



Биластин: новый взгляд на антигистаминную терапию

Биластин – новый H_1 -антигистаминный препарат II поколения, одобренный для симптоматического лечения аллергического ринита (АР) и хронической крапивницы у пациентов в возрасте 12 лет и старше. АР и крапивница являются очень распространенными клиническими состояниями и одними из наиболее частых причин обращения к врачу общей практики или аллергологу. В странах Европы 18% населения страдают АР; в США это заболевание отмечается у 10-30% взрослых и приблизительно у 40% детей. Острая крапивница на протяжении жизни встречается у 20% людей, хроническая – у 1,8%. Несмотря на то что эти два клинических состояния имеют различные характеристики, они оба оказывают значительное негативное влияние на качество жизни и трудоспособность. Пациенты с АР и крапивницей хорошо отвечают на лечение антигистаминными препаратами (АГП), и современные руководства рекомендуют неседативные АГП II поколения в качестве первой линии терапии обоих заболеваний.

Роль гистамина в аллергическом воспалении является доказанной. Гистамин реализует свои биологические эффекты путем воздействия на 4 типа рецепторов, однако при аллергических заболеваниях наибольшее значение имеют H_1 -рецепторы. H_1 -гистаминоблокаторы могут контролировать аллергическое воспаление, непосредственно изменяя действие гистамина на H_1 -рецепторы. В зависимости от способности проникать через гематоэнцефалический барьер АГП разделяют на 2 группы: АГП I поколения, связывающиеся с H_1 -рецепторами нейронов центральной нервной системы, вызывающие седацию и нарушающие ментальный статус, и АГП II поколения (к которым относится и биластин), практически не проникающие через гематоэнцефалический барьер и обладающие менее выраженными седативными эффектами. Благодаря большой продолжительности действия, высокой эффективности, низкому седативному потенциалу и практическому отсутствию влияния на повседневное функционирование АГП II поколения, в частности биластин, являются мощным терапевтическим инструментом в арсенале аллергологов.

В настоящем обзоре рассмотрены клинические характеристики биластина и доказательства его эффективности в лечении АР и крапивницы.

Фармакодинамические и фармакокинетические свойства

С молекулярной точки зрения биластин представляет собой 2-[4-(2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)фенил]-2-метилпропионовую кислоту. Препарат относится к классу пиперидина и не является производным ни одного существующего АГП. Биластин обладает мощной и специфической H_1 -антигистаминной активностью.

Как и другие современные АГП, биластин является обратным агонистом H_1 -рецепторов. В доклинических исследованиях *in vitro* было установлено, что биластин обладает высокой специфичностью к H_1 -рецепторам при практически отсутствующей аффинности к 30 другим рецепторам (в т. ч. к рецепторам серотонина, брадикинина, лейкотриена D4, брадикинина, M_3 -мускариновым рецепторам, α_1 - и β_2 -адренорецепторам, H_2 - и H_3 -гистаминовым рецепторам). Аффинность к H_1 -рецепторам у биластина в 3 и 6 раз выше по сравнению с соответствующим показателем цетиризина и фексофенадина. Результаты

доклинических исследований *in vivo* подтвердили данные, полученные в экспериментах *in vitro*; в частности, у крыс биластин уменьшал гистамин-стимулированное сокращение гладких мышц, бронхоспазм, проницаемость эндотелия и микроваскулярную экстравазацию, продемонстрировав таким образом антиаллергические свойства, по своей силе аналогичные цетиризину и превосходящие фексофенадин.

Данные *in vitro* показали, что биластин также проявляет противовоспалительную активность путем ингибирования высвобождения гистамина, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли тучными клетками и гранулоцитами человека.

После перорального приема биластин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1 ч. Средняя биодоступность препарата составляет около 60%. Максимальная концентрация в плазме (220 нг/мл) наблюдается 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 с калом (67%) и мочой (33%). Биластин не является субстратом для Р-гликопротеина, что ограничивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер, и не имеет клинически значимых лекарственных взаимодействий. Как уже указывалось ранее, средний период полувыведения, рассчитанный у здоровых добровольцев, составляет 14,5 ч, общий плазменный клиренс – 18,1 л/ч. Биластин не является субстратом для изоферментов семейства CYP (P450).

