

# Биластин в лечении аллергического ринита: высокая эффективность и беспрецедентная безопасность

При выборе схемы лечения любого заболевания врачу приходится тщательно взвешивать потенциальную пользу и риски. Обычно с повышением эффективности растет и вероятность нежелательных явлений, поэтому клиницисты стараются найти золотую середину. Но бывают и приятные исключения. О современных подходах к лечению аллергического ринита (АР) и новом антигистаминном препарате, который характеризуется высокой эффективностью при сопоставимом с плацебо профиле безопасности, участникам научно-практической конференции «Актуальные вопросы выявления и лечения аллергических заболеваний» (27 августа 2016 г., г. Винница) рассказали ведущие отечественные эксперты в области аллергологии и оториноларингологии.



Актуальности проблемы АР и месту антигистаминных препаратов в его лечении согласно международным рекомендациям был посвящен доклад ответственного секретаря Ассоциации аллергологов Украины, доцента кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета, кандидата медицинских наук Артемия Евгеньевича Богомолова.

Он напомнил, что аллергическим ринитом называют интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, которое вызвано действием аллергенов и может проявляться нарушением носового дыхания, слизистыми выделениями из носовых ходов, зудом в носу, чиханием.

Медико-социальное значение этого заболевания сложно переоценить, и прежде всего в связи с масштабом проблемы. Так, по оценкам экспертов, АР страдают 10-25% населения, то есть не менее 500 млн человек в мире. И этот показатель будет увеличиваться в дальнейшем, ведь согласно данным эпидемиологических исследований распространенность атопии в целом с каждым годом растет на 5-6%.

Докладчик подчеркнул, что, несмотря на то что АР не несет непосредственной угрозы жизни человека, он существенно снижает ее качество и является одной из частых причин временной утраты трудоспособности. Так, симптомы, сопровождающие АР, нарушают сон, мешают концентрации внимания и обучению, снижают работоспособность, повышают риск производственного травматизма. К слову, не являются исключением и врачи: симптомы этого заболевания оказывают значительное негативное влияние на их работоспособность. Так, P. Van Cauwenberge и соавт. (2008) опросили 600 врачей с АР и установили, что примерно трети специалистов мешают работать ринорея и заложенность носа, а каждому пятому — зуд в глазах; 27% респондентов вынуждены периодически пропускать работу из-за симптомов АР.

Не стоит забывать и о том, что АР имеет тесную связь с бронхиальной астмой (БА), повышая риск ее развития. По данным литературы, около 200 млн пациентов в мире имеют одновременно и АР, и БА. Кроме того, АР способствует развитию других заболеваний ЛОР-органов — синусита, отита, евстахиита, инфекций верхних дыхательных путей и др.

Все в целом приводит к тому, что АР является серьезным экономическим бременем для системы здравоохранения и общества как вследствие прямых затрат, так и особенно потерь, связанных с утратой пациентами трудоспособности. По данным за 2014 год, в Европе расходы, связанные с хроническими заболеваниями органов дыхания, составили более 150 млрд евро, при этом значительная часть из них приходилась на долю АР.

Современные подходы к лечению АР представлены сразу в нескольких авторитетных клинических рекомендациях: ARIA-2008/2010 (международные рекомендации «Аллергический ринит и его влияние на астму»), BSACI-2007 (рекомендации Британского общества аллергии и клинической иммунологии), AAO-HNSF-2015 (рекомендации Американской академии оториноларингологии, хирургии головы и шеи),

ЕААСИ-2015 (Глобальный атлас по аллергическому риниту и хроническому риносинуситу Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии). И во всех этих руководствах ключевую позицию в лечении АР занимают пероральные антигистаминные препараты (АГП) 2 поколения.

Так, в рекомендации ARIA-2008/2010 пероральные АГП предусмотрены на всех ступенях терапии АР в качестве базисных препаратов. При интермиттирующих и легких персистирующих симптомах АР рекомендовано их применение самостоятельно или в комбинации с деконгестантами; при среднетяжелых персистирующих симптомах — в комбинации с интраназальными кортикостероидами (ИНКС) ± деконгестантами; при тяжелых симптомах и неадекватном ответе на терапию — в сочетании с ИНКС, деконгестантами и коротким курсом пероральных кортикостероидов.

