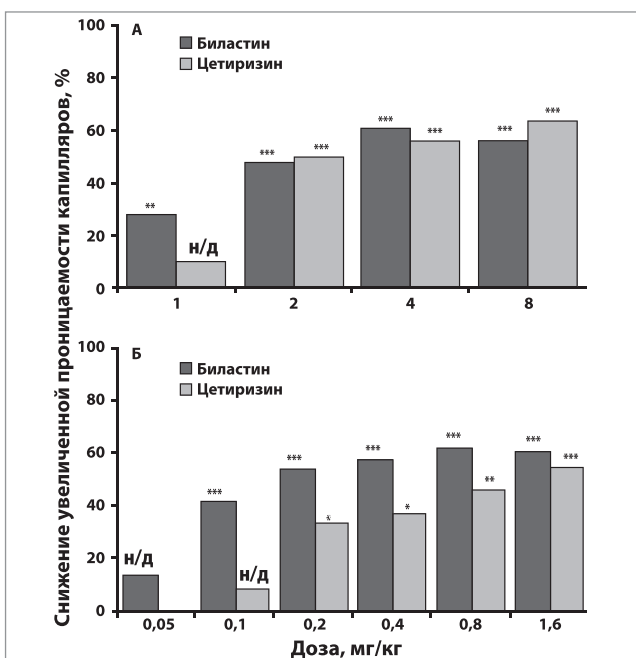


Рис. 1. Снижение гистамининдуцированного увеличения проницаемости капилляров после перорального (А) и внутривенного (Б) назначения биластина или цетиризина в экспериментальном исследовании * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; н/д – разница недостоверна.

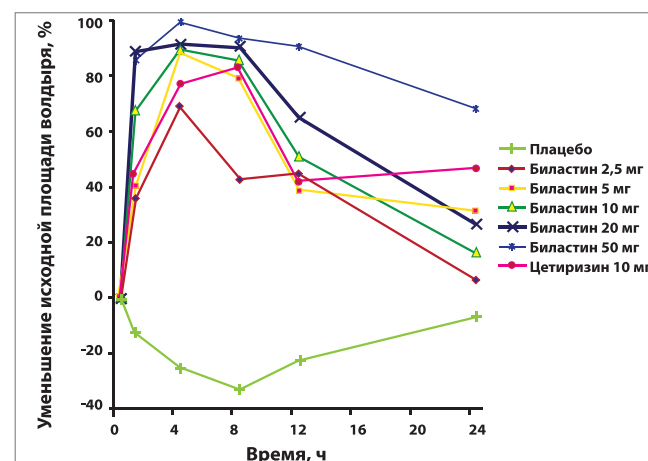


Рис. 2. Уменьшение площади гистамининдуцированного волдыря у пациентов, получавших биластин (2,5, 5, 10, 20 и 50 мг), цетиризин 10 мг или плацебо

концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч. Средняя биодоступность препарата составляет около 60%. Максимальная концентрация в плазме 220 нг/мл обнаруживалась через 1,3 ч после приема биластина в дозе 20 мг, время полужизни в плазме составляло 14,5 ч, связывание с белками плазмы – 84–90%. Биластин не подвергается значимому метаболизму в печени, 95% препарата выводится в неизменном виде со стулом (67%) и мочой (33%). При одновременном приеме с грейпфрутовым соком показатели C_{max} и AUC_{0-1} снижаются примерно на 33%. В случае приема препарата с очень жирной пищей его биодоступность снижается на 30% по сравнению с приемом натощак.

Клиническая эффективность

В клинических исследованиях с участием пациентов с АРК биластин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность (табл. 2).