Эффективность биластина: Ингибирование волдырей и воспалительной гиперемии

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании I фазы сравнивали антигистаминные эффекты биластина, цетиризина и плацебо в отношении гистамининдуцированных волдырей и воспалительной гиперемии на протяжении 24 ч у здоровых добровольцев (Church, 2011). Участников рандомизировали для получения однократной пероральной дозы биластина 20 или 50 мг, цетиризина 10 мг либо плацебо перед прик-тестом с гистамином (100 мг/мл); ответ оценивали через 1,5, 4, 8, 12 и 24 ч. Авторы не выявили статистически значимых различий между биластином 20 мг и цетиризином 10 мг, однако биластин отличался более быстрым началом действия: ингибирование волдырей и воспалительной гиперемии через 1,5 ч составило 89 ± 3 vs $44 \pm 14\%$ ($p=0,011$) и 85 ± 4 vs $45 \pm 14\%$ ($p=0,016$) соответственно. Через 1,5 ч после прик-теста оба гистамининдуцированных ответа (волдыри и воспалительная гиперемия) подавлялись на 70% у 11 из 12 участников, получавших биластин, и у 3 из 11 пациентов, принимавших цетиризин ($p=0,003$). В последующие временные точки существенные различия между препаратами отсутствовали.

Эффективность биластина при АР

Эффективность биластина доказана как при сезонном, так и при круглогодичном АР. Vienna Challenge Chamber – стандартизированный метод контролируемого воздействия на пациентов определенных аллергенов, позволяющий сравнивать различные АГП. Этот метод использовался

в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании II фазы, целью которого было сравнить эффективность биластина, цетиризина и фексофенадина в уменьшении симптомов (Horak et al., 2010). В исследовании приняли участие взрослые пациенты с подтвержденной аллергией на пыльцу сорных трав; больных включали в исследование вне сезона цветения, когда симптомы аллергии отсутствовали. Общая оценка назальных симптомов (TNSS) использовалась для сравнения эффектов биластина 20 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 120 мг и плацебо, назначаемых через 2 ч с момента начала воздействия аллергена. На протяжении первых 4 ч после приема все активные препараты были значительно эффективнее плацебо в снижении TNSS ($p<0,001$) без существенных различий между тремя АГП. Кроме того, биластин 20 мг, цетиризин 10 мг и фексофенадин 120 мг обеспечивали сопоставимую эффективность в уменьшении глазных симптомов через 1 ч после приема. Эффективность биластина сохранялась и через 26 ч после назначения, что подтверждает его пролонгированное действие.

Эффективность биластина у пациентов с сезонным АР также оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях со схожим дизайном, в которых оценивались параметры эффективности и безопасности (в одном исследовании – и влияние на качество жизни) биластина 20 мг по сравнению с дезлоратадином 5 мг, цетиризином 10 мг и плацебо на протяжении 2 нед (Bachert et al., 2009; Kuna et al., 2009). Результаты этих исследований представлены в таблице 1. В целом в них было включено 1404 пациента в возрасте от 12 до 70 лет с верифицированным сезонным АР, вызванным пыльцой сорных трав. В обоих исследованиях общий счет симптомов (TSS; первичная конечная точка) в группе биластина снижался значительно больше, чем в группе плацебо, и в такой же степени, как и при использовании АГП сравнения (табл. 1). Биластин улучшал качество жизни, оцениваемое с помощью опросника RQLQ, так же эффективно, как и дезлоратадин. По сравнению с плацебо биластин 20 мг достоверно улучшил общую оценку RQLQ, а также оценку

Таблица 1. Двойные слепые исследования биластина при сезонном АР

Исследование	Количество пациентов, n	Продолжительность	Лечение	Эффективность	Безопасность vs активного препарата сравнения
P. Kuna et al., 2009	683	14 дней	Биластин 20 мг Цетиризин 10 мг Плацебо	Средний показатель TSS-AUC ₀₋₁₄ снизился в группах биластина и плацебо одинаково и в значительно большей степени по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$). Биластин и цетиризин были сопоставимы между собой и значительно превосходили плацебо по всем вторичным конечным точкам	По сравнению с группой цетиризина в группе биластина значительно меньше количество пациентов испытывали сонливость ($p<0,001$) и патологическую усталость ($p=0,02$)
C. Bachert et al., 2009	721	14 дней	Биластин 20 мг Дезлоратадин 5 мг Плацебо	Средний показатель TSS-AUC ₀₋₁₄ в группе биластина снизился значительно больше по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$). Общая оценка RQLQ в группе биластина значительно снизилась (улучшилась) с исходных 1,6 до 1,2; в группе плацебо она не изменилась (1,3 → 1,3; $p<0,005$)	Профиль безопасности биластина и дезлоратадина был сопоставим с таковым плацебо

Примечание: TSS-AUC₀₋₁₄ – площадь под кривой (AUC), отражающая общий счет симптомов (TSS) с 0-го по 14-й день; RQLQ – опросник качества жизни при риноконъюнктивите.