При этом в рекомендациях ARIA подчеркивается, что современные антигистаминные препараты наряду с ИНКС обладают выраженной активностью в отношении основных симптомов АР. В отличие от них деконгестанты влияют только на назальную обструкцию, а антихолинэргические препараты — только на ринорею. Кромоны и антилейкотриеновые препараты оказывают воздействие на более широкий перечень симптомов АР, но они заметно уступают АГП и ИНКС по силе эффекта.

Что же касается безопасности терапии, то в руководстве ARIA решительно поддерживается целесообразность применения пероральных АГП нового поколения, которые не вызывают сонливости и не взаимодействуют с цитохромом P450.

Британские эксперты рекомендуют несколько другой алгоритм, но в нем также существенная роль отводится АГП 2 поколения. Так, в руководстве BSACI-2007 эти препараты являются терапией первой линии при легком и среднетяжелом интермиттирующем АР и легком персистирующем АР. Кроме этого, они рекомендованы в качестве дополнения к ИНКС при среднетяжелом/тяжелом течении АР в случае недостаточной эффективности монотерапии ИНКС (особенно у пациентов с преобладанием таких симптомов, как зуд и чихание).

В руководстве AAO-HNSF-2015 нет четкого алгоритма относительно применения ИНКС и АГП, обе группы препаратов рекомендованы для использования при АР, однако подчеркивается, что клиницисты должны выбирать пероральные антигистаминные препараты второго поколения (менее седативные).

В Глобальном атласе по аллергическому риниту и хроническому риносинуситу ЕААСИ-2015 и АГП 2 поколения, и ИНКС также признаны основными препаратами для лечения АР. При этом подчеркивается, что АГП 2 поколения не только эффективны для контроля симптомов АР, но и в большинстве своем лишены серьезных побочных эффектов.

Какому же препарату отдать предпочтение среди АГП 2 поколения? В руководстве ARIA-2008/2010 приводится внушительный список требований к идеальному АГП. Приведем основные из них:

- мощная и селективная блокада H<sub>1</sub>-рецепторов;
- высокая клиническая эффективность в лечении интермиттирующего и персистирующего АР как в отношении назальных (включая заложенность носа), так и глазных симптомов;
- быстрое начало действия;
- продолжительный эффект (24 часа);
- отсутствие седативного эффекта, включая нарушения когнитивных и психомоторных функций;
- отсутствие негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему;
- низкий риск привыкания;
- отсутствие взаимодействия с пищей, транспортными белками кишечника, лекарствами;
- отсутствие негативного влияния на сопутствующие болезни;
- возможность применения у беременных и кормящих женщин, у детей и пожилых лиц.

- По мнению докладчика, одним из АГП, наиболее полно отвечающим этим требованиям, является биластин (Никсар).



Подробно на преимуществах биластина (Никсара) и тех новых возможностях, которые он открывает в лечении АР, остановился заведующий кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Пухлик.

В первую очередь докладчик отметил фармакокинетические и фармакодинамические особенности биластина, которые в итоге находят отражение в его клинических преимуществах.

Так, биластин представляет собой мощный и один из наиболее высокоспецифичных H<sub>1</sub>-блокаторов. В исследованиях in vitro было показано, что биластин обладает высокой аффинностью к H<sub>1</sub>-рецепторам, которая в 3 раза выше, чем у цетиризина, и в 5 раз, чем у фексофенадина (R. Corcostegui et al., 2005). В то же время биластин характеризуется очень низкой аффинностью к другим рецепторам, активностью в отношении которых повышает риск нежелательных побочных эффектов. Большинство других АГП 2 поколения либо уступают биластину по силе воздействия на H<sub>1</sub>-рецепторы, либо обладают выраженной активностью в отношении других рецепторов, например мускариновых (I. Jauregui et al., 2016; рис. 1).