В исследовании Horak и соавт. (2010) 75 пациентов с сезонным АРК, бессимптомных на момент включения, подвергали контролируемому воздействию аллергенов в Венской провокационной камере (Vienna Challenge Chamber). Экспозиция аллергенов сорных трав продолжалась 6 ч в течение 2 последовательных дней. Однократная доза биластина 20 мг, принимаемая через 2 ч от начала провокационной пробы, эффективно уменьшала общий счет назальных симптомов (NSS), интенсивность выделений из носа и глазные симптомы по сравнению с плацебо. Аналогичный эффект наблюдался при приеме цетиризина 10 мг. Несмотря на то что в первые 4 ч после приема биластина и фексофенадин характеризовались сопоставимой эффективностью, биластин был значительно более эффективным через 22–26 ч. Кроме того, биластин отличался быстрым началом (в пределах 1 ч) и большой продолжительностью действия (>26 ч).

В двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с АРК биластин сравнивался с цетиризином и дезлоратадином. Лечение препаратами продолжалось 14 дней. Общий счет назальных (NSS; чихание, ринорея, зуд и заложенность) и неназальных симптомов (повышенное слезоотделение, покраснение глаз, зуд в глазах и небе) значительно уменьшался при приеме биластина. Дезлоратадин и цетиризин обеспечивали такую же эффективность (рис. 3), однако биластин отличался лучшим профилем безопасности со стороны нервной системы по сравнению с цетиризином. Кроме того, биластин значительно уменьшал субъективный дискомфорт, связанный с риноконъюнктивитом, и достоверно улучшал качество жизни пациентов ($p < 0,001$).

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании Sastre и соавт. (2012) 651 пациент с симптомным персистирующим аллергическим ринитом получали биластин 20 мг, цетиризин 10 мг или плацебо.

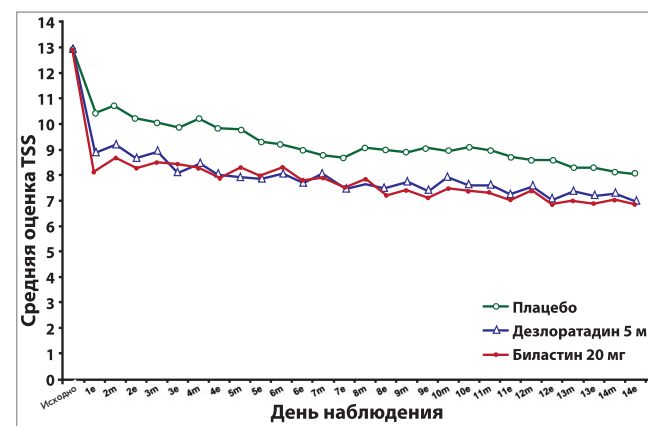


Рис. 3. Влияние терапии биластином 20 мг, дезлоратадином 5 мг или плацебо на средний суммарный показатель TSS, отражающий почасовые оценки утром (m) и вечером (e) на протяжении 14-дневного периода