большинства отдельных доменов этой шкалы.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Sastre и соавт. (2012) приняли участие 650 пациентов с симптомным персистирующим АР. Авторы не выявили существенных различий по показателям эффективности между активными препаратами и плацебо в общей популяции на протяжении 4 нед терапии, однако post hoc анализ показал, что биластин 20 мг достоверно превосходил плацебо, и продемонстрировал такую же эффективность, как и цетиризин 10 мг, у пациентов из Европы и Аргентины, в то время как у пациентов из Южной Африки разница осталась статистически незначимой. Отсутствие существенной разницы по сравнению с плацебо в общей популяции исследования может объясняться значительной неоднородностью выраженности симптомов у пациентов из разных стран, в особенности из Южной Африки.

Davila и соавт. (2011) и Barta и соавт. (2011) проанализировали влияние биластина на заложенность носа и глазные симптомы на основании данных 7 клинических исследований II и III фазы длительностью 2-4 нед. Среднее изменение заложенности носа по сравнению с исходным показателем составило -0,66 балла при лечении биластином и -0,57 балла при приеме плацебо ($p < 0,001$); активные препараты сравнения (цетиризин 10 мг и дезлоратадин) уменьшали этот симптом на 0,67 балла ($p < 0,001$ vs плацебо; по сравнению с биластином разница статистически незначима). В отношении глазных симптомов биластин достоверно превосходил плацебо и не отличался от активных препаратов сравнения.

Эффективность биластина при крапивнице

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность и безопасность биластина 20 мг и левоцетиризина 5 мг в лечении хронической идиопатической крапивницы у 525 взрослых пациентов (Zuberbiert et al., 2010). Оценка TSS прогрессивно снижалась во всех трех группах по сравнению с исходной на протяжении 28 дней терапии. Статистически значимые различия у пациентов, получавших биластин 20 мг или левоцетиризин 5 мг, по сравнению с большим группой плацебо становились статистически значимыми уже со 2-го дня лечения и сохранялись до завершения наблюдения. Среднее изменение суммарной оценки TSS за 28 дней терапии (первичная конечная точка) было значительно более выраженным в группах биластина 20 мг и левоцетиризина 5 мг по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) без существенных различий между группами активной терапии.

Холодовая крапивница — относительно редкая форма индуцированной уртикарии, характеризующаяся появлением зудящих волдырей и/или ангионевротического отека вследствие активации тучных клеток кожи и высвобождения провоспалительных медиаторов в ответ на воздействие холода. Для уменьшения симптомов многим пациентам требуются высокие дозы АГП, зачастую в 4 раза превышающие стандартные суточные.

Таблица 2. Неблагоприятные события у пациентов, получавших биластин 20 мг в клинических исследованиях

Исследование	Количество пациентов, n	Продолжительность лечения	Заболевание	Неблагоприятные события в группе биластина
P. Kuna et al., 2009	683	14 дней	Сезонный АР	Любые: 24,7% Головная боль: 10,6% Сонливость: 1,8% Патологическая усталость: 0,4% Одышка: 0,9%
C. Bachert et al., 2009	721	14 дней	Сезонный АР	Любые: 28,3% Головная боль: 12,0% Сонливость: 3,9% Патологическая усталость: 2,6%
J. Sastre et al., 2012	650	4 нед	Персистирующий АР	Любые: 23,4% Головная боль: 10,7% Сонливость: 13,7%
T. Zuberbiert et al., 2010	525	28 дней	Хроническая идиопатическая крапивница	Любые: 30,1% Головная боль: 12,1% Сонливость: 5,8% Патологическая усталость: 2,9%

Krause и соавт. (2013) оценивали влияние стандартной (20 мг) и более высоких доз (40 и 80 мг) биластина на симптомы холодовой крапивницы и высвобождение воспалительных медиаторов после провокационной холодовой пробы. В этом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании длительностью 12 нед пациенты с холодовой крапивницей, верифицированной провокационной пробой, получали плацебо либо биластин в дозах 20, 40 или 80 мг ежедневно в течение 7 нед. После 14-дневного периода вымывания пациентам, изначально получавшим биластин, назначали плацебо, и наоборот (перекрестный дизайн). Биластин продемонстрировал эффективность даже при использовании в стандартной дозе: у пациентов, получавших 20 мг препарата, порог критической температуры (ПКТ; наиболее высокая температура, вызывающая позитивный волдырный ответ) значительно отличался от соответствующего показателя при приеме плацебо: среднее значение ПКТ составило 6 °C в группе биластина и 18 °C в группе плацебо ($p < 0,001$). Пациентов, у которых симптомы полностью купировались, было значительно больше в группе биластина ($p < 0,044$). Повышение дозы продуцировало дополнительный терапевтический эффект: средний ПКТ при лечении биластином 80 мг был значительно ниже, чем при использовании препарата в дозе 20 ($p = 0,003$) или 40 мг ($p = 0,04$). Кроме того, биластин 80 мг значительно уменьшал высвобождение воспалительных медиаторов.