Благодаря высокой биодоступности и большому периоду полувыведения, клинический эффект биластина наступает уже через час после его перорального приема и длится не менее 24 часов, что позволяет принимать препарат всего один раз в сутки.

Пища и грейпфрутовый сок снижают биодоступность биластина приблизительно на 30%, поэтому его следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема еды или фруктового сока.

Биластин не подвергается значимому метаболизму в печени, не стимулирует и не подавляет активность изоферментов системы цитохрома P450. Благодаря этому он практически не проявляет лекарственных взаимодействий с другими препаратами, по крайней мере, на уровне печени. По этой же причине биластин не противопоказан пациентам с гепатобилиарной патологией и даже не требует коррекции дозы у этой категории больных. В то же время в инструкциях большинства других АГП указано про необходимость коррекции дозы и/или осторожности их применения у пациентов с заболеваниями печени.

Также не требуется коррекция дозы биластина при его применении в виде монотерапии у пациентов с нарушением функции почек, даже тяжелым. Не выявлено негативного влияния биластина и на какие-либо другие заболевания.

Биластин разрешен к применению у детей с 12 лет и у пожилых лиц, при этом коррекция дозы не требуется. Детям в возрасте младше 12 лет Никсар пока не рекомендован, но только потому, что исследования с этой возрастной группой еще продолжаются.

Далее профессор С.М. Пухлик рассказал о доказательной базе биластина, которая, несмотря на относительно молодой возраст препарата, является достаточно солидной. Так, оценке эффективности и безопасности биластина было посвящено 28 клинических исследований I-III фазы, в которых приняли участие более 5000 пациентов с АР и крапивницей и здоровых добровольцев. Эффективность биластина при сезонном и круглогодичном АР изучена в трех масштабных многоцентровых международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, где было показано существенное уменьшение выраженности как назальных (чихание, ринорея, зуд и заложенность носа), так и глазных симптомов (зуд, покраснение глаз, слезотечение).

Оценке скорости наступления и продолжительности эффекта биластина по сравнению с другими АГП было посвящено рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование Nogak и соавт. (2010) с участием 74 пациентов с АР. Участников исследования, у которых на момент его проведения не было симптомов АР, подвергли контролируемому воздействию аллергенов (травяной пыльцы) в провокационной венской камере. Через 2 часа после экспозиции им давали биластин 20 мг, фексофенадин 120 мг или цетиризин 10 мг. В этой работе биластин продемонстрировал быстрое начало (в течение 1 ч) и значительную продолжительность действия (>26 ч).

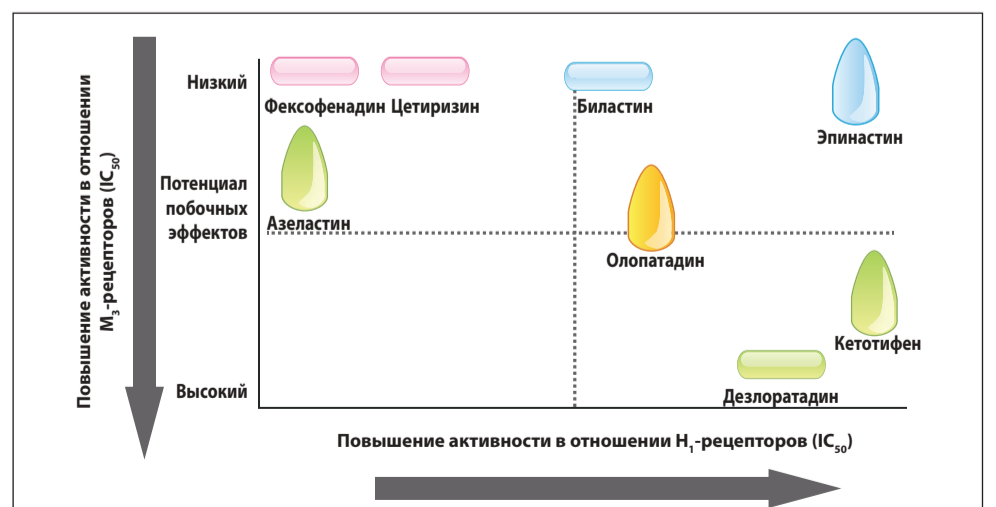


Рис. 1. Сравнительная активность антигистаминных препаратов в отношении мускариновых M<sub>3</sub>- и гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов (I. Jauregui et al., 2016)