Таблица 2. Исследования эффективности и безопасности биластина в уменьшении аллергических симптомов					
Цель	Тип исследования	Дозировка	Количество и тип пациентов	Основные результаты	Безопасность
Исследования при аллергическом рините					
Оценить влияние биластина на аллергические симптомы у пациентов, подвергающихся воздействию аэроаллергена в Венской провокационной камере, по сравнению с цетиризином и фексофенадином	Исследование II фазы Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с перекрестным приемом однократной дозы	Биластин 20 мг, цетиризин 10 мг, фексофенадин 120 мг или плацебо	75 пациентов с сезонным АРК без симптомов в период, предшествующий исследованию	Биластин уменьшал аллергические симптомы с быстрым началом и большой продолжительностью действия. Биластин продемонстрировал такую же активность, как и цетиризин, и поддерживал эффект дольше, чем фексофенадин	Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо
Сравнить эффективность биластина, цетиризина и плацебо в симптоматическом лечении сезонного АРК	Исследование III фазы Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Биластин 20 мг, цетиризин 10 мг или плацебо 1 р/сут 14 дней	683 пациента с сезонным АРК	Биластин уменьшал симптомы АРК более эффективно по сравнению с плацебо. Эффективность биластина и цетиризина была сопоставимой	Биластин переносился лучше, чем цетиризин. Профиль безопасности биластина сравним с плацебо
Сравнить безопасность и эффективность биластина и дезлоратадина у пациентов с сезонным АРК	Исследование III фазы Рандомизированное, двойное слепое, с контролем плацебо и активным препаратом	Биластин 20 мг, дезлоратадин 5 мг или плацебо	721 пациент с сезонным АРК	Биластин уменьшал симптомы АРК более эффективно по сравнению с плацебо. Эффективность биластина и дезлоратадина была сопоставимой	Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо
Исследования при крапивнице					
Оценить влияние биластина на гистамининдуцированное образование волдыря и гиперемии по сравнению с цетиризином	Исследование I фазы Рандомизированное, двойное слепое, с двойным контролем плацебо, с перекрестным приемом однократной дозы	Биластин 2,5, 5, 10, 20 мг, цетиризин 10 мг или плацебо	21 здоровый доброволец мужского пола	Биластин 20 мг ингибировал гистамининдуцированное образование волдыря и гиперемии так же эффективно, как цетиризин	Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо
Оценить эффективность биластина, назначаемого в различных дозах, у пациентов с хронической идиопатической крапивницей	Исследование II фазы Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Биластин 10, 20, 30 мг или плацебо	151 пациент с хронической крапивницей	В снижении TSS биластин во всех дозах был эффективнее плацебо	Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо
Оценить клиническую эффективность и безопасность биластина у пациентов с хронической идиопатической крапивницей	Исследование III фазы Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Биластин 20 мг, левоцетиризин 5 мг или плацебо 1 р/сут 28 дней	156 пациентов с хронической крапивницей	Биластин снижал TSS по сравнению с плацебо. Эффективность биластина и левоцетиризина была сопоставимой	Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо
Исследования по оценке безопасности					
Оценить влияние на центральную нервную систему возможного взаимодействия между биластином и алкоголем по сравнению с гидроксизиним и плацебо	Исследование по оценке фармакодинамического взаимодействия Рандомизированное, двойное слепое, с перекрестным дизайном, контролем плацебо и позитивным контролем	Биластин 20, 80 мг, гидроксизин 25 мг, цетиризин 10 мг или плацебо Алкоголь 0,8 г/кг	24 здоровых добровольца	Биластин при совместном приеме с алкоголем не влиял на психоomotorную функцию. Цетиризин и фексофенадин усиливали эффекты алкоголя	Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо
Оценить влияние терапевтической и супратерапевтической доз биластина на интервал QTc	Исследование по оценке QT/QTc Рандомизированное, двойное слепое, с перекрестным дизайном, контролем плацебо и позитивным контролем	Биластин 20, 100 мг; биластин 20 мг + кетоконазол 400 мг, моксифлоксацин 400 мг или плацебо	30 здоровых добровольцев	Биластин в обеих дозах не влиял на интервал QTc. При совместном назначении с кетоконазолом наблюдались небольшие изменения, обусловленные противогрибковым агентом	Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо
Оценить долгосрочную безопасность биластина на протяжении 12-месячного периода	Открытое продленное исследование безопасности	Биластин 20 мг	513 пациентов с круглогодичным АРК		Биластин хорошо переносился; вследствие неблагоприятных событий исследование завершили досрочно только 18 пациентов (3,5%). Все эти события не были связаны с исследуемым препаратом
Определить периферические и центральные эффекты однократной и повторных доз биластина	Исследование I фазы Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Биластин 20, 40, 80 мг, гидроксизин 25 мг или плацебо	21 здоровый доброволец		Биластин хорошо переносился, профиль безопасности сравним с плацебо

После 28 дней терапии авторы не выявили существенных различий по показателям эффективности между активными препаратами и плацебо, однако post hoc анализ показал, что биластин 20 мг достоверно превосходит плацебо. После завершения терапии 513 пациентам был назначен биластин 20 мг 1 р/сут еще на 12 мес. За этот период наблюдалось значительное уменьшение назальных и неназальных симптомов по сравнению с исходными показателями.

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с интермиттирующим и персистирующим ринитом биластин при приеме в дозе 20 мг 1 р/сут по эффективности облегчения симптомов значительно превосходит плацебо и сопоставим с цетиризином, но в отличие от последнего обладает лучшим профилем безопасности.