Безопасность биластина

Данные о безопасности биластина, полученные в 4 исследованиях III фазы длительностью 2-4 нед, представлены в таблице 2. В этих исследованиях биластин хорошо переносился, большинство неблагоприятных событий имели легкий или средневывраженный характер, тяжелых осложнений и случаев смерти не зарегистрировано. Кроме того, у пациентов, получавших биластин 20 мг, отсутствовали клинически значимые изменения лабораторных показателей, электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления. Наиболее частыми неблагоприятными событиями были головная боль, сонливость и патологическая усталость, при этом они отмечались реже, чем при лечении цетиризином 10 мг. Частота указанных неблагоприятных событий у пациентов с сезонным АР

была сопоставимой с таковой дезлоратадина.

АГП I поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с H_1 -рецепторами на постсинаптических нейронах в центральной нервной системе, вызывая седацию и нарушая ментальный статус. В свою очередь, АГП II поколения обычно не проникают через гематоэнцефалический барьер и имеют меньше побочных эффектов. В исследовании Farge и соавт. (2014), в котором у здоровых добровольцев с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) оценивалось связывание биластина 20 мг с H_1 -рецепторами, было подтверждено, что биластин обладает объективными и ПЭТ-критериями неседативного АГП. При этом функциональные способности добровольцев, получавших биластин, не нарушались или изменялись очень незначительно.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном 20 здоровых добровольцев на протяжении 7 дней получали биластин 20, 40 или 80 мг либо АГП I поколения гидроксизин 25 мг (Garcia-Gea et al., 2008). Биластин в дозах до 40 мг никак не влиял на психомоторные функции по сравнению с плацебо, даже с учетом того, что доза 40 мг вызывала у некоторых пациентов субъективные ощущения седации; объективные изменения наблюдались только при лечении препаратом в дозе 80 мг. В исследовании Copen и соавт. (2011) биластин не оказывал негативного влияния на способность к управлению автомобилем как после однократного приема, так и при более продолжительном лечении в дозах до 40 мг/сут. При назначении препарата в стандартной терапевтической дозе 20 мг одновременный прием биластина и алкоголя не вызывал дополнительного депрессивного эффекта на центральную нервную систему по сравнению с употреблением только алкоголя. Объективные изменения, индуцированные биластином 80 мг в сочетании с алкоголем 0,8 г/кг, по своей выраженности были аналогичны таковым при назначении гидроксизина 25 мг в сочетании с алкоголем (Garcia-Gea et al., 2014).

Кардиологическая безопасность биластина доказана при его использовании как в терапевтических, так и в более высоких дозах. Биластин, назначаемый в дозах 20 и 100 мг, не оказывал клинически значимого влияния на интервал QTc. Одновременный прием кетоконазола и биластина 20 мг вызывал клинически значимое

удлинение QTc, тем не менее этот эффект наиболее вероятно обусловлен действием кетоконазола на сердце (Tyl et al., 2012). На морфологию T-волны биластин в терапевтических и более высоких дозах (до 100 мг) также не влияет (Graff et al., 2012).

Выводы

Биластин на сегодняшний день представляет вершину эволюции АГП в отношении эффективности и безопасности. Эффективность препарата в лечении АР доказана в многочисленных крупных контролируемых клинических исследованиях. Bousquet и соавт. в 2012 г. выполнили обзор литературы и продемонстрировали, что биластин при назначении в дозе 20 мг 1 р/сут не только уменьшает все назальные и глазные симптомы АР, но и значительно улучшает качество жизни пациентов, что очень важно в терапии аллергических заболеваний. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу о том, что биластин соответствует всем критериям EAACI/ARIA, предъявляемым к препаратам для лечения АР. В аналогичном обзоре исследований по эффективности биластина при идиопатических или индуцированных уртикарных синдромах Jauregui и соавт. сделали заключение, что биластин 20 мг при однократном приеме в сутки является высокоэффективным в уменьшении симптомов и улучшении качества жизни пациентов с хронической крапивницей. По профилю безопасности и переносимости биластин не отличался от плацебо во всех клинических исследованиях I, II и III фазы. В отличие от большинства АГП биластин не повышает депрессивное влияние лоразепама на центральную нервную систему и в противоположность другим АГП II поколения, таким как цетиризин, не усиливает депрессивные эффекты алкоголя. Баланс эффективности и безопасности биластина является важным преимуществом при использовании препарата в случаях, когда для контроля симптомов стандартной дозы недостаточно. В особенности это относится к пациентам с крапивницей, которым зачастую требуются дозы, в 4 раза превышающие стандартную, и на первый план при выборе конкретного АГП выходит безопасность.

Список литературы находится в редакции.

Ridolo E., Montagni M., Bonzano L. et al. Clin Mol Allergy. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. 2015 Apr 15; 13 (1): 1.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