В первые 4-6 ч после приема биластин, цетиризин и фексофенадин характеризовались сопоставимой эффективностью, однако через 22-26 ч фексофенадин существенно уступал препаратам сравнения.

Что касается безопасности биластина, то в целом по результатам проведенных исследований частота побочных эффектов при его применении была сопоставимой с плацебо. Препарат не вызывал седации и не оказывал клинически значимого влияния на интервал QTc. Не было зарегистрировано ни одного случая тяжелых нежелательных явлений или тем более смерти.

На таком аспекте безопасности терапии АГП, как седативное действие, докладчик остановился более подробно. Он отметил, что наиболее нежелателен такой эффект для лиц, профессиональная деятельность которых требует большой внимательности, а также для всех, кто водит автомобиль или другие транспортные средства. Интересное исследование, посвященное оценке влияния биластина 20 и 40 мг на способность к управлению автотранспортом, было проведено I. Jauregui и соавт. (2016). В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом четырехжды перекрестном испытании 22 участника получали биластин 20 или 40 мг

либо гидроксизин один раз в сутки в течение восьми последовательных дней. На 1-й и 8-й день каждого периода лечения они выполняли тест на реальное вождение автомобиля на шоссе. Первичной конечной точкой было стандартное отклонение автомобиля в поперечном направлении (СОПН), то есть в сторону от основного направления движения. Полученные результаты продемонстрировали, что гидроксизин существенно увеличивал СОПН на первый и на восьмой день лечения, тогда как биластин не вызывал никакого нарушения способности к управлению автомобилем даже после многократного приема дозы 40 мг (рис. 2).

По данным масштабного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования P. Kuna и соавт. (2009), в котором принял участие 681 пациент в возрасте 12-70 лет, частота всех связанных с применением препарата нежелательных явлений оказалась значительно ниже в группе биластина (14,5%), чем в группе цетиризина (24,6%;  $p < 0,01$ ). Существенные отличия между группами были отмечены по частоте таких побочных эффектов, как сонливость (1,8% в группе биластина vs 7,5% в группе цетиризина) и усталость (0,4 vs 4,8% соответственно) (рис. 3).

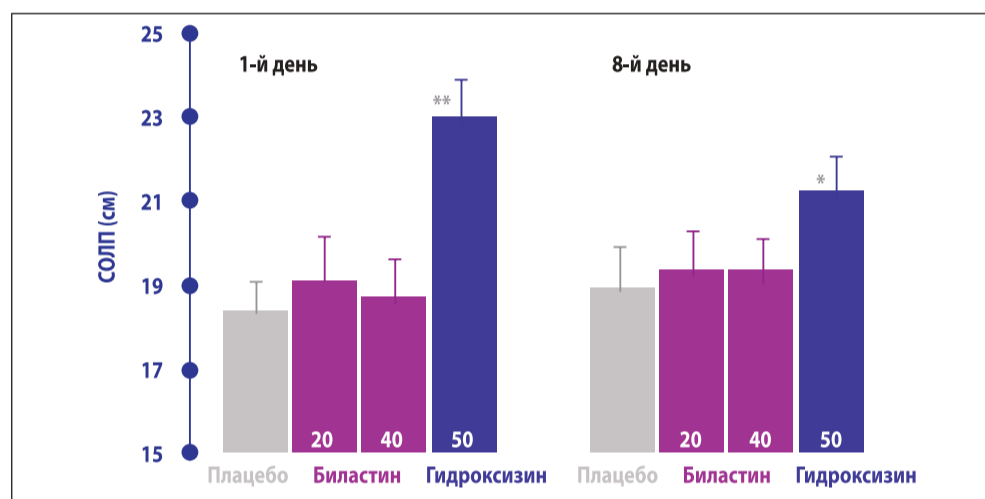


Рис. 2. Влияние биластина 20 и 40 мг, гидроксизина 50 мг (активный контроль) и плацебо в 1-й и на 8-й день ежедневного приема на способность водить автомобиль, оцениваемую с помощью СОПН, у здоровых добровольцев; \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  vs плацебо (I. Jauregui et al., 2016)