У 218 пациентов с хронической крапивницей биластин в дозах 10, 20 и 30 мг достоверно превосходил плацебо в уменьшении симптомов (p=0,003). Эффективность биластина (20 мг) также сравнивалась с таковой левоцетиризина 5 мг в исследовании с участием 516 больных с хронической крапивницей. Препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность, способствовали значительному уменьшению симптомов, улучшению сна и повышению качества жизни по сравнению с плацебо (p<0,001) начиная со 2-го дня и до завершения 28-дневного курса терапии.

Переносимость и безопасность

Оценка безопасности биластина у здоровых добровольцев, получавших препарат на протяжении 14 дней, свидетельствует о его хорошей переносимости в дозах 20–100 мг/сут, при этом частота неблагоприятных событий не отличается от таковой при приеме плацебо. В исследованиях с участием пациентов с АРК были получены такие же результаты. По сравнению с цетиризином 10 мг биластин 20 мг переносится лучше и реже вызывает сонливость.

При 12-месячном наблюдении за 513 пациентами с АРК, получавшими биластин, только 18 (3,5%) больных прекратили терапию вследствие неблагоприятных событий, тем не менее ни одно из таких событий не было связано с исследуемым препаратом.

В отличие от большинства антагонистов H₁-рецепторов биластин не повышает депрессивное влияние лоразепама на центральную нервную систему и в противоположность другим антигистаминным препаратам II поколения, таким как цетиризин, не усиливает депрессивные эффекты алкоголя. Кроме того, биластин не оказывает негативного влияния на способность к вождению автомобиля как после однократного приема, так и при более продолжительном лечении в дозах до 40 мг/сут.

В отношении кардиоваскулярной безопасности следует отметить, что биластин, назначаемый в терапевтической (20 мг) и супратерапевтической (100 мг) дозах, не оказывал клинически значимого влияния на интервал QTc. Одновременный прием кетоконазола 400 мг и биластина 20 мг вызывал клинически значимое удлинение QTc, тем не менее этот эффект был относительно небольшим и, наиболее вероятно, обусловлен действием кетоконазола на сердце.

Выводы

Исследования in vitro подтвердили высокую специфичность биластина в отношении H₁-рецепторов. В доклинических и клинических исследованиях биластин уменьшал выраженность аллергических симптомов так же эффективно, как и дезлоратадин, цетиризин и левоцетиризин. Препарат характеризуется быстрым началом действия, при этом однократная доза 20 мг эффективна на протяжении 24-часового периода. Кроме того, у пациентов с АРК и крапивницей лечение биластином ассоциируется с улучшением качества жизни.

Доказательства свидетельствуют о том, что биластин 20 мг очень хорошо переносится и практически не вызывает побочных эффектов. В клинических исследованиях профиль безопасности биластина не отличался от такового плацебо.

После отзыва с рынка астемизола и терфенадина большое внимание уделяется потенциальной кардиотоксичности антигистаминных препаратов. В этом отношении биластин был подвергнут всестороннему изучению с оценкой влияния на интервал QTc в соответствии с рекомендациями FDA/ICH. Было продемонстрировано, что даже в супратерапевтических дозах биластин не оказывает неблагоприятного влияния на интервал QTc, что подтверждает его высокую кардиоваскулярную безопасность. Еще одним важным преимуществом биластина является минимальный потенциал лекарственных взаимодействий, поскольку препарат не метаболизируется в печени и не влияет на изоферменты CYP.

Таким образом, фармакологические свойства и убедительные доказательства, полученные в клинических исследованиях, позволяют говорить о том, что биластин обладает такой же эффективностью, как и другие антигистаминные препараты II поколения, но при этом имеет лучший профиль безопасности. Проведение более крупных и длительных исследований позволит лучше определить терапевтический потенциал препарата и уточнить его роль в лечении аллергических заболеваний.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Bachert C., Kuna P., Zuberbier T. Bilestine in allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Allergy 2010; 65 (93): 1-13.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