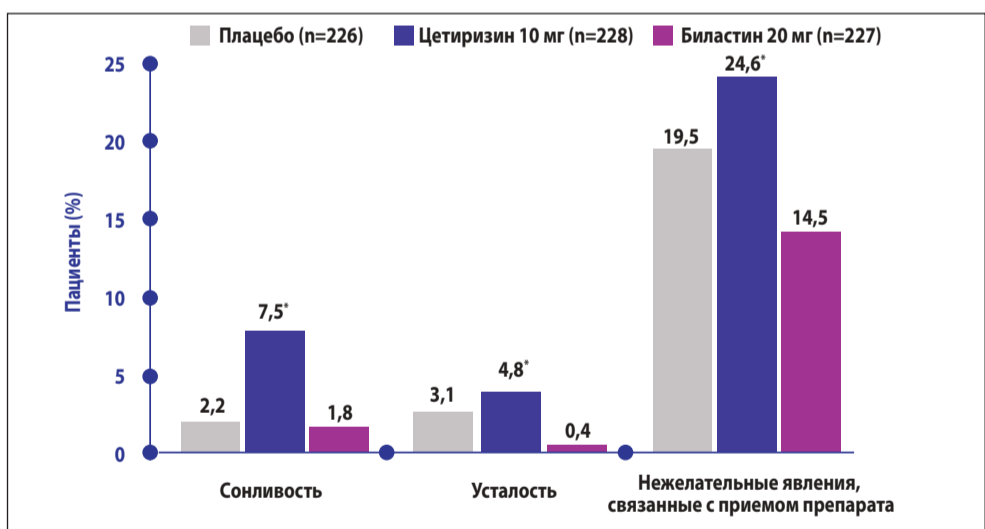


Рис. 3. Частота нежелательных явлений при приеме биластина 20 мг, цетиризина и плацебо; \* $p < 0,01$  по сравнению с биластином (P. Kuna et al., 2009)

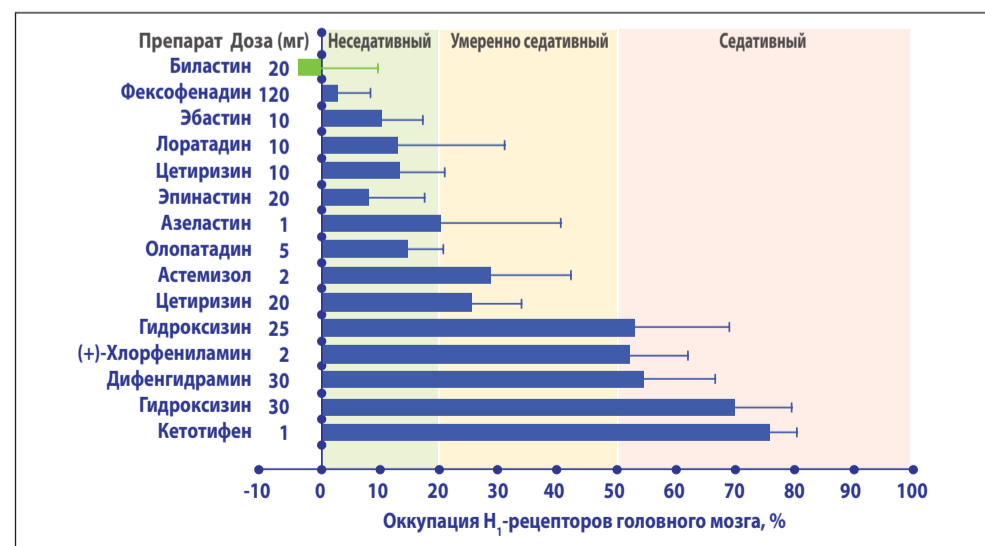


Рис. 4. Данные позитронно-эмиссионной томографии. Оккупация (%) H<sub>1</sub>-рецепторов головного мозга пероральными антигистаминными препаратами (I. Jauregui et al., 2016)

В завершение своего выступления профессор С.М. Пухлик рассказал, что ведущие европейские эксперты, принимавшие участие в разработке рекомендаций ARIA, опубликовали обзор доказательных данных по соответствию биластина требованиям ARIA (J. Bousquet et al., 2012). Авторы пришли к выводу, что с учетом фармакологических особенностей, эффективности и безопасности биластин отвечает действующим в настоящее время критериям EAACI/ARIA для лекарственных средств, применяемых при лечении АР.



Продолжила тему безопасности терапии АГП заведующая Центром аллергических заболеваний верхних дыхательных путей и уха ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Колюмийченко НАМН Украины», доктор медицинских наук

Инна Владимировна Гогунская.

Докладчик рассказала, что требования к современным АГП сформулировали эксперты не только EAACI, но и других авторитетных организаций, в частности консенсусная группа CONGA при поддержке BSACI. По их мнению, новые АГП должны соответствовать как минимум трем основным критериям:

- отсутствие кардиотоксичности;
- отсутствие лекарственных взаимодействий;
- отсутствие влияния на ЦНС.

Эксперты CONGA подчеркивают, что, несмотря на то что отсутствие воздействия на ЦНС является четким отличительным критерием между первым и вторым поколением АГП, седативные свойства ряда АГП 2 поколения не были тщательно оценены и теоретически могут значительно отличаться.

Докладчик подчеркнула, что ключевое значение для возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, включая сонливость, когнитивную дисфункцию и нарушение внимания, имеет способность АГП проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с H<sub>1</sub>-гистаминовыми рецепторами в головном мозге. В ряде работ была показана четкая корреляция между показателем занятости H<sub>1</sub>-рецепторов головного мозга (H<sub>1</sub>RO) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и влиянием на когнитивные и психомоторные функции.

Поэтому согласно консенсусу CONGA АГП могут быть классифицированы как «неседативные», только если соблюдены все перечисленные ниже критерии:

- низкая частота случаев субъективной сонливости;
- отсутствие влияния на объективные показатели когнитивных и психомоторных функций;
- удовлетворительные показатели H<sub>1</sub>RO по данным ПЭТ.

Отвечает ли всем этим критериям биластин? В полной мере.

Так, по данным многочисленных масштабных контролируемых исследований, частота субъективной сонливости, а также объективные показатели когнитивных и психомоторных функций, включая способность управлять автомобилем, при приеме биластина были сопоставимы с плацебо (S.T. Holgate et al., 2003; P. Kuna et al., 2009; C. Bachert et al., 2009; J. Sastre et al., 2012; T. Zuberbier et al., 2010; I. Jauregui et al., 2016). А проведенное M. Farre и соавт. (2014) двойное слепое перекрестное исследование с использованием ПЭТ убедительно показало отсутствие разницы по H<sub>1</sub>RO между группами биластина 20 мг и плацебо. Более того, в сравнении с опубликованными данными по другим АГП 1 и 2 поколений биластин (Никсар) в дозе 20 мг демонстрирует наименьшую способность связываться с церебральными H<sub>1</sub>-гистаминовыми рецепторами (рис. 4).

Интересное исследование по изучению влияния биластина на психомоторные функции было опубликовано в этом году P.J. Valk и соавт. Они оценили воздействие биластина 20 мг на когнитивную деятельность пилотов в течение 6 часов в кабине самолета на высоте

8000 футов над землей. Они показали, что биластин не вызывает сонливости или каких-либо других нарушений в работе пилотов во время полета, поэтому может обеспечить безопасную терапевтическую альтернативу для лиц, чья работа требует особой концентрации внимания и серьезной ответственности.

Еще одним предметом озабоченности в отношении АГП и одним из трех ключевых критериев CONGA является кардиобезопасность. Это неудивительно, поскольку несколько АГП (терфенадин, астемизол, высокие дозы дифенгидрамина) показали наличие аритмогенного действия, которое в некоторых случаях даже оказывалось фатальным. К счастью, удлинение интервала QTc оказалось не классовым эффектом АГП, а индивидуальной особенностью терфенадина и астемизола, которые были по этой причине отозваны с рынка. Тем не менее к другим АГП теперь выдвигается требование о подтверждении кардиоваскулярной безопасности.

Что же касается биластина, то в специально спланированном исследовании, в котором оценивали влияние биластина на интервал QT/QTc, он не оказывал клинически значимого влияния на желудочковую реполяризацию как в терапевтической (20 мг), так и в значительно более высокой дозе (100 мг). В то же время референтный препарат моксифлоксацин 400 мг вызывал существенное увеличение интервала QTc.

В предыдущем докладе было отмечено, что биластин не метаболизируется в печени и поэтому практически не имеет лекарственных взаимодействий с другими препаратами. В дополнение к этому И.В. Гогунская отметила, что в контролируемых исследованиях биластин не потенцировал действие лоразепам и алкоголя, в то время как другие АГП (цетиризин 10 мг и гидроксизин 25 мг) существенно усиливали психомоторные нарушения, вызванные алкоголем (C. Garcia-Gea et al., 2006).

Уже было сказано о том, что эксперты признали биластин соответствующим критериям ARIA, однако интересно, в какой степени он отвечает этим требованиям по сравнению с другими АГП. Ответ на этот вопрос дают X.Y. Wang и соавт. (2016), которые сравнили несколько АГП между собой, начисляя им по 0,5 балла за каждое соответствие критериям ARIA. В результате биластин получил 10 баллов, фексофенадин – 9,5 баллов, дезлоратадин, эбастин, левосетиризин и лоратадин – по 6,5 баллов, цетиризин – 6 баллов.

\*\*\*

Подводя итоги выступлений ведущих отечественных специалистов, мы можем сделать вывод о том, что новый неседативный антигистаминный препарат биластин (Никсар) отвечает требованиям ARIA и CONGA, выдвигаемым к современным АГП, и может помочь лучше управлять интермиттирующим и круглогодичным АР.

Преимуществами биластина (Никсара) являются:

- высокая селективность в отношении H<sub>1</sub>-рецепторов;
- высокая эффективность, доказанная в ряде клинических исследований;
- быстрое начало действия (в течение 1 часа);
- длительный эффект (более 24 часов);
- отсутствие седативного действия, негативного влияния на когнитивные функции и способность к вождению транспорта;
- отсутствие потенцирующего действия в отношении алкоголя и лоразепам;
- отличный профиль безопасности (частота побочных эффектов сопоставима с плацебо);
- отсутствие кардиотоксичности;
- возможность применения у пожилых лиц и пациентов с сопутствующей патологией печени, почек и сердечно-сосудистой системы;
- почечная экскреция и отсутствие взаимодействия с другими препаратами на уровне печени;
- прием 1 раз в день, что удобно для пациентов.

Подготовила Наталья Мищенко





# НИКСАР®

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



## Біластин покращує якість життя<sup>1,2</sup>

\* Інструкція для медичного застосування препарату НИКСАР® від 9.09.2014.

\*\* Таблетку слід застосовувати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі або фруктового соку.\*

1. Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21 (3): 16-23. 2. Bachert C et al. Allergy 2010;65(S93):1-13.

**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 функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. **Виробники.** ФАЕС ФАРМА, С.А., Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. С/Максімо Агуїрре, 14, 48940 Лехона (Біскайя), Іспанія. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

**Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НИКСАР® від 9.09.2014 № 636 Р.П. № UA/13866/01/01 UA\_NIX-013-2015\_V1\_Visual. Затверджено до друку 18.12.2015.**

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**